

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024年3月28日 第32卷 第3期 (Volume 32 Number 3)



3 / 2024

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 171 人工智能辅助消化内镜诊断的进展
赵思琦, 刘文天
- 182 胃类器官: 迟来者的崛起
杨佳晨, 张宇航, 胡兵
- 192 色氨酸代谢与肝纤维化
吴辉星, 龙昌锐, 张振华, 陈宇莲, 王炎玉, 乡世健, 周本杰
- 199 胰腺分裂症的内镜微创治疗研究进展
王艳红
- 203 吸烟与胰腺损伤研究进展
魏雪, 郝建宇
- 208 炎症性肠病患者医院-家庭过渡期的护理研究进展
杨玲莉, 朱秀琴, 蔡小莉

文献综述

- 216 根除幽门螺杆菌对患者胃肠道微生态影响的研究现状及进展
胡国和, 裴静波
- 221 生物制剂与炎症性肠病恶性肿瘤发生风险关系的研究进展
毛雨晴, 孙少鹏, 吕宾, 范一宏

临床实践

- 228 基于Nrf2/HO-1信号通路探究胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡临床研究
苗燕燕, 孙康
- 236 舒芬太尼与芬太尼靶控输注对结直肠癌根治术患者麻醉苏醒质量、肺内氧合及氧化抗氧化系统影响的对比研究
陈青林, 葛伟炳, 吴刚, 陆叶兰

消 息

- 202 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
215 《世界华人消化杂志》修回稿须知
220 《世界华人消化杂志》正文要求
227 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
235 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委肖文华, 主任医师, 教授, 博士生导师, 肿瘤知名专家, 科研专长为消化系统肿瘤发病机制和早期诊断的研究. 解放军总医院第四医学中心肿瘤内科. 获得国自然4项、北京自然1项、北京首发基金2项; 带教硕、博士生20余名; 发表SCI文章20余篇, 获得国家发明专利10项, 军队科技进步奖2项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2024-03-28

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

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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



EDITORIAL

- 171 Progress in artificial intelligence assisted digestive endoscopy diagnosis of digestive system diseases
Zhao SQ, Liu WT
- 182 Gastric organoids: Rise of a latecomer
Yang JC, Zhang YH, Hu B
- 192 Tryptophan metabolism and liver fibrosis
Wu HX, Long CR, Zhang ZH, Chen YL, Wang YY, Xiang SJ, Zhou BJ
- 199 Advances in minimally invasive endoscopic treatment of pancreatic divisum
Wang YH
- 203 Progress in understanding of relationship between smoking and pancreatic injury
Wei X, Hao JY
- 208 Progress in hospital-home transitional care for patients with inflammatory bowel disease
Yang LL, Zhu XQ, Cai XL

REVIEW

- 216 Progress in understanding of impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastrointestinal microecology
Hu GH, Pei JB
- 221 Progress in understanding of relationship between use of biological agents and risk of malignant tumors in patients with inflammatory bowel disease
Mao YQ, Sun SP, Lv B, Fan YH

CLINICAL PRACTICE

- 228 Weifuchun capsules exhibit therapeutic effects in adjuvant treatment of severe pneumonia complicated with gastric stress ulcer by up-regulating the nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway
Miao YY, Sun K
- 236 Comparison of effects of sufentanil and fentanyl target-controlled infusion on quality of awakening from anesthesia, intrapulmonary oxygenation, and oxidative-antioxidant system in patients undergoing radical surgery for colorectal cancer
Chen QL, Ge WB, Wu G, Lu YL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 32 Number 3 March 28, 2024

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Hua Xiao, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Senior Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, No. 51 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100048, China. w_hxiao@hotmail.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: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 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

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 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.

人工智能辅助消化内镜诊断的进展

赵思琦, 刘文天

赵思琦, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

赵思琦, 研究生, 主要从事人工智能、消化内镜的研究.

基金项目: 天津医科大学总医院临床项目, No. 22ZYLCGG09.

作者贡献分布: 赵思琦与刘文天对此文所作贡献两均等; 此课题由赵思琦及刘文天设计; 本论文写作由赵思琦及刘文天完成.

通讯作者: 刘文天, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山路154号, 天津医科大学总医院消化内科. tlui01@tmu.edu.cn

收稿日期: 2023-12-17

修回日期: 2024-01-23

接受日期: 2024-02-06

在线出版日期: 2024-03-28

Progress in artificial intelligence assisted digestive endoscopy diagnosis of digestive system diseases

Si-Qi Zhao, Wen-Tian Liu

Si-Qi Zhao, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: Clinical Project of Tianjin Medical University General Hospital, No. 22ZYLCGG09.

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. tlui01@tmu.edu.cn

Received: 2023-12-17

Revised: 2024-01-23

Accepted: 2024-02-06

Published online: 2024-03-28

Abstract

The incidence rate of digestive system diseases, especially digestive tract tumors, still at a high level. Endoscopic examination is an important method for diagnosing and treating gastrointestinal diseases, especially in discovering early

cancer. However, the endoscopic detection rate of early gastrointestinal cancer is relatively low, and improving the endoscopic diagnosis rate of early cancer is of great significance for improving patient prognosis. With the development of computer technology and the arrival of the big data era, the use of artificial intelligence assisted endoscopy for disease diagnosis has flourished. This article systematically elaborates on the role of artificial intelligence systems in improving the accuracy and reliability of gastroscopy, colonoscopy, capsule endoscopy, and endoscopic ultrasound in diagnosing precancerous lesions and early tumors of the digestive tract, as well as some other digestive system diseases, with an aim of providing a basis for further artificial intelligence research work.

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

Key Words: Artificial intelligence; Deep learning; Neural networks; Digestive endoscopy; Endoscopic ultrasound; Capsule endoscopy

Citation: Zhao SQ, Liu WT. Progress in artificial intelligence assisted digestive endoscopy diagnosis of digestive system diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 171-181

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/171.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.171>

摘要

消化系统疾病, 特别是消化道肿瘤的发病率居高不下. 内镜检查是诊断和治疗消化道疾病的重要方法, 尤其是在早期癌变的筛查中具有重要作用. 然而, 消化道早期癌变的内镜下检出率仍较低, 提高早期癌变的内镜诊断率对改善患者预后具有重要意义. 随着计算机技术的发展和大数据时代的到来, 人工智能辅助内镜对疾病诊断的技术得到了蓬勃发展. 本文系统阐述了人工智能系统在提高胃镜、肠镜、胶囊内镜以及超声内镜诊断消化道癌前病变及早期肿瘤和一些其他消化系统疾病诊断准确性、可靠性等方面的作用, 为开展人工智能研究工作提供依据.

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

关键词: 人工智能; 深度学习; 神经网络; 消化内镜; 超声内镜; 胶囊内镜

核心提要: 人工智能在图像识别、图像分割、图像理解等领域表现优异, 可以在不同类型的消化道内窥镜下帮助医师高效、高准确率地识别各种消化道疾病, 已经成为医学成像的有前途的工具。

文献来源: 赵思琦, 刘文天. 人工智能辅助消化内镜诊断的进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 171-181

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/171.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.171>

0 引言

消化道疾病的发病率一直居于世界前列, 2015年我国肿瘤登记资料显示, 食管癌、胃癌、肝癌和结直肠癌在恶性肿瘤中构成比为35.82%, 且多数患者发现时已为中晚期, 预后较差, 故发现早期癌变一直是消化内镜领域的研究热点。消化内镜在消化系统疾病的诊疗过程中发挥着不可替代的作用, 随着内镜技术的发展, 电子色素内镜如窄带成像(narrow-band imaging, NBI), 蓝激光内镜(blue laser imaging, BLI)及放大内镜(magnifying endoscopy, ME)、共聚焦激光显微内镜等技术应用于临床, 超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)也日趋成熟, 使医生可以直观地检查消化道黏膜病变及黏膜下病变。然而, 由于我国电子内镜医疗资源分布不均, 内镜医师临床经验以及诊疗水平参差不齐, 对早期癌变黏膜的识别度低, 导致我国食管癌、胃癌等疾病的早期内镜下检出率较低。如今计算机技术迅猛发展, 在各种机器学习(machine learning, ML)之上衍生出更高级的基于深度学习(deep learning, DL)的AI技术, 如卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)。CNN在图像识别、图像分割、图像理解等领域表现优异, 已经成为医学成像的一个有前途的工具。AI影像系统包括: 计算机辅助检测系统(computer assisted detection, CADe)和计算机辅助诊断系统(computer assisted diagnosis, CADx), 目前该系统仍在不断开发、测试和改进中, 有望未来在临床得到广泛的推广。

1 人工智能辅助胃镜检查的应用进展

胃镜检查是直观检查上消化道病变的最常用手段。人工智能辅助胃镜检查的研究热点包括检测致癌独立危险因素幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染^[1]、识别Barrett's食管(Barrett's esophagus, BE)和慢性萎缩性

胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG), 以及对食管癌、胃癌的早期诊断和分期分级, 评估预后等。国内外已有多位学者将CAD系统应用于食管疾病诊断的探索, 包括食管癌的识别及分级、BE和非异型增生BE(non-dysplastic Barrett's esophagus, NDBE)的辨别等。

1.1 人工智能辅助诊断BE BE是已知的食管腺癌(esophagus adenocarcinoma, EAC)的癌前病变。BE患者应定期接受内镜监测, 以便在早期发现EAC, 进行内镜下干预, 改善预后。当内镜下可疑BE但目标活检和随机活检均未显示异常增生时, 可称为NDBE^[2], NDBE可发展为高级别瘤变(high-grade neoplasia, HGD)或EAC, 但可能性较BE低。

Jisu等^[3]构建了一个CNN分类器来区分BE和食管癌, 其分类准确率为80.77%。而后de Groof等^[4]首次开发了一种基于白光内镜(white light endoscopy, WLE)的CAD系统, 用于实时内镜下辨别BE和NDBE, 并且在Jisu的基础上扩大了训练数据集和验证数据集。该研究前瞻性地收集40例BE和20例NDBE患者的WLE静态图像用于验证。经验证, 该CAD系统在WLE图像上检测和定位BE准确率为92%, 灵敏度为95%, 特异度为85%。然而当病变的最大部分包含反光时, 该系统将难以识别病变。

继Jisu和de Groof之后, Struyvenberg等^[5]利用DL技术选择用双中心来源的494364张普通内镜图像和1430张含病变的WLE及NBI缩放图像(802张BE和628张NDBE)分层多次训练CADx系统, 在进一步扩大验证数据集静态图片数量的同时加入NBI变焦视频。经验证, 该系统基于NBI变焦图像检测BE的准确性、灵敏度和特异性分别为84%、88%和78%; 基于视频的准确性、灵敏度和特异性分别为83%、85%和83%。基于视频的CADx系统的准确性、灵敏度差别不大, 值得注意的是其识别BE的特异性增加了, 这可能会减少内窥镜医师假阳性预测的数量, 从而减少不必要的活组织检查。该研究验证数据集包含的视频样本量相对较小, 故该系统对视频的识别可能不够稳定。

1.2 人工智能辅助诊断食管癌 食管癌是全球第八大最常见的癌症^[6], 2020年中国食管癌新发病例和死亡病例别占全球的53.70%和55.35%^[7]。早期食管癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)预后良好, 5年生存率可达80%, 晚期预后极差, 5年生存率不足20%。故内镜下早期识别、早期治疗食管癌对患者预后极其重要。

癌症侵袭深度是影响浅层癌患者治疗选择的一个关键因素, 然而内镜下观察对侵袭深度的判断具有主观因素。Nakagawa等^[8]用非放大内镜和放大内镜(二者均包含WLE、NBI和色素内镜图像)图片训练人工智能系统, 用于评估浅层ESCC。该系统鉴别病理性粘膜及粘膜

下微浸润性(SM1)癌与粘膜下深浸润性(SM2/3)癌的敏感性为90.1%, 特异性为95.8%, 阳性预测值为99.2%, 阴性预测值为63.9%, 准确率为91.0%, 其对肿瘤侵袭深度的判断与有经验的内窥镜医生相当。

Guo等^[9]用NBI图像通过深度学习训练的实时CAD系统识别食管癌的灵敏度为98.04%, 特异性为95.03%, 但未开发对食管肿瘤进行分级的功能。随后Wang等^[10]通过CNN构建了一个通过单次多盒检测器(single-shot multibox detector, SSD)进行深度学习的人工智能系统, 可在识别食管肿瘤的基础上进行组织学分级, 包括低级别鳞状异常增生、高级别鳞状异常增生和鳞状细胞癌(squamous cell carcinomas, SCC)。498张WLE和438张NBI图像被纳入训练图像数据集。SSD对食管SCC具有良好的敏感性, 综合SSD、WLE和NBI对食管癌的敏感性分别为98.9%、97.5%和100%。该系统在检测食道肿瘤方面的灵敏度、特异性和诊断准确性分别为96.2%、70.4%和90.9%, 且在区分食道肿瘤的组织学等级方面的准确率为92%, 且分析NBI(95%)时显示出比WLE(89%)图像更好的准确性。虽然NBI通过放大肿瘤的特征增加了敏感性, 但NBI也可能因过度诊断而降低特异性。食管肿瘤的不同组织学分级通常是通过放大内镜来进行的, 该研究证实该系统在不需要放大内镜和经验丰富的内镜医师的情况下在准确诊断浅表食管肿瘤方面具有很大的潜力。

1.3 人工智能辅助诊断胃非肿瘤性病变 *H. pylori*感染了世界上超过一半的人口。多种研究表明*H. pylori*感染与胃癌密切相关, 因此, *H. pylori*已被国际癌症研究机构确认为I类致癌物。中国作为*H. pylori*感染大国, 及时发现并防止其持续感染造成组织损伤尤为重要。内镜检查并非检测*H. pylori*感染的常用方法, 但可作为一种新的方法对*H. pylori*感染进行多角度评价。

Itoh等^[11]首先开发了CNN模型检测*H. pylori*感染, 其灵敏度和特异性分别为86.7%和86.7%, AUC为0.956。该研究说明CNN辅助诊断*H. pylori*感染似乎是可行的, 有望促进和改善健康检查中的诊断, 但由于其样本量小, 稳定性仍待验证。Zheng等^[12]用1959名患者胃不同部位的WLE图像训练CNN模型来评估*H. pylori*感染。单个胃部图像的AUC为0.93, 敏感性、特异性和准确性分别为81.4%、90.1%和84.5%, 其中胃体的AUC(0.94)最高。每个病人的多个胃部图像的曲线下面积为0.97, 灵敏度、特异性和准确性分别为91.6%、98.6%和93.8%, 高于单个胃部图像的相应指标, 且灵敏度和特异性不输于其他直接*H. pylori*检测方法^[13-15]。有研究发现WLE下基于CNN的*H. pylori*感染计算机辅助决策支持系统(CADSS-HP)诊断*H. pylori*感染的灵敏度与优于组织病理学^[16]。

有研究表明CNN的表现似乎与医生相当^[17]。Shen等^[16]前瞻性地验证了CADSS-HP的诊断效能。发现CADSS-HP的灵敏度和准确性(91.5%, 89.9%)均优于内窥镜医生(78.3%, 83.8%)。Seo等^[18]开发的用于诊断*H. pylori*感染的CNN模型也在多中心多种族的验证数据集中表现出良好的整体性能。

胃癌前疾病(gastric precancerous disease, GPD)可能会恶化为早期胃癌, 胃黏膜萎缩是GPD的一种, 是胃癌进展的关键阶段, CAG的早期诊断对预防胃癌的发生发展具有重要意义, 然而内镜下CAG漏诊率高, 内窥镜诊断CAG的敏感性为42%^[19], 且活组织检查既昂贵又耗时。近年来, 彩色内镜联合放大内镜和激光共聚焦显微镜已成为慢性胃炎诊断和鉴别诊断的重要工具。

Zhang等^[20]训练的卷积神经网络-慢性萎缩性胃炎模型(CNN-CAG)能很好区分CAG与其他胃黏膜炎症, 如胃粘膜慢性炎症、慢性非萎缩性胃炎和胃粘膜活动性炎症, 其诊断萎缩性胃炎的准确率、敏感性和特异性分别为0.942、0.945和0.940, 均高于专家的诊断结果, 且可以对其萎缩程度准且分类, 萎缩程度越严重, 诊断准确率越高, 轻、中、重分别为0.93、0.95、0.99。但CNN-CAG数据集为单中心, 没有纳入动态视频, 有研究表明^[5,21,22]视频可以增加诊断的效能。Zhang等^[23]使用迭代强化学习训练的胃癌疾病网络(GPD-Net)模型实现了3类GPD的分类, 即息肉、侵蚀和溃烂, 准确率为88.90%, 有望临床上及时识别GPD。

1.4 人工智能辅助诊断胃癌 胃癌是全球第五大常见癌症, 也是癌症相关死亡的第四大原因^[24]。近一半的胃癌患者初诊即为晚期, 晚期胃癌患者在手术治疗后5年生存率不足30%, 而早期胃癌患者在及时治疗5年后生存率可达90%以上^[25,26]。因此人工智能辅助胃癌检出、胃癌侵袭深度的识别、病理诊断, 具有广阔的发展空间。

Li等^[27]开发的基于NBI的CNN系统在早期胃癌维也纳分型诊断中, 其敏感性明显高于专家, 特异性和准确性方面没有发现明显的差异^[28], 且CNN的诊断灵敏度、特异性和准确性都明显高于非专家^[29]。Ikenoyama等^[30]研发的CNN系统灵敏度明显高于内窥镜医师, 特异性明显低于内窥镜医师。次年, Teramoto等^[31]基于WLE利用DenseNet-121分类改进的CNN模型检测胃癌单张图像的灵敏度为97%, 特异性为99.4%, 分类错误率小于0.02。在早期胃癌的病例中, 具有广泛侵犯区域的图像被归类为晚期胃癌。在健康病例中, 内镜检查显示胃粘膜粘附的气泡和充血区被误诊为晚期胃癌。有研究表明^[21]使用包含大量非癌症图像以及视频似乎可以减少假阳性和假阴性。但该CNN模型在基于病例的评估中, 其检测灵敏度和特异性均达到100%。此外, Su等^[29]还研究了不同深

度学习方法构建的CNN模型的侧重点,发现Faster RCNN和Mask RCNN更强调阳性检测,Cascade RCNN更强调阴性检测^[29]。

另外,胡珊博士团队研发的实时计算机内镜辅助系统(内镜精灵, ENDOANGEL)在一个大型多中心前瞻性随机对照研究中识别胃癌的准确率为84.7%,敏感性为100%,特异性为84.3%^[32],该研究有力说明了人工智能对于内镜下识别胃癌有较高的性能和稳定性。

1.5 人工智能辅助在胃镜领域的其他应用 有研究表明^[33]特发性胃十二指肠溃疡出血病史且幽门螺旋体阴性的患者,重复出现消化道并发症的风险增加。Wong等^[34]建立了一个模型(IPU-ML)来预测复发性溃疡出血。IPU-ML在1年内识别出复发性溃疡出血的总体准确率为84.3%。

2 人工智能在肠镜领域的应用进展

结肠镜(Colonoscopy)是直观检查结直肠病变的最常用手段,人工智能在肠镜领域的研究热点为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的诊断和预后评估,识别结直肠息肉、对息肉进行组织学分级,以及对结直肠癌的诊断和分期分级,预测转移和预后等。

2.1 人工智能诊断结直肠腺瘤性息肉 结直肠息肉分为瘤变息肉(低级别瘤变腺瘤、高级别瘤变腺瘤、粘膜内瘤、浸润性瘤)和非瘤变息肉(增生性息肉和无瘤变的无梗锯齿状息肉),结直肠腺瘤性息肉是大肠癌前病变,包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤和绒毛管状腺瘤^[35]。

结直肠腺瘤在结肠镜检查的漏诊率高达26%,多个大规模多中心RCT研究表明人工智能可以大大降低结直肠肿瘤的漏检率^[36-38]。Luo等^[39]开发的人工智能息肉检测辅助系统不仅明显增加了传统结肠镜下的息肉检出率(polyp detection rate, PDR)(34.0% vs 38.7%),而且对小于6 mm的息肉的PDR由69%提高到91%,但无法对息肉进行分类。

在人工智能对息肉组织学识别方面,也有诸多国内外学者做了努力。García-Rodríguez等^[40]开发并前瞻性验证了在WLE下ATENEA系统和内镜医生评判结直肠息肉组织学分类的总体准确率分别为83.3%和80%,其中ATENEA正确预测了91.3%的腺瘤和57.1%的非腺瘤,内镜医生正确评判了75.4%的腺瘤和95.2%的非腺瘤。虽然该系统对非腺瘤性病变的表现不尽人意,但ATENEA系统显示出与内窥镜医生类似的全局准确性。Sánchez-Montes等^[41]开发并验证了基于WLE的CADx对结直肠息肉分类的性能。该系统分类腺瘤性和非腺瘤性息肉的总体灵敏度为95.0%,准确性为91.1%,特异性为87.9%,对于小息肉亚组,该系统分类准确性为87%,与内镜医师诊断性能相当,强于ATENEA系统。虽然该系统对设备要求

低,但无法对息肉进行再细化分类。Choi等^[42]开发了基于WLE的CNN-CAD系统,旨在对息肉的组织学细化分类,Choi等进行的一项多中心研究表明该系统识别正常、低级别瘤变、高级别瘤变和腺癌息肉的灵敏度为77.25%,特异性为92.42%,阳性预测值为77.16%,阴性预测值为92.58%,表现出与内镜专家相似的性能,并优于低年资医师。朱兴旺^[43]建立了智能诊断模型在Pit Pattern分型III和IV型,该预测模型中准确率分别为91.77%和98.26%,特异度为92.70%和99.10%;NICE2型的准确率和特异度为90.04%和84.88%;JNET分型2A型的准确率和特异度为82.41%和77.71%;2B型的准确率和特异度为90.75%和81.42%,使息肉的分类更加细化。

2.2 人工智能诊断结直肠癌 结直肠癌是全球第三大常见癌症^[24],也是全球第癌症二大死亡原因。早期发现癌性病变更可改善结直肠癌患者的预后。

Yamada等^[44]开发了一个人工智能系统,在结肠镜检查中自动检测结直肠癌的早期迹象,系统显示的敏感性和特异性分别为97.3%和99.0%,验证集的曲线下面积为0.975。此外,该系统对非息肉亚组敏感性为93.7%,低于息肉亚组(98.0%)。

高光谱成像(hyperspectral imaging, HSI)是一种无对比度和无接触的成像技术,可提供空间分辨率的光谱分析,有可能在细胞水平上区分组织^[45-47]。Collins等^[48]使用15倍交叉验证的CNN辅助HSI对32例(6例T1-2, 26例T3-4)结直肠腺瘤进行验证。该模型的总体灵敏度为87%,特异性为90%,ROC-AUC为0.95。在T1-2组,敏感性和特异性分别为89%和90%,在T3-4组,敏感性和特异性分别为81%和93%。该研究说明这种方法可能会成为内窥镜下识别肿瘤的有用工具,可达到精确和无破坏性的光学活检,更进一步判断出无肿瘤的切除边缘。

2.3 人工智能诊断UC UC是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要累及直肠和结肠,多呈反复发作的慢性病程。表现为间断性腹泻、黏液脓血便、腹痛及里急后重等。内镜下可根据Mayo评分(MES)、UC内镜下严重程度评分系统(UCEIS)等评判UC的活动程度,通常将MES = 0,1定义为内镜下缓解,MES = 2,3定义为内镜下活动。组织学上可根据Geboes评分、Nancy评分、RHI指数等评判组织学活动程度,通常将Geboes评分≤3定义为组织学缓解,该评分>3定义为组织学活动。

Yao等^[49]利用多中心数据验证一个图像视频分析系统对UC镜下表现分级的性能。该系统在静止图像中具有出色的性能,灵敏度为0.902,特异性为0.870。在高分辨率视频中,该系统在78%的视频中正确预测了MES。在外部临床试验视频中,评审员在82.8%的视频中认可系统的MES。在69.5%的视频中,系统和评审员的评分一致。

临床试验视频的MES分级(通常是低分辨率)在83.7%的视频中正确区分了内镜下缓解和活动。Gutierrez Becker等^[50]提出的方法能够以高度的准确性和稳定性对内窥镜视频进行更精细的分级(Mayo诊所内窥镜分值 ≥ 1 的AUC = 0.84, Mayo诊所内窥镜分值 ≥ 2 的AUC = 0.85, Mayo诊所内窥镜分值 ≥ 3 的AUC = 0.85)。

有研究表明^[51]UC患者内镜和组织学疾病活动并不完全一致, 内镜下粘膜愈合是UC预后良好的重要治疗目标, 而实现组织学愈合比内镜下粘膜愈合有更大的益处, 故根据内镜下表现推断组织学炎症十分必要。据此, Maeda等^[52]开发并评估了一个基于520倍超放大内镜图像的CAD系统来预测所有结直肠节段的持续组织学炎症。该系统基于诊断的特异性和准确性分别为97%和91%, 而灵敏度略差, 为74%, 但这并没有减少活检标本的数量, 且无法预测长期预后。但不可否认, CAD具有支持即时治疗决策和预测长期结果的潜力。因此, 通过学习图像的进一步积累, 有望提高诊断性能, 最终减少不必要的活检。在此基础上, 日本的Takenaka等^[53]开发的深度神经网络(DNUC算法)以90.1%的准确率识别内窥镜UC缓解期的图像, 以92.9%的准确率识别UC组织学缓解期的图像。当DNUC在同一图像中产生内镜和组织学缓解时, 考虑粘膜愈合。与专家结果的比较, DNUC对评估粘膜愈合具有较高的敏感性(92.0%)和特异性(91.3%), 阳性预测值和阴性预测值分别为86.2%和95.1%^[54]。Takenaka等^[54]还进行了一项前瞻性研究, 将UC相关的住院和结肠切除术作为终点, 评估DNUC结果与终点之间的关联, 此外, 还评估了类固醇使用和临床复发的数据。该研究发现专家得出的结果与DNUC之间的差异无统计学意义(住院, $P = 367$; 结肠切除术, $P = 0.693$; 类固醇使用, $P = 0.851$; 复发率 $P = 0.758$)^[54], 说明DNUC可以准确预测患者预后, 预测价值与专家评估相当。

3 人工智能在胶囊内镜领域的应用进展

CE是一种无创、无需麻醉、患者耐受性好且依从性高的消化道检查手段, 现已成为诊断小肠疾病的首选方式。然而, 单次CE平均可捕获数万张图像, 内镜医师阅片时间长且效率低, 病变检出率也易受医师专业水平和疲劳程度的影响, 而在图像数据庞大的CE领域, 人工智能更具应用优势。

3.1 人工智能在CE下检测肠道出血和血管扩张 早期人们应用颜色直方图、颜色矩、可疑血液指示器(suspected blood indicator, SBI)、HemoPill光学传感器等^[55,56]识别出血, 但其特异性差, 不适合用于临床诊断。Aoki等^[57]利用ResNet50深度网络结构的CNN算法来识别血液含量, 该方法检测肠腔内血液含量的AUC达到

0.9998, 以概率0.5为临界值, 敏感性、特异性和准确性分别为96.63%、99.96%和99.89%, 均高于SBI检测的相应数据(76.92%、99.82%和99.35%), 具有明显优势。继Aoki等之后, Mascarenhas等^[58]开发CNN检测小肠管内的血液和血液残留物, 准确率和精确度分别为98.5%和98.7%。敏感性和特异性分别为98.6%和98.9%, 与Aoki等人的研究共同说明CNN在识别肠道出血方面具有稳定的高性能。在检测血管扩张方面, Tsuboi等开发CNN检测小肠管内的血液和血液残留物, 准确率和精确度分别为98.5%和98.7%。敏感性和特异性分别为98.6%和98.9%, 与Aoki等人的研究共同说明CNN在识别肠道出血方面具有稳定的高性能。在检测血管扩张方面, Tsuboi等^[59]开发并验证了基于多分类单杆检测器(SSD)目标检测算法的CNN系统, 其检测血管扩张病变的AUC为0.998, 以0.36为临界值, 灵敏度与特异度分别为98.8%与98.4%。

3.2 人工智能辅助CE检测肠道溃疡、糜烂和狭窄 为提高诊断效率, Aoki等^[60]使用基于SSD的CNN系统, 辅助医师检测肠黏膜糜烂和溃疡。在CNN辅助下内镜医师在用时更短的同时不降低检出率, 对大病灶($d > 5 \text{ mm}$)检出率相同(100% vs 100%), 且对小病灶($d \leq 5 \text{ mm}$)的检出率更高(83% vs 79%), 这有助于在保证质量的前提下提高内镜医师的读片效率。为进一步提高效率, 实现人工智能全自动识别肠道溃疡, Wang等^[61]探索搭建CNN系统的架构和基础网络, 提出了一个HAnet架构, 使用ResNet-34作为基础网络, 将浅层的超特征与深层的深层特征融合, 提供最终的诊断决策。该系统对粘膜破损识别的准确率为92.05%, 其灵敏度和特异性分别为91.64%和92.42%, 优于VGG、DenseNet和Inception-ResNet-v2, 以及经典的机器学习方法。

目前大多数研究都是基于单一型号CE图像进行训练和验证, 故Kratter等^[62]探索了ML算法在不同CE下识别黏膜糜烂, 对PillCam-SB3-s胶囊和PillCam-Crohn-s胶囊获得的黏膜糜烂图像进行识别及组合识别, 发现虽然单个胶囊模型在来自同一领域的验证集上表现良好, 但它们在其他胶囊的测试集上表现不佳, 但所开发两种不同胶囊的联合模型提供了高且一致的诊断准确性, 这有望利用ML算法为自动胶囊读取创建一个整体的人工智能模型。

在溃疡和狭窄的分级方面, Barash等^[63]训练的CNN系统能对糜烂的图像进行分级, 1级与3级溃烂的分类准确率为91%, 2级与3级的分类准确率为78%, 1级与2级的分类准确率为62.4%, 这可能允许对相关疾病进行自动检测和分级。Klang等^[64]开发的深度学习算法检测克罗恩病(Crohn's disease, CD)的小肠糜烂AUC为0.99, 准确率在95.4%到96.7%之间, 这加强了前人的成果。次年, Klang

等^[65]将该模型优化, 优化后的模型可以将狭窄病灶与溃烂病灶分开, 且能以93.5%的平均准确率识别狭窄程度(轻度、中度和重度狭窄的AUC分别为0.992、0.975和0.889)。

3.3 人工智能辅助CE检测肠道息肉和肿瘤 Gilabert等^[66]开发了一个多平台的网络应用, AI-Tool. 它嵌入了一个CNN来帮助结肠胶囊内镜(CCE)评审员. 在AI-Tool的帮助下, 审查时间减少了6倍, 息肉检测灵敏度从81.08提高到87.80%, 这拓展了Aoki等^[60]的研究, 并取得AI辅助内镜医师对不同病变检出的一致性结果. Yamada等^[67]训练的基于SSD的CNN系统检测结直肠肿瘤的曲线下面积为0.902, 灵敏度、特异性和准确性分别为79.0%、87.0%和83.9%, 但对病变未进行亚组分析. Saito等^[68]训练了一个深度CNN, 其检测病变的AUC为0.911, 这同Yamada等人的研究一致, 且在对病变类别的亚组分析中, 对息肉、结节、上皮瘤和粘膜下肿瘤的检测敏感度分别为86.5%、92.0%、95.8%和77.0%, 具备临床应用的潜力。

4 人工智能在超声内镜领域的应用进展

EUS是将内镜和超声相结合的消化道检查技术, 可利用内镜下的超声行实时扫描获得胃肠道的层次结构的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像, 消化道EUS包括超声食管镜、超声胃镜、超声十二指肠镜、超声肠镜, 广泛应用于诊断消化道上皮下病变、判断消化系统肿瘤的侵犯深度及外科手术切除的可能性、胰胆系统肿瘤、十二指肠壶腹部肿瘤的鉴别诊断、纵隔病变等, 对慢性胰腺炎等诊断亦优于其他影像学检查. 此外, 谐波造影增强超声内镜(contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound, CH-EUS)对消化道内外病变的诊断也很有用. 内窥镜超声波引导的细针抽吸/活检(EUS-FNA/B)作为胰腺肿块病变的一线诊断工具, 在临床实践中也被广泛使用. 有研究表明^[69], 人工智能辅助超声内镜(EUS-AI)对消化系统疾病的诊断准确性与内窥镜医师相当甚至更好。

4.1 人工智能辅助EUS诊断消化道黏膜下病变 消化道上皮下病变(subepithelial lesions, SELs)是源于胃肠道壁内非黏膜层而突向胃肠道腔的肿块样病变. EUS是诊断SELs最合适的方式^[70-72]. 胃肠道间质肿瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)和胃肠道平滑肌瘤(gastrointestinal leiomyomas, GILs)是最常见的SELs, 所有的GISTs都有恶性潜力, 然而, GILs被认为是良性的. Yang等及Liu等^[73,74]开发的EUS-AI诊断系统均可有效地区分GISTs和GILs, 提高SELs的诊断准确性. Minoda等^[75]开发的EUS-AI系统可以鉴别胃SEL中GIST与非GIST, 其准确率、灵敏度和特异性分别为94.4%、100%和86.1%, AUC值为0.98. 为

预测GIST的恶性潜力, Lu等^[76]建立了一个风险分层的EUS-AI模型来. 在大量外部验证集中, 按肿瘤划分的四类风险的EUS-AI模型总体准确率、敏感性、特异性、PPV和NPV分别为74.50%、55.00%、79.05%、53.49%和81.63%. 两类风险EUS-AI模型预测极低风险的GIST的准确性、敏感性、特异性、PPV和NPV分别为86.25%、94.44%、79.55%、79.07%和94.59%. Minoda等还评估了用于诊断胃间质瘤的EUS-AI系统是否可以应用于非胃GIST. 研究显示^[75], 基于胃SEL的EUS-AI对非胃GIST同样有较好的诊断能力, 且对胃肠道不同部位非胃源性GIST的诊断准确率随着病变大小的增加而增加, 这与胃SEL的结果一致, 但该研究纳入病例较少, 稳定性还有待考证. 此外, 为改进识别GIST效率, He等^[77]提出了一种Query²框架, 经GIST514-DB数据集验证表明该方法构建的人工智能诊断GIST更优。

在人工智能与内镜医师诊断效果比较方面, 人工智能诊断模型识别常见SEL的效能与3年以上经验的EUS医师相当, 略差于5年以上经验的EUS专家, 仍有进步空间^[78]. 由人工智能评估的CH-EUS结果区分GISTs和GILs的诊断能力与内窥镜专家的盲读能力相当^[79]。

4.2 人工智能辅助EUS诊断胰腺疾病 Kuwahara等^[80]回顾性收集了多种类型胰腺肿块(胰管腺癌[PDAC]、胰腺癌[PASC]、腺癌[ACC]、转移性胰腺肿瘤[MPT]、神经内分泌癌[NEC]、神经内分泌肿瘤[NET]、实体假瘤[SPN])的EUS图像, 开发了一个能够区分胰腺癌和非癌性胰腺病变的人工智能模型, 其胰腺癌诊断的曲线下面积、敏感性、特异性和准确性分别为0.90、0.94、0.82和0.91, 诊断每类疾病的敏感度为PDAC 0.96、PASC 1.00、ACC 1.00、MPT 0.33、NEC 1.00、NET 0.93、SPN 1.00。

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)可以在EUS中表现为局灶性肿块, 而没有其他特异性特征, 这使AIP与慢性胰腺炎或PC区分十分困难. 此外, 目前的指南^[81,82]认为EUS仅作为一种获得细胞组织学标本以排除恶性肿瘤的方法, 而不考虑其基于形态学方面的诊断能力. Tacelli等^[83]的研究对指南做出了挑战, 他们开发的CNN模型在由116位AIPs和234位PC组成的350例患者队列中, 仅凭EUS下表现就可以正确分类88%的患者, 在无需细针抽吸/活检的条件下具有较高的分类准确性. 在AIP与PDAC、慢性胰腺炎和正常胰腺的区分方面, Marya等^[84]开发的EUS-CNN模型可以完成这一任务, 且具有足够的性能来实时分析EUS视频. 该模型区分AIP和NP的敏感度和特异性分别为99%和98%; 区分AIP和PDAC的敏感度和特异性分别为90%和93%; 区分AIP和CP的敏感度和特异性分别为94%和71%; 区分AIP与其

他所有条件的敏感性和特异性分别为90%和85%, EUS-CNN模型能准确地将AIP与PDAC和良性胰腺条件区分开来, 可以使病人得到更针对性的干预。

此外, Tang等^[85]首次开发了一种基于CH-EUS的人工智能诊断系统(CH-EUS MASTER), 该系统可以识别胰腺癌与非肿瘤性肿块, 并在EUS引导下细针抽吸/活检(EUS-FNA/B)过程中引导目标穿刺区域。CH-EUS MASTER诊断胰腺肿块的准确性、敏感性和特异性均明显优于内镜检查。CH-EUS MASTER指导下的准确率93.8%, 敏感性90.9%, 特异性100%, 阳性预测值100%, 阴性预测值83.3%, 这有望减少不必要的FNA/B, 提高取材的准确性, 节约病理资源。

4.3 人工智能辅助EUS诊断胆系疾病 对于胆囊息肉状病变EUS是最准确的诊断方式。Jang等^[86]开发的EUS-AI系统对于肿瘤性和非肿瘤性胆囊息肉的鉴别诊断的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为57.9%、96.5%、77.8%、91.6%和89.8%。与内窥镜医生的诊断性能相比, EUS-AI具有更高的特异型, 准确率介于中级医师(66.7%)和专家医师(77.5%)之间, 表现出良好的性能。

对于胆总管结石的EUS图像, 人工智能诊断的灵敏度、特异度和准确率分别为75.81%、98.57%和89.91%, 均不高于有经验的超声内镜医师(灵敏度94.42%、特异度100.00%和准确率97.88%), 但把两种诊断方式进行并联诊断试验后, 人工智能联合超声内镜医师对胆总管结石诊断的灵敏度为97.67%, 特异度为100%, 准确率为99.12%, 较有经验的超声内镜医师有所提高^[87]。Yao等^[22]构建的BP MASTER系统可在EUS下识别胆管站点及自动测量其直径, 通过前瞻性地收集视频数据进行交叉研究, 证实BP MASTER系统可将内镜医师对站点识别的准确率从60.8%提高到76.3%, 有利于医师对胆道的全面检查。在EUS下识别胆管结石方面, 人工智能仅能作为一项辅助医师的工具用来提高诊断效率, 减少对胆道站点观察不全所致的漏诊, 而难以独立完成可靠诊断。

4.4 人工智能辅助EUS诊断CD 肠道超声是内镜下观察肠道分层的最佳方式, 可用于临床疑似IBD患者的初步评估和随访。肠壁增厚是CD最重要的超声特征, 也是诊断CD炎症的有效标志, EUS区分UC和CD的敏感性和特异性高, 肠壁厚度 ≤ 3 mm与内窥镜缓解和经壁缓解有显著关联^[88,89]。Carter等^[90]开发了一个人工智能系统来区分肠壁增厚(肠道炎症的替代物)和肠道超声的正常肠道图像。在健康病例中, 86.4%被正确诊断, 在非健康病例中, 94%被正确诊断。总体而言, 该系统检测肠壁增厚的准确性、敏感性和特异性分别为90.1%、86.4%和94%, 平均受试者工作特征曲线下面积为0.977, 在识别CD肠道超

声图像的肠壁增厚方面具有较高的准确性。

5 结论

通过对人工智能辅助消化内镜诊断消化系统疾病领域国内外文献的分析, 可以发现目前人工智能辅助胃肠镜不仅可以识别消化道恶性肿瘤如食管癌、胃癌、结直肠癌, 更重要的是也对癌前病变如BE、CAG、不同级别腺瘤的识别具有较高的准确性。人工智能辅助CE识别肠道出血和血管扩张方面灵敏性很高, 但在识别息肉和肿瘤方面差于传统胃肠镜; 在EUS方面, 人工智能辅助诊断消化道上皮病变、辨别胰腺肿块类型方面效能较高, 但对于胆道结石的诊断效能不佳。多数研究是在人工环境(图像和视频数据集)中完成的构建及检测, 若想将人工智能转化为在临床环境中的成功, 其在人工环境中的良好表现是先决条件, 此外还需内窥镜医师完整暴露黏膜的基本技能以及驾驭人工智能的能力。不同人工智能构建方法对诊断的侧重点不同, 如Faster RCNN、Mask RCNN更着重于阳性预测, Cascade RCNN则更着重阴性预测, 对于不同的诊断目的可以选用不同的人工智能构建方法, 这也提示内窥镜医师需要了解不同人工智能的特点, 以便与其达成良好的合作关系。此外, 使用包含大量非癌症图像以及视频训练人工智能似乎可以减少由于内镜图片的角度问题以及反光等原因造成的假阳性和假阴性, 此后可开发包含大量视频的数据集用于比较和验证现有人工智能系统对视频识别的准确性, 以及开发更符合临床环境的人工智能。

总体来说, 人工智能单独诊断性能与高年资内镜医师相当或弱于高年资内镜医师, 目前没有RCT研究表明人工智能单独诊断效力强于高年资内镜医师, 但几乎全部研究都表明, 与低年资内镜医师相比, 人工智能诊断准确性更高。对于人工智能辅助高年资医师方面, 有RCT研究表明, 当将人工智能系统作为一种辅助工具时, 可以提高经验丰富医师的诊断效能。人工智能的真正价值在于协助内窥镜医师将诊断准确性达到一个新的高度, 但这并非意味着一味强调降低假阴性, 在医疗资源紧张的今天, 对于假阳性的把控同样重要。

人工智能辅助消化内镜诊断疾病方面已经取得了可喜成效, 目前国内外已有多种人工智能辅助系统落地, 如内镜精灵、影诺鹰眼、百洋肿瘤临床决策系统^[91]等, 但仍有许多问题需要进一步探讨和研究, 例如无梗锯齿状病变难以与背景粘膜区分, 人工智能难以识别、CE诊断问题中对于多种疾病同时诊断的研究较少、单凭内镜下表现难以对恶性肿瘤进行分期、人工智能需对受到外部因素如患者的呼吸和心跳影响的EUS图像进行实时校正和配准、广泛领域前瞻性多中心研究较少等。

这不仅需要深入分析和研究, 还需要结合实际情况进行更为精确的建模, 为后续研究和应用提供更广泛深远的发展空间。

6 参考文献

- Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014; 345: 196-202 [PMID: 23981572 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.016]
- Callahan ZM, Liu W, Hou J, Zheng SL, Rehman J, Hedberg HM, Brown CS, Su B, Attar M, Kuchta K, Regner M, Carbray J, Xu J, Ujiki M. Somatic DNA copy number alterations in non-dysplastic Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2021; 35: 3961-3970 [PMID: 32749611 DOI: 10.1007/s00464-020-07859-z]
- Jisu Hong, Bo-Yong Park, Hyunjin Park. Convolutional neural network classifier for distinguishing Barrett's esophagus and neoplasia endomicroscopy images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2017; 2017: 2892-2895 [PMID: 29060502 DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037461]
- de Groof J, van der Sommen F, van der Putten J, Struyvenberg MR, Zinger S, Curvers WL, Pech O, Meining A, Neuhaus H, Bisschops R, Schoon EJ, de With PH, Bergman JJ. The Argos project: The development of a computer-aided detection system to improve detection of Barrett's neoplasia on white light endoscopy. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 538-547 [PMID: 31065371 DOI: 10.1177/2050640619837443]
- Struyvenberg MR, de Groof AJ, van der Putten J, van der Sommen F, Baldaque-Silva F, Omae M, Pouw R, Bisschops R, Vieth M, Schoon EJ, Curvers WL, de With PH, Bergman JJ. A computer-assisted algorithm for narrow-band imaging-based tissue characterization in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 89-98 [PMID: 32504696 DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.050]
- Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64: 381-387 [PMID: 25320104 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124]
- 宋颂, 雷林, 刘涵, 张瑞, 李贺, 彭绩, 李宽, 陈万青, 任建松. 中国人群食管癌疾病负担: 多数据源证据汇总及分析. *中华肿瘤防治杂志* 2023; 30: 887-896 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.15.01]
- Nakagawa K, Ishihara R, Aoyama K, Ohmori M, Nakahira H, Matsuura N, Shichijo S, Nishida T, Yamada T, Yamaguchi S, Ogiyama H, Egawa S, Kishida O, Tada T. Classification for invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma using a deep neural network compared with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 407-414 [PMID: 31077698 DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.245]
- Guo L, Xiao X, Wu C, Zeng X, Zhang Y, Du J, Bai S, Xie J, Zhang Z, Li Y, Wang X, Cheung O, Sharma M, Liu J, Hu B. Real-time automated diagnosis of precancerous lesions and early esophageal squamous cell carcinoma using a deep learning model (with videos). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 41-51 [PMID: 31445040 DOI: 10.1016/j.gie.2019.08.018]
- Wang YK, Syu HY, Chen YH, Chung CS, Tseng YS, Ho SY, Huang CW, Wu IC, Wang HC. Endoscopic Images by a Single-Shot Multibox Detector for the Identification of Early Cancerous Lesions in the Esophagus: A Pilot Study. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 33477274 DOI: 10.3390/cancers13020321]
- Itoh T, Kawahira H, Nakashima H, Yata N. Deep learning analyzes Helicobacter pylori infection by upper gastrointestinal endoscopy images. *Endosc Int Open* 2018; 6: E139-E144 [PMID: 29399610 DOI: 10.1055/s-0043-120830]
- Zheng W, Zhang X, Kim JJ, Zhu X, Ye G, Ye B, Wang J, Luo S, Li J, Yu T, Liu J, Hu W, Si J. High Accuracy of Convolutional Neural Network for Evaluation of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images: Preliminary Experience. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00109 [PMID: 31833862 DOI: 10.14309/ctg.000000000000109]
- Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1305-1314 [PMID: 25632206 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1305]
- Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921-1930 [PMID: 16780557 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x]
- Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 463-467 [PMID: 9199901 DOI: 10.1016/s0016-5107(97)70174-3]
- Shen Y, Chen A, Zhang X, Zhong X, Ma A, Wang J, Wang X, Zheng W, Sun Y, Yue L, Zhang Z, Zhang X, Lin N, Kim JJ, Du Q, Liu J, Hu W. Real-Time Evaluation of Helicobacter pylori Infection by Convolution Neural Network During White-Light Endoscopy: A Prospective, Multicenter Study (With Video). *Clin Transl Gastroenterol* 2023; 14: e00643 [PMID: 37800683 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000643]
- Mohan BP, Khan SR, Kassab LL, Ponnada S, Mohy-Ud-Din N, Chandan S, Dulai PS, Kochhar GS. Convolutional neural networks in the computer-aided diagnosis of Helicobacter pylori infection and non-causal comparison to physician endoscopists: a systematic review with meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 20-25 [PMID: 33414617 DOI: 10.20524/aog.2020.0542]
- Seo JY, Hong H, Ryu WS, Kim D, Chun J, Kwak MS. Development and validation of a convolutional neural network model for diagnosing Helicobacter pylori infections with endoscopic images: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 880-888.e2 [PMID: 36641124 DOI: 10.1016/j.gie.2023.01.007]
- Du Y, Bai Y, Xie P, Fang J, Wang X, Hou X, Tian D, Wang C, Liu Y, Sha W, Wang B, Li Y, Zhang G, Li Y, Shi R, Xu J, Li Y, Huang M, Han S, Liu J, Ren X, Xie P, Wang Z, Cui L, Sheng J, Luo H, Wang Z, Zhao X, Dai N, Nie Y, Zou Y, Xia B, Fan Z, Chen Z, Lin S, Li ZS; Chinese Chronic Gastritis Research group. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 21 [PMID: 24502423 DOI: 10.1186/1471-230X-14-21]
- Zhang Y, Li F, Yuan F, Zhang K, Huo L, Dong Z, Lang Y, Zhang Y, Wang M, Gao Z, Qin Z, Shen L. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 566-572 [PMID: 32061504 DOI: 10.1016/j.dld.2019.12.146]
- Mori Y, Kudo SE, Mohamed HEN, Misawa M, Ogata N, Itoh H, Oda M, Mori K. Artificial intelligence and upper gastrointestinal endoscopy: Current status and future perspective. *Dig Endosc* 2019; 31: 378-388 [PMID: 30549317 DOI: 10.1111/den.13317]
- Yao L, Zhang J, Liu J, Zhu L, Ding X, Chen D, Wu H, Lu Z, Zhou W, Zhang L, Xu B, Hu S, Zheng B, Yang Y, Yu H. A deep learning-based system for bile duct annotation and station recognition in linear endoscopic ultrasound. *EBioMedicine* 2021; 65: 103238 [PMID: 33639404 DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103238]
- Zhang X, Hu W, Chen F, Liu J, Yang Y, Wang L, Duan H, Si J. Gastric precancerous diseases classification using CNN with a concise model. *PLoS One* 2017; 12: e0185508 [PMID: 28950010 DOI: 10.1371/journal.pone.0185508]
- 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]
- Suzuki H, Oda I, Abe S, Sekiguchi M, Mori G, Nonaka S, Yoshinaga S, Saito Y. High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 2016; 19: 198-205 [PMID: 25616808 DOI: 10.1007/s10120-015-0469-0]

- 26 Zeng H, Ran X, An L, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zhang Y, Chen W, Wei W, He J; HBCR Working Group. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study. *Lancet Public Health* 2021; 6: e877-e887 [PMID: 34838194 DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00157-2]
- 27 Li L, Chen Y, Shen Z, Zhang X, Sang J, Ding Y, Yang X, Li J, Chen M, Jin C, Chen C, Yu C. Convolutional neural network for the diagnosis of early gastric cancer based on magnifying narrow band imaging. *Gastric Cancer* 2020; 23: 126-132 [PMID: 31332619 DOI: 10.1007/s10120-019-00992-2]
- 28 Xie F, Zhang K, Li F, Ma G, Ni Y, Zhang W, Wang J, Li Y. Diagnostic accuracy of convolutional neural network-based endoscopic image analysis in diagnosing gastric cancer and predicting its invasion depth: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2022; 95: 599-609.e7 [PMID: 34979114 DOI: 10.1016/j.gie.2021.12.021]
- 29 Su X, Liu Q, Gao X, Ma L. Evaluation of deep learning methods for early gastric cancer detection using gastroscopic images. *Technol Health Care* 2023; 31: 313-322 [PMID: 37066932 DOI: 10.3233/THC-236027]
- 30 Ikenoyama Y, Hirasawa T, Ishioka M, Namikawa K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Yoshio T, Tsuchida T, Takeuchi Y, Shichijo S, Katayama N, Fujisaki J, Tada T. Detecting early gastric cancer: Comparison between the diagnostic ability of convolutional neural networks and endoscopists. *Dig Endosc* 2021; 33: 141-150 [PMID: 32282110 DOI: 10.1111/den.13688]
- 31 Teramoto A, Shibata T, Yamada H, Hirooka Y, Saito K, Fujita H. Detection and Characterization of Gastric Cancer Using Cascade Deep Learning Model in Endoscopic Images. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 [PMID: 36010346 DOI: 10.3390/diagnostics12081996]
- 32 Wu L, He X, Liu M, Xie H, An P, Zhang J, Zhang H, Ai Y, Tong Q, Guo M, Huang M, Ge C, Yang Z, Yuan J, Liu J, Zhou W, Jiang X, Huang X, Mu G, Wan X, Li Y, Wang H, Wang Y, Zhang H, Chen D, Gong D, Wang J, Huang L, Li J, Yao L, Zhu Y, Yu H. Evaluation of the effects of an artificial intelligence system on endoscopy quality and preliminary testing of its performance in detecting early gastric cancer: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2021; 53: 1199-1207 [PMID: 33429441 DOI: 10.1055/a-1350-5583]
- 33 Wong GL, Wong VW, Chan Y, Ching JY, Au K, Hui AJ, Lai LH, Chow DK, Siu DK, Lui YN, Wu JC, To KF, Hung LC, Chan HL, Sung JJ, Chan FK. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137: 525-531 [PMID: 19445937 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.006]
- 34 Wong GL, Ma AJ, Deng H, Ching JY, Wong VW, Tse YK, Yip TC, Lau LH, Liu HH, Leung CM, Tsang SW, Chan CW, Lau JY, Yuen PC, Chan FK. Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 912-918 [PMID: 30761584 DOI: 10.1111/apt.15145]
- 35 Sekine S, Ogawa R, Oshiro T, Kanemitsu Y, Taniguchi H, Kushima R, Kanai Y. Frequent lack of GNAS mutations in colorectal adenocarcinoma associated with GNAS-mutated villous adenoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53: 366-372 [PMID: 24470207 DOI: 10.1002/gcc.22147]
- 36 Zhao S, Wang S, Pan P, Xia T, Chang X, Yang X, Guo L, Meng Q, Yang F, Qian W, Xu Z, Wang Y, Wang Z, Gu L, Wang R, Jia F, Yao J, Li Z, Bai Y. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1661-1674.e11 [PMID: 30738046 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.260]
- 37 Wallace MB, Sharma P, Bhandari P, East J, Antonelli G, Lorenzetti R, Vieth M, Speranza I, Spadaccini M, Desai M, Lukens FJ, Babameto G, Batista D, Singh D, Palmer W, Ramirez F, Palmer R, Lunsford T, Ruff K, Bird-Liebermann E, Ciofoaia V, Arndtz S, Cangemi D, Puddick K, Derfus G, Johal AS, Barawi M, Longo L, Moro L, Repici A, Hassan C. Impact of Artificial Intelligence on Miss Rate of Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 2022; 163: 295-304.e5 [PMID: 35304117 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.007]
- 38 Xu H, Tang RSY, Lam TYT, Zhao G, Lau JYW, Liu Y, Wu Q, Rong L, Xu W, Li X, Wong SH, Cai S, Wang J, Liu G, Ma T, Liang X, Mak JWY, Xu H, Yuan P, Cao T, Li F, Ye Z, Shutian Z, Sung JY. Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 337-346.e3 [PMID: 35863686 DOI: 10.1016/j.cgh.2022.07.006]
- 39 Luo Y, Zhang Y, Liu M, Lai Y, Liu P, Wang Z, Xing T, Huang Y, Li Y, Li A, Wang Y, Luo X, Liu S, Han Z. Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Detection of Colon Polyps: a Prospective, Randomized Cohort Study. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 2011-2018 [PMID: 32968933 DOI: 10.1007/s11605-020-04802-4]
- 40 García-Rodríguez A, Tudela Y, Córdova H, Carballal S, Ordás I, Moreira L, Vaquero E, Ortiz O, Rivero L, Sánchez FJ, Cuatrecasas M, Pellisé M, Bernal J, Fernández-Esparrach G. In vivo computer-aided diagnosis of colorectal polyps using white light endoscopy. *Endosc Int Open* 2022; 10: E1201-E1207 [PMID: 36118638 DOI: 10.1055/a-1881-3178]
- 41 Sánchez-Montes C, Sánchez FJ, Bernal J, Córdova H, López-Cerón M, Cuatrecasas M, Rodríguez de Miguel C, García-Rodríguez A, Garcés-Durán R, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G. Computer-aided prediction of polyp histology on white light colonoscopy using surface pattern analysis. *Endoscopy* 2019; 51: 261-265 [PMID: 30360010 DOI: 10.1055/a-0732-5250]
- 42 Choi SJ, Kim ES, Choi K. Prediction of the histology of colorectal neoplasm in white light colonoscopic images using deep learning algorithms. *Sci Rep* 2021; 11: 5311 [PMID: 33674628 DOI: 10.1038/s41598-021-84299-2]
- 43 朱兴旺. 基于深度卷积神经网络构建结肠癌前息肉内镜分型及病理分类预测模型. 兰州大学 2023 [DOI: 10.27204/d.cnki.glzhu.2023.001334]
- 44 Yamada M, Saito Y, Imaoka H, Saiko M, Yamada S, Kondo H, Takamaru H, Sakamoto T, Sese J, Kuchiba A, Shibata T, Hamamoto R. Development of a real-time endoscopic image diagnosis support system using deep learning technology in colonoscopy. *Sci Rep* 2019; 9: 14465 [PMID: 31594962 DOI: 10.1038/s41598-019-50567-5]
- 45 Modir N, Shahedi M, Dormer J, Ma L, Ghaderi M, Sirsi S, Cheng YL, Fei B. LED-based Hyperspectral Endoscopic Imaging. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2022; 11954 [PMID: 36794092 DOI: 10.1117/12.2609023]
- 46 Mayes SA, Leavesley SJ, Rich TC. Excitation-Scanning Hyperspectral Imaging System for Microscopic and Endoscopic Applications. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2016; 9711 [PMID: 34092892 DOI: 10.1117/12.2213155]
- 47 Kester RT, Bedard N, Gao L, Tkaczyk TS. Real-time snapshot hyperspectral imaging endoscope. *J Biomed Opt* 2011; 16: 056005 [PMID: 21639573 DOI: 10.1117/1.3574756]
- 48 Collins T, Bencteux V, Benedicenti S, Moretti V, Mita MT, Barbieri V, Rubichi F, Altamura A, Giaracuni G, Marescaux J, Hostettler A, Diana M, Viola MG, Barberio M. Automatic optical biopsy for colorectal cancer using hyperspectral imaging and artificial neural networks. *Surg Endosc* 2022; 36: 8549-8559 [PMID: 36008640 DOI: 10.1007/s00464-022-09524-z]
- 49 Yao H, Najarian K, Gryak J, Bishu S, Rice MD, Waljee AK, Wilkins HJ, Stidham RW. Fully automated endoscopic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 728-736.e1 [PMID: 32810479 DOI: 10.1016/j.gie.2020.08.011]
- 50 Gutierrez Becker B, Arcadu F, Thalhammer A, Gamez Serna C, Feehan O, Drawnel F, Oh YS, Prunotto M. Training and deploying a deep learning model for endoscopic severity grading in ulcerative colitis using multicenter clinical trial data. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 2021; 14: 2631774521990623 [PMID: 33718871 DOI: 10.1177/2631774521990623]

- 51 Colombel JF, Keir ME, Scherl A, Zhao R, de Hertogh G, Faubion WA, Lu TT. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut* 2017; 66: 2063-2068 [PMID: 27590995 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312307]
- 52 Maeda Y, Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Ogata N, Sasanuma S, Wakamura K, Oda M, Mori K, Ohtsuka K. Fully automated diagnostic system with artificial intelligence using endocytoscopy to identify the presence of histologic inflammation associated with ulcerative colitis (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 408-415 [PMID: 30268542 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.024]
- 53 Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Negi M, Suzuki K, Shimizu H, Oshima S, Akiyama S, Motobayashi M, Nagahori M, Saito E, Matsuoka K, Watanabe M. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 2150-2157 [PMID: 32060000 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.012]
- 54 Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Oshima S, Okamoto R, Watanabe M. Deep Neural Network Accurately Predicts Prognosis of Ulcerative Colitis Using Endoscopic Images. *Gastroenterology* 2021; 160: 2175-2177.e3 [PMID: 33485853 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.01.210]
- 55 Boal Carvalho P, Magalhães J, Dias DE Castro F, Monteiro S, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Suspected blood indicator in capsule endoscopy: a valuable tool for gastrointestinal bleeding diagnosis. *Arq Gastroenterol* 2017; 54: 16-20 [PMID: 28079233 DOI: 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-03]
- 56 Schostek S, Zimmermann M, Keller J, Fode M, Melbert M, Schurr MO, Gottwald T, Probst RL. Volunteer Case Series of a New Telemetric Sensor for Blood Detection in the Upper Gastrointestinal Tract: The HemoPill. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2956-2962 [PMID: 27343036 DOI: 10.1007/s10620-016-4226-y]
- 57 Aoki T, Yamada A, Kato Y, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Nakahori M, Tanaka S, Koike K, Tada T. Automatic detection of blood content in capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1196-1200 [PMID: 31758717 DOI: 10.1111/jgh.14941]
- 58 Mascarenhas Saraiva M, Ribeiro T, Afonso J, Ferreira JPS, Cardoso H, Andrade P, Parente MPL, Jorge RN, Macedo G. Artificial Intelligence and Capsule Endoscopy: Automatic Detection of Small Bowel Blood Content Using a Convolutional Neural Network. *GE Port J Gastroenterol* 2022; 29: 331-338 [PMID: 36159196 DOI: 10.1159/000518901]
- 59 Tsuboi A, Oka S, Aoyama K, Saito H, Aoki T, Yamada A, Matsuda T, Fujishiro M, Ishihara S, Nakahori M, Koike K, Tanaka S, Tada T. Artificial intelligence using a convolutional neural network for automatic detection of small-bowel angioectasia in capsule endoscopy images. *Dig Endosc* 2020; 32: 382-390 [PMID: 31392767 DOI: 10.1111/den.13507]
- 60 Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Fujisawa G, Odawara N, Kondo R, Tsuboi A, Ishibashi R, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Nakahori M, Tanaka S, Koike K, Tada T. Clinical usefulness of a deep learning-based system as the first screening on small-bowel capsule endoscopy reading. *Dig Endosc* 2020; 32: 585-591 [PMID: 31441972 DOI: 10.1111/den.13517]
- 61 Wang S, Xing Y, Zhang L, Gao H, Zhang H. Deep Convolutional Neural Network for Ulcer Recognition in Wireless Capsule Endoscopy: Experimental Feasibility and Optimization. *Comput Math Methods Med* 2019; 2019: 7546215 [PMID: 31641370 DOI: 10.1155/2019/7546215]
- 62 Kratter T, Shapira N, Lev Y, Mauda O, Moshkovitz Y, Shitrit R, Konyo S, Ukashi O, Dar L, Shlomi O, Albshesh A, Soffer S, Klang E, Ben Horin S, Eliakim R, Kopylov U, Margalit Yehuda R. Deep Learning Multi-Domain Model Provides Accurate Detection and Grading of Mucosal Ulcers in Different Capsule Endoscopy Types. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 [PMID: 36292178 DOI: 10.3390/diagnostics12102490]
- 63 Barash Y, Azaria L, Soffer S, Margalit Yehuda R, Shlomi O, Ben-Horin S, Eliakim R, Klang E, Kopylov U. Ulcer severity grading in video capsule images of patients with Crohn's disease: an ordinal neural network solution. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 187-192 [PMID: 32535191 DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.066]
- 64 Klang E, Barash Y, Margalit RY, Soffer S, Shimon O, Albshesh A, Ben-Horin S, Amitai MM, Eliakim R, Kopylov U. Deep learning algorithms for automated detection of Crohn's disease ulcers by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 606-613.e2 [PMID: 31743689 DOI: 10.1016/j.gie.2019.11.012]
- 65 Klang E, Grinman A, Soffer S, Margalit Yehuda R, Barzilay O, Amitai MM, Konen E, Ben-Horin S, Eliakim R, Barash Y, Kopylov U. Automated Detection of Crohn's Disease Intestinal Strictures on Capsule Endoscopy Images Using Deep Neural Networks. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 749-756 [PMID: 33216853 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa234]
- 66 Gilabert P, Vitrià J, Laiz P, Malagelada C, Watson A, Wenzek H, Seguí S. Artificial intelligence to improve polyp detection and screening time in colon capsule endoscopy. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1000726 [PMID: 36314009 DOI: 10.3389/fmed.2022.1000726]
- 67 Yamada A, Niikura R, Otani K, Aoki T, Koike K. Automatic detection of colorectal neoplasia in wireless colon capsule endoscopic images using a deep convolutional neural network. *Endoscopy* 2021; 53: 832-836 [PMID: 32947623 DOI: 10.1055/a-1266-1066]
- 68 Saito H, Aoki T, Aoyama K, Kato Y, Tsuboi A, Yamada A, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Nakahori M, Tanaka S, Koike K, Tada T. Automatic detection and classification of protruding lesions in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 144-151.e1 [PMID: 32084410 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.054]
- 69 Huang J, Fan X, Liu W. Applications and Prospects of Artificial Intelligence-Assisted Endoscopic Ultrasound in Digestive System Diseases. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 [PMID: 37685350 DOI: 10.3390/diagnostics13172815]
- 70 Standards of Practice Committee, Faulx AL, Kothari S, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Gurudu SR, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Shaikat A, Qumseya BJ, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 1117-1132 [PMID: 28385194 DOI: 10.1016/j.gie.2017.02.022]
- 71 Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer* 2016; 19: 3-14 [PMID: 26276366 DOI: 10.1007/s10120-015-0526-8]
- 72 Yoshinaga S, Hilmi IN, Kwek BE, Hara K, Goda K. Current status of endoscopic ultrasound for the upper gastrointestinal tract in Asia. *Dig Endosc* 2015; 27 Suppl 1: 2-10 [PMID: 25537645 DOI: 10.1111/den.12422]
- 73 Liu J, Huang J, Song Y, He Q, Fang W, Wang T, Zheng Z, Liu W. Differentiating Gastrointestinal Stromal Tumors From Leiomyomas of Upper Digestive Tract Using Convolutional Neural Network Model by Endoscopic Ultrasonography. *J Clin Gastroenterol* 2023 [PMID: 37646533 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001907]
- 74 Yang X, Wang H, Dong Q, Xu Y, Liu H, Ma X, Yan J, Li Q, Yang C, Li X. An artificial intelligence system for distinguishing between gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas using endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2022; 54: 251-261 [PMID: 33827140 DOI: 10.1055/a-1476-8931]
- 75 Minoda Y, Ihara E, Fujimori N, Nagatomo S, Esaki M, Hata Y, Bai X, Tanaka Y, Ogino H, Chinen T, Hu Q, Oki E, Yamamoto H, Ogawa Y. Efficacy of ultrasound endoscopy with artificial intelligence for the differential diagnosis of non-gastric gastrointestinal stromal tumors. *Sci Rep* 2022; 12: 16640 [PMID: 36198726 DOI: 10.1038/

- s41598-022-20863-8]
- 76 Lu Y, Chen L, Wu J, Er L, Shi H, Cheng W, Chen K, Liu Y, Qiu B, Xu Q, Feng Y, Tang N, Wan F, Sun J, Zhi M. Artificial intelligence in endoscopic ultrasonography: risk stratification of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Therap Adv Gastroenterol* 2023; 16: 17562848231177156 [PMID: 37274299 DOI: 10.1177/17562848231177156]
 - 77 He Q, Bano S, Liu J, Liu W, Stoyanov D, Zuo S. Query(2): Query over queries for improving gastrointestinal stromal tumour detection in an endoscopic ultrasound. *Comput Biol Med* 2023; 152: 106424 [PMID: 36543005 DOI: 10.1016/j.combiomed.2022.106424]
 - 78 姜煜. 人工智能在消化道黏膜下肿瘤的超声内镜诊断中的应用研究. 山东大学 2022 [DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2022.000775]
 - 79 Tanaka H, Kamata K, Ishihara R, Handa H, Otsuka Y, Yoshida A, Yoshikawa T, Ishikawa R, Okamoto A, Yamazaki T, Nakai A, Omoto S, Minaga K, Yamao K, Takenaka M, Watanabe T, Nishida N, Kudo M. Value of artificial intelligence with novel tumor tracking technology in the diagnosis of gastric submucosal tumors by contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 841-846 [PMID: 35043456 DOI: 10.1111/jgh.15780]
 - 80 Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, Haba S, Okuno N, Kuraishi Y, Fumihara D, Yanaidani T, Ishikawa S, Yasuda T, Yamada M, Onishi S, Yamada K, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Yamaguchi R, Shimizu Y. Artificial intelligence using deep learning analysis of endoscopic ultrasonography images for the differential diagnosis of pancreatic masses. *Endoscopy* 2023; 55: 140-149 [PMID: 35688454 DOI: 10.1055/a-1873-7920]
 - 81 Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergrits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 637-666 [PMID: 32552502 DOI: 10.1177/2050640620934911]
 - 82 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
 - 83 Tacelli M, Zaccari P, Capurso G, Arcidiacono PG. Artificial intelligence in EUS for autoimmune pancreatitis: bias and real life. *Gut* 2021; 70: 2400-2401 [PMID: 33619165 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324338]
 - 84 Marya NB, Powers PD, Chari ST, Gleeson FC, Leggett CL, Abu Dayyeh BK, Chandrasekhara V, Iyer PG, Majumder S, Pearson RK, Petersen BT, Rajan E, Sawas T, Storm AC, Vege SS, Chen S, Long Z, Hough DM, Mara K, Levy MJ. Utilisation of artificial intelligence for the development of an EUS-convolutional neural network model trained to enhance the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2021; 70: 1335-1344 [PMID: 33028668 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322821]
 - 85 Tang A, Tian L, Gao K, Liu R, Hu S, Liu J, Xu J, Fu T, Zhang Z, Wang W, Zeng L, Qu W, Dai Y, Hou R, Tang S, Wang X. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound (CH-EUS) MASTER: A novel deep learning-based system in pancreatic mass diagnosis. *Cancer Med* 2023; 12: 7962-7973 [PMID: 36606571 DOI: 10.1002/cam4.5578]
 - 86 Jang SI, Kim YJ, Kim EJ, Kang H, Shon SJ, Seol YJ, Lee DK, Kim KG, Cho JH. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound-artificial intelligence using deep learning analysis of gallbladder polypoid lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 3548-3555 [PMID: 34431545 DOI: 10.1111/jgh.15673]
 - 87 曲慧. 人工智能在超声内镜诊断胆总管结石中的应用. 中国医科大学 2021 [DOI: 10.27652/d.cnki.gzyku.2021.000917]
 - 88 Roushan N, Ebrahimi Daryani N, Azizi Z, Pournaghshband H, Niksirat A. Differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis using intestinal wall thickness of the colon: A Diagnostic accuracy study of endoscopic ultrasonography. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 57 [PMID: 31456981 DOI: 10.34171/mjiri.33.57]
 - 89 Stenczel ND, Purcarea MR, Tribus LC, Oniga GH. The role of the intestinal ultrasound in Crohn's disease diagnosis and monitoring. *J Med Life* 2021; 14: 310-315 [PMID: 34377195 DOI: 10.25122/jml-2021-0067]
 - 90 Carter D, Albshesh A, Shimon C, Segal B, Yershov A, Kopylov U, Meyers A, Brzezinski RY, Ben Horin S, Hoffer O. Automated Detection of Crohn's Disease in Intestinal Ultrasound Using Convolutional Neural Network. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 1901-1906 [PMID: 36794834 DOI: 10.1093/ibd/izad014]
 - 91 张萌. 真实临床决策与人工智能辅助决策系统在结肠癌术后辅助治疗方案的一致性研究. 新疆医科大学 2023

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胃类器官: 迟来者的崛起

杨佳晨, 张宇航, 胡兵

杨佳晨, 张宇航, 胡兵, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

杨佳晨, 博士研究生, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 本文由杨佳晨、张宇航、胡兵构思; 本文写作由杨佳晨完成.

通讯作者: 胡兵, 主任医师, 教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院消化内科. hubing@wchscu.edu.cn

收稿日期: 2023-12-27

修回日期: 2024-01-19

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Gastric organoids: Rise of a latecomer

Jia-Chen Yang, Yu-Hang Zhang, Bing Hu

Jia-Chen Yang, Yu-Hang Zhang, Bing Hu, Department of Gastroenterology and Hepatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Corresponding author: Bing Hu, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, West China Hospital, Sichuan University, No. 37 Guoxue Alley, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. hubingnj@163.com

Received: 2023-12-27

Revised: 2024-01-19

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

Gastric organoids are three-dimensional cell aggregates that mimic the structure and function of gastrointestinal organs, developed through stem cell and tissue engineering techniques. Since the first development of intestinal organoids in 2009, significant progress has been made in organoid technology in animal models and human stem cells. Gastric organoids have potential applications in various

fields, including studying gastrointestinal development and differentiation mechanisms, simulation and treatment of gastrointestinal diseases, drug screening and evaluation, regenerative medicine, and personalized treatment. The challenges that gastric organoids face include the complexity of their development and differentiation processes and the multi-layered complexity of their structure and function, diseases, and cancer transformations. Despite these limitations and challenges, gastric organoids remain an important research tool in the field of biomedicine, offering new opportunities for the study and application of gastrointestinal organoids.

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

Key Words: Stomach; Organoids; Stem cells; Gastric development; *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Drug screening; Personalized medicine; Regenerative medicine

Citation: Yang JC, Zhang YH, Hu B. Gastric organoids: Rise of a latecomer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 182-191

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/182.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.182>

摘要

胃类器官是利用干细胞技术和组织工程, 在体外培养出具有胃肠道器官结构和功能特征的三维细胞聚集集体, 较传统模型更能模拟真实组织的结构和功能. 自2009年首次培育出肠道类器官以来, 类器官技术在动物模型和人类干细胞上取得了重要进展. 胃类器官在多个领域具有应用潜力, 包括研究胃肠道发育和分化机制、模拟和治疗胃肠道疾病、药物筛选和评价、再生医学和个性化治疗. 但胃类器官面临的挑战包括其发育与分化过程的复杂性, 以及其结构、功能、疾病和癌变的多层次复杂性. 尽管存在局限性和挑战, 胃类器官仍是生物医学领域的重要研究工具, 为胃疾病研究和应用提供了新机遇.

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

关键词: 胃; 类器官; 干细胞; 胃发育; 幽门螺杆菌; 胃癌; 药物筛选; 个性化医疗; 再生医学

核心提要: 利用干细胞技术培育的胃类器官, 在模拟真实胃肠功能、疾病治疗、药物评估等方面具有潜力. 尽管面临胃发育和结构功能的复杂性等挑战, 胃类器官在生物医学研究中依旧扮演着重要角色, 开拓了疾病研究新途径.

文献来源: 杨佳晨, 张宇航, 胡兵. 胃类器官: 迟来者的崛起. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 182–191

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/182.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.182>

0 引言

胃肠道类器官是指利用干细胞技术和组织工程技术, 通过体外培养, 构建出具有胃肠道器官结构和功能特征的三维细胞聚集体^[1,2]. 相比传统二维细胞培养模型, 类器官模型具有更多优势. 类器官模型提供了三维细胞培养环境, 更好地模拟了真实组织的结构和功能, 充分模拟细胞在体内的自然排列和相互作用^[3-5]. 此外, 胃类器官能够长期维持, 并具有自我更新的能力, 使它们成为长期研究和重复实验的理想选择^[6,7].

胃肠道类器官的研究始于2009年, Hans Clevers团队^[3]利用成体干细胞(adult stem cells, AdSCs)培育出首个肠道类器官, 他们将小鼠肠道的Lgr5+干细胞种植到细胞外基质中, 并在含有特定成分的培养基中培养. 干细胞经过增殖、扩张形成囊性结构, 然后经过出芽、极化形成类似肠道管腔的三维细胞聚集体. 这些细胞自我组织成隐窝与绒毛结构, 前者大部分由肠干细胞构成, 另有Paneth细胞和祖细胞; 而后者则由肠细胞、杯状细胞和肠内分泌细胞等组成^[3]. 这项研究是肠道干细胞研究的重要里程碑, 开创了类器官研究的新时代. 自2009年以来, 类器官领域研究成果不断, 许多新型类器官和更复杂的类器官不断涌现, 不仅在动物模型上取得了重要进展, 也在人类干细胞上实现了胃肠道类器官的构建.

在胃肠道类器官中, 胃类器官相对于肠道类器官较晚出现, 可能的原因是肠道细胞的自我更新和再生能力较强, 这种高度的再生能力使得肠道在实验室条件下的培养相对胃容易一些. 此外, 胃类器官面临着更多的挑战和困难, 主要源于其发育与分化过程的复杂性以及其结构、功能、疾病和癌变的多层次复杂性. 胃类器官的研究相对较少, 技术也较为困难. 然而, 胃类器官的应

用前景十分广阔, 不仅可以为胃的发育和分化机制提供新的视角, 也可以为胃的感染和炎症、胃癌的发生和发展、药物的筛选和评价、胃组织的修复和移植等提供新的平台和方法.

本文旨在从胃类器官结构与功能特征、建模、应用、局限性和挑战等多个方面, 对胃类器官的研究进展和前景进行综合概述, 以期对未来该领域的深入研究和应用提供参考和启示.

1 胃类器官的建模挑战

1.1 胃及胃相关疾病的复杂性

1.1.1 胃的解剖结构和生理功能复杂: 胃自身结构的复杂性向类器官建模提出了较高要求, 不仅要满足包含各种细胞成分, 还要尽量满足体内胃黏膜的层次机构. 胃的黏膜层分为三个部分: 上皮层、固有层和黏膜肌层. 其中, 上皮层由单层柱状上皮细胞构成, 内含多种胃腺. 这些腺体从底部到顶部分为四个不同区域: 底部、颈部、峡部和表面/小凹部^[8]. 其中峡部区域含有增殖细胞, 长期以来被认为是胃上皮干细胞的所在地^[9]. 胃内不同细胞在功能和位置上各异^[8], 这对类器官模型的空间分布和功能模拟提出了挑战.

要满足长期建立胃类器官模型, 需要有特定的胃干细胞持续不断地更新类器官内的各个细胞组分. 这些干细胞具有自我更新和多向分化能力, 主要分布在胃黏膜层, 并因胃区域不同而存在差异, 见表1.

胃的不同细胞类型之间存在着复杂的相互作用, 这些交互对于维持整体胃功能至关重要. 在类器官模型中模拟这些相互作用是一个挑战. 此外, 胃的微环境, 包括pH值、酶活性和微生物群落, 对维持胃的健康状态非常重要. 在类器官模型中准确再现这些微环境条件是较为困难的. 如何在体外构建出具有完整的胃结构和功能的类器官, 是胃类器官建模的重要难题.

1.1.2 胃发育所需细胞成分与信号通路复杂: 胃黏膜中含有多种细胞类型, 每种细胞都有其独特的功能和发育路径. 如何在类器官模型中复制这种多样性是一个挑战. 此外, 胃细胞谱系寿命各异, 如表面的黏液细胞寿命大约3 d-5 d, 而主细胞则可存活数月^[10]. 尽管胃上皮中含有干细胞和前体细胞以支持上皮更新, 但是不同细胞标记的胃干细胞可能负责更新着不同类型的细胞系, 这增加了类器官体外培养的不确定性.

胃的发育过程中还需要所有三个胚层的贡献. 上皮细胞来自内胚层, 平滑肌和血管细胞来自中胚层, 而肠神经元和神经胶质细胞来自外胚层^[11]. 所有这些细胞类型之间的通信对于胃功能的协调至关重要^[12]. 此外, 胃上皮与其下层间质之间的相互作用始于器官发育

表 1 常见胃干细胞的分子标记物及其特点

分子标记物	部位	腺体中的位置	特点与功能
Lgr5 ^[1,2]	幽门	底部	分化为胃窦细胞系 ^a ; 参与细胞损伤和修复过程
SOX2 ^[12]	幽门/胃底	峡部	分化为胃窦细胞系 ^a
Mist1、Troy ^[6,7,65,66]	幽门	峡部	作为储备干细胞, 在细胞损伤和修复过程中发挥作用
Runx1、Axin2、Lrig1 ^[67-69]	胃底	峡部	分化为胃底细胞系 ^b

^a胃窦细胞系: G细胞、D细胞、ECL细胞、黏液细胞等; ^b胃底细胞系: 壁细胞、主细胞、黏液细胞等。

的早期阶段, 与形态发生因子, 如无翅膀型白血病病毒整合位点家族(wingless-type MMTV integration site family, WNTs)、骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、索尼克刺猬(sonic hedgehog, SHH)^[13,14]共同建立了上皮和间质区域化^[11]。

胃是由前肠内胚层分化而来的, 其发育受到多种信号分子和转录因子的调控, 在胃的不同区域和不同阶段发挥着不同的作用, 决定了胃的形态发生和组织分化^[13-16]。如何在体外模拟这些信号分子和转录因子的时空表达, 并诱导不同区域和类型细胞的分化, 是胃类器官建模的重要难题。

1.2 胃类器官建模与优化的手段

1.2.1 利用干细胞技术培养: 胃类器官的建立可以从胃组织衍生的AdSCs以及多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)出发。AdSCs只能生成特定细胞类型, 而PSCs具有分化为任何细胞类型的能力^[1]。在胃上皮中, 富含亮氨酸重复的G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5, Lgr5)+干细胞位于幽门腺底部, 负责组织自我更新, 能够长期产生类器官, 也可以从PSCs生成^[6,17,18]。另外, Troy+细胞是小鼠胃体中的一种PSCs类型, 可用于长期建立胃类器官模型^[7,19]。

首个AdSCs衍生的胃类器官小鼠模型建立于含Lgr5+干细胞的胃腺体, 通过在肠道类器官培养系统的基础上添加成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和胃泌素发展而来的^[6]。Bartfeld等^[5]从胃的黏膜层分离出胃干细胞, 通过体外培养形成具有胃特征的细胞团, 并建立了一种可以无限期扩展人类胃细胞的三维培养系统, 并分别培养了来自健康胃组织、单个分选干细胞或肿瘤组织的细胞。

McCracken等^[17,20]描述了首个将人类PSCs分化为胃类器官的方案。此方案将人类PSCs首先激活Nodal/转化生长因子-β(Transforming Growth Factor-beta, TGF-β)信号通路进而分化为内胚层, 再通过刺激WNT通路激活性别决定区Y-盒2(sex-determining region Y-box 2, SOX2)表达并抑制尾部型同源盒2(caudal type homeobox 2, CDX2)表达, 形成前肠。最终, 通过添加视黄酸和表皮

生长因子(epidermal growth factor, EGF), 完成胃腺的分化^[17,21]。

1.2.2 优化培养条件和基质: 胃类器官的培养条件和基质对其形成和发育至关重要。通过优化这些条件, 可以提升胃类器官的形成效率和质量。

改变生长因子组合可诱导胃类器官的增殖或分化, 使其更贴近原生胃组织的结构和功能。例如, Bartfeld等^[5]发现添加烟酰胺和撤除WNT, 有助于胃类器官分化成熟。而高浓度(100 ng/mL)EGF可促进胃窦类器官生长^[22]。添加Rho激酶抑制剂Y-27632和GSK3b激酶抑制剂, 可增强类器官的培养和传代^[23,24], 或是添加A83-01抑制TGF-β信号通路实现长期生长^[5]。

培养基的组成对类器官的形态、转录组特征和对化疗及靶向治疗的敏感性有显著影响。Hogenson等^[25]发现用不含血清培养基比用含有WNT3a、R-spondin和Noggin的培养基培养的患者衍生的类器官(patient-derived organoids, PDOs)对靶向药物治疗的反应敏感。对此提出培养基的组成是预测供体肿瘤治疗反应的关键变量。

类器官的结构和行为同时也受基质组成的影响。通过改变培养基质的材料, 使用天然或合成材料作为培养基质, 如含有层黏蛋白、致密蛋白、蛋白聚糖和胶原IV等的Matrigel, 可提供更好的支撑和营养, 使类器官更接近原生胃组织^[23,24]。此外, 微流体技术可促进器官组织的共培养, 以模拟复杂的微环境^[23,26]。

因此, 优化培养条件与基质可以改善胃类器官的生长、存活和分化行为。未来的研究应着重系统研究不同生长因子、细胞外基质和培养基组成对胃类器官的生长、功能和疾病建模能力的影响。

2 胃类器官的表型特征与分子特征

2.1 胃类器官的表型特征 胃类器官的表型特征包括其在显微镜或肉眼下的形状、大小和颜色等外观特征。这些特征与原生胃组织相似, 但也存在差异^[27,28]。胃类器官具有腺体结构和腔隙的形成, 其大小和形状会根据培养条件和基质变化, 通常为球形或椭圆形, 直径几百微米

表 2 胃类器官的显微结构

结构	显微解释	形态描述	意义	诱导方式
芽生结构 ^[30,70]	干细胞增殖和分化成的胃上皮细胞	从主体细胞团中突出的类似芽的小结构	表明细胞具有组织再生和分化的能力, 评估细胞培养条件效果的指标	培养基(ENRWFGNi)加入IGF、p38抑制剂、GSK3b抑制剂和TGF- β 抑制剂
大囊 ^[5]	具有分泌液的囊性结构	细胞团或器官样体内部空腔体积增大的结构	反映胃黏膜分泌细胞活动, 模拟疾病状态、评估生长因子和抑制剂作用	类器官组织在完全培养基(ENRWFGNi)中生长, 移除WNT诱导分化; 加入PGE2或高浓度TGF- β 抑制剂

至几毫米, 有时形成分支状结构. 其表面覆盖单层柱状上皮细胞, 内含多种腺体细胞, 可分化为胃底或胃窦特征细胞^[28,29]. 胃类器官外层有一层由基底膜和细胞外基质组成的浆膜层, 与培养基相接触^[28]. 此外, Bartfeld等^[5]通过改变培养基成分, 观察到胃类器官可形成芽生结构与大囊等显微结构, 见表2.

2.2 胃类器官的分子学特征 胃类器官的分子学特征是指其在基因、蛋白质或代谢物等水平上, 所表达或产生的分子的种类、数量、活性等特征.

胃类器官可表达与胃的发育和分化以及与胃的功能相关的基因和蛋白质. 例如, 胃类器官中表达了与胃的形态发生和组织分化相关的信号分子和转录因子, 如WNT、BMP、SHH、SOX2、Barx1、CDX2等^[13-16]. 胃类器官中也表达了与胃的分泌功能相关的细胞标志物和酶, 如胃泌素、胃蛋白酶原等.

胃类器官表达多种细胞标记物见表3, 例如Lgr5, 这是一种WNT靶基因和R-spondin受体, 其标志着胃腺底部的细胞, 这些细胞可产生各种类型的胃上皮细胞^[5,6,30,31]. 目前, 不同干细胞群体之间的(可能是层级性的)关系尚不清楚^[32]. 此外, 成熟分化的细胞表达特异的胃分化标志物表明了胃类器官的功能成熟和多样性, 如粘蛋白(Muc5ac、Muc6)、胃蛋白酶原C(Pepsinogen C, PGC)、胃内因子(gastric intrinsic factor, GIF)、胆囊收缩素B受体(cholecystokinin B receptor, Cckbr)和生长激素释放肽(ghrelin, Ghrl), 这些标志物对应胃的不同细胞类型^[5,21]. 在病理情况下, 胃类器官可表达幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、炎症和癌症相关的标志物, 如细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和肿瘤蛋白53(tumor protein 53, p53)^[30,33].

3 胃类器官的应用

胃类器官的应用领域十分广泛, 包括胃的发育和分化机制的研究、胃的感染和炎症的研究、胃癌的发生和发展的研究、药物筛选和评价的研究、再生医学和个性

化治疗的研究等.

3.1 胃的发育和分化机制的研究 胃从胚胎期到成体期, 经历的形态发生和组织分化的过程, 以及其背后的分子和细胞的调控. 胃的发育和分化机制是胃的基本生物学问题, 也是胃的疾病和癌变的重要基础. 胃类器官可以为胃的发育和分化机制的研究提供新的视角和方法, 不仅可以模拟胃的发育和分化的过程, 也可以探索胃的发育和分化的规律和原理. 胃类器官, 揭示了胃的形态发生和组织分化的信号通路, 即确定性内胚层形成、后前肠区域化、胃特化和模式形成, 以及上皮生长和分化^[17,22], 见表4.

研究发现, 这些信号通路在胃的不同区域和不同阶段发挥着不同的作用, 决定了胃的形态发生和组织分化. 这些信号通路之间存在着复杂的相互作用和反馈调节, 维持了胃的发育和分化的平衡和稳定. 这些研究为胃的发育和分化机制提供了新的认识和证据, 也为胃的疾病和癌变的预防和治疗提供了新的靶点和策略.

3.2 胃的感染和炎症的研究 胃类器官为研究胃的感染和炎症提供了一个新的模型系统. 类器官被视为感染研究的新工具, 尤其在研究*H. pylori*感染相关的现象时具有多种优势.

胃类器官可以由AdSCs以及PSCs生成胃中的所有主要细胞类型, 这种多样性使研究者能够更全面地研究*H. pylori*感染对不同细胞类型的影响^[6,17]. 类器官模型提供了一个接近体内环境的研究平台, 可以更准确地模拟病原体与宿主相互作用的复杂性, 对于理解病原体如何影响胃组织和引起疾病至关重要^[5].

胃类器官作为模拟胃部感染和炎症的先进模型, 已成功再现*H. pylori*感染的关键特征, 如细菌的附着、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活、CagA与酪氨酸激酶受体c-MET相互作用, 以及宿主细胞增殖的增加、炎症反应等, 见表5. 不同于传统的癌细胞系, 类器官模型展现了*H. pylori*在保护性黏液层中的繁殖过程^[34,35]. 该模型中黏液层通常覆盖着上皮细胞的顶部并指向器官内部^[36], 更贴近体内实际环境. Bartfeld等^[5]通过微注射

表 3 胃类器官的常见标记物及其意义

细胞标记物	标记细胞类型	意义
Lgr5 ^[5,6,30,31]	干细胞	指示胃组织中的干细胞, 参与组织修复和再生
Vil1 ^[71]	干细胞/上皮细胞	指示上皮细胞的细胞骨架和运动功能
SOX9 ^[72]	干细胞/前体细胞	调节干细胞和前体细胞的分化过程
Cckbr ^[73]	干细胞/G细胞	在胃泌素分泌细胞上表达, 参与胃酸分泌调节
Mist1 ^[66]	干细胞/主细胞	指示胃中主细胞, 参与消化酶分泌
Troy ^[7]	干细胞/上皮细胞	参与细胞死亡和存活信号传递, 影响炎症和肿瘤形成
Muc5ac ^[5,21]	黏液分泌细胞	指示胃黏膜上的黏液分泌细胞, 保护胃壁
Muc6 ^[5,21]	黏液分泌细胞	同上, 参与胃黏膜的保护
PGC ^[5,21]	主细胞	指示分泌胃蛋白酶原的主细胞
GIF ^[5,21]	壁细胞	指示分泌内因子的壁细胞, 重要于维生素B12的吸收
Ghr1 ^[5,21]	P/D1细胞	在胃泌素分泌细胞上表达, 调节食欲和能量平衡
CagA ^[30,33]	受幽门螺杆菌感染的细胞	与幽门螺杆菌感染相关, 可能导致炎症和癌变
IL-8 ^[30,33]	炎症细胞	在炎症过程中表达, 促进炎症反应
p53 ^[30,33]	受损/癌症细胞	在DNA损伤时表达, 与细胞凋亡和肿瘤抑制相关

表 4 胃的形态发生和组织分化的信号通路调控

发生阶段	关键信号通路	调控结果
引导人PSCs进入胚胎原肠形成阶段 ^[22]	使用Activin A激活Nodal/TGF- β 信号通路, 激活包括SOX17和Foxa2的转录网络	培养第3天形成确定性内胚层, 模拟胚胎原肠形成过程
确定性内胚层形成 ^[17,22]	WNT、FGF、BMP和维A酸激活SOX2/HNF1b表达, 抑制CDX2表达. 将内胚层暴露于视黄酸24 h, 形成的后前肠类器官	在体外培养的第4和第5天, 确定性内胚层从二维细胞片层转变为三维原始肠管类器官
前肠形成及区域化 ^[74-76]	通过调节BMP、维A酸和EGF信号, 维持高SOX2表达	后前肠形态发生并区域化为不同部分, 如SOX2+/PDX1-贲门和SOX2+/PDX1+胃窦
胃的早期区域模式形成 ^[11,20,22,77,78]	Barx1通过调节两种WNT信号拮抗剂的表达, 分泌类似鳞翅类蛋白1和2, 抑制WNT信号	幽门区域低WNT信号对胃特异性上皮发育和维护胃-肠道边界必需; 胃底区域需要典型WNT信号以维持胃底上皮命运

PSCs: 多能干细胞; Activin A: 激活素A; Nodal: TGF- β 超家族的蛋白质; TGF- β : 转化生长因子- β ; SOX17: 性别决定区Y-盒17; Foxa2: 叉头框蛋白a2; WNT: 细胞外信号调节蛋白; FGF: 成纤维细胞生长因子; BMP: 骨形态发生蛋白; EGF: 表皮生长因子; SOX2: 性别决定区Y-盒2; HNF1b: 肝核因子1 β ; CDX2: 曲线蛋白家族成员2; PDX1: 胰腺和十二指肠肠家族1.

技术将*H. pylori*注入类器官, 模拟自然感染, 发现类器官中的*H. pylori*感染激活了NF- κ B和IL-8的表达, 与传统癌细胞系模型不同, 这一表达不依赖于*H. pylori*的特定毒力因子cagPAI^[37,38]. 同时, 他们观察到, 靠近腺体表面的细胞对感染的反应更为强烈, 这可能是黏液屏障的效果, 这是以前的体外2D模型无法实现的. 此外, 人类胃类器官中也观察到了细菌的CagA蛋白与宿主细胞表面的c-MET受体的相互作用^[17,39], 发现CagA能促进细胞增殖, 这一过程似乎与c-MET的激活有关, 而非细胞损失的补偿, 因为细胞凋亡水平未发生变化^[34].

胃类器官为研究胃的感染和炎症提供了一个更接近于体内的模型, 可以揭示*H. pylori*的致病机制和耐药性的分子基础, 为开发新的治疗策略和预防措施提供了新的思路和方法.

3.3 胃癌的发生和发展的研究 胃癌类器官模型为研究胃癌提供了一个接近体内的新系统. 它们模拟了组织的结构和功能, 保持了肿瘤细胞的特性, 优于传统模型^[40]. 此外, 类器官可以进行遗传编辑(如使用CRISPR/Cas9)和组学分析, 以生成或修正致病基因^[41-43]. 通过使用这些细胞系, 科学家们可以生成病变的、经过基因校正的类器官组织, 从而对人类疾病的机制进行前所未有的研究^[44].

PDOs在遗传和表观遗传分析方面尤其有效. 高通量测序技术使得研究人员能够对肿瘤的DNA序列、RNA表达模式以及DNA甲基化等表观遗传改变进行全面分析. 在胃癌PDOs中观察到的突变模式与癌症基因组图谱中描述的胃癌亚型相符合. 这表明PDOs能够准确反映胃癌的不同分子亚型^[45].

胃癌类器官展示了不同的生长模式与形态表型, 包

表 5 胃类器官重现*H. pylori*感染特征

感染特征	实现方法	应用类器官的优势
细菌的附着、定植	将 <i>H. pylori</i> 接种到胃类器官中, 使用微注射技术模拟自然感染过程	类器官更接近体内情况, 特别是因为 <i>H. pylori</i> 在体内复制位于黏液层中
NF-κB的激活及其靶基因IL-8表达	基因表达分析, 观察感染后IL-8基因的表达变化	类器官中IL-8表达不依赖于 <i>H. pylori</i> 中cagPAI的存在, 与传统模型不同
CagA与c-MET的相互作用与细胞增殖	基于新合成标记核苷酸类似物(EdU)的量化, 观察类器官中CagA蛋白与宿主细胞表面的c-MET相互作用	可以观察到CagA依赖的细胞增殖, 与传统认为的诱导的细胞损失的补偿不同, 因为凋亡水平没有改变
细菌感染引起的炎症反应和损伤程度	分析胃类器官内特定基因表达变化, 观察炎症反应	发现靠近腺体表面的细胞对感染有更强烈的反应, 揭示了黏液屏障功能

H. pylori: 幽门螺杆菌; NF-κB: 核因子-κB; CagA: 细胞毒素相关基因A蛋白; IL-8: 白细胞介素-8; c-MET: 肝细胞生长因子受体。

括具有或不具有增厚(多层)壁、非连贯的葡萄状生长模式, 以及紧凑的细胞团块没有腔室的结构^[46]。Nanki和Yan的研究将这些不同的形态分为三种亚型, 并将它们与Lauren分类相关联^[41,47,48], 见表6。Nanki等^[41]通过CDH1基因敲除, 诱导类器官从正常的囊性结构变为具有强烈迁移活性的实体结构, 展示了表型与基因型之间的联系。此外, 他们发现KRAS基因的突变和RTK的扩增导致PDOs获得了对EGF和FGF的独立性^[41], 表明它们可能通过内源性机制激活了相关的信号通路。

胃癌类器官模型的建立可来自PSCs和AdSCs衍生, 也可来自PDOs。这些胃癌类器官的培养方案基于正常胃组织类器官基础之上^[5]。PDO可从外科切除标本以及内镜、超声和CT引导的活检或腹水穿刺中获得了组织样本, 进而建立胃癌类器官生物库, 进一步分析原发癌内的亚克隆类型^[41,46,48,49]。此外, 胃癌类器官作为患者肿瘤的替代品, 个别癌症类器官可以用来预测对特定药物的治疗反应。同时, PDO生物库与药物筛选的结合, 将增加研究人员对患者间和患者内异质性的了解, 有望为各种疾病的个性化治疗带来希望。

胃类器官可以揭示胃癌的分子分型、肿瘤干细胞和肿瘤微环境的特征和作用。类器官技术使得可以建立患者衍生的类器官集合, 进行遗传操作和各种组学研究, 为个体化治疗测试和深入分析病理生物学提供了前所未有的新可能性。特别是借助类器官生物库, 可以进行高通量药物筛选, 以识别新的治疗选择^[50]。

3.4 药物筛选和个性化治疗 胃类器官模型为药物筛选和评价提供了一种新方法, 特别是对于胃病和胃癌的新药研发和测试。这种模型可以用来检测不同药物对胃病和胃癌的治疗效果、作用机制和副作用, 提供了一种高通量的药物测试方式^[51]。

胃类器官还能测试药物对不同类型和阶段胃病和胃癌的治疗效果。通过胃癌PDOs进行化疗药物测试, 发现不

同PDO对药物的反应不同, 类似于患者的临床反应^[46,48], 这对个性化治疗非常有价值。此外, PDOs也被用于筛选新的治疗目标^[52]。胃癌PDOs已经被用于这样的筛选, 结果显示不同PDO线之间的反应模式存在显著差异^[48,49]。这意味着即使是同一类型的胃癌, 不同患者的肿瘤也可能对相同的药物表现出不同的反应。这种差异性强调了个体化治疗的重要性, 即针对每个患者的独特肿瘤特征选择最合适的治疗方案。

除了传统化疗药物和耗时耗资的药物筛选外, 个别PDOs还可以用针对在测序数据中识别出的分子改变的靶向药物进行治疗。例如, 测序发现携带ERBB2扩增的胃癌PDO, 对曲妥珠单抗有反应^[53]。相应地, 胃癌PDO线以及突变的PDO对曲妥珠单抗有反应^[46]。同样, AKT1基因突变的PDO对AKT抑制剂敏感^[49], 而CDKN2A基因改变的PDO对CDK4/6抑制剂敏感^[46,48]。

胃类器官为研究药物筛选和评价提供了一个更接近于体内的模型, 可以揭示药物对胃病和胃癌的治疗效果和作用机制, 能够在临床试验之前提供关于药物效果的重要信息, 从而有助于指导个性化治疗策略。

3.5 再生医学的研究 胃类器官模型为胃组织修复和移植提供了新的研究方法。这些技术依赖于移植外源性胃细胞或组织, 并着重于最小化植入后的免疫反应^[54], 但供体稀缺性、兼容性和排斥问题仍是挑战。

将胃类器官用于再生医学组织工程领域的一种方法是将类器官技术与工程化的培养方法相结合, 使用三维支架来复制胃的结构和功能^[55]。Maemura等^[56]使用了由上皮器官单位种植在可降解支架腔室内的胃补片支架。该支架在移植后能与宿主组织融合并重建上皮和肌肉层。另一种方法是通过将类器官植入体内促使其成熟为功能性胃肠道, 包括使用合成支架仿生胃肠道, 以及利用胃肠道黏膜下组织作为支架的直接类器官移植^[55]。这种方法优势是在体内将器官组织培育得更大^[57]。Speer

表 6 胃类器官的形态亚型与Lauren分类

亚型	生长模式与形态表型	与Lauren分类关联
实体亚型	无定形的实体构型和非黏附性生长模式	弥漫性胃癌
腺体亚型	具有单一腔室的腺体结构	肠型胃癌
混合亚型	多种混合表现	混合特征, 关联不同亚型的特征组合

等^[58]使用聚乙醇酸合成支架进行组织工程, 种植的类器官单位能在腹腔内形成类似原生胃的完全分化上皮和肌肉层。

用再生医学来补偿切除后的缺损, 使用患者自己的再生组织来补偿丢失的功能和组织将是理想的治疗方法^[59]。虽然完整人造器官的培养尚未成功, 但在胃类器官功能性方面已有进展。Schumacher等^[19]首次展示了胃类器官的功能性, 他们建立了人类胃底部来源的类器官, 其表达了壁细胞的特异性标记物($H^{+}K^{+}$ -ATP酶), 并用组胺和奥美拉唑进行干预, 成功复现了壁细胞的功能活性。

胃类器官可以揭示胃类器官对胃组织的修复和移植效果和作用机制, 为开发新的胃组织再生和移植技术和优化胃组织修复和移植方案提供了新的思路和方法。类器官技术在再生医学中的应用不仅用于恢复组织结构功能, 也可用于细胞替代疗法^[55]。

4 胃类器官局限性与挑战

虽然胃类器官在生物医学领域具有广阔的应用前景, 但是它们也面临着一些局限性和挑战, 需要进一步的研究和改进。

4.1 胃类器官的多样性、异质性和可重复性的保证 胃类器官一般是通过人工诱导和操纵而形成, 而原代胃组织是通过自然发育和分化而形成^[17,22]。这些差异可能会影响胃类器官的稳定性、可重复性和可预测性等。胃类器官的遗传和表观遗传与原代胃组织不同, 胃类器官一般是由单一或少数的胃干细胞或PSCs衍生而来, 而原代胃组织是由多种来源和类型的细胞组成^[17,22]。这些差异可能会影响胃类器官的多样性、异质性和适应性等。

目前, 胃类器官的多样性、异质性和可重复性还存在一定的差距和不足。一方面, 胃类器官的构建方法和培养条件还不够优化和标准化, 导致胃类器官的形成效率和质量不稳定, 有时会出现胃类器官的缺陷、变异、退化等现象^[5]。另一方面, 胃类器官的表征和评价方法还不够完善和统一, 导致胃类器官的结构和功能特征的测量存在一定的主观性和不确定性。

为了改善胃类器官的多样性、异质性和可重复性, 可能需从以下几个方面进行努力: (1)优化胃类器官的

构建方法和培养条件。例如, 探索不同的胃干细胞或PSC的来源和分化诱导因子, 优化胃类器官的培养基和基质, 调节胃类器官的生长因子和激素, 模拟胃类器官的机械、化学刺激与微环境等, 采用新型的微流体技术、共培养技术、类器官芯片技术等^[60-62]; (2)完善胃类器官的表征和评价方法, 提高胃类器官的结构和功能特征的测量的准确性和客观性; (3)推进胃类器官的标准化、规范化和商业化, 提高胃类器官的可用性和普及性。

4.2 胃类器官的血管化、神经化和免疫化的实现 胃类器官一般缺乏足够的血管、神经和免疫细胞, 而原代胃组织具有丰富的血管、神经和免疫系统。这些差异可能会影响胃类器官的营养供应、信号传递、感染防御和炎症反应等。

为了实现胃类器官的血管化、神经化和免疫化, 需要探索构建方法和培养条件。例如, 利用血管内皮细胞、平滑肌细胞、神经细胞、免疫细胞等不同来源和类型的细胞, 与胃类器官的胃干细胞或PSC进行共培养, 促进胃类器官的血管化、神经化和免疫化的分化和发育^[63,64]。利用微流控芯片、生物打印、生物反应器等不同的技术和设备调节胃类器官的血流、氧气、营养、激素、神经递质、炎症因子等的供应和消耗, 模拟胃类器官的生理和病理环境, 增强胃类器官的功能和稳定性^[60,62]。

5 结论

胃类器官是一种新兴的生物医学研究工具, 它能够模拟胃的结构和功能, 为胃的发育和分化机制、胃的感染和炎症、胃癌的发生和发展、药物筛选和评价、再生医学和个性化治疗等提供了一个有效的平台。胃类器官的崛起, 为胃肠道类器官的研究和应用带来了新的机遇和挑战, 也为生物医学领域的进步和创新做出了贡献。我们期待着胃类器官的进一步发展和完善, 以及胃类器官与其他消化道类器官的整合和协调, 为人类的健康和福祉服务。

6 参考文献

1 Huch M, Koo BK. Modeling mouse and human development using organoid cultures. *Development* 2015; 142: 3113-3125 [PMID: 26395140 DOI: 10.1242/dev.118570]

- 2 Shamir ER, Ewald AJ. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 647-664 [PMID: 25237826 DOI: 10.1038/nrm3873]
- 3 Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009; 459: 262-265 [PMID: 19329995 DOI: 10.1038/nature07935]
- 4 VanDussen KL, Marinshaw JM, Shaikh N, Miyoshi H, Moon C, Tarr PI, Ciorba MA, Stappenbeck TS. Development of an enhanced human gastrointestinal epithelial culture system to facilitate patient-based assays. *Gut* 2015; 64: 911-920 [PMID: 25007816 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306651]
- 5 Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M, Huch M, Begthel H, Kujala P, Vries R, Peters PJ, Clevers H. In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. *Gastroenterology* 2015; 148: 126-136.e6 [PMID: 25307862 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.042]
- 6 Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, van Es JH, Sato T, Stange DE, Begthel H, van den Born M, Danenberg E, van den Brink S, Korving J, Abo A, Peters PJ, Wright N, Poulsom R, Clevers H. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 25-36 [PMID: 20085740 DOI: 10.1016/j.stem.2009.11.013]
- 7 Stange DE, Koo BK, Huch M, Sibbel G, Basak O, Lyubimova A, Kujala P, Bartfeld S, Koster J, Geahlen JH, Peters PJ, van Es JH, van de Wetering M, Mills JC, Clevers H. Differentiated Troy+ chief cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium. *Cell* 2013; 155: 357-368 [PMID: 24120136 DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.008]
- 8 Karam SM, Leblond CP. Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. *Anat Rec* 1992; 232: 231-246 [PMID: 1546802 DOI: 10.1002/ar.1092320208]
- 9 Bjerknes M, Cheng H. Multipotential stem cells in adult mouse gastric epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G767-G777 [PMID: 12181193 DOI: 10.1152/ajpgi.00415.2001]
- 10 Mills JC, Shivdasani RA. Gastric epithelial stem cells. *Gastroenterology* 2011; 140: 412-424 [PMID: 21144849 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.001]
- 11 Willet SG, Mills JC. Stomach Organ and Cell Lineage Differentiation: from Embryogenesis to Adult Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 546-559 [PMID: 27642625 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.006]
- 12 Kim TH, Shivdasani RA. Stomach development, stem cells and disease. *Development* 2016; 143: 554-565 [PMID: 26884394 DOI: 10.1242/dev.124891]
- 13 Le Guen L, Marchal S, Faure S, de Santa Barbara P. Mesenchymal-epithelial interactions during digestive tract development and epithelial stem cell regeneration. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 3883-3896 [PMID: 26126787 DOI: 10.1007/s00018-015-1975-2]
- 14 Roberts DJ, Smith DM, Goff DJ, Tabin CJ. Epithelial-mesenchymal signaling during the regionalization of the chick gut. *Development* 1998; 125: 2791-2801 [PMID: 9655802 DOI: 10.1242/dev.125.15.2791]
- 15 Katoh M. Networking of WNT, FGF, Notch, BMP, and Hedgehog signaling pathways during carcinogenesis. *Stem Cell Rev* 2007; 3: 30-38 [PMID: 17873379 DOI: 10.1007/s12015-007-0006-6]
- 16 Takada H, Sasagawa Y, Yoshimura M, Tanaka K, Iwayama Y, Hayashi T, Isomura-Matoba A, Nikaido I, Kurisaki A. Single-cell transcriptomics uncovers EGF signaling-mediated gastric progenitor cell differentiation in stomach homeostasis. *Nat Commun* 2023; 14: 3750 [PMID: 37386010 DOI: 10.1038/s41467-023-39113-0]
- 17 McCracken KW, Catá EM, Crawford CM, Sinagoga KL, Schumacher M, Rockich BE, Tsai YH, Mayhew CN, Spence JR, Zavros Y, Wells JM. Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. *Nature* 2014; 516: 400-404 [PMID: 25363776 DOI: 10.1038/nature13863]
- 18 Suarez-Martinez E, Suazo-Sanchez I, Celis-Romero M, Carrero A. 3D and organoid culture in research: physiology, hereditary genetic diseases and cancer. *Cell Biosci* 2022; 12: 39 [PMID: 35365227 DOI: 10.1186/s13578-022-00775-w]
- 19 Schumacher MA, Aihara E, Feng R, Engevik A, Shroyer NF, Ottemann KM, Worrell RT, Montrose MH, Shivdasani RA, Zavros Y. The use of murine-derived fundic organoids in studies of gastric physiology. *J Physiol* 2015; 593: 1809-1827 [PMID: 25605613 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.283028]
- 20 McCracken KW, Aihara E, Martin B, Crawford CM, Broda T, Treguier J, Zhang X, Shannon JM, Montrose MH, Wells JM. Wnt/ β -catenin promotes gastric fundus specification in mice and humans. *Nature* 2017; 541: 182-187 [PMID: 28052057 DOI: 10.1038/nature21021]
- 21 Broda TR, McCracken KW, Wells JM. Generation of human antral and fundic gastric organoids from pluripotent stem cells. *Nat Protoc* 2019; 14: 28-50 [PMID: 30470820 DOI: 10.1038/s41596-018-0080-z]
- 22 Eicher AK, Berns HM, Wells JM. Translating Developmental Principles to Generate Human Gastric Organoids. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 5: 353-363 [PMID: 29552623 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.12.014]
- 23 Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends Biotechnol* 2018; 36: 358-371 [PMID: 29366522 DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.12.005]
- 24 Yang L, Yang S, Li X, Li B, Li Y, Zhang X, Ma Y, Peng X, Jin H, Fan Q, Wei S, Liu J, Li H. Tumor organoids: From inception to future in cancer research. *Cancer Lett* 2019; 454: 120-133 [PMID: 30981763 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.04.005]
- 25 Hogenson TL, Xie H, Phillips WJ, Toruner MD, Li JJ, Horn IP, Kennedy DJ, Almada LL, Marks DL, Carr RM, Toruner M, Sigafos AN, Koenig-Kappes AN, Olson RL, Tolosa EJ, Zhang C, Li H, Doles JD, Bleeker J, Barrett MT, Boyum JH, Kipp BR, Mahipal A, Hubbard JM, Scheffler Hanson TJ, Petersen GM, Dasari S, Oberg AL, Truty MJ, Graham RP, Levy MJ, Zhu M, Billadeau DD, Adjei AA, Duseti N, Iovanna JL, Bekaii-Saab TS, Ma WW, Fernandez-Zapico ME. Culture media composition influences patient-derived organoid ability to predict therapeutic responses in gastrointestinal cancers. *JCI Insight* 2022; 7 [PMID: 36256477 DOI: 10.1172/jci.insight.158060]
- 26 Juste-Lanas Y, Hervás-Raluy S, García-Aznar JM, González-Loyola A. Fluid flow to mimic organ function in 3D in vitro models. *APL Bioeng* 2023; 7: 031501 [PMID: 37547671 DOI: 10.1063/5.0146000]
- 27 Huo C, Zhang X, Gu Y, Wang D, Zhang S, Liu T, Li Y, He W. Organoids: Construction and Application in Gastric Cancer. *Biomolecules* 2023; 13 [PMID: 37238742 DOI: 10.3390/biom13050875]
- 28 Seidlitz T, Koo BK, Stange DE. Gastric organoids-an in vitro model system for the study of gastric development and road to personalized medicine. *Cell Death Differ* 2021; 28: 68-83 [PMID: 33223522 DOI: 10.1038/s41418-020-00662-2]
- 29 Alzeeb G, Metges JP, Corcos L, Le Jossic-Corcos C. Three-Dimensional Culture Systems in Gastric Cancer Research. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33003476 DOI: 10.3390/cancers12102800]
- 30 Pompaiah M, Bartfeld S. Gastric Organoids: An Emerging Model System to Study Helicobacter pylori Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 400: 149-168 [PMID: 28124153 DOI: 10.1007/978-3-319-50520-6_7]
- 31 Barker N, Bartfeld S, Clevers H. Tissue-resident adult stem cell populations of rapidly self-renewing organs. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 656-670 [PMID: 21112561 DOI: 10.1016/j.stem.2010.11.016]
- 32 Bartfeld S, Koo BK. Adult gastric stem cells and their niches. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2017; 6 [PMID: 28044412 DOI: 10.1002/wdev.261]
- 33 Idowu S, Bertrand PP, Walduck AK. Gastric organoids:

- Advancing the study of *H. pylori* pathogenesis and inflammation. *Helicobacter* 2022; 27: e12891 [PMID: 35384141 DOI: 10.1111/hel.12891]
- 34 Wroblewski LE, Piazzuelo MB, Chaturvedi R, Schumacher M, Aihara E, Feng R, Noto JM, Delgado A, Israel DA, Zavros Y, Montrose MH, Shroyer N, Correa P, Wilson KT, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* targets cancer-associated apical-junctional constituents in gastroids and gastric epithelial cells. *Gut* 2015; 64: 720-730 [PMID: 25123931 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307650]
- 35 Schreiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G, Werling HO, Josenhans C, Suerbaum S. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 5024-5029 [PMID: 15044704 DOI: 10.1073/pnas.0308386101]
- 36 Huang JY, Sweeney EG, Sigal M, Zhang HC, Remington SJ, Cantrell MA, Kuo CJ, Guillemin K, Amieva MR. Chemodetection and Destruction of Host Urea Allows *Helicobacter pylori* to Locate the Epithelium. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 147-156 [PMID: 26269952 DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.002]
- 37 Sokolova O, Borgmann M, Rieke C, Schweitzer K, Rothkötter HJ, Naumann M. *Helicobacter pylori* induces type 4 secretion system-dependent, but CagA-independent activation of I κ Bs and NF- κ B/RelA at early time points. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 548-552 [PMID: 23972614 DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.07.008]
- 38 Bartfeld S, Hess S, Bauer B, Machuy N, Ogilvie LA, Schuchhardt J, Meyer TF. High-throughput and single-cell imaging of NF- κ B oscillations using monoclonal cell lines. *BMC Cell Biol* 2010; 11: 21 [PMID: 20233427 DOI: 10.1186/1471-2121-11-21]
- 39 Bertaux-Skeirik N, Feng R, Schumacher MA, Li J, Mahe MM, Engevik AC, Javier JE, Peek RM Jr, Ottemann K, Orian-Rousseau V, Boivin GP, Helmuth MA, Zavros Y. CD44 plays a functional role in *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004663 [PMID: 25658601 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004663]
- 40 Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, Verstegen MM, Ellis E, van Wenum M, Fuchs SA, de Ligt J, van de Wetering M, Sasaki N, Boers SJ, Kemperman H, de Jonge J, Ijzerman JN, Nieuwenhuis EE, Hoekstra R, Strom S, Vries RR, van der Laan LJ, Cuppen E, Clevers H. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell* 2015; 160: 299-312 [PMID: 25533785 DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.050]
- 41 Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, Matano M, Seino T, Nishikori S, Ishikawa K, Kawasaki K, Togasaki K, Takahashi S, Sukawa Y, Ishida H, Sugimoto S, Kawakubo H, Kim J, Kitagawa Y, Sekine S, Koo BK, Kanai T, Sato T. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. *Cell* 2018; 174: 856-869.e17 [PMID: 30096312 DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.027]
- 42 Li X, Nadauld L, Ootani A, Corney DC, Pai RK, Gevaert O, Cantrell MA, Rack PG, Neal JT, Chan CW, Yeung T, Gong X, Yuan J, Wilhelmy J, Robine S, Attardi LD, Plevritis SK, Hung KE, Chen CZ, Ji HP, Kuo CJ. Oncogenic transformation of diverse gastrointestinal tissues in primary organoid culture. *Nat Med* 2014; 20: 769-777 [PMID: 24859528 DOI: 10.1038/nm.3585]
- 43 Koo BK, Stange DE, Sato T, Karthaus W, Farin HF, Huch M, van Es JH, Clevers H. Controlled gene expression in primary Lgr5 organoid cultures. *Nat Methods* 2011; 9: 81-83 [PMID: 22138822 DOI: 10.1038/nmeth.1802]
- 44 Drubin DG, Hyman AA. Stem cells: the new "model organism". *Mol Biol Cell* 2017; 28: 1409-1411 [PMID: 28559439 DOI: 10.1091/mbc.e17-03-0183]
- 45 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- 46 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]
- 47 Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675 DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31]
- 48 Yan HHN, Siu HC, Law S, Ho SL, Yue SSK, Tsui WY, Chan D, Chan AS, Ma S, Lam KO, Bartfeld S, Man AHY, Lee BCH, Chan ASY, Wong JWH, Cheng PSW, Chan AKW, Zhang J, Shi J, Fan X, Kwong DLW, Mak TW, Yuen ST, Clevers H, Leung SY. A Comprehensive Human Gastric Cancer Organoid Biobank Captures Tumor Subtype Heterogeneity and Enables Therapeutic Screening. *Cell Stem Cell* 2018; 23: 882-897.e11 [PMID: 30344100 DOI: 10.1016/j.stem.2018.09.016]
- 49 Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernández-Mateos J, Khan K, Lampis A, Eason K, Huntingford I, Burke R, Rata M, Koh DM, Tunariu N, Collins D, Hulkki-Wilson S, Ragulan C, Spiteri I, Moorcraft SY, Chau I, Rao S, Watkins D, Fotiadis N, Bali M, Darvish-Damavandi M, Lotte H, Eltahir Z, Smyth EC, Begum R, Clarke PA, Hahne JC, Dowsett M, de Bono J, Workman P, Sadanandam A, Fassan M, Sansom OJ, Eccles S, Starling N, Braconi C, Sottoriva A, Robinson SP, Cunningham D, Valeri N. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science* 2018; 359: 920-926 [PMID: 29472484 DOI: 10.1126/science.aao2774]
- 50 Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an in vitro model of human development and disease. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 246-254 [PMID: 26911908 DOI: 10.1038/ncb3312]
- 51 Carr DF, Ayehunie S, Davies A, Duckworth CA, French S, Hall N, Hussain S, Mellor HR, Norris A, Park BK, Penrose A, Pritchard DM, Probert CS, Ramaiah S, Sadler C, Schmitt M, Shaw A, Sidaway JE, Vries RG, Wagoner M, Pirmohamed M. Towards better models and mechanistic biomarkers for drug-induced gastrointestinal injury. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 181-194 [PMID: 28132905 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.01.002]
- 52 van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, Bounova G, Iorio F, Pronk A, van Houdt W, van Gorp J, Taylor-Weiner A, Kester L, McLaren-Douglas A, Blokker J, Jaksani S, Bartfeld S, Volckman R, van Sluis P, Li VS, Seepo S, Sekhar Pedamallu C, Cibulskis K, Carter SL, McKenna A, Lawrence MS, Lichtenstein L, Stewart C, Koster J, Versteeg R, van Oudenaarden A, Saez-Rodriguez J, Vries RG, Getz G, Wessels L, Stratton MR, McDermott U, Meyerson M, Garnett MJ, Clevers H. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell* 2015; 161: 933-945 [PMID: 25957691 DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.053]
- 53 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschhoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 54 Bitar KN, Zakhem E. Tissue engineering and regenerative medicine as applied to the gastrointestinal tract. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 909-915 [PMID: 23583170 DOI: 10.1016/j.copbio.2013.03.021]
- 55 Nakamura T, Sato T. Advancing Intestinal Organoid Technology Toward Regenerative Medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 5: 51-60 [PMID: 29204508 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.10.006]
- 56 Maemura T, Kinoshita M, Shin M, Miyazaki H, Tsujimoto H, Ono S, Hase K, Saitoh D. Assessment of a tissue-engineered gastric wall patch in a rat model. *Artif Organs* 2012; 36: 409-417 [PMID: 22040317 DOI: 10.1111/j.1525-1594.2011.01360.x]
- 57 Watson CL, Mahe MM, Múnera J, Howell JC, Sundaram N, Poling

- HM, Schweitzer JL, Vallance JE, Mayhew CN, Sun Y, Grabowski G, Finkbeiner SR, Spence JR, Shroyer NF, Wells JM, Helmrath MA. An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells. *Nat Med* 2014; 20: 1310-1314 [PMID: 25326803 DOI: 10.1038/nm.3737]
- 58 Speer AL, Sala FG, Matthews JA, Grikscheit TC. Murine tissue-engineered stomach demonstrates epithelial differentiation. *J Surg Res* 2011; 171: 6-14 [PMID: 21571313 DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.062]
- 59 Kanetaka K, Eguchi S. Regenerative medicine for the upper gastrointestinal tract. *Regen Ther* 2020; 15: 129-137 [PMID: 33426211 DOI: 10.1016/j.reth.2020.07.002]
- 60 Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet* 2022; 23: 467-491 [PMID: 35338360 DOI: 10.1038/s41576-022-00466-9]
- 61 Cherne MD, Sidar B, Sebrell TA, Sanchez HS, Heaton K, Kassama FJ, Roe MM, Gentry AB, Chang CB, Walk ST, Jutila M, Wilking JN, Bimczok D. A Synthetic Hydrogel, VitroGel® ORGANOID-3, Improves Immune Cell-Epithelial Interactions in a Tissue Chip Co-Culture Model of Human Gastric Organoids and Dendritic Cells. *Front Pharmacol* 2021; 12: 707891 [PMID: 34552484 DOI: 10.3389/fphar.2021.707891]
- 62 Baptista LS, Porrini C, Kronemberger GS, Kelly DJ, Perrault CM. 3D organ-on-a-chip: The convergence of microphysiological systems and organoids. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 1043117 [PMID: 36478741 DOI: 10.3389/fcell.2022.1043117]
- 63 Yip S, Wang N, Sugimura R. Give Them Vasculature and Immune Cells: How to Fill the Gap of Organoids. *Cells Tissues Organs* 2023; 212: 369-382 [PMID: 36716724 DOI: 10.1159/000529431]
- 64 Pastula A, Middelhoff M, Brandtner A, Tobiasch M, Höhl B, Nuber AH, Demir IE, Neupert S, Kollmann P, Mazzuoli-Weber G, Quante M. Three-Dimensional Gastrointestinal Organoid Culture in Combination with Nerves or Fibroblasts: A Method to Characterize the Gastrointestinal Stem Cell Niche. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 3710836 [PMID: 26697073 DOI: 10.1155/2016/3710836]
- 65 Leushacke M, Tan SH, Wong A, Swathi Y, Hajamohideen A, Tan LT, Goh J, Wong E, Denil SLJJ, Murakami K, Barker N. Lgr5-expressing chief cells drive epithelial regeneration and cancer in the oxyntic stomach. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 774-786 [PMID: 28581476 DOI: 10.1038/ncb3541]
- 66 Hayakawa Y, Ariyama H, Stancikova J, Sakitani K, Asfaha S, Renz BW, Dubeykovskaya ZA, Shibata W, Wang H, Westphalen CB, Chen X, Takemoto Y, Kim W, Khurana SS, Tailor Y, Nagar K, Tomita H, Hara A, Sepulveda AR, Setlik W, Gershon MD, Saha S, Ding L, Shen Z, Fox JG, Friedman RA, Konieczny SF, Worthley DL, Korinek V, Wang TC. Mist1 Expressing Gastric Stem Cells Maintain the Normal and Neoplastic Gastric Epithelium and Are Supported by a Perivascular Stem Cell Niche. *Cancer Cell* 2015; 28: 800-814 [PMID: 26585400 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.003]
- 67 Matsuo J, Kimura S, Yamamura A, Koh CP, Hossain MZ, Heng DL, Kohu K, Voon DC, Hiai H, Urno M, So JB, Zhu F, Srivastava S, Teh M, Yeoh KG, Osato M, Ito Y. Identification of Stem Cells in the Epithelium of the Stomach Corpus and Antrum of Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 218-231.e14 [PMID: 27670082 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.018]
- 68 Sigal M, Logan CY, Kapalczyńska M, Mollenkopf HJ, Berger H, Wiedenmann B, Nusse R, Amieva MR, Meyer TF. Stromal R-spondin orchestrates gastric epithelial stem cells and gland homeostasis. *Nature* 2017; 548: 451-455 [PMID: 28813421 DOI: 10.1038/nature23642]
- 69 Choi E, Lantz TL, Vlach G, Keeley TM, Samuelson LC, Coffey RJ, Goldenring JR, Powell AE. Lrig1+ gastric isthmal progenitor cells restore normal gastric lineage cells during damage recovery in adult mouse stomach. *Gut* 2018; 67: 1595-1605 [PMID: 28814482 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313874]
- 70 Zhang M, Liu Y, Chen YG. Generation of 3D human gastrointestinal organoids: principle and applications. *Cell Regen* 2020; 9: 6 [PMID: 32588198 DOI: 10.1186/s13619-020-00040-w]
- 71 Qiao XT, Ziel JW, McKimpson W, Madison BB, Todisco A, Merchant JL, Samuelson LC, Gumucio DL. Prospective identification of a multilineage progenitor in murine stomach epithelium. *Gastroenterology* 2007; 133: 1989-1998 [PMID: 18054570 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.031]
- 72 Arnold K, Sarkar A, Yram MA, Polo JM, Bronson R, Sengupta S, Seandel M, Geijsen N, Hochedlinger K. SOX2(+) adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 317-329 [PMID: 21982232 DOI: 10.1016/j.stem.2011.09.001]
- 73 Hayakawa Y, Jin G, Wang H, Chen X, Westphalen CB, Asfaha S, Renz BW, Ariyama H, Dubeykovskaya ZA, Takemoto Y, Lee Y, Muley A, Tailor Y, Chen D, Muthupalani S, Fox JG, Shulkes A, Worthley DL, Takaishi S, Wang TC. CCK2R identifies and regulates gastric antral stem cell states and carcinogenesis. *Gut* 2015; 64: 544-553 [PMID: 24951258 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307190]
- 74 Wang Z, Dollé P, Cardoso WV, Niederreither K. Retinoic acid regulates morphogenesis and patterning of posterior foregut derivatives. *Dev Biol* 2006; 297: 433-445 [PMID: 16806149 DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.05.019]
- 75 Martín M, Gallego-Llamas J, Ribes V, Keding M, Niederreither K, Chambon P, Dollé P, Gradwohl G. Dorsal pancreas agenesis in retinoic acid-deficient Raldh2 mutant mice. *Dev Biol* 2005; 284: 399-411 [PMID: 16026781 DOI: 10.1016/j.ydbio.2005.05.035]
- 76 Molotkov A, Molotkova N, Duester G. Retinoic acid generated by Raldh2 in mesoderm is required for mouse dorsal endodermal pancreas development. *Dev Dyn* 2005; 232: 950-957 [PMID: 15739227 DOI: 10.1002/dvdy.20256]
- 77 Kim BM, Buchner G, Miletich I, Sharpe PT, Shivdasani RA. The stomach mesenchymal transcription factor Barx1 specifies gastric epithelial identity through inhibition of transient Wnt signaling. *Dev Cell* 2005; 8: 611-622 [PMID: 15809042 DOI: 10.1016/j.devcel.2005.01.015]
- 78 Jayewickreme CD, Shivdasani RA. Control of stomach smooth muscle development and intestinal rotation by transcription factor BARX1. *Dev Biol* 2015; 405: 21-32 [PMID: 26057579 DOI: 10.1016/j.ydbio.2015.05.024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



色氨酸代谢与肝纤维化

吴辉星, 龙昌锐, 张振华, 陈宇莲, 王炎玉, 乡世健, 周本杰

吴辉星, 龙昌锐, 张振华, 陈宇莲, 王炎玉, 乡世健, 周本杰, 中山大学附属第七医院药学部 广东省深圳市 518107

吴辉星, 龙昌锐, 张振华, 陈宇莲, 王炎玉, 乡世健, 周本杰, 深圳市中药活性物质筛选与转化重点实验室 广东省深圳市 518107

吴辉星, 硕士在读, 研究方向为色氨酸代谢与肝纤维化.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82074078; 广东省自然科学基金, No. 2021A1515010567和No. 2022A1515010748; 深圳市中药活性物质筛选与转化重点实验室, No. ZDSYS20220606100801003.

作者贡献分布: 本文撰写由吴辉星和龙昌锐完成; 张振华、陈宇莲和王炎玉负责收集文献; 乡世健和周本杰负责指导并修改本文.

通讯作者: 周本杰, 博士, 主任药师, 518107, 广东省深圳市光明区圳园路628号, 中山大学附属第七医院药学部. zhoubj23@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-06

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Tryptophan metabolism and liver fibrosis

Hui-Xing Wu, Chang-Rui Long, Zhen-Hua Zhang, Yu-Lian Chen, Yan-Yu Wang, Shi-Jian Xiang, Ben-Jie Zhou

Hui-Xing Wu, Chang-Rui Long, Zhen-Hua Zhang, Yu-Lian Chen, Yan-Yu Wang, Shi-Jian Xiang, Ben-Jie Zhou, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China

Hui-Xing Wu, Chang-Rui Long, Zhen-Hua Zhang, Yu-Lian Chen, Yan-Yu Wang, Shi-Jian Xiang, Ben-Jie Zhou, Shenzhen Key Laboratory of Chinese Medicine Active Substance Screening and Translational Research, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82074078; Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2021A1515010567 and No. 2022A1515010748; Shenzhen Key Laboratory of Chinese Medicine Active Substance Screening and Translational Research, No. ZDSYS20220606100801003.

Corresponding author: Ben-Jie Zhou, Doctor, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, No. 628 Zhenyuan Road, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China. zhoubj23@mail.sysu.edu.cn

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-06

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

Liver fibrosis is a pathological syndrome characterized by continuous damage and self-repair of liver tissue under prolonged inflammatory conditions, resulting in the formation of fibrotic scars with excessive deposition of the extracellular matrix. Common causes of liver fibrosis include alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic hepatitis, cholestatic liver disease, chemical liver injury, viral hepatitis, and others. Liver fibrosis, if left uncontrolled under persistent inflammatory stimuli, may further progress to cirrhosis and even hepatocellular carcinoma, significantly impacting the treatment burden and quality of life for patients. In recent years, research has indicated that tryptophan and its metabolic products play a crucial regulatory role in the occurrence and progression of liver fibrosis. This article aims to review the progress in the understanding of the relationship between tryptophan metabolism and liver fibrosis, in order to provide some clues to the treatment of this condition.

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

Key Words: Tryptophan metabolism; Liver fibrosis; Pathogenesis

Citation: Wu HX, Long CR, Zhang ZH, Chen YL, Wang YY, Xiang SJ, Zhou BJ. Tryptophan metabolism and liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 192-198

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/192.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.192>

摘要

肝纤维化是一种肝脏组织在长期炎症状态下持续损伤和自我修复形成纤维化瘢痕的过程, 以细胞外基质过度沉积为特征的病理综合征。目前肝纤维化常见的病因包括酒精性脂肪肝炎、非酒精性肝炎、胆汁淤积性肝病、化学性肝损伤、病毒性肝炎等。肝纤维化是肝硬化和肝功能衰竭的主要前期阶段, 在持续炎症刺激下, 若不加以控制, 可能会进一步发展成肝硬化, 乃至肝癌, 对患者的治疗负担和生存质量产生重要影响。近年来, 研究表明色氨酸及其代谢产物在肝纤维化的发生和进展中起着重要的调控作用, 本文将综述色氨酸代谢与肝纤维化的相关研究进展, 以期深入了解其潜在的治疗价值。

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

关键词: 色氨酸代谢; 肝纤维化; 发病机制

核心提要: 色氨酸代谢与肝纤维化之间的微妙关系, 近年来在生物医学领域引起了广泛关注。色氨酸, 作为人体不可或缺的氨基酸之一, 其代谢途径在维持生理稳态中发挥着至关重要的作用。而肝纤维化, 作为多种慢性肝病的共同病理基础, 其发展过程涉及复杂的细胞与分子机制。本文将深入探讨色氨酸代谢与肝纤维化之间的内在联系, 以期对相关疾病的治疗提供新的启示。

文献来源: 吴辉星, 龙昌锐, 张振华, 陈宇莲, 王炎玉, 乡世健, 周本杰. 色氨酸代谢与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 192–198

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/192.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.192>

0 引言

色氨酸代谢与肝纤维化之间的关系近年来逐渐成为生物医学领域的研究热点。色氨酸, 作为一种必需氨基酸, 在人体内参与多种重要的生理过程, 其代谢途径的异常往往与多种疾病的发生发展密切相关^[1]。肝纤维化是慢性肝病最常见的病理过程, 每年导致全球超过100万人死亡^[2], 而作为慢性肝病的一个共同病理过程, 其发生机制复杂, 涉及多种细胞及分子的相互作用^[3]。本文旨在对色氨酸代谢与肝纤维化的相关研究进行综述, 探讨二者之间的潜在联系。

1 肝纤维化的病理生理机制

肝纤维化是一种肝脏组织在长期炎症状态下持续损伤和自我修复形成纤维化瘢痕的过程, 以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积为特征导致正常肝组织逐渐被纤维组织所取代的病理综合征。目前肝纤维化常见的病因包括酒精性脂肪肝炎、非酒精性肝炎、胆

汁淤积性肝病、化学性肝损伤、病毒性肝炎等。肝纤维化是肝硬化和肝功能衰竭的主要前期阶段, 在持续炎症刺激下, 若不加以控制, 可能会进一步发展成肝硬化, 乃至肝癌, 对患者的治疗负担和生存质量产生重要影响^[3]。肝纤维化的发病机制涉及多种分子、细胞和生理过程的交互作用, 目前认为肝纤维化的发病机制主要如下。

1.1 炎症介质的释放 肝纤维化的初始触发因素通常是肝脏遭受长期、持续的炎症和细胞损伤。这种损伤可以由各种原因引发, 包括病毒感染(如乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒)、酒精滥用、非酒精性脂肪性肝病、药物或毒物暴露以及自身免疫性肝炎等。当肝脏受到损伤时, 炎症介质如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin IL, IL)-1 β 和IL-6等被释放出来, 吸引免疫细胞进入受损区域。这些免疫细胞包括巨噬细胞、自然杀伤细胞和T淋巴细胞, 它们发挥着炎症和免疫反应的关键作用; 这些细胞因子可以进一步促进炎症反应, 并刺激肝星状细胞的活化^[4-6]。

1.2 肝星状细胞的激活 肝星状细胞的活化是肝纤维化的一大特征^[7], 慢性炎症刺激可导致肝内星状细胞的激活, 这是肝脏中的主要细胞类型之一。活化的星状细胞会分化成肌成纤维细胞进而开始合成和分泌胶原蛋白、纤维连接蛋白和脂质等细胞外基质蛋白质。这些蛋白质在肝组织中逐渐积累, 形成纤维疤痕。

1.3 细胞损伤和凋亡 肝细胞损伤与凋亡在肝纤维化中起着重要的作用。一方面, 细胞凋亡可导致肝细胞数量减少, 为肝细胞纤维化提供空间。在肝细胞凋亡的过程中, 受损细胞逐步死亡, 机体对损伤细胞的反应会导致肝细胞数量的减少, 从而为肝纤维化的发生提供空间。此外, 细胞凋亡在肝纤维化的炎症环境中具有诱导作用。细胞凋亡产生的相关信号会引起机体的免疫反应, 迅速启动肝纤维化的发生过程, 进一步代替受损的正常肝细胞^[8]。另一方面, 尤其是反复的或持续的损伤, 可以引发肝脏的炎症反应, 进而导致纤维化的发生。损伤的肝细胞会释放一系列的炎症信号分子(IL-6, IL-1 β 等), 这些信号分子可以吸引免疫细胞到损伤部位, 引发炎症反应。持续的炎症反应会刺激肝脏中的星状细胞活化, 转化为肌成纤维细胞, 产生大量的细胞外基质, 最终导致肝纤维化的形成, 从而加剧了纤维化的进展^[6]。

1.4 胶原沉积和纤维疤痕形成 活化的星状细胞分化而成的肌成纤维细胞不仅合成胶原蛋白, 还分泌其他细胞外基质成分, 如纤维连接蛋白。这些物质在肝组织中沉积, 形成初级纤维疤痕。逐渐, 这些疤痕不断增多, 扩展, 并且可导致肝脏结构的紊乱和功能的丧失, 而一旦开始形成纤维疤痕, 它们可以成为炎症的循环点。炎症继续诱导星状细胞活化和胶原沉积, 导致纤维疤痕的扩展和

加重。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)能够降解细胞外基质, 而基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metal protease, TIMPs)能够抑制MMPs的活性。在激活态的肝星状细胞中高度表达TIMPs, 抑制激活态的肝星状细胞的凋亡, 这种正反馈循环是肝纤维化进展的关键^[9,10]。

1.5 细胞因子和生长因子的释放 生长因子如转化生长因子- β 和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)在肝纤维化中发挥关键作用^[11], 它们刺激了胶原的合成。其他细胞因子如IL-13也涉及在纤维化的调控中^[4,5]。巨噬细胞中的卵泡抑素样蛋白(follistatin-like protein 1, FSTL1)被证明在人和小鼠的巨噬细胞中表达明显升高^[12]。巨噬细胞中表达的IL-17A被认为可能是一个潜在的饮酒导致的肝脏疾病的靶点^[13,14]。

1.6 氧化应激的产生 氧化应激是肝纤维化的另一个重要机制。氧化应激是由自由基和抗氧化失衡引起的, 可以导致细胞膜和DNA的氧化损伤, 促进炎症和细胞死亡, 加剧纤维化的进程^[15]。

总之, 肝纤维化的发病机制是一个高度复杂的过程, 涉及多个细胞类型、分子通路和互相作用的事件。深入了解这些机制有助于开发更有效的治疗策略, 以干预和减缓肝纤维化的进展。这些治疗策略可能包括药物、营养支持、生物学疗法和干细胞治疗等。

2 色氨酸代谢与肝纤维化的关系

色氨酸是一种带有芳香基团的人类必需氨基酸, 对于人类和动物来说, 它是无法自身合成而必须从食物中获取的, 通过食物摄入后在体内经过多种代谢途径生成多种生物活性物质。色氨酸代谢主要涉及犬尿氨酸、5-羟色胺和吲哚等途径。这些代谢产物在人体内发挥重要的生理功能, 如调节免疫应答、参与神经递质合成等。在肝病方面, 研究发现色氨酸代谢紊乱与肝纤维化的发生和发展密切相关。有研究报道^[16], 在严重酒精性肝炎患者中, 血清色氨酸水平与天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆红素等成反比, 提示酒精性肝炎患者色氨酸代谢受损。总的来说, 色氨酸可以通过多种途径影响肝脏内的炎症反应和氧化应激反应, 从而参与肝纤维化的形成过程。另一方面, 色氨酸还可以影响肝脏内的胶原合成和降解平衡, 进一步加剧肝纤维化的程度^[17,18]。

2.1 犬尿氨酸代谢途径与肝纤维化 犬尿氨酸代谢途径是色氨酸的主要代谢途径之一, 超过95%的色氨酸通过该途径在肝脏进行代谢。在这个过程中, 色氨酸首先被色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan-2,3-dioxygenase, TDO)或吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)

催化开环, 生成N-甲酰基犬尿氨酸。随后, N-甲酰基犬尿氨酸经过一系列酶促反应, 最终转化为犬尿氨酸^[19]。犬尿氨酸可以进一步代谢为其他化合物, 如尼克酸(维生素B3)等, 参与能量代谢和细胞信号传导等过程^[20]。代谢酶TDO和IDO1/2, TDO主要存在于肝脏中, IDO在各个组织均有分布^[17]; 有研究表明^[21,22] IDO1缺乏和使用IDO1抑制剂会加重CCl₄诱导的肝纤维化, 同时在血清中发现IDO1水平下降时, TDO会代偿性升高, 这是一个值得令人注意的信号。犬尿氨酸被证明能提高成纤维细胞中MMPs的表达, 减弱组织纤维化的反应^[23]。令人意外的是在肝脏急性失代偿和急性-慢性肝衰竭的患者与健康人群比较发现, 肝脏急性失代偿和急性-慢性肝衰竭的患者犬尿氨酸和IDO水平偏高^[24]。

2.2 吲哚代谢途径与肝纤维化 在吲哚代谢途径中, 吲哚代谢和肝纤维化之间存在一定的关系, 但是这种关系并不是直接的, 而是通过多种机制相互作用。色氨酸在肠道内被肠道细菌分解代谢, 生成吲哚和吲哚衍生物, 包括吲哚乙酸、吲哚丙烯酸、吲哚-3-丙酸和吲哚乙醛等, 这些化合物在肠道内发挥重要的生理功能^[25]。有研究表明^[26-28], 这类吲哚衍生物为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体, 能够对AhR具有激活作用, 进而产生抗炎等作用, 在体内对结肠炎和代谢综合征显示出了良好的效果。AhR在肝脏中高表达, 是一种成熟的异生物质受体, 可感知环境毒物并调节异生物质代谢^[29]。AhR的激动与免疫系统的调节密切相关, 已有研究表明在AhR低表达的致病性Th17细胞可促进组织炎症, 同时AhR可促进Th17细胞分化和 $\gamma\delta$ T细胞产生IL-22, 这表明AhR具有调节炎症反应的能力, 且可能与IL-22的合成相关^[30]。IL-22是IL-10细胞因子家族的成员, 主要由Th17/22细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、自然杀伤T细胞和先天淋巴样细胞分泌^[31], 主要靶向非造血细胞, 如肝、肺、肾、胰腺和肠^[32,33]。大量研究表明^[34-36], IL-22并对不同病因引起实验小鼠模型中对肝纤维化具有保护作用。另一方面, 吲哚是一种具有特殊气味的化合物, 它在肠道内与肠道菌群相互作用, 对肠道健康有一定影响。此外, 一些吲哚衍生物还具有生物活性, 如抗炎、抗氧化等作用。吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)主要通过抗氧化、抗炎作用和维护肠道稳态来改善肝纤维化^[37,38]。首先, IPA具有抗氧化的特性, 可以帮助清除体内的氧化应激产物, 减少氧化应激反应对细胞的损伤。氧化应激是炎症反应的一个重要环节, 因此, 通过抗氧化作用, IPA可以间接地抑制炎症反应。其次, IPA还可以直接抑制炎症反应。它可以调节炎症相关基因的表达, 减少炎症介质的产生和释放, 从而降低炎症反应的强度和持续时间。另一方面, 色氨酸代谢产物吲哚丙烯酸(indoleacrylic acid, IA)在脂

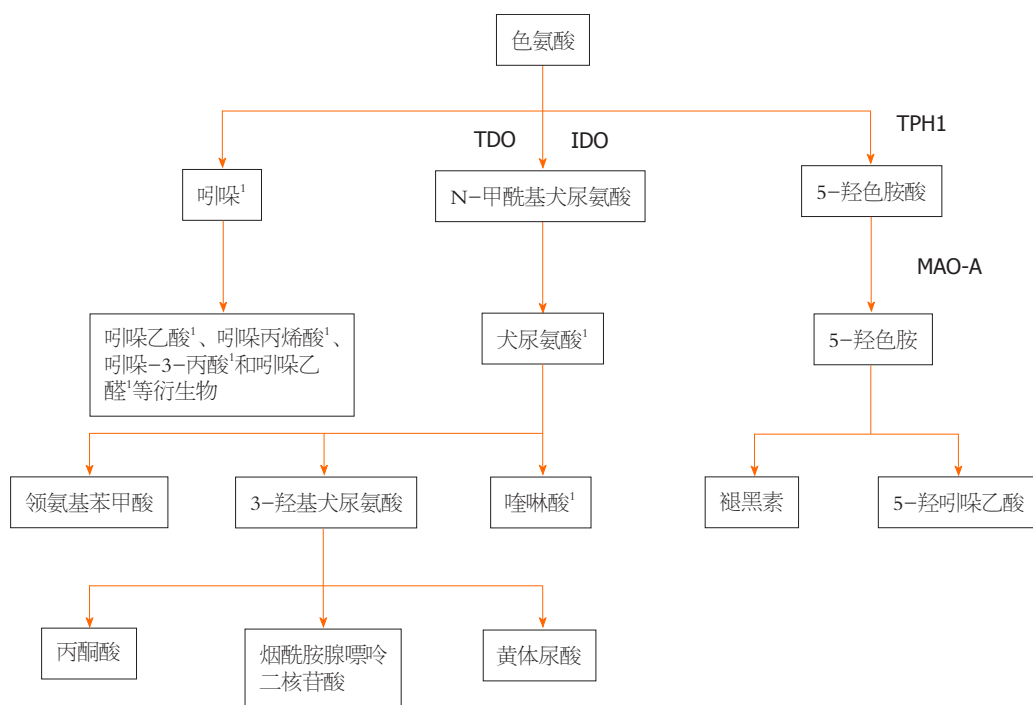


图1 色氨酸代谢途径。¹: AhR配体; TDO: 色氨酸-2,3-双加氧酶; IDO: 吲哚胺-2,3-双加氧酶; TPH1: 色氨酸羟化酶; MAO-A: 单胺氧化酶。

多糖激活的人外周血单个核细胞中具有抗炎和抗氧化作用,可减少IL-6和IL-1 β 的分泌并激活NRF2-ARE通路,提示IA具有抗炎作用并对可调节宿主的免疫^[39]。总的来说,炎症反应、氧化应激损伤和细胞凋亡等是激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs)的重要因素,而HSCs的激活是肝纤维化形成过程中的关键事件。吡啶代谢产物的抗炎和抗氧化作用可能有助于减轻肝脏的炎症反应和氧化应激,从而抑制HSCs的激活和减少肝纤维化的发生。再者,肠道-微生物群-肝轴是预防和治疗肝纤维化进展的一个潜在靶点^[40,41],有研究报道^[42,43],灵芝的提取物熊果酸可以调节肠道菌群,维持肠道微生物稳态,抑制肝脏炎症,保护肝细胞。拟杆菌属、产气荚膜杆菌属、丁酸弧菌属、乳杆菌属和双歧杆菌属等能够在肠道中将色氨酸分解代谢成吡啶及其衍生物进一步发挥维护肠道稳态,保护肠屏障功能和改善肝纤维化的作用^[44,45]。目前对于吡啶代谢途径与肝纤维化之间关系的研究还处于初级阶段,具体的分子机制和信号通路尚不完全清楚。未来的研究需要进一步深入探索吡啶代谢途径在肝纤维化中的作用,以及开发基于该途径的治疗策略来预防和治疗肝纤维化。

2.3 5-羟色胺途径与肝纤维化 5-羟色胺代谢途径是色氨酸在神经系统中的重要代谢途径. 在这个过程中, 色氨酸首先被色氨酸羟化酶催化, 生成5-羟色氨酸. 随后, 5-羟色氨酸经过脱羧反应, 生成神经递质5-羟色胺(5-HT也被称为血清素). 5-HT是一种在中枢神经系统以及胃

肠道的肠嗜铬细胞中合成的神经内分泌激素,其广泛存在于中枢神经系统和外周组织中,包括肝脏。在肝脏中,5-HT可以通过其受体介导的信号通路影响肝细胞的生长、增殖和凋亡等生物学过程^[46,47]。这些过程与肝纤维化的发生和发展密切相关。色氨酸羟化酶1和单胺氧化酶分别是5-HT合成和分解代谢的关键酶。先前的研究表明^[48,49],5-羟色胺受体(5HTR)1A/1B受体激动剂可抑制胆管结扎大鼠的胆道增生,而5HTR2B受体拮抗剂可减轻小鼠的肝纤维化。有研究报道^[50]5-HT可通过5HTR2B受体激活可以活化大鼠的肝星状细胞促进肝纤维化。有趣的是,5-羟色胺7受体在四氯化碳诱导的肝纤维化模型中低表达,而5-羟色胺7受体激动剂能够改善肝纤维化^[51]。由此表明,5-羟色胺不同受体在肝纤维化中起着不同的作用。

总的来说, 犬尿酸代谢途径、吡啶代谢途径和 5-HT 代谢途径, 这三条代谢途径在机体内相互交织、相互影响, 共同维持色氨酸代谢的平衡. 色氨酸代谢的异常可能导致一系列疾病的发生和发展, 如神经精神疾病、免疫系统疾病和肝脏疾病等. 因此, 对色氨酸代谢的研究具有重要的理论和实际意义(图1).

3 潜在的治疗策略与展望

基于色氨酸代谢的5-HT、犬尿氨酸和吲哚代谢三条代谢途径, 针对色氨酸代谢紊乱与肝纤维化的关系, 潜在的治疗策略主要包括调节限速酶的活性、补充或抑制

相关代谢产物等。

对于犬尿氨酸途径, 补充犬尿氨酸或其前体物质可能有助于减轻肝细胞损伤和延缓肝纤维化的进展^[52], 过表达IDO能够增加犬尿氨酸的表达和MMPs的表达, 从而改善肝纤维化^[53]。

对于5-HT途径, 使用5-HT受体拮抗剂或抑制5-HT合成酶的药物可能有助于减缓肝纤维化的进程^[54]; 5-羟色胺2A受体拮抗剂可以改善肝纤维化^[55]等, 进一步研究相关受体在肝纤维化中的作用。

对于吲哚代谢途径, 调节肠道微生物菌群平衡以改善吲哚代谢可能有助于预防和治疗肝纤维化^[56]。犬尿氨酸、吲哚及其衍生物为AhR配体, 能够与AhR结合发挥抗炎调节免疫作用, 直接给予吲哚及其衍生物或直接激活AhR可成为治疗肝纤维化的新方向。

然而, 目前关于色氨酸代谢与疾病的研究仍处于初级阶段, 尚需进一步深入探讨其具体机制和潜在治疗策略的有效性及其安全性。未来研究方向可包括进一步揭示色氨酸代谢在肝脏疾病中的具体作用机制、开展大规模临床试验以验证潜在治疗策略的疗效和安全性以及探索针对不同患者群体的个性化治疗方案。通过综合研究和实践应用, 有望为疾病的预防和治疗提供更多有效途径。

4 结论

本文综述了色氨酸代谢与肝纤维化关系的研究进展, 重点探讨了色氨酸代谢途径、代谢产物以及其在肝纤维化中的作用机制。随着对色氨酸代谢紊乱与疾病关系的深入研究, 有望为疾病的预防和治疗提供更多有效途径。然而, 目前关于色氨酸代谢与肝纤维化的研究仍处于初级阶段, 尚需进一步深入探讨其具体机制和潜在治疗策略的有效性及其安全性。未来研究方向可包括进一步揭示色氨酸代谢在疾病中的具体作用机制、开展大规模临床试验以验证潜在治疗策略的疗效和安全性以及探索针对不同患者群体的个性化治疗方案。

5 参考文献

- Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv Clin Chem* 2020; 95: 165-218 [PMID: 32122523 DOI: 10.1016/bs.acc.2019.08.005]
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, Murray CJ, Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12: 145 [PMID: 25242656 DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y]
- Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32260126 DOI: 10.3390/cells9040875]
- Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;

- 18: 151-166 [PMID: 33128017 DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7]
- Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, Gitto S, Marra F. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34685739 DOI: 10.3390/cells10102759]
- Peiseler M, Schwabe R, Hampe J, Kubas P, Heikenwälder M, Tacke F. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease - novel insights into cellular communication circuits. *J Hepatol* 2022; 77: 1136-1160 [PMID: 35750137 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.012]
- Nakano Y, Kamiya A, Sumiyoshi H, Tsuruya K, Kagawa T, Inagaki Y. A Deactivation Factor of Fibrogenic Hepatic Stellate Cells Induces Regression of Liver Fibrosis in Mice. *Hepatology* 2020; 71: 1437-1452 [PMID: 31549421 DOI: 10.1002/hep.30965]
- Jiang M, Huang C, Wu Q, Su Y, Wang X, Xuan Z, Wang Y, Xu F, Ge C. Sini San ameliorates CCl4-induced liver fibrosis in mice by inhibiting AKT-mediated hepatocyte apoptosis. *J Ethnopharmacol* 2023; 303: 115965 [PMID: 36460296 DOI: 10.1016/j.jep.2022.115965]
- Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med* 2019; 65: 37-55 [PMID: 30213667 DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002]
- Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 876-883 [PMID: 23149387 DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.11.002]
- Gao J, Wei B, de Assuncao TM, Liu Z, Hu X, Ibrahim S, Cooper SA, Cao S, Shah VH, Kostallari E. Hepatic stellate cell autophagy inhibits extracellular vesicle release to attenuate liver fibrosis. *J Hepatol* 2020; 73: 1144-1154 [PMID: 32389810 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.044]
- Rao J, Wang H, Ni M, Wang Z, Wang Z, Wei S, Liu M, Wang P, Qiu J, Zhang L, Wu C, Shen H, Wang X, Cheng F, Lu L. FSTL1 promotes liver fibrosis by reprogramming macrophage function through modulating the intracellular function of PKM2. *Gut* 2022; 71: 2539-2550 [PMID: 35140065 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325150]
- Ma HY, Yamamoto G, Xu J, Liu X, Karin D, Kim JY, Alexandrov LB, Koyama Y, Nishio T, Benner C, Heinz S, Rosenthal SB, Liang S, Sun M, Karin G, Zhao P, Brodt P, McKillop IH, Quehenberger O, Dennis E, Saitel A, Tsukamoto H, Gao B, Karin M, Brenner DA, Kisseleva T. IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2020; 72: 946-959 [PMID: 31899206 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.016]
- Piobbico D, Bartoli D, Pieroni S, De Luca A, Castelli M, Romani L, Servillo G, Della-Fazia MA. Role of IL-17RA in the proliferative priming of hepatocytes in liver regeneration. *Cell Cycle* 2018; 17: 2423-2435 [PMID: 30395772 DOI: 10.1080/15384101.2018.1542893]
- Liu Y, Lu T, Zhang C, Xu J, Xue Z, Busuttill RW, Xu N, Xia Q, Kupiec-Weglinski JW, Ji H. Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2019; 71: 719-730 [PMID: 31201834 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.029]
- Wrzosek L, Ciocan D, Hugot C, Spatz M, Dupeux M, Houron C, Lievin-Le Moal V, Puchois V, Ferrere G, Trainel N, Mercier-Nomé F, Durand S, Kroemer G, Voican CS, Emond P, Straube M, Sokol H, Perlemuter G, Cassard AM. Microbiota tryptophan metabolism induces aryl hydrocarbon receptor activation and improves alcohol-induced liver injury. *Gut* 2021; 70: 1299-1308 [PMID: 33004548 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321565]
- Xue C, Li G, Zheng Q, Gu X, Shi Q, Su Y, Chu Q, Yuan X, Bao Z, Lu J, Li L. Tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Metab* 2023; 35: 1304-1326 [PMID: 37352864 DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.004]
- Myśliwiec P, Pawlak D. [Kynurenic pathway in health and disease]. *Postępy Hig Med Dosw* 2000; 54: 239-252 [PMID: 10857383]
- Yeung AW, Terentis AC, King NJ, Thomas SR. Role of

- indoleamine 2,3-dioxygenase in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129: 601-672 [PMID: 26186743 DOI: 10.1042/CS20140392]
- 20 Chini CCS, Zeidler JD, Kashyap S, Warner G, Chini EN. Evolving concepts in NAD(+) metabolism. *Cell Metab* 2021; 33: 1076-1087 [PMID: 33930322 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.04.003]
 - 21 Fatokun AA, Hunt NH, Ball HJ. Indoleamine 2,3-dioxygenase 2 (IDO2) and the kynurenine pathway: characteristics and potential roles in health and disease. *Amino Acids* 2013; 45: 1319-1329 [PMID: 24105077 DOI: 10.1007/s00726-013-1602-1]
 - 22 Ogiso H, Ito H, Ando T, Arioka Y, Kanbe A, Ando K, Ishikawa T, Saito K, Hara A, Moriawaki H, Shimizu M, Seishima M. The Deficiency of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Aggravates the CCl4-Induced Liver Fibrosis in Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0162183 [PMID: 27598994 DOI: 10.1371/journal.pone.0162183]
 - 23 Poormasjedi-Meibod MS, Hartwell R, Kilani RT, Ghahary A. Anti-scarring properties of different tryptophan derivatives. *PLoS One* 2014; 9: e91955 [PMID: 24637853 DOI: 10.1371/journal.pone.0091955]
 - 24 Clària J, Moreau R, Fenaille F, Amorós A, Junot C, Gronbaek H, Coenraad MJ, Pruvost A, Gheffas A, Chu-Van E, López-Vicario C, Oettl K, Caraceni P, Alessandria C, Trebicka J, Pavesi M, Deulofeu C, Albillos A, Gustot T, Welzel TM, Fernández J, Stauber RE, Saliba F, Butin N, Colsch B, Moreno C, Durand F, Nevens F, Bañares R, Bente D, Ginès P, Gerbes A, Jalan R, Angeli P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL Clif Consortium, Grifols Chair and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif). Orchestration of Tryptophan-Kynurenine Pathway, Acute Decompensation, and Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis. *Hepatology* 2019; 69: 1686-1701 [PMID: 30521097 DOI: 10.1002/hep.30363]
 - 25 Beaumont M, Neyrinck AM, Olivares M, Rodriguez J, de Rocca Serra A, Roumain M, Bindels LB, Cani PD, Evenepoel P, Muccioli GG, Demoulin JB, Delzenne NM. The gut microbiota metabolite indole alleviates liver inflammation in mice. *FASEB J* 2018; 32: f201800544 [PMID: 29906245 DOI: 10.1096/fj.201800544]
 - 26 Zhuang H, Ren X, Jiang F, Zhou P. Indole-3-propionic acid alleviates chondrocytes inflammation and osteoarthritis via the AhR/NF- κ B axis. *Mol Med* 2023; 29: 17 [PMID: 36721094 DOI: 10.1186/s10020-023-00614-9]
 - 27 Zhuang H, Li B, Xie T, Xu C, Ren X, Jiang F, Lei T, Zhou P. Indole-3-aldehyde alleviates chondrocytes inflammation through the AhR-NF- κ B signalling pathway. *Int Immunopharmacol* 2022; 113: 109314 [PMID: 36252481 DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109314]
 - 28 Krishnan S, Ding Y, Saeidi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, Yarmush ML, Alaniz RC, Jayaraman A, Lee K. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Response in Hepatocytes and Macrophages. *Cell Rep* 2019; 28: 3285 [PMID: 31533048 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.080]
 - 29 Yan J, Tung HC, Li S, Niu Y, Garbacz WG, Lu P, Bi Y, Li Y, He J, Xu M, Ren S, Monga SP, Schwabe RF, Yang D, Xie W. Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Prevents Activation of Hepatic Stellate Cells and Liver Fibrogenesis in Mice. *Gastroenterology* 2019; 157: 793-806.e14 [PMID: 31170413 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.066]
 - 30 Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renaud JC, Stockinger B. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature* 2008; 453: 106-109 [PMID: 18362914 DOI: 10.1038/nature06881]
 - 31 Eyerich K, Dimartino V, Cavani A. IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology. *Eur J Immunol* 2017; 47: 607-614 [PMID: 28295238 DOI: 10.1002/eji.201646723]
 - 32 Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol* 2011; 12: 383-390 [PMID: 21502992 DOI: 10.1038/ni.2025]
 - 33 Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 747-785 [PMID: 25706098 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123]
 - 34 Ki SH, Park O, Zheng M, Morales-Ibanez O, Kolls JK, Bataller R, Gao B. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology* 2010; 52: 1291-1300 [PMID: 20842630 DOI: 10.1002/hep.23837]
 - 35 Zhao J, Zhang Z, Luan Y, Zou Z, Sun Y, Li Y, Jin L, Zhou C, Fu J, Gao B, Fu Y, Wang FS. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment. *Hepatology* 2014; 59: 1331-1342 [PMID: 24677193 DOI: 10.1002/hep.26916]
 - 36 Wu LY, Liu S, Liu Y, Guo C, Li H, Li W, Jin X, Zhang K, Zhao P, Wei L, Zhao J. Up-regulation of interleukin-22 mediates liver fibrosis via activating hepatic stellate cells in patients with hepatitis C. *Clin Immunol* 2015; 158: 77-87 [PMID: 25771172 DOI: 10.1016/j.clim.2015.03.003]
 - 37 Flannigan KL, Nieves KM, Szczepanski HE, Serra A, Lee JW, Alston LA, Ramay H, Mani S, Hirota SA. The Pregnane X Receptor and Indole-3-Propionic Acid Shape the Intestinal Mesenchyme to Restrain Inflammation and Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2023; 15: 765-795 [PMID: 36309199 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.10.014]
 - 38 Li J, Zhang L, Wu T, Li Y, Zhou X, Ruan Z. Indole-3-propionic Acid Improved the Intestinal Barrier by Enhancing Epithelial Barrier and Mucus Barrier. *J Agric Food Chem* 2021; 69: 1487-1495 [PMID: 33356219 DOI: 10.1021/acs.jafc.0c05205]
 - 39 Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haiser HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal *Peptostreptococcus* Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 25-37.e6 [PMID: 28704649 DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.007]
 - 40 Silveira MAD, Bilodeau S, Greden TF, Wang XW, Trinchieri G. The gut-liver axis: host microbiota interactions shape hepatocarcinogenesis. *Trends Cancer* 2022; 8: 583-597 [PMID: 35331674 DOI: 10.1016/j.trecan.2022.02.009]
 - 41 Bosi A, Banfi D, Bistoletti M, Giaroni C, Baj A. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. *Int J Tryptophan Res* 2020; 13: 1178646920928984 [PMID: 32577079 DOI: 10.1177/1178646920928984]
 - 42 Wan S, Huang C, Wang A, Zhu X. Ursolic acid improves the bacterial community mapping of the intestinal tract in liver fibrosis mice. *PeerJ* 2020; 8: e9050 [PMID: 32355580 DOI: 10.7717/peerj.9050]
 - 43 Nie Y, Liu Q, Zhang W, Wan Y, Huang C, Zhu X. Ursolic acid reverses liver fibrosis by inhibiting NOX4/NLRP3 inflammasome pathways and bacterial dysbiosis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1972746 [PMID: 34530693 DOI: 10.1080/19490976.2021.1972746]
 - 44 Russell WR, Duncan SH, Scobbie L, Duncan G, Cantlay L, Calder AG, Anderson SE, Flint HJ. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 523-535 [PMID: 23349065 DOI: 10.1002/mnfr.201200594]
 - 45 Devlin AS, Marcobal A, Dodd D, Nayfach S, Plummer N, Meyer T, Pollard KS, Sonnenburg JL, Fischbach MA. Modulation of a Circulating Uremic Solute via Rational Genetic Manipulation of the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe* 2016; 20: 709-715 [PMID: 27916477 DOI: 10.1016/j.chom.2016.10.021]
 - 46 Choi W, Namkung J, Hwang I, Kim H, Lim A, Park HJ, Lee HW, Han KH, Park S, Jeong JS, Bang G, Kim YH, Yadav VK, Karsenty G, Ju YS, Choi C, Suh JM, Park JY, Park S, Kim H. Serotonin

- signals through a gut-liver axis to regulate hepatic steatosis. *Nat Commun* 2018; 9: 4824 [PMID: 30446669 DOI: 10.1038/s41467-018-07287-7]
- 47 Kimura M, Moteki H, Ogihara M. Role of Hepatocyte Growth Regulators in Liver Regeneration. *Cells* 2023; 12 [PMID: 36672143 DOI: 10.3390/cells12020208]
- 48 Kyritsi K, Chen L, O'Brien A, Francis H, Hein TW, Venter J, Wu N, Ceci L, Zhou T, Zawieja D, Gashev AA, Meng F, Invernizzi P, Fabris L, Wu C, Skill NJ, Saxena R, Liangpunsakul S, Alpini G, Glaser SS. Modulation of the Tryptophan Hydroxylase 1/Monoamine Oxidase-A/5-Hydroxytryptamine/5-Hydroxytryptamine Receptor 2A/2B/2C Axis Regulates Biliary Proliferation and Liver Fibrosis During Cholestasis. *Hepatology* 2020; 71: 990-1008 [PMID: 31344280 DOI: 10.1002/hep.30880]
- 49 Berbets AM, Davydenko IS, Barbe AM, Konkov DH, Albota OM, Yuzko OM. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci* 2021; 28: 197-206 [PMID: 32804352 DOI: 10.1007/s43032-020-00285-5]
- 50 Ruddell RG, Oakley F, Hussain Z, Yeung I, Bryan-Lluka LJ, Ramm GA, Mann DA. A role for serotonin (5-HT) in hepatic stellate cell function and liver fibrosis. *Am J Pathol* 2006; 169: 861-876 [PMID: 16936262 DOI: 10.2353/ajpath.2006.050767]
- 51 Polat B, Halici Z, Cadirci E, Karakus E, Bayir Y, Albayrak A, Unal D. Liver 5-HT₇ receptors: A novel regulator target of fibrosis and inflammation-induced chronic liver injury in vivo and in vitro. *Int Immunopharmacol* 2017; 43: 227-235 [PMID: 28043031 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.12.023]
- 52 Zeybel M, Altay O, Arif M, Li X, Yang H, Fredolini C, Akyildiz M, Saglam B, Gonenli MG, Ural D, Kim W, Schwenk JM, Zhang C, Shoaie S, Nielsen J, Uhlén M, Borén J, Mardinoglu A. Combined metabolic activators therapy ameliorates liver fat in nonalcoholic fatty liver disease patients. *Mol Syst Biol* 2021; 17: e10459 [PMID: 34694070 DOI: 10.15252/msb.202110459]
- 53 Liu H, Liu L, Fletcher BS, Visner GA. Sleeping Beauty-based gene therapy with indoleamine 2,3-dioxygenase inhibits lung allograft fibrosis. *FASEB J* 2006; 20: 2384-2386 [PMID: 17015408 DOI: 10.1096/fj.06-6228fje]
- 54 Choi WG, Choi W, Oh TJ, Cha HN, Hwang I, Lee YK, Lee SY, Shin H, Lim A, Ryu D, Suh JM, Park SY, Choi SH, Kim H. Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 34618686 DOI: 10.1172/JCI145331]
- 55 Kim DC, Jun DW, Kwon YI, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS, Kim EK. 5-HT_{2A} receptor antagonists inhibit hepatic stellate cell activation and facilitate apoptosis. *Liver Int* 2013; 33: 535-543 [PMID: 23362947 DOI: 10.1111/liv.12110]
- 56 Sun M, Ma N, He T, Johnston LJ, Ma X. Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 1760-1768 [PMID: 30924357 DOI: 10.1080/10408398.2019.1598334]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胰腺分裂症的内镜微创治疗研究进展

王艳红

王艳红, 邢台市人民医院内镜中心 河北省邢台市 054000

王艳红, 副主任医师, 研究方向为胆胰疾病及消化道早癌的内镜下诊疗。

作者贡献分布: 本文由王艳红查阅文献完成写作。

通讯作者: 王艳红, 副主任医师, 054001, 河北省邢台市红星街16号, 邢台市人民医院内镜中心. wangyanhong5566@163.com

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-05

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Advances in minimally invasive endoscopic treatment of pancreatic divisum

Yan-Hong Wang

Yan-Hong Wang, Endoscopy Center, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Corresponding author: Yan-Hong Wang, Deputy Chief Physician, Endoscopy Center, Xingtai People's Hospital, No. 16 Hongxing Street, Xingtai 054000, Hebei Province, China. wangyanhong5566@163.com

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-05

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

Pncreatic divisum is a congenital anatomic variation of the pancreas. Minimally invasive endoscopic treatment has good curative effects, quick recovery, and few complications. This article reviews the pathogenesis, diagnosis, and treatment of pancreatic divisum.

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

Key Words: Pancreatic divisum; Minimally invasive endoscopic treatment; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endoscopic ultrasonography

Citation: Wang YH. Advances in minimally invasive endoscopic treatment of pancreatic divisum. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(3): 199-202

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/199.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.199>

摘要

胰腺分裂症是胰腺的一种先天性解剖变异性疾病, 内镜微创治疗疗效好、恢复快、并发症少。本文就胰腺分裂症的发病机制、诊断及治疗方法做一综述。

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

关键词: 胰腺分裂症; 内镜微创治疗; 内镜逆行性胰胆管造影术; 超声内镜

核心提要: 内镜微创治疗成为治疗有症状胰腺分裂症患者的首选方法。ERCP是诊断的“金标准”, 也是首选的治疗方案, 对十二指肠副乳头进行扩张或切开、置入胰管支架, 效果较好。插管困难时可由EUS辅助采用导丝对接的方法进行手术。

文献来源: 王艳红. 胰腺分裂症的内镜微创治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 199-202

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/199.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.199>

0 引言

胰腺分裂症(pancreas divisum, PD)是一种胰腺在胚胎发育过程中出现的先天解剖变异, 在胚胎发育过程中主副

胰管融合失败所致。大多数PD患者无临床症状, 只有少部分患者表现为反复发作的急性胰腺炎、慢性胰腺炎急性发作或频发的间断性腹痛。本文总结近年来文献就PD相关报道及研究, 对PD的病因及内镜微创治疗进展给予阐述。

1 PD的发病机制

PD是一种先天性疾病, 是胰腺在胚胎的发育过程中出现的, 主胰管与副胰管未能融合或仅部分融合^[1], 因此不能与胆管汇合后共同开口于十二指肠乳头内, 致使主胰管只能引流腹侧胰腺分泌的胰液, 而大部分胰体及胰尾分泌的胰液只能通过相对较细的副胰管引流后由较小的十二指肠副乳头排出^[2]。因十二指肠副乳头较小、副胰管较细, 长时间大量引流胰液, 会造成胰液引流不畅甚至梗阻, 而导致胰管内压力增高, 反复发生胰腺炎^[3]。特别是合并十二指肠副乳头狭窄等情况时, 症状更为明显^[4]。PD根据背侧和腹侧胰管不融合或不完全融合的解剖特点可分四型: (1)主副胰管完全分离无交通, 该型最常见, 也称完全性PD; (2)腹侧胰管缺如, 即主乳头无胰管开口; (3)主副胰管之间存在交通支, 但交通支细小不足以维持胰液流出道的通畅性, 也称不完全性PD; (4)背侧胰管缺如, 该类患者胰液虽然可以通过主乳头流出, 但副乳头无胰管开口。如果副胰管、十二指肠副乳头发育良好, 流出道通畅, 引流正常, 能减少急性胰腺炎的发生^[5]。PD的发病率占正常人群的4%-14%^[6], 大约只有4%-5%的胰腺分裂症患者在副乳头开口处有狭窄, 引流不畅时会产生腹痛、诱发胰腺炎^[7,8]。因此大多数患者没有特殊症状, 无需治疗, 仅一少部分患者反复发作急性胰腺炎或间断性上腹痛。通常胰腺分裂症作为一个独立的因素, 直接导致腹痛及胰腺炎的可能性不是很大。但是当合并有其他胰腺疾病的危险因素时, 如大量饮酒、进食油腻食物以及吸烟等会使该变异与胰腺疾病的相关性明显增强。

有症状的PD根据其临床表现形式不同可分为三型: (1)急性复发性胰腺炎型(acute recurrent pancreatitis, ARP), 该型最常见; (2)慢性胰腺炎型(chronic pancreatitis, CP); (3)慢性腹痛型(chronic abdominal pain, CAP)。此外, 有研究报道, PD患者胰腺恶性肿瘤的发生率会高于正常人群, 可能和其胰管引流不畅、出现梗阻有关^[9], 长期的慢性炎症刺激可促进肿瘤生长。也有报道PD患者可合并胰腺囊肿^[10]。

2 PD的诊断

常用的诊断方法主要有经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、

磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)及超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)^[11]。

2.1 ERCP 目前ERCP是公认的诊断胰腺分裂症的“金标准”^[12], 诊断要点为: 主乳头插管造影见腹侧胰管未能充分显影, 大多不超过腹中线, 而副乳头插管见背侧胰管贯穿胰腺全段^[13], 可以看到清晰的胰管结构影像。其优势在于明确诊断的同时, 还可以直接进行治疗, 但它是一个有创性的检查, 有一定的风险, 术后可出现胰腺炎、出血、肠穿孔等并发症。

2.2 MRCP 也是诊断的重要手段, 为非侵入性、无放射暴露风险的检查手段, 对于显示胰胆管及胰腺实质的形态异常有较高的准确性, 但正常的腹侧胰管因为内径太小而可能无法显示, 若给予肠促胰液素可使主胰管及其分支的辨识度增加, 从而增加发现PD解剖变异的特异性和敏感性^[14]。发现直接跨越胆总管末端进入十二指肠的副胰管即可诊断为PD。

2.3 EUS 是内镜医师的一种新的诊断和介入工具, 在辨别胰管变异和异常方面有显著的效果。因腹侧胰腺和背侧胰腺的脂肪含量不同, 超声信号差异明显, 大部分患者能看到腹侧胰腺(低回声)和背侧胰腺(高回声)有明显的分界线, 因此观察到主胰管穿过该分界线, 可排除PD, 反之要考虑PD可能。白光下可见主、副乳头, 贴近主乳头探查, 如果发现腹侧胰管在腹侧胰腺及背侧胰腺交界处中断, 再紧贴副乳头探查, 如能发现背侧胰管, 甚至明显比腹侧胰管增粗, 要强烈怀疑PD。EUS可以连续、动态观察胰管走形以及腹侧和背侧胰管的关系, 是诊断PD非常有效的临床手段, 无创、阳性率相对较高, 有条件的中心可以作为PD诊断的首选检查。

3 PD的治疗

无症状PD患者不需要进行治疗, 而对于有症状的PD患者, 目前主要有两种治疗方式: 内镜微创治疗和手术治疗。

3.1 内镜微创治疗 ERCP是治疗的一线方案^[15], 与传统外科手术不同, 利用人体自然腔道进入病变部位, 进行十二指肠乳头及副乳头插管, 胰胆管造影明确胰胆管汇合异常后, 通过扩张或切开十二指肠副乳头解除流出道狭窄、梗阻, 从而降低胰胆管腔内压力, 促进胰液及胆汁的引流, 避免胰液反流, 使胰液直接流入十二指肠腔内, 能有效的缓解症状。主要采取的术式有: 内镜下副乳头球囊扩张术(minor papilla endoscopic dilation, MiED)、副乳头括约肌切开术(minor papilla endoscopic sphincterotomy, MiES)、以及副胰管支架置入术(endoscopic dorsal duet stent insertion, EDSi), 对于造影

显示有胰管结石的采用取石网篮进行结石取出。可以认为通过ERCP对胰胆管异常汇合部位进行了“微重建”，这一治疗方案是目前PD治疗的首选方法^[16]，文献报道通过长期电话随访期每位患者的疗效，分析得出ERCP总成功率为94.7%^[17]。ERCP治疗有症状PD患者是有效且安全的，随访的患者的临床成功率为42.6%，40.9%的患者出现长期持续缓解^[13]。对治疗后没有完全缓解的PD患者，治疗后平均胰腺炎的发作次数从每年3.5次减少至1.1次，有一些患者可能需要再次ERCP治疗。有研究表明完全性PD患者接受ERCP治疗后的再复发和再干预率为25%^[18]。十二指肠乳头插管是ERCP操作的基础，对于PD患者需要对主、副乳头分别进行插管，诊治难点往往是副乳头开口的识别。当副乳头不易寻找或插管困难时，可由EUS辅助采用导丝对接的方法进行手术^[19]。操作过程如下：EUS引导下穿刺针经胃穿刺进入主胰管，造影证实进入主胰管后，循穿刺针插入导丝沿主胰管经副乳头进入肠腔，用圈套器或取石网篮捕捉导丝形成对接，对接后切开刀或造影导管便可十分轻易地进入主胰管，再行相应的ERCP治疗^[20]。EUS引导下胰管穿刺难度大，有可能发生胰漏、导丝调整困难等风险。首先，选择合适穿刺点非常重要，要使穿刺针与主胰管成一定角度，这样置入导丝后可以顺利前行，角度不能过于垂直，导丝容易反复进入对侧分支胰管难以顺利前行。第二，主胰管直径决定了穿刺难易程度，扩张越不明显，穿刺难度越高。据文献报道当胰管扩张的直径>4 mm时穿刺更容易成功^[21]。EUS引导下胰管穿刺和ERCP会师的内镜联合手术治疗胰腺分裂症创伤小、住院周期短、患者接受度更高，呈现出很大的临床优势^[22]。因此，对于副乳头难以寻找或插管困难的患者，可尝试联合EUS通过对接技术进行补救诊治。

3.2 手术治疗 在上述治疗均失败时，可考虑外科手术治疗，手术方式包括单独的副乳头括约肌成型术、联合主乳头括约肌成型和隧道形成术、胰空肠吻合术、保留十二指肠的胰头切除术等。与内镜下治疗相比，外科手术风险高、创伤大、费用高。

4 结论

对于有反复发作的急性胰腺炎、慢性胰腺炎急性发作史或有慢性胰源性腹痛的患者，应考虑到胰腺分裂症的可能性。随着内镜技术的进步及配套设施的完善，内镜微创治疗已经成为了治疗PD的首选方法。ERCP不仅是诊断的“金标准”，也是首选的治疗方案，进行内镜下十二指肠副乳头扩张或切开、内镜下胰管支架置入术，治疗效果较好。十二指肠副乳头不易辨认或插管困难时可由EUS辅助采用导丝对接的方法进行手术。对于

内科保守治疗及内镜治疗效果欠佳者，应积极采取外科手术治疗。

5 参考文献

- 1 Kara S, Ozair S, Brzobohaty M, Nedd K. A Rare Case of Pancreatic Divisum Presentation. *Cureus* 2023; 15: e37580 [PMID: 37193449 DOI: 10.7759/cureus.37580]
- 2 Verma S, Rana SS. Disconnected pancreatic duct syndrome: Updated review on clinical implications and management. *Pancreatolgy* 2020; 20: 1035-1044 [PMID: 32800651 DOI: 10.1016/j.pan.2020.07.402]
- 3 Yan J, Zhang Z, Wang Z, Yu W, Xu X, Wang Y, Fan H. Pancreatic pseudocyst, pancreatitis, and incomplete pancreas divisum in a child treated with endotherapy: a case report. *J Int Med Res* 2021; 49: 3000605211014395 [PMID: 34038204 DOI: 10.1177/03000605211014395]
- 4 Brown NG, Howell DA, Brauer BC, Walker J, Wani S, Shah RJ. Minor papilla endotherapy in patients with ventral duct obstruction: identification and management. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 365-370 [PMID: 27530069 DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.066]
- 5 Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 1089-1105 [PMID: 31663403 DOI: 10.1080/17474124.2019.1685871]
- 6 Bestari MB, Nugraha ES, Abdurachman SA. Pancreas Divisum as a Rare Etiology of Recurrent Pancreatitis: A Rare Case Ever Documented and Reported In Indonesia. *Acta Med Indones* 2021; 53: 465-468 [PMID: 35027495]
- 7 Barakat MT, Husain SZ, Gugig R. Safety and efficacy of minor papillotomy in children and adolescents with pancreas divisum. *Pancreatolgy* 2023; 23: 171-175 [PMID: 36641286 DOI: 10.1016/j.pan.2022.12.009]
- 8 Ferri V, Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, Caruso R. Diagnosis and treatment of pancreas divisum: A literature review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18: 332-336 [PMID: 31155429 DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.05.004]
- 9 Michailidis L, Aslam B, Grigorian A, Mardini H. The efficacy of endoscopic therapy for pancreas divisum: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 550-558 [PMID: 28845111 DOI: 10.20524/aog.2017.0159]
- 10 Pakkala A, Nagari B, Nekarakanti PK, Bansal AK. A case series of choledochal cyst with pancreatic divisum: A rare association. *Turk J Surg* 2022; 38: 294-297 [PMID: 36846054 DOI: 10.47717/turksurg.2022.5609]
- 11 杜浩杰, 许国强. 十二指肠副乳头的诊断及治疗应用. *国际消化病杂志* 2019; 2: 26-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.01.007]
- 12 Pan G, Yang K, Gong B, Deng Z. Analysis of the Efficacy and Safety of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Children With Symptomatic Pancreas Divisum. *Front Pediatr* 2021; 9: 761331 [PMID: 34796156 DOI: 10.3389/fped.2021.761331]
- 13 de Jong DM, Stassen PM, Poley JW, Fockens P, Timmer R, Voermans RP, Verdonk RC, Bruno MJ, de Jonge PJF. Clinical outcome of endoscopic therapy in patients with symptomatic pancreas divisum: a Dutch cohort study. *Endosc Int Open* 2021; 9: E1164-E1170 [PMID: 34222643 DOI: 10.1055/a-1460-7899]
- 14 Swensson J, Zaheer A, Conwell D, Sandrasegaran K, Manfredi R, Tirkes T. Secretin-Enhanced MRCP: How and Why-AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 216: 1139-1149 [PMID: 33263419 DOI: 10.2214/AJR.20.24857]
- 15 Chatterjee A, Rana SS. Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Duct Anomalies. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 [PMID: 37835872 DOI: 10.3390/diagnostics13193129]
- 16 Rerknimitr R, Samutrangsi S, Pungpipattrakul N, Boonkaya S, Sawadsukho S. Precut papillotomy on a minor papilla followed by balloon papilloplasty to provide a complete pancreatic-duct

- drainage in tropical pancreatitis with reverse pancreas divisum. *VideoGIE* 2023; 8: 201-202 [PMID: 37197165 DOI: 10.1016/j.vgie.2023.01.005]
- 17 Zhang G, Chen S, Zhang D, Wu L, Li M. Long-Term Outcomes of Endoscopic Intervention in the Treatment of Symptomatic Pancreas Divisum. *J Healthc Eng* 2022; 2022: 8508943 [PMID: 35469227 DOI: 10.1155/2022/8508943]
- 18 Wen J, Li T, Liu L, Bie LK, Gong B. Long-term outcomes of therapeutic ERCP in pediatric patients with pancreas divisum presenting with acute recurrent or chronic pancreatitis. *Pancreatolgy* 2019; 19: 834-841 [PMID: 31421974 DOI: 10.1016/j.pan.2019.08.004]
- 19 Krafft MR, Nasr JY. Anterograde Endoscopic Ultrasound-Guided Pancreatic Duct Drainage: A Technical Review. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1770-1781 [PMID: 30734236 DOI: 10.1007/s10620-019-05495-9]
- 20 Huang P, Di S, Fan Y, Wang J, Zhang H, Wu J. Treatment of Difficult Minor Papilla Cannulation in Patients of Pancreatic Divisum: Using Endoscopic Ultrasonography-guided Puncture Combined With Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: 2 Cases and Literature Review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2019; 29: e60-e64 [PMID: 31166291 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000686]
- 21 Talat A, DeVore Z, Hebda N, Anderson S, Abdelfattah A, Rau P, Hanscom M, Marya NB. EUS-guided rendezvous technique for pancreas divisum. *VideoGIE* 2023; 8: 162-164 [PMID: 37095839 DOI: 10.1016/j.vgie.2022.12.015]
- 22 李星悦, 刘宏, 贺康丽, 张志. 胰管支架在胰腺常见疾病中的应用. *中国普外基础与临床杂志* 2021; 28: 1384-1389 [DOI: 10.7507/1007-9424.202011126]

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 •

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)。

吸烟与胰腺损伤研究进展

魏雪, 郝建宇

魏雪, 郝建宇, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科 北京市 100020

郝建宇, 教授, 主任医师, 主要从事胰腺相关疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82070656.

作者贡献分布: 本文由郝建宇指导及修改; 魏雪执笔完成。

通讯作者: 郝建宇, 教授, 主任医师, 100020, 北京市朝阳区工体南路8号, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科. haojianyu@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-02

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Progress in understanding of relationship between smoking and pancreatic injury

Xue Wei, Jian-Yu Hao

Xue Wei, Jian-Yu Hao, Department of Gastroenterology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82070656.

Corresponding author: Jian-Yu Hao, Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, No. 8 Worker's Stadium South Road, Chaoyang District, Beijing 100020, China. haojianyu@ccmu.edu.cn

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-02

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

There are numerous harmful chemicals present in smoke from cigarette, and smoking is strongly associated with

the occurrence and development of various diseases, significantly impacting individuals' health. The correlation between smoking and pancreatic injury has gained increasing recognition. The detrimental components in cigarette smoking can induce endocrine dysfunction, inflammatory reactions, aberrant blood supply, and alterations in enzyme activity in the pancreas. Smoking substantially elevates the risk of pancreatic injury, encompassing acute pancreatitis, chronic pancreatitis, and pancreatic cancer. Furthermore, smoking cessation has been proven to reduce the likelihood of pancreatic injury and enhance pancreatic function. Nevertheless, the biological mechanisms underlying the effects of smoking on the pancreas and the long-term benefits of smoking cessation remain to be further explored. A comprehensive understanding of the impact of smoking on pancreatic tissue damage is crucial in formulating effective prevention and treatment strategies to safeguard individuals' health. Therefore, this article aims to provide a concise overview of the latest research progress concerning smoking-related pancreatic tissue damage.

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

Key Words: Smoking; Nicotine; Pancreatic damage; Pancreatitis; Pancreatic cancer

Citation: Wei X, Hao JY. Progress in understanding of relationship between smoking and pancreatic injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 203-207

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/203.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.203>

摘要

香烟烟雾中有多种有害的化学物质, 吸烟与多种疾病的发生均密切相关, 对人们的健康有一定影响。吸烟与胰腺损伤的关系日益受到关注。香烟烟雾中的有害成分可导致胰腺内分泌功能障碍、炎症反应和血液

供应异常、以及酶活性的改变. 吸烟显著增加胰腺损伤的风险, 包括急性胰腺炎、慢性胰腺炎和胰腺癌. 此外, 戒烟已被证实可降低胰腺损伤风险, 改善胰腺功能. 然而, 吸烟对胰腺影响的生物学机制以及戒烟的长期效益仍需进一步探索. 全面了解吸烟对胰腺的影响有助于制定有效的预防和治疗策略, 以保护人们的健康. 因此, 本文将就吸烟对胰腺组织损伤的研究进展进行简要综述.

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

关键词: 吸烟; 尼古丁; 胰腺损伤; 胰腺炎; 胰腺癌

核心提要: 吸烟与胰腺损伤的关系密切. 烟草中的有害成分可导致胰腺功能障碍, 并显著增加胰腺炎及胰腺癌的风险. 全面了解吸烟对胰腺的影响有助于制定有效的预防和治疗策略, 以保护人们的健康.

文献来源: 魏雪, 郝建宇. 吸烟与胰腺损伤研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 203–207

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/203.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.203>

0 引言

吸烟与多种疾病的发生发展均有密切关系, 给人们的健康和生活质量带来严重影响^[1,2]. 香烟烟雾中含有超过9500种不同的化学物质, 其中约80种具有潜在的毒性和致癌性^[3]. 香烟烟雾中较为常见的物质除了最常见的尼古丁外, 多环芳烃等芳香烃类化合物占比较大, 其次是金属和亚硝胺类物质. 此外, 醛类、酮类、醇类和酚类等化合物也均有检测到^[4].

香烟烟雾中所含的有害成分对人体的多个器官和系统都有不利影响, 如慢性阻塞性肺疾病、肺部感染和肺癌等呼吸系统疾病^[5,6]; 冠心病和脑卒中等心脑血管系统疾病^[7]; 类风湿性关节炎等自身免疫性疾病^[8]; 以及皮肤癌、牙周病等其他系统疾病^[9,10]. 尽管在戒烟的宣传下, 吸烟人数有所下降. 但根据美国疾病预防控制中心数据预测, 仅美国每年与吸烟有关的死亡就有45-48万例, 且这一数字将持续到2035年^[11]. 因此, 吸烟导致的健康危害仍值得关注.

相较于吸烟与其他系统疾病的研究, 吸烟与胰腺的研究及相关综述较少. 因此, 本文将着眼于吸烟对胰腺的损伤, 旨在综述该领域最新的研究进展, 重点讨论吸烟对胰腺功能和结构的影响, 并探讨吸烟与胰腺炎、胰腺癌等疾病的关联.

1 吸烟对胰腺功能的影响

吸烟可导致胰腺内分泌功能异常. 香烟烟雾中的有害化

学物质, 如一氧化碳和氰化物, 可以干扰胰岛素和胰高血糖素等内分泌物质的正常合成和分泌, 进而影响血糖调节, 导致血糖调节紊乱^[12]. 香烟烟雾中的尼古丁可以与烟碱样乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)结合, 影响胰岛对葡萄糖稳态的调节. 同时, 吸烟会损害β细胞功能, 并与吸烟剂量成正相关^[13,14]; 并且可以增加胰岛素受体底物-1的Ser636磷酸化, 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和丝裂原激活的蛋白激酶信号通路, 从而影响胰岛素敏感性^[15]. 以上研究表明, 吸烟可能增加了胰岛素抵抗和胰岛素抵抗相关疾病(如2型糖尿病)的发生风险.

吸烟会促进胰腺炎症反应的发生和进展^[16]. 香烟烟雾中的有害化学物质可以刺激胰腺组织, 引发炎症反应. 这种炎症反应可能导致胰腺组织的破坏和纤维化, 加重炎症过程, 进一步损害胰腺功能^[17]. 同时, 吸烟也会改变胰腺的血液供应, 对胰腺的血液供应产生不利影响. 香烟烟雾中的化学物质可以引起血管收缩和血小板聚集, 导致胰腺血管收缩和缺血. 这可能降低胰腺组织的氧供应和营养供应, 使其更容易受到损伤和炎症的侵袭.

此外, 吸烟还会使酶活性发生改变. 研究发现, 吸烟者的胰腺酶活性明显增加, 这可能导致消化酶在胰腺内部的异常活化, 从而引发胰腺自消化的过程^[18].

综上所述, 吸烟会对胰腺的功能产生负面影响. 它可以干扰胰岛素和胰高血糖素的正常合成和分泌, 增加胰腺炎症反应的风险, 影响胰腺的血液供应, 并改变胰腺酶的活性. 这些影响可能导致胰腺功能异常, 增加胰腺炎、胰腺癌和其他胰腺相关疾病的发生风险.

2 吸烟与胰腺炎的关联

吸烟被认为是胰腺炎的危险因素之一. 研究表明, 吸烟与急性胰腺炎和慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的发生之间均存在明显的关联^[19,20]. 吸烟可以增加胰腺炎的患病风险, 加重疾病的严重程度, 促进病情进展, 延长疾病持续时间, 并增加复发的可能性.

近年来, 很多研究致力于探究吸烟导致胰腺炎的潜在作用机制. 早期研究^[21]就发现吸烟可导致大鼠胰腺损伤, 吸烟组大鼠从3周起就出现胰腺组织中胶原表达升高的情况, 9-12周起出现小叶间和导管旁间质内少量慢性炎症细胞, 12周后出现胰腺组织内超氧化物歧化酶及丙二醛含量升高, 由此说明吸烟可通过氧化应激诱导胰腺炎的发生. 后续Lugea等^[22]的研究发现香烟烟雾可以加重酒精和脂多糖诱导的小鼠胰腺炎症及纤维化; 同时用香烟烟雾提取物作用于胰腺腺泡细胞, 发现香烟烟雾和酒精联合可以显著降低腺泡细胞中内质网和酶原颗粒的数量, 通过诱导胰腺腺泡细胞内质网应激促进胰腺

腺泡细胞死亡。

需要强调的是, 吸烟与CP的发生及进展更为相关^[23,24]。CP是一种进行性的疾病, 长期吸烟可能导致炎症持续存在, 加重胰腺损伤, 最终发展为CP。吸烟可以通过多个靶点及相关机制通路来影响CP的发生发展^[25,26]。细胞靶点包括胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)、胰腺腺泡细胞、胰腺导管细胞、免疫细胞等^[16], 而通路则包括内质网应激、细胞内钙超载、线粒体损伤和氧化应激损伤等。其中, PSCs是CP的主要效应细胞, 而尼古丁又是烟草的主要成分之一。因此, 围绕尼古丁促进PSCs活化, 加重CP胰腺纤维化也有着一系列的研究。研究发现^[27], 尼古丁可加重CP动物模型胰腺纤维化, 并可通过 $\alpha 7$ 亚型nAChR促进CP动物模型PSCs活化; 同时, 尼古丁可加重CP动物模型的氧化应激, 且应用抗氧化剂可以抑制PSCs活化^[27,28]。更进一步的, 研究还发现尼古丁可通过线粒体氧化应激促进PSCs中线粒体分裂相关蛋白Drp1相关的线粒体动力学改变^[29], 更深入地明确了尼古丁在CP进展中的作用机制。

除了尼古丁, 香烟烟雾中的其他有害物质对CP及胰腺纤维化的影响也有着一定的研究。Lee等^[30]的研究表明, 香烟烟雾中的亚硝胺酮也可通过细胞上nAChR介导促进PSCs活化, 进而促进CP的进展。2022年的一项新研究^[17]发现, 长期暴露于香烟烟雾的小鼠和有吸烟史的CP患者的胰腺中蛋白质组发生了独特的变化, 细胞外基质蛋白检测到丙二醛-乙醛加合物, 而这显著抑制了X-box结合蛋白-1的表达, 增加胰腺腺泡细胞内质网应激, 导致腺泡细胞死亡。另外也有研究发现^[31]香烟烟雾中苯并芘及四氯二苯-p-二恶英可作用于T细胞的相关受体, 诱导产生白细胞介素(interleukin, IL)-22, 与PSCs的IL-22受体结合, 磷酸化STAT3, 促进细胞外基质基因表达及纤维化形成。这也说明了吸烟可以通过调节免疫信号来影响胰腺纤维化的进展。

综上所述, 吸烟与胰腺炎密切相关。吸烟增加了胰腺炎的患病风险, 并促进胰腺炎症反应的发生和进展。此外, 吸烟还影响胰腺的血液供应, 加重疾病的严重程度和复发率。因此, 戒烟对于预防和管理胰腺炎非常重要。

3 吸烟与胰腺癌的关联

胰腺癌是一种恶性程度较高的肿瘤, 早期发现困难且治疗效果较差, 病死率较高。吸烟是胰腺癌的主要危险因素之一, 且吸烟时间越长, 吸烟量越大, 患病风险也越高^[32-34]。香烟烟雾中的多种致癌物质如尼古丁、亚硝胺和多环芳烃等可以通过吸入进入人体内, 与胰腺组织接触并引发一系列致癌事件, 最终促进癌症的发生和进

展^[35]。吸烟引起的胰腺的长期慢性炎症状态会导致胰腺组织的持续损伤和纤维化, 这也与胰腺癌的发生相关。

近年来, 多项研究聚焦吸烟与胰腺癌的相关机制研究。早期的研究就发现, 香烟烟雾可使大鼠的酶活性增加, 基因改变, 导致其对胰腺癌的易感性增加^[18]。此外, 多项研究发现吸烟可以通过多种途径来触发胰腺癌, 如IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症反应及免疫抑制; miRNA表达异常; $\alpha 7$ AChR、细胞外信号调节激酶等信号通路改变; KRAS、TP53等致癌基因突变或抑癌蛋白失活; 以及胰腺内微环境改变等^[36,37]。也有研究表明, 香烟烟雾长期暴露下的人类和小鼠胰腺组织可以通过聚合酶相关因子1表达升高来激活其干细胞特征, 从而促进胰腺癌的发生^[38]。

此外, 吸烟还与胰腺癌的治疗效果及预后不良、肿瘤转移扩散和复发率增加相关^[39,40]。研究发现, 烟草中的尼古丁和亚硝胺酮可以通过 $\alpha 7$ nAChR介导的钙信号和黏蛋白4上调等调节炎症细胞和免疫反应, 促进胰腺癌的发生和转移^[41]。而Zhang等^[42]的研究发现, 香烟烟雾可使吸烟者的胰腺导管上皮细胞中的致癌原代miR-25过度成熟形成过多的miR-25-3p, 进而激活AKT-p70S6K信号通路来触发胰腺癌, 同时这也与胰腺癌患者预后不良相关。也有研究发现, 香烟烟雾提取物可以上调染色质结合蛋白3, 通过染色质修饰调节下游靶标的表达, 促进胰腺癌的进展^[43]。这些结果表明, 香烟烟雾可以在表观遗传学的水平促进胰腺癌的发生和进展, 并影响其预后。

综上所述, 吸烟可以通过多种途径来增加胰腺癌的患病风险。需要指出的是, 吸烟不仅与胰腺癌的发生相关, 还会促进疾病的进展和恶化, 与疾病的预后不良相关。了解并采取积极的措施来减少吸烟行为对于预防胰腺癌的发生及进展具有重要意义。

4 戒烟对胰腺损伤的影响

戒烟被认为是降低胰腺损伤风险的重要措施, 对于改善整体健康和降低患病风险非常重要。戒烟可以显著降低胰腺炎和胰腺癌的患病风险, 即使是对既往有吸烟史的人群。日本的一项研究就表明, 吸烟男性在戒烟5年后患胰腺癌的风险与非吸烟者相当^[33]。

同时, 通过强化吸烟控制措施和促进健康生活方式, 也有助于提高治疗效果, 并改善预后。研究显示, 戒烟后胰腺炎和胰腺癌的复发率和死亡风险显著降低^[1]。

因此, 积极宣传戒烟的重要性, 并提供戒烟支持和干预措施, 对于保护胰腺健康具有重要意义。但也需要注意到吸烟对身体的损害是累积的, 戒烟仅可以逆转一部分损害。

5 结论

吸烟与胰腺损伤之间存在明确的关联。吸烟不仅对胰腺功能产生不利影响, 还与胰腺炎和胰腺癌的发生及进展密切相关。然而, 戒烟可以明显减少胰腺损伤及相关疾病发生的风险。因此, 教育公众认识吸烟对胰腺健康的危害, 并积极推广戒烟措施, 对于预防和管理胰腺相关疾病具有重要意义。未来的研究应进一步探索吸烟与胰腺损伤的机制, 并寻求更有效的预防和治疗策略, 以降低相关疾病的发生率和提高患者的生存质量。

6 参考文献

- Larsson SC, Burgess S. Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *EBioMedicine* 2022; 82: 104154 [PMID: 35816897 DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104154]
- Le Foll B, Piper ME, Fowler CD, Tonstad S, Bierut L, Lu L, Jha P, Hall WD. Tobacco and nicotine use. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8: 19 [PMID: 35332148 DOI: 10.1038/s41572-022-00346-w]
- Li Y, Hecht SS. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. *Food Chem Toxicol* 2022; 165: 113179 [PMID: 35643228 DOI: 10.1016/j.fct.2022.113179]
- Soleimani F, Dobaradaran S, De-la-Torre GE, Schmidt TC, Saeedi R. Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: A comprehensive systematic review. *Sci Total Environ* 2022; 813: 152667 [PMID: 34963586 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152667]
- Lugg ST, Scott A, Parekh D, Naidu B, Thickett DR. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax* 2022; 77: 94-101 [PMID: 33986144 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216296]
- McEachern EK, Hwang JH, Sladewski KM, Nicatia S, Dewitz C, Mathew DP, Nizet V, Crotty Alexander LE. Analysis of the effects of cigarette smoke on staphylococcal virulence phenotypes. *Infect Immun* 2015; 83: 2443-2452 [PMID: 25824841 DOI: 10.1128/iai.00303-15]
- Kobayashi Y, Yamagishi K, Muraki I, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Iso H, Tsugane S, Sawada N; JPHC Study Group. Secondhand smoke and the risk of incident cardiovascular disease among never-smoking women. *Prev Med* 2022; 162: 107145 [PMID: 35803355 DOI: 10.1016/j.ypmed.2022.107145]
- Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Vassallo R, Davis JM 3rd. Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1217-1224 [PMID: 30747496 DOI: 10.1002/art.40858]
- Kizer KW. Wildfire Smoke Pollution, Climate Change, and Skin Disease. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 639-640 [PMID: 33881451 DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0026]
- Apatzidou DA. The role of cigarette smoking in periodontal disease and treatment outcomes of dental implant therapy. *Periodontol* 2000 2022; 90: 45-61 [PMID: 35950749 DOI: 10.1111/prd.12449]
- Le TTT, Méndez D, Warner KE. New Estimates of Smoking-Attributable Mortality in the U.S. From 2020 Through 2035. *Am J Prev Med* 2023 [PMID: 38143046 DOI: 10.1016/j.amepre.2023.12.017]
- Durlach V, Vergès B, Al-Salameh A, Bahougne T, Benzerouk F, Berlin I, Clair C, Mansourati J, Rouland A, Thomas D, Thuillier P, Tramunt B, Le Faou AL. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. *Diabetes Metab* 2022; 48: 101370 [PMID: 35779852 DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101370]
- Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, Mizuno S, Ohno Y, Watanabe S. Impact of cigarette smoking on impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese men: The Saku Study. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 274-280 [PMID: 24843666 DOI: 10.1111/jdi.12019]
- Tong X, Chaudhry Z, Lee CC, Bone RN, Kanojia S, Maddatu J, Sohn P, Weaver SA, Robertson MA, Petrache I, Evans-Molina C, Kono T. Cigarette smoke exposure impairs β -cell function through activation of oxidative stress and ceramide accumulation. *Mol Metab* 2020; 37: 100975 [PMID: 32283079 DOI: 10.1016/j.molmet.2020.100975]
- Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res* 2017; 184: 101-107 [PMID: 28336465 DOI: 10.1016/j.trsl.2017.02.004]
- Bhatia R, Thompson C, Ganguly K, Singh S, Batra SK, Kumar S. Alcohol and Smoking Mediated Modulations in Adaptive Immunity in Pancreatitis. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32796685 DOI: 10.3390/cells9081880]
- Bhatia R, Thompson CM, Clement EJ, Ganguly K, Cox JL, Rauth S, Siddiqui JA, Mashiana SS, Jain M, Wyatt TA, Mashiana HS, Singh S, Woods NT, Kharbanda KK, Batra SK, Kumar S. Malondialdehyde-Acetaldehyde Extracellular Matrix Protein Adducts Attenuate Unfolded Protein Response During Alcohol and Smoking-Induced Pancreatitis. *Gastroenterology* 2022; 163: 1064-1078.e10 [PMID: 35788346 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.071]
- Chowdhury P, Udupa KB. Effect of nicotine on exocytotic pancreatic secretory response: role of calcium signaling. *Tob Induc Dis* 2013; 11: 1 [PMID: 23327436 DOI: 10.1186/1617-9625-11-1]
- Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2019; 322: 2422-2434 [PMID: 31860051 DOI: 10.1001/jama.2019.19411]
- Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 603-609 [PMID: 19307524 DOI: 10.1001/archinternmed.2008.601]
- Jiangu-Hao, Guang-Li, Baosen-pang. Evidence for cigarette smoke-induced oxidative stress in the rat pancreas. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 1007-1012 [PMID: 19635036 DOI: 10.1080/08958370802665937]
- Lugea A, Gerloff A, Su HY, Xu Z, Go A, Hu C, French SW, Wilson JS, Apte MV, Waldron RT, Pandolfi SJ. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology* 2017; 153: 1674-1686 [PMID: 28847752 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.036]
- Liyen Cartelle A, Bocchino RL, Shah I, Yakah W, Ahmed A, Freedman SD, Kothari DJ, Sheth SG. Smoking Is Associated with Worse Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2023; 68: 2667-2673 [PMID: 36715816 DOI: 10.1007/s10620-023-07841-4]
- Parhiala M, Nøjgaard C, Bartholdy A, Waage A, Ignatavičius P, Engjom T, Dimcevski G, Nordaas IK, Kalaitzakis E, Drewes AM, Hadi A, Olesen SS, Poulsen JL, Laukkanen J; Scandinavian Baltic Pancreatic Club. Quality of life after endoscopic procedures for chronic pancreatitis: A multicentre study. *United European Gastroenterol J* 2023; 11: 884-893 [PMID: 37812591 DOI: 10.1002/ueg2.12466]
- Sahin-Tóth M, Hegyi P. Smoking and Drinking Synergize in Pancreatitis: Multiple Hits on Multiple Targets. *Gastroenterology* 2017; 153: 1479-1481 [PMID: 29100845 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.031]
- Hu LH, Ji JT, Li ZS. Potential application of miRNAs as diagnostic and therapeutic tools in chronic pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2049-2057 [PMID: 26149296 DOI: 10.1111/jcmm.12603]
- Li Z, Lu D, Jin T, Liu X, Hao J. Nicotine facilitates pancreatic fibrosis by promoting activation of pancreatic stellate cells via α 7nAChR-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in rats. *Toxicol Lett* 2021; 349: 84-91 [PMID: 34153408 DOI: 10.1016/j.toxlet.2021.06.012]
- Li M, Yuan Y, Han X, Liu X, Zhang W, Hao J. Antioxidant Mitoquinone Alleviates Chronic Pancreatitis via Anti-Fibrotic and Antioxidant Effects. *J Inflamm Res* 2022; 15: 4409-4420 [PMID: 35788346 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.071]

- 35945990 DOI: 10.2147/jir.S357394]
- 29 Yuan Y, Li Z, Li M, Jin T, Zhang X, Liu X, Hao J. Mitochondria oxidative stress mediated nicotine-promoted activation of pancreatic stellate cells by regulating mitochondrial dynamics. *Toxicol In Vitro* 2022; 84: 105436 [PMID: 35842057 DOI: 10.1016/j.tiv.2022.105436]
 - 30 Lee AT, Xu Z, Pothula SP, Patel MB, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Alcohol and cigarette smoke components activate human pancreatic stellate cells: implications for the progression of chronic pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39: 2123-2133 [PMID: 26463405 DOI: 10.1111/acer.12882]
 - 31 Xue J, Zhao Q, Sharma V, Nguyen LP, Lee YN, Pham KL, Edderkaoui M, Pandol SJ, Park W, Habtezion A. Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands in Cigarette Smoke Induce Production of Interleukin-22 to Promote Pancreatic Fibrosis in Models of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 151: 1206-1217 [PMID: 27769811 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.064]
 - 32 Nam DJ, Oh CM, Ha E, Kim MH, Yang EH, Lee HC, Shin SS, Hwang WY, You AH, Ryoo JH. The association of pancreatic cancer incidence with smoking status and smoking amount in Korean men. *Epidemiol Health* 2022; 44: e2022040 [PMID: 35468271 DOI: 10.4178/epih.e2022040]
 - 33 Koyanagi YN, Ito H, Matsuo K, Sugawara Y, Hidaka A, Sawada N, Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Lin Y, Takeuchi T, Kitamura Y, Utada M, Sadakane A, Mizoue T, Naito M, Tanaka K, Shimazu T, Tsugane S, Inoue M; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Smoking and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of 10 Population-Based Cohort Studies in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 1370-1378 [PMID: 31113869 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1327]
 - 34 Védie AL, Laouali N, Gelot A, Severi G, Boutron-Ruault MC, Rebours V. Childhood and adulthood passive and active smoking, and the ABO group as risk factors for pancreatic cancer in women. *United European Gastroenterol J* 2023 [PMID: 38064161 DOI: 10.1002/ueg2.12487]
 - 35 Nodari Y, Gentiluomo M, Mohelnikova-Duchonova B, Kreivenaite E, Milanetto AC, Skieceviciene J, Landi S, Lawlor RT, Petrone MC, Arcidiacono PG, Lovecek M, Gazouli M, Bijlsma MF, Morelli L, Kiudelis V, Tacelli M, Zanette DL, Soucek P, Uzunoglu F, Kaaks R, Izbicki J, Boggi U, Pezzilli R, Mambrini A, Pasquali C, van Laarhoven HW, Katzke V, Cavestro GM, Sperti C, Loos M, Latiano A, Eröss B, Oliverius M, Johnson T, Basso D, Neoptolemos JP, Aoki MN, Greenhalf W, Vodicka P, Archibugi L, Vanella G, Lucchesi M, Talar-Wojnarowska R, Jamrozak K, Saeedi MA, van Eijck CHJ, Kupcinskas J, Hussein T, Puzzone M, Bunduc S, Götz M, Carrara S, Szentesi A, Tavano F, Moz S, Hegyi P, Luchini C, Capurso G, Perri F, Ermini S, Theodoropoulos G, Capretti G, Palmieri O, Ginocchi L, Furbetta N, Canzian F, Campa D. Genetic and non-genetic risk factors for early-onset pancreatic cancer. *Dig Liver Dis* 2023; 55: 1417-1425 [PMID: 36973108 DOI: 10.1016/j.dld.2023.02.023]
 - 36 Cienas J, Kvederaviciute K, Meskinyte I, Meskinyte-Kausiliene E, Skeberdyte A, Cienas J. KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1, and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2017; 9 [PMID: 28452926 DOI: 10.3390/cancers9050042]
 - 37 Weissman S, Takakura K, Eibl G, Pandol SJ, Saruta M. The Diverse Involvement of Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer Development and Prognosis. *Pancreas* 2020; 49: 612-620 [PMID: 32433397 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001550]
 - 38 Tura-Ceide O, Pizarro S, García-Lucio J, Ramírez J, Molins L, Blanco I, Torralba Y, Sitges M, Bonjoch C, Peinado VI, Barberà JA. Progenitor cell mobilisation and recruitment in pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2019; 20: 74 [PMID: 30992021 DOI: 10.1186/s12931-019-1024-z]
 - 39 Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 14-23 [PMID: 24398389 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0541]
 - 40 Gunda V, Chhonker YS, Natesh NS, Raut P, Muniyan S, Wyatt TA, Murry DJ, Batra SK, Rachagani S. Nuclear factor kappa-B contributes to cigarette smoke tolerance in pancreatic ductal adenocarcinoma through cysteine metabolism. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112312 [PMID: 34678726 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112312]
 - 41 Cao C, Tian B, Geng X, Zhou H, Xu Z, Lai T, Wu Y, Bao Z, Chen Z, Li W, Shen H, Ying S. IL-17-Mediated Inflammation Promotes Cigarette Smoke-Induced Genomic Instability. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34065904 DOI: 10.3390/cells10051173]
 - 42 Zhang J, Bai R, Li M, Ye H, Wu C, Wang C, Li S, Tan L, Mai D, Li G, Pan L, Zheng Y, Su J, Ye Y, Fu Z, Zheng S, Zuo Z, Liu Z, Zhao Q, Che X, Xie D, Jia W, Zeng MS, Tan W, Chen R, Xu RH, Zheng J, Lin D. Excessive miR-25-3p maturation via N(6)-methyladenosine stimulated by cigarette smoke promotes pancreatic cancer progression. *Nat Commun* 2019; 10: 1858 [PMID: 31015415 DOI: 10.1038/s41467-019-09712-x]
 - 43 Zhang H, Yu H, Ren D, Sun Y, Guo F, Cai H, Zhou C, Zhou Y, Jin X, Wu H. CBX3 Regulated By YBX1 Promotes Smoking-induced Pancreatic Cancer Progression via Inhibiting SMURF2 Expression. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 3484-3497 [PMID: 35637952 DOI: 10.7150/ijbs.68995]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



炎症性肠病患者医院-家庭过渡期的护理研究进展

杨玲莉, 朱秀琴, 蔡小莉

杨玲莉, 朱秀琴, 蔡小莉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

杨玲莉, 主管护师, 主要研究消化内科疾病护理和营养护理。

基金项目: 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理专项科研基金, No. 2022D23.

作者贡献分布: 杨玲莉与蔡小莉对此文所作贡献两均等; 此课题由朱秀琴、杨玲莉、蔡小莉设计; 论文写作由杨玲莉、蔡小莉完成; 朱秀琴审校。

通讯作者: 朱秀琴, 主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科, zhuxq214@126.com

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-04

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Progress in hospital-home transitional care for patients with inflammatory bowel disease

Ling-Li Yang, Xiu-Qin Zhu, Xiao-Li Cai

Ling-Li Yang, Xiu-Qin Zhu, Xiao-Li Cai, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: Special Research Fund for Nursing, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 2022D23.

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province. zhuxq214@126.com

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-04

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

This paper to introduces the definition of the hospital-family transition and summarizes the characteristics and problems of different care models. It is pointed out that the actual situation and facility conditions should be considered in the selection of care models to meet the needs and current situation, and achieve a smooth transition from hospital to home for inflammation bowel disease (IBD) patients. The importance of selecting an efficient and gap-free nursing model is emphasized. Therefore, there is a need to establish a perfect interface between the hospital and the home to ensure that patients with IBD receive comprehensive and thoughtful care.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Hospital-family transitional; Nursing model; Progress

Citation: Yang LL, Zhu XQ, Cai XL. Progress in hospital-home transitional care for patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(3): 208-215

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/208.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.208>

摘要

本文旨在介绍炎症性肠病患者医院-家庭过渡期的定义并总结各种不同模式的特点和问题。同时,指出在选择护理模式时应考虑实际情况和设施条件,以满足需求和现状,并实现炎症性肠病患者从医院到家庭的顺畅过渡。强调了选择高效且无间隙的护理模式的重要性。因此,需要在医院和家庭之间建立完美的衔接,以确保炎症性肠病患者得到全面、周到的延续性护理。

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

关键词: 炎症性肠病; 医院-家庭过渡期; 护理模式; 进展

核心提要: 本文通过介绍炎症性肠病患者医院-家庭过渡期的意义, 并总结各种不同模式的特点和问题, 通过对各种护理模式的描述及在炎症性肠病患者中的应用, 帮助读者根据实际情况和实施条件选择合适的护理模式, 并实现炎症性肠病患者从医院到家庭的顺畅过渡, 强调了选择高效且无间隙的护理模式的重要性, 最终通过建立医院和家庭之间的完美联系来确保炎症性肠病患者得到全面、周到的延续性护理。

文献来源: 杨玲莉, 朱秀琴, 蔡小莉. 炎症性肠病患者医院-家庭过渡期的护理研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 208-215

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/208.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.208>

0 引言

炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)多为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)及克罗恩病(crohn's disease, CD), 属于一组慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1,2], 目前尚不清楚其具体病因及发病机制, 该疾病主要发生在青壮年人群^[3,4], 实际疾病活动期中, 患者多有腹泻、腹痛、贫血及疲劳等表现^[5,6], 并且, 在世界范围内IBD疾病的发病率呈现出了明显的上升趋势^[7]. 根据相关的调查结果可知^[8,9], 近十年来中国的IBD患者人数持续增多, 其中, UC患病率达到了116/10万, 而CD也有14/10万左右. 相比较而言, 欧洲地区UC的发病率更是达到了24/10万, CD发病率也有115/10万. 不仅如此, 还有数据显示^[10]患者于一年内复发的占比达到了25%-50%, 且其病情多表现为无法预测的交替复发及缓解. 考虑到现阶段IBD的高发疾病率以及复发率, 各国的研究学者^[11,12]主要关注于患者在住院期间或居家期间的护理管理, 对医院-家庭过渡期的护理研究相对较少. 然而, 患有炎症性肠病的患者在出院后很容易面临再次住院的风险, 而再入院风险可通过综合的医院-家庭过渡期护理计划和合作来预防^[13]. 因此, 本文旨在探讨IBD患者在医院-家庭过渡期的护理, 并介绍说明对应管理模式, 期望借此为临床医护人员提供具有阶段性特征且行之有效的干预建议, 帮助患者切实提升自我护理能力。

1 医院-家庭过渡期护理

过渡是一种非常重要的过程, 代表着状态、形式、活动所发生的转变及适应. 尤其是对于患者的护理过程而言, 过渡扮演着至关重要的角色, 因为患者会经历多种不同级别的护理^[14,15], 包括从家庭到医院、从门/急诊到病房及从医院到家庭间的过渡等. 不同的过渡阶段对患

者及其家属来说都是具有挑战性的, 需要患者适应新的环境和护理需求. 因此, 护理人员需要提供适当的支持和指导, 以确保患者在过渡期间获得安全、连续性、高质量的护理. 同时, 护理人员也需要与其他医疗团队成员密切合作, 共同应对和管理过渡过程, 以确保患者的顺利过渡和康复. 在患者住院期间或转运期间, 其健康状况需要得到定期监测和评估. 在医院-家庭过渡期间, 护理任务逐渐从医院转移到家庭, 任务完成者由医护人员转移成家属, 虽然时间界定不一, 但通常跨越着出院后2周至1年之间^[16,17]在该时期患者和家属需要了解并适应医院治疗和康复方案, 以确保患者顺利恢复, 避免住院复发和不必要的紧急情况. 因此, 为了协助患者更好地适应家庭康复, 需要提供专业的指导和支持. 美国宾夕法尼亚大学护理学院的Naylor等^[18]认为医院-家庭过渡期主要指的是出院前期到出院后两个月. Naylor等专注于研究转换阶段护理, 是从出院前到出院后的关键时期. 该定义可帮助医护人员更好地理解 and 应对患者在这个阶段面临的挑战和需求. 通过深入研究该阶段, 可提供更好的护理和支持, 以确保患者顺利度过这个过渡期并最终实现康复. 在这一关键阶段, 患者的身体状况异常脆弱且极其不稳定, 可能会伴随着功能损失、疼痛、焦虑、甚至精神错乱等多种症状^[19-25]. 与此同时, 患者自身以及照护者往往无法充分预见性的做好适应, 无法充分准备好迎接转折点, 面对即将到来的新环境和不同的角色. 正因如此, 医院-家庭过渡期护理的根本目的应该是为患者从医院回归正常家庭生活提供更为平稳、安全、更加有效地保障^[26-28].

2 医院-家庭过渡期护理模式构成及其特点

2.1 过渡期护理模式 过渡期护理模式(transitional care model, TCM)是美国护理学家Maureen A. Frey在1998年提出的一种新型护理模式, 该模式由多学科综合团队主导^[29,30]. 该团队中一般由高级实践护士(advanced practice nurse, APN)领导, 主要目的为给予患者及其照护者综合性的医疗支持与干预, 强调患者离开医院后可提供延续性的护理服务, 而患者住院期间, 与护理团队建立密切的关系, 有效获得相关的教育和支持, 以便在出院后继续有效地管理疾病. 在TCM模式实施过程中^[31], 首先患者和家庭成员主动参与和自我管理为核心, 通过健康教育和支持, 帮助患者获得必要的健康知识和技能, 提高自我决策能力. 其次, TCM模式以协调、连续和整体化的护理为特点, 确保在不同护理阶段的无缝过渡. 再次, TCM模式注重健康教育和心理支持, 帮助患者和家庭应对疾病和治疗过程中的各种挑战. 最后, TCM模式强调护理团队的合作和协调, 包括医生、护士、社工、

营养师等多学科的专业人员. 上述方式不仅能够对患者进行监督, 还能够提供教育和指导, 帮助患者和其家属更好地应对疾病和护理所需. 在该过程中护士扮演着主要的协调和主导角色, 确保整个护理团队的协作和顺利进行^[32-34]. 为实现长期照护的目标, 护士与医生间的紧密合作至关重要. 需要相互支持、协作, 确保在患者整个治疗过程中提供连续性的护理, 而过渡期护理模式对炎症性肠病患者的康复和生活质量有积极的影响. 2017年Coffey等^[35]研究表明, 在过渡期护理模式的干预下炎症性肠病患者的自我护理能力得到显著的提高. TCM模式通过提供详细的健康教育和自我管理技巧, 帮助患者更好地理解并掌握疾病的自我管理. 研究显示^[30], TCM模式可提高患者对疾病自我管理的情况理解, 提高治疗依从性, 减少住院再次发作的风险. Demir Avcı等^[36]研究发现, IBD患者过渡期的有效管理可减少炎症性肠病的复发和加重的风险, 过渡期IBD患者的肠道仍然处于易受刺激的状态, 因此维持合适的饮食、日常生活和药物治疗是必不可少的. IBD多伴随着严重的腹痛、腹泻、便秘以及其他消化道症状, 给患者的生活带来诸多困扰. 过渡期护理模式可以通过提供营养支持、心理支持和疾病教育等措施, 减轻症状, 提高患者的生活质量^[37]. IBD可引起多种并发症, 如营养不良、贫血和骨质疏松等. TCM通过提供个性化的营养支持、密切监测患者的营养状态, 并及早介入预防并发症的发生^[38,39], 还可通过定期随访和监测, 早期发现复发风险高的患者, 并采取相应的治疗措施, 以减少患者的疾病活动度和病程. TCM在炎症性肠病管理中具有重要的价值, 其根据患者的病情和需求, 为其量身定制一套个性化护理方案, 可提高患者对治疗的参与度和依从性, 提高治疗效果; 其次, TCM注重护理团队与患者和家庭的紧密合作, 使得患者在出院后能够得到持续的护理和支持, 有助于及时发现并解决患者可能面临的问题和并发症, 减少住院再次发作的风险; 再次, TCM强调患者自我管理的能力培养, 通过健康教育和技能培训, 让患者具备更好的自我管理能力, 更好地应对疾病和治疗. 但TCM在IBD患者医院-家庭过渡期护理中需要投入大量人力和物力资源、专业人员培训、护理设施和技术的支持、个性化护理需求难以满足等不足仍不容忽视.

总体而言, TCM在IBD患者应用中为有效的护理模式, 可提高患者的自我管理能力, 减少住院再次发作的风险, 提高患者的康复和生活质量. 然而, 需要进一步研究和实践来推动过渡期护理模式的发展和应用, 以更好地服务于炎症性肠病患者的康复和护理需求.

2.2 护理过渡计划模式 护理过渡计划模式(care transitions intervention, CTI)是一种在疾病治疗过程中实施的

综合性护理策略, 旨在帮助患者从医院环境过渡到家庭环境, 并提供持续的护理支持和教育^[40-42]. CTI引入旨在提高患者对疾病自我管理的能力, 增强其促进康复的参与度, 并减少因治疗转变而导致的不连贯性和风险. Gallo等^[43]研究发现, CTI主要根据提供个性化的护理规划, 整合医疗、护理和社区资源, 并与患者建立紧密合作的关系, 以确保患者在医院-家庭转移过程中获得全面的支持. 通常认为CTI要素包括五个方面, 即: (1)早期介入: 从患者入院初建立起护理过渡计划, 并促进患者参与其中; (2)个性化护理计划: 根据患者的需求和偏好, 制定个性化的护理计划, 以确保患者能够在过渡期间得到最佳的护理和支持; (3)多学科协作: 护理过渡计划模式侧重于多学科的协同合作, 包括医生、护士、社工、药剂师等专业人员的参与, 以提供全面的护理和支持; (4)教育和自我管理培训: 提供针对疾病管理的教育和培训, 以提高患者对疾病的了解和自我管理能力; (5)有效的信息和沟通: 通过建立有效的信息共享和沟通渠道, 确保各个环节之间的顺畅流转, 并及时解决患者和护理团队之间的沟通问题. 目前, CTI在IBD护理中的作用得到广泛认可. 部分学者研究表明^[44,45], CTI能有效降低患者复发率, 改善患者的生活质量, 提高患者就医满意度. Belling等研究发现^[46], IBD患者在接受更加个性化的护理支持和教育时其平均心理健康评分更高. 个性化的护理计划和自我管理培训有助于提高患者的疾病认知和自我管理能力, 从而减少疾病活动和预防复发. 此外, 度文娟^[47]在出院前和回归家庭后对IBD患者进行延续护理后发现, 应用了此种护理模式的IBD患者中自我管理和生活质量方面有显著改善. 虽然CTI通过个性化的护理计划、多学科协作、健康教育和自我管理培训, 协助患者提高自我管理能力, 从而减轻疾病症状并改善生活质量. 然而, CTI在实施过程中仍面临人力资源和沟通等方面的不足仍不容忽视. 因此, 在将CTI应用于IBD患者医院-家庭转移过程时, 需要充分考虑并解决上述问题, 以实现最佳的护理结果.

2.3 出院再启动计划模式 出院再启动计划模式(project re-engineered discharge, Project RED)属于独具创新性的护理模式, 主要借助网络平台实现功能. 虚拟患者倡导者的出院计划是该模式的核心特点之一^[48-50]. 该模式通过计算机来收集和整合患者信息, 并在此基础上搭建起以网络为基础的医院-家庭过渡期护理体系. 其中主要涉及到在院期间的诊断和教育; 出院后的护理指导、应急计划、出院小结的传送以及电话随访. 这些措施旨在提供更全面、个性化的护理服务, 帮助患者在出院后更好地适应和管理自己的健康状况. 通过这一模式, 医护人员与患者间的交流更加便捷, 患者能够得到更及时、贴心

的护理指导,提高了患者的康复和生活质量。Project RED模式的应用对于提高护理质量具有重要意义。通过该模式,病人的再入院率实现了明显控制,急诊到访次数以及健康花费也得到了同步下降^[51,52]。该模式即便无需和患者直接接触,却也并不影响患者和护理人员的有效交流。相反,该模式通过运用科技手段和信息交流平台,实现患者和护理人员之间的紧密联系和有效沟通。这种灵活性和适应性使得患者能够获得个性化的护理服务,提高护理的效果和患者的满意度。Project RED模式的成功应用为护理领域提供了一个重要的参考,帮助我们更好地改进和优化护理模式,以满足病人的需求和提高整体护理质量。对于IBD患者来说,以Project RED为基础的互联网+模式能够远程指导患者,更加及时方便解决患者过渡期遇到的各种问题。Berkowitz等^[53]经过研究发现采用Project RED模式进行干预的入住专业护理机构的患者的再次住院率明显降低,且为护理过渡做好了更好的准备。

Project RED模式在IBD患者医院-家庭过渡期护理中的应用具有重要的意义,其可通过个性化的护理支持和教育指导,帮助患者平稳过渡到家庭护理阶段,并提高康复效果和生活质量。然而,为了更好地应用该模式,还需要进一步的研究和评估,并解决实施中的困难和挑战。

2.4 安全过渡优化护理结果计划模式 安全过渡优化护理结果计划模式(project better outcomes for older adults through safe transitions, Project BOOST)的推进目标是帮助提升医疗护理质量,主要应用的是以循证医学为基础的手段,该模式的应用能够帮助完善患者的出院流程,并尽可能控制患者所需要应对的问题和麻烦^[54,55]。该项目获得了John A.Haetfor基金的支持,搭建起了专属的在线资源中心,其中包括60个站点。该中心为期1年,为患者和医护人员提供适时的专家咨询和指导,以确保患者得到全面的支持和关注。Project BOOST在实践中取得良好的效果。通过基于循证的护理方案,能够更好地了解 and 满足患者的需求,优化患者出院过程。同时,通过在线资源中心和专家的指导,患者和医护人员能够及时获取所需的支持和建议,以促进患者的康复和健康。该模式中包括有5个要素,分别是综合干预实施、综合应用指导、纵向技术支持提供面对面指导、通过各网点间的沟通交流达成互相学习和合作、建立庞大网络数据中心。在该模式下医护人员与患者间的交流更加顺畅,能够更好地满足患者的需求。Project BOOST模式的应用降低患者30 d再入院率,该结局对医院及患者而言是非常重要的^[56]。在医院-家庭过渡期,患者需要得到易于接受的环境,而该模式正好提供这样的支持。目前该模式虽然没有应用在IBD患者中,但是其在医院-家庭过渡期,

患者需要得到易于接受的环境,而该模式正好提供这样的支持。上述改进措施让患者更加容易接受治疗,同时也帮助医护人员更好地处理医疗数据和信息,从而提高整个医疗系统的效率^[57]。

3 医院-家庭过渡期护理模式的意义

3.1 提高护理满意度和生活质量 IBD是一种需要长期管理和关注的慢性疾病,对患者的生活和健康状况带来重大挑战。然而,除医学治疗,优质的护理也是提高患者生活质量的关键。特别是在医院到家庭的过渡期,护理的连续性和有效性对患者的康复和心理健康至关重要。近年来,多项研究强调医院-家庭过渡期护理在IBD患者管理中的重要性。de Silva等^[51]研究表明,医院-家庭过渡期护理可以显著提高IBD患者的护理满意度,并减少住院后恶化和复发的风险。Cairo等^[58]研究表明,在医院-家庭过渡期的教育和培训中,患者和家属的参与是关键因素之一。通过提供详细的疾病知识和自我管理技能的培训,可以增加患者对自身护理的掌控感和信心。Elkjaer等^[59]研究证明,远程监测技术的应用可以将患者的护理延伸到家庭环境中,确保他们得到持续的支持和监护。这种方式不仅方便患者,还能减少住院和急诊就医的需求。多学科团队合作是医院-家庭过渡期护理的重要组成部分。通过医生、护士、营养师、心理医生等多学科专家的联合行动,可以制定综合性的护理计划,提供全面的支持和指导,提高患者的康复效果和护理满意度^[60]。总之,医院-家庭过渡期护理在IBD患者的护理中具有重要作用。通过个性化护理计划、患者和家属的教育培训、定期随访和远程监测以及多学科团队的合作,可以提供全面支持,增强患者自我管理能力,减少并发症的发生率,并提高护理满意度。

3.2 医疗资源的合理利用 随着医疗技术的进步和医疗资源的日益紧张,如何利用医疗资源成为关注的焦点。对于IBD需要长期治疗的患者而言,优化医疗资源配置和提高利用效率显得尤为重要。在该背景下,医院-家庭过渡期护理作为一种新型的护理模式,为改善IBD患者医疗资源的合理利用提供了新的思路。通过实施医院-家庭过渡期护理,IBD患者的医疗资源利用情况得到显著改善,减少了不必要的住院次数和时间^[61]。此外,Dykes等^[62]认为医院-家庭过渡期护理能够提高患者对疾病的认识,使其更加理性地对待医疗资源,避免过度依赖。同时,Kim等^[63]还提到医院-家庭过渡期护理有助于建立患者与医护人员的信任关系,使患者更愿意采纳医生的建议,从而更加合理地使用医疗资源。由此说明,医院-家庭过渡期护理在改善炎症性肠病患者医疗资源的合理利用方面具有显著效果。为了进一步提高医疗资源的利用

效率, 未来的研究应关注如何进一步完善这一护理模式, 并探讨其在不同疾病领域的应用前景。

3.3 降低复发率和再入院率 医院-家庭过渡期护理是降低IBD患者复发率和再住院率的有效手段之一^[62]。在医院-家庭过渡期护理中, 医护人员应给患者提供详细的护理计划, 并对患者和家属进行详细的操作指导。过渡期, 医护人员需要建立联系和密切监测病情变化, 同时引导患者进行自我管理和定期随访。通过与家庭护理人员的沟通和支持, 医护人员能够确保患者在家庭中得到正确的护理和监测并保留其治疗计划^[64]。Ge等^[65]研究显示, 经过过渡期护理干预, IBD患者的再住院率明显下降, 治疗费用也显著降低。Sensi等^[66]研究发现, 医院-家庭过渡期护理可以降低患者在90 d、6 mo和1年内的再住院率。同时, 通过加强社区护理和支持, 提供定期的康复护理, 促进患者的康复和生活质量的提高。一个对IBD患者的研究也发现, 加强社区支持和提供康复护理可以显著减少再住院率^[67]。因此, 医院-家庭过渡期护理是降低IBD患者复发率和再住院率的重要手段, 通过给予患者和家属全面的教育和指导, 确保患者在医院-家庭过渡期护理中得到正确的护理和监测, 同时加强社区护理和支持, IBD患者可以更好地管理和控制疾病, 减少再住院次数。

3.4 经济效益评估 医院-家庭过渡期护理减少了患者因长期住院而产生的费用支出和生活成本。患者在家中接受护理, 减少了住院期间的治疗、护理等方面的费用。研究发现, 医院-家庭过渡期护理模式下, 患者的平均每天住院费用可以降低约30%-50%^[68,69]。此外, 患者能够在熟悉的家庭环境中进行康复, 避免了长期住院所带来的心理压力和负担。而医院-家庭过渡期护理有效地减少了医疗资源的使用, 降低了医疗费用。患者在家中接受护理, 减少了床位占用时间, 提高了医院资源的利用效率。一项回顾性研究发现, 医院-家庭过渡期护理模式下, 患者的平均住院费用将减少40%以上^[70]。这意味着医疗机构可以节省大量的费用用于其他患者的治疗和护理。此外, 医院-家庭过渡期护理强调患者的自主管理和家庭支持, 有利于患者康复。患者在家庭环境中得到了更多的家庭支持和关爱, 有助于患者更好地恢复和康复。一项跨国研究表明, 医院-家庭过渡期护理模式可以降低患者的复发率和再次住院率, 并提高其生活质量^[71,72]。与传统住院护理相比, 该护理模式更加符合患者的个性化需求, 并能够更好地提升患者的康复效果。说明医院-家庭过渡期护理在炎症性肠病患者中具有显著的经济效益。通过减少患者的经济负担和医疗费用, 并提高患者的康复效果, 该护理模式为炎症性肠病患者的护理提供了一种新的选择。然而, 为了更准确地评估其经济效益, 未来研究还需加强对医院-家庭过渡期护理实施的成本-效益分

析, 并进行长期跟踪。

4 结论

炎症性肠病的治疗和康复是一个长期的过程, 需要全方位的护理和支持。近年来, 医院-家庭过渡期护理模式在炎症性肠病患者中得到了广泛应用。医院-家庭过渡期护理模式通过在患者出院后在家庭中提供连续的康复和护理支持, 以达到更好的康复效果和经济效益。但目前相关研究还相对较少, 尤其缺乏多中心、大样本量及纵向的研究, 因此, 未来的研究应该进一步探讨医院-家庭过渡期护理模式在炎症性肠病不同阶段下的经济效益和康复效果, 并加强其在医疗实践中的应用和推广。

5 参考文献

- 1 Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martínez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 36675038 DOI: 10.3390/ijms24021526]
- 2 Gubatan J, Kulkarni CV, Talamantes SM, Temby M, Fardeen T, Sinha SR. Dietary Exposures and Interventions in Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Emerging Concepts. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 36771288 DOI: 10.3390/nu15030579]
- 3 Alhmod T, Gremida A, Colom Steele D, Fallahi I, Tuqan W, Nandy N, Ismail M, Aburajab Altamimi B, Xiong MJ, Kerwin A, Martin D. Outcomes of inflammatory bowel disease in patients with eosinophil-predominant colonic inflammation. *BMJ Open Gastroenterol* 2020; 7: e000373 [PMID: 32128230 DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000373]
- 4 Ungaro F, Massimino L, D'Alessio S, Danese S. The gut virome in inflammatory bowel disease pathogenesis: From metagenomics to novel therapeutic approaches. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 999-1007 [PMID: 31662858 DOI: 10.1177/2050640619876787]
- 5 Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* 2021; 161: 1118-1132 [PMID: 34358489 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042]
- 6 Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology* 2021; 161: 47-65 [PMID: 33940007 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.063]
- 7 Ishihara S, Kawashima K, Fukuba N, Tada Y, Kotani S, Mishima Y, Oshima N, Kinoshita Y. Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms in Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission: Association with Residual Colonic Inflammation. *Digestion* 2019; 99: 46-51 [PMID: 30554229 DOI: 10.1159/000494412]
- 8 Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 380-389 [PMID: 31596960 DOI: 10.1111/jgh.14872]
- 9 朱姗姗. 炎症性肠病患者饮食管理研究进展. *现代消化及介入诊疗* 2021; 3: 409-413 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.03.029]
- 10 Park J, Cheon JH. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. *Yonsei Med J* 2021; 62: 99-108 [PMID: 33527789 DOI: 10.3349/ymj.2021.62.2.99]
- 11 Choe MY, Wright R, Parian A. Follow-up Care in Inflammatory Bowel Disease: An Integrative Review. *Gastroenterol Nurs* 2021; 44: E48-R58 [PMID: 34037572 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000570]
- 12 Ahmed Z, Sarvepalli S, Garber A, Regueiro M, Rizk MK. Value-

- Based Health Care in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 958-968 [PMID: 30418558 DOI: 10.1093/ibd/izy340]
- 13 Park J, Park S, Lee SA, Park SJ, Cheon JH. Improving the care of inflammatory bowel disease (IBD) patients: perspectives and strategies for IBD center management. *Korean J Intern Med* 2021; 36: 1040-1048 [PMID: 34344146 DOI: 10.3904/kjim.2021.114]
 - 14 季润琳, 陆群峰, 杨利灵, 唐平, 杨涵琳, 张凯. 过渡期护理的概念分析. *中华护理杂志* 2022; 57: 374-379 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2022.03.020]
 - 15 王莉, 付阿丹, 黄艳, 易兰, 李凡. “互联网+”医院-社区-家庭合作型护理服务模式的建立与实践. *中国护理管理* 2019; 19: 1617-1621 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.11.005]
 - 16 Berthelsen C, Møller N, Bunkenborg G. Transitional care model for older adults with multiple chronic conditions: An evaluation of benefits utilising an umbrella review. *J Clin Nurs* 2024; 33: 481-496 [PMID: 38108223 DOI: 10.1111/jocn.16913]
 - 17 Bert F, Camussi E, Gili R, Corsi D, Rossello P, Scarmozzino A, Siliquini R. Transitional care: A new model of care from young age to adulthood. *Health Policy* 2020; 124: 1121-1128 [PMID: 32843225 DOI: 10.1016/j.healthpol.2020.08.002]
 - 18 Naylor M, Keating SA. Transitional care. *Am J Nurs* 2008; 108: 58-63; quiz 63 [PMID: 18797231 DOI: 10.1097/01.NAJ.0000336420.34946.3a]
 - 19 Kumagai H, Suzuki Y, Shimizu T. Transitional Care for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Japanese Experience. *Digestion* 2021; 102: 18-24 [PMID: 33032280 DOI: 10.1159/000510652]
 - 20 Naylor MD, Hirschman KB, Toles MP, Jarrin OF, Shaid E, Pauly MV. Adaptations of the evidence-based Transitional Care Model in the U.S. *Soc Sci Med* 2018; 213: 28-36 [PMID: 30055423 DOI: 10.1016/j.socscimed.2018.07.023]
 - 21 Stidham RW, Takenaka K. Artificial Intelligence for Disease Assessment in Inflammatory Bowel Disease: How Will it Change Our Practice? *Gastroenterology* 2022; 162: 1493-1506 [PMID: 34995537 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.238]
 - 22 Kumagai H, Shimizu T, Iwama I, Hagiwara SI, Kudo T, Takahashi M, Saito T, Kunisaki R, Uchino M, Hiraoka S, Naganuma M, Sugimoto K, Miyoshi J, Shibuya T, Hisamatsu T. A consensus statement on health-care transition for childhood-onset inflammatory bowel disease patients. *Pediatr Int* 2022; 64: e15241 [PMID: 35895501 DOI: 10.1111/ped.15241]
 - 23 Jun S, Jie L, Ren M, Zhihua R. Secondary Indicators for an Evaluation and Guidance System for Quality of Care in Inflammatory Bowel Disease Centers: A Critical Review of the Inflammatory Bowel Disease Quality of Care Center. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: S3-S8 [PMID: 35247049 DOI: 10.1093/ibd/izac009]
 - 24 Lim MH, McMahon A, Radford-Smith G. Delivering inflammatory bowel disease care across distance. *Intern Med J* 2022; 52: 411-417 [PMID: 32975818 DOI: 10.1111/inj.15068]
 - 25 Fluxa D, Roussel B, Hashash JG, Farraye FA. Preventive Care and Health Maintenance in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *R I Med J* (2013) 2022; 105: 8-12 [PMID: 36300957]
 - 26 Weaver KN, Long MD. Preventive Medicine in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 824-828 [PMID: 30529728 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.054]
 - 27 Yu N, Basnayake C, Connell W, Ding NS, Wright E, Stanley A, Fry S, Wilson-O'Brien A, Niewiadomski O, Lust M, Schulberg J, Kamm MA. Interventions to Improve Adherence to Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 1177-1188 [PMID: 34618007 DOI: 10.1093/ibd/izab247]
 - 28 Xu F, Dahlhamer JM, Terlizzi EP, Wheaton AG, Croft JB. Receipt of Preventive Care Services Among US Adults with Inflammatory Bowel Disease, 2015-2016. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1798-1808 [PMID: 30746631 DOI: 10.1007/s10620-019-05494-w]
 - 29 Morkisch N, Upegui-Arango LD, Cardona MI, van den Heuvel D, Rimmele M, Sieber CC, Freiburger E. Components of the transitional care model (TCM) to reduce readmission in geriatric patients: a systematic review. *BMC Geriatr* 2020; 20: 345 [PMID: 32917145 DOI: 10.1186/s12877-020-01747-w]
 - 30 Brown Z, Bergman D, Holt L, Miller K, Frownfelter J, Bleau H, Flynn A, Ball T. Augmenting a Transitional Care Model With Artificial Intelligence Decreased Readmissions. *J Am Med Dir Assoc* 2023; 24: 958-963 [PMID: 37054749 DOI: 10.1016/j.jamda.2023.03.005]
 - 31 Holland DE, Vanderboom CE, Mandrekar J, Borah BJ, Dose AM, Ingram CJ, Griffin JM. A technology-enhanced model of care for transitional palliative care versus attention control for adult family caregivers in rural or medically underserved areas: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 895 [PMID: 33115524 DOI: 10.1186/s13063-020-04806-0]
 - 32 Leigh JH, Kim WS, Sohn DG, Chang WK, Paik NJ. Transitional and Long-Term Rehabilitation Care System After Stroke in Korea. *Front Neurol* 2022; 13: 786648 [PMID: 35432175 DOI: 10.3389/fneur.2022.786648]
 - 33 Crowley SL, Byrne S, McNulty S, Keating K, Nestor T, Owen Y, O'Rourke D, Lynch B, Shahwan A, King MD. The Temple Star Transitional Model of Care for epilepsy; the outcome of a quality improvement project. *Epilepsy Behav* 2018; 79: 4-8 [PMID: 29223006 DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.10.043]
 - 34 Bavarsad S, Abolhassani S, Saadatnia M. Investigating the effect of implementing a program based on transitional care model on the quality of life and the ability of doing activities of daily living among patients with stroke. *J Educ Health Promot* 2022; 11: 392 [PMID: 36824091 DOI: 10.4103/jehp.jehp_1695_21]
 - 35 Coffey A, Mulcahy H, Savage E, Fitzgerald S, Bradley C, Benefield L, Leahy-Warren P. Transitional care interventions: Relevance for nursing in the community. *Public Health Nurs* 2017; 34: 454-460 [PMID: 28374544 DOI: 10.1111/phn.12324]
 - 36 Demir Avcı Y, Gözümlü S. Effect of Transitional Care Model-Based Interventions for Patients with Stroke and Their Caregivers on Increasing Caregiver Competence and Patient Outcomes: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Florence Nightingale J Nurs* 2021; 29: 176-185 [PMID: 34263236 DOI: 10.5152/FNJJN.2021.19214]
 - 37 Lutz BJ, Reimold AE, Coleman SW, Guzik AK, Russell LP, Radman MD, Johnson AM, Duncan PW, Bushnell CD, Rosamond WD, Gesell SB. Implementation of a Transitional Care Model for Stroke: Perspectives From Frontline Clinicians, Administrators, and COMPASS-TC Implementation Staff. *Gerontologist* 2020; 60: 1071-1084 [PMID: 32275060 DOI: 10.1093/geront/gnaa029]
 - 38 Birtwell K, Planner C, Hodgkinson A, Hall A, Giles S, Campbell S, Tyler N, Panagioti M, Daker-White G. Transitional Care Interventions for Older Residents of Long-term Care Facilities: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2210192 [PMID: 35507344 DOI: 10.1001/jamanetworkopen]
 - 39 Saragih ID, Everard G, Saragih IS, Lee BO. The beneficial effects of transitional care for patients with stroke: A meta-analysis. *J Adv Nurs* 2024; 80: 789-806 [PMID: 37727124 DOI: 10.1111/jan.15850]
 - 40 Aronow H, Fila S, Martinez B, Sosna T. Depression and Coleman Care Transitions Intervention. *Soc Work Health Care* 2018; 57: 750-761 [PMID: 30015601 DOI: 10.1080/00981389.2018.1496514]
 - 41 Conner KO, Gum AM, Schonfeld L, Kosyluk K, Anderson E, Baker-Douglas J, Beckstead J, Meng H, Brown C, Reynolds CF. Enhancing care transitions intervention with peer support to improve outcomes among older adults with co-occurring clinical depression: a pilot study. *Home Health Care Serv Q* 2021; 40: 324-339 [PMID: 34467824 DOI: 10.1080/01621424.2021.1967249]
 - 42 Shannon R, Baxter R, Hardacre N, Mills T, Murray J, Lawton R, O'Hara JK. A qualitative formative evaluation of a patient facing intervention to improve care transitions for older people moving from hospital to home. *Health Expect* 2022; 25: 2796-2806 [PMID: 36056639 DOI: 10.1111/hex.13560]
 - 43 Gallo LC, Fortmann AL, Bravin JJ, Clark TL, Savin KL, Ledesma

- DL, Euyoque J, Sandoval H, Roesch SC, Gilmer T, Talavera GA, Philis-Tsimikas A. My Bridge (Mi Puente), a care transitions intervention for Hispanics/Latinos with multimorbidity and behavioral health concerns: protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 174 [PMID: 32051005 DOI: 10.1186/s13063-019-3722-8]
- 44 Hansen LO, Greenwald JL, Budnitz T, Howell E, Halasyamani L, Maynard G, Vidyarthi A, Coleman EA, Williams MV. Project BOOST: effectiveness of a multihospital effort to reduce rehospitalization. *J Hosp Med* 2013; 8: 421-427 [PMID: 23873709 DOI: 10.1002/jhm.2054]
- 45 Boston M. Commentary on "project BOOST implementation: lessons learned". *South Med J* 2014; 107: 466-467 [PMID: 25010590 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000139]
- 46 Belling R, McLaren S, Woods L. Specialist nursing interventions for inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006597 [PMID: 19821376 DOI: 10.1002/14651858.CD006597.pub2]
- 47 度文娟. 基于炎症性肠病小组的延续性护理对炎症性肠病病人自我管理能力及生活质量的改善效果. *全科护理* 2024; 2: 330-333 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2024.02.030]
- 48 Patel PH, Dickerson KW. Impact of the Implementation of Project Re-Engineered Discharge for Heart Failure patients at a Veterans Affairs Hospital at the Central Arkansas Veterans Healthcare System. *Hosp Pharm* 2018; 53: 266-271 [PMID: 30038447 DOI: 10.1177/0018578717749925]
- 49 Rahman T, Rogers CJ, Albers LD, Forster M, Unger JB. Adverse Childhood Experiences, Acculturation, and Risky Sexual Behaviors in Hispanic Young Adults: Findings from Project RED. *J Sex Res* 2024; 61: 105-118 [PMID: 36877805 DOI: 10.1080/00224499.2023.2184762]
- 50 Stubenrauch JM. Project RED Reduces Hospital Readmissions. *Am J Nurs* 2015; 115: 18-19 [PMID: 26402279 DOI: 10.1097/01.NAJ.0000471935.08676.ca]
- 51 de Silva PSA, Fishman LN. The Transition of the Gastrointestinal Patient from Pediatric to Adult Care. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64: 707-720 [PMID: 28502447 DOI: 10.1016/j.pcl.2017.02.001]
- 52 Muise ED, Cowles RA. Transition of care in pediatric surgical patients with complex gastrointestinal disease. *Semin Pediatr Surg* 2015; 24: 65-68 [PMID: 25770365 DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2015.01.002]
- 53 Berkowitz RE, Fang Z, Helfand BK, Jones RN, Schreiber R, Paasche-Orlow MK. Project ReEngineered Discharge (RED) lowers hospital readmissions of patients discharged from a skilled nursing facility. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 736-740 [PMID: 23608528 DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.004]
- 54 Williams MV, Li J, Hansen LO, Forth V, Budnitz T, Greenwald JL, Howell E, Halasyamani L, Vidyarthi A, Coleman EA. Project BOOST implementation: lessons learned. *South Med J* 2014; 107: 455-465 [PMID: 25010589 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000140]
- 55 Popejoy LL, Vogelsmeier AA, Wakefield BJ, Galambos CM, Lewis AM, Huneke D, Mehr DR. Adapting Project RED to Skilled Nursing Facilities. *Clin Nurs Res* 2020; 29: 149-156 [PMID: 30556413 DOI: 10.1177/1054773818819261]
- 56 Robertson DA. Evaluation of a Modified BOOST Tool in the Acute Care Setting: A Retrospective Analysis. *J Nurs Care Qual* 2017; 32: 62-70 [PMID: 27203816 DOI: 10.1097/NCQ.0000000000000200]
- 57 Sullivan JL, Shin MH, Engle RL, Yaksic E, VanDeusen Lukas C, Paasche-Orlow MK, Starr LM, Restuccia JD, Holmes SK, Rosen AK. Evaluating the Implementation of Project Re-Engineered Discharge (RED) in Five Veterans Health Administration (VHA) Hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2018; 44: 663-673 [PMID: 30097383 DOI: 10.1016/j.jcjq.2018.01.007]
- 58 Cairo SB, Majumdar I, Pryor A, Posner A, Harmon CM, Rothstein DH; Delivery of Surgical Care Committee of the American Academy of Pediatrics Section on Surgery. Challenges in Transition of Care for Pediatric Patients after Weight-Reduction Surgery: a Systematic Review and Recommendations for Comprehensive Care. *Obes Surg* 2018; 28: 1149-1174 [PMID: 29427120 DOI: 10.1007/s11695-018-3138-7]
- 59 Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, Avnstrøm S, Langholz E, O'Morain C, Lynge E, Munkholm P. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut* 2010; 59: 1652-1661 [PMID: 21071584 DOI: 10.1136/gut.2010.220160]
- 60 Rague JT, Kim S, Hirsch JA, Meyer T, Rosoklija I, Larson JE, Swaroop VT, Bowman RM, Bowen DK, Cheng EY, Gordon EJ, Chu DI, Isakova T, Yerkes EB, Chu DI. Assessment of Health Literacy and Self-reported Readiness for Transition to Adult Care Among Adolescents and Young Adults With Spina Bifida. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2127034 [PMID: 34581795 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27034]
- 61 Ficagna GB, Dalri JL, Malluta EF, Scolaro BL, Bobato ST. Quality of life of patients from a multidisciplinary clinic of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 8-12 [PMID: 32294729 DOI: 10.1590/S0004-2803.202000000-03]
- 62 Dykes D, Williams E, Margolis P, Ruschman J, Bick J, Saeed S, Opiari L. Improving pediatric Inflammatory Bowel Disease (IBD) follow-up. *BMJ Qual Improv Rep* 2016; 5 [PMID: 27559472 DOI: 10.1136/bmjquality.u208961.w3675]
- 63 Kim H, Tietzort C, Postehar K, Michaelides A, Toro-Ramos T. Enabling Self-management of a Chronic Condition through Patient-centered Coaching: A Case of an mHealth Diabetes Prevention Program for Older Adults. *Health Commun* 2020; 35: 1791-1799 [PMID: 31514532 DOI: 10.1080/10410236.2019.1663583]
- 64 Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, Efrati C, Franceschilli M, Guida AM, Ingallinella S, Montagnese F, Sensi B, Siragusa L, Sica GS. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct* 2020; 15: 23 [PMID: 33160400 DOI: 10.1186/s13062-020-00280-5]
- 65 Ge L, Liu S, Li S, Yang J, Hu G, Xu C, Song W. Psychological stress in inflammatory bowel disease: Psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications. *Front Immunol* 2022; 13: 1016578 [PMID: 36275694 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1016578]
- 66 Sensi B, Siragusa L, Efrati C, Petagna L, Franceschilli M, Bellato V, Antonelli A, Arcudi C, Campanelli M, Ingallinella S, Guida AM, Divizia A. The Role of Inflammation in Crohn's Disease Recurrence after Surgical Treatment. *J Immunol Res* 2020; 2020: 8846982 [PMID: 33426097 DOI: 10.1155/2020/8846982]
- 67 Fahad H, Abu-Elmagd K, Lashner B, Fiocchi C. Recurrence of Crohn's Disease After Small Bowel Transplantation: Fact or Fiction. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 21-23 [PMID: 31634393 DOI: 10.1093/ibd/izz248]
- 68 Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am J Manag Care* 2016; 22: s51-s60 [PMID: 27269903]
- 69 Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 253-62.e2 [PMID: 23883663 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.028]
- 70 Augustine JM, Lee JK, Armstrong EP. Health outcomes and cost-effectiveness of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14: 599-609 [PMID: 25209304 DOI: 10.1586/14737167.2014.957680]
- 71 Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open* 2023; 13: e065186 [PMID: 36977543 DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065186]
- 72 Barreiro-de Acosta M, Molero A, Artme E, Díaz-Cerezo S, Lizán L, de Paz HD, Martín-Arranz MD. Epidemiological, Clinical, Patient-Reported and Economic Burden of Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative colitis and Crohn's disease) in Spain:



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, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

根除幽门螺杆菌对患者胃肠道微生态影响的研究现状及进展

胡国和, 裴静波

胡国和, 浙江中医药大学附属江南医院 浙江省杭州市 310053

裴静波, 浙江中医药大学滨江学院附属江南医院消化内科 浙江省杭州市 311201

胡国和, 硕士研究生在读, 住院医师, 研究方向为中西医结合治疗消化系统疾病.

基金项目: 杭州市农业与社会发展科研一般项目, No. 20201203B46.

作者贡献分布: 此文章由胡国和查阅文献和撰写; 修改和审校由裴静波完成.

通讯作者: 裴静波, 本科, 主任医师, 311201, 浙江省杭州市萧山区育才路156号, 浙江中医药大学滨江学院附属江南医院消化内科. jpei@163.com

收稿日期: 2024-01-25

修回日期: 2024-02-08

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Progress in understanding of impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastrointestinal microecology

Guo-He Hu, Jing-Bo Pei

Guo-He Hu, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jing-Bo Pei, Department of Gastroenterology, Jiangnan Hospital Affiliated to Binjiang College, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311201, Zhejiang Province, China

Supported by: Hangzhou Agricultural and Social Development Research General Project, No. 20201203B46.

Corresponding author: Jing-Bo Pei, Bachelor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jiangnan Hospital Affiliated to Binjiang College, Zhejiang Chinese Medicine University, No. 156 Yucui Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311201, Zhejiang Province, China. jpei@163.com

Received: 2024-01-25

Revised: 2024-02-08

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is a prevalent chronic condition commonly encountered in clinical practice. Both the Maastricht V Consensus and the Kyoto Consensus emphasize the imperative of implementing eradication therapy for patients infected with *H. pylori*. Recommended treatment options encompass bismuth agents, proton pump inhibitors (PPIs), and quadruple antibiotic eradication regimens, typically administered for a duration of either 10 or 14 d. Clinical studies have confirmed that both antibiotic therapy and PPI therapy can exert an impact on the intestinal microecology, particularly in the short term. However, there remains a relative dearth of research within 6 months following *H. pylori* eradication. To enhance the long-term safety of *H. pylori* eradication therapy, some scholars propose incorporating probiotics into the eradication regimen to mitigate fluctuations in intestinal microecology and maintain a stable state; nevertheless, further exploration is still required to ascertain the efficacy of this approach. This article comprehensively reviews the current research progress regarding the impact of *H. pylori* eradication on gastrointestinal microecology, in order to provide guidance for clinical treatment of *H. pylori* infection.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication therapy; Gastrointestinal microbiota; Comprehensive review

Citation: Hu GH, Pei JB. Progress in understanding of impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastrointestinal microecology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(3): 216-220

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/216.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.216>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为临床常见慢性感染之一, Maastricht V共识及京都共识均强调了对感染患者实施*H. pylori*根除治疗的必要性, 推荐的根治治疗方案包括铋剂、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)、四联抗生素根除等, 疗程为10 d或14 d. 临床研究已明确抗生素治疗和PPIs治疗会对肠道微生态产生影响, 尤其在短期内影响显著; 然而在根除*H. pylori*后6 mo内相关研究仍相对缺乏. 为了改善*H. pylori*根除治疗的长期安全性, 一些学者建议在根除方案中添加益生菌以减少肠道微生态波动并维持稳定状态, 但仍需要进一步深入探讨该方法的有效性. 为指导临床治疗, 本文以*H. pylori*根除治疗对患者胃肠道微生态影响的研究现状及进展作一综述.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 根除治疗; 胃肠道微生态; 系统性综述

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染患者应给予*H. pylori*根除治疗, 但*H. pylori*根除治疗也能影响肠道微生态. 为指导临床*H. pylori*根除治疗, 本文以目前*H. pylori*根除治疗对患者胃肠道微生态影响的研究近况进行述评.

文献来源: 胡国和, 裴静波. 根除幽门螺杆菌对患者胃肠道微生态影响的研究现状及进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 216–220

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/216.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.216>

0 引言

胃内是酸性环境, 人们过去普遍认为大多数细菌不能在胃中定植, 因此胃是一个无菌器官^[1]. 但随着高通量序列分析技术和宏基因组学在微生物学中的应用, 人们逐渐认识到胃中定植着丰富的微生物群落^[2,3]. 但临床对胃微生物群作用的认识尚浅, 有待进一步探索. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可在胃的酸性环境中存活, 诱发黏膜慢性活动性炎症, 诱发胃肠道溃疡、胃腺癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等^[4]. 临床证实*H. pylori*还与体内微量元素代谢、血液系统疾病等相关^[5]. 然而*H. pylori*感染存在地区差异, 亚洲和拉丁美洲的感染率较高, 而美国和欧洲的感染率较低, 有待进一步研究^[6].

1 *H. pylori*感染对胃内菌群的影响分析

*H. pylori*是一种微需氧螺旋革兰氏阴性菌, 可以通过自

身的脲酶产生氨, 并有效地在胃中定植. *H. pylori*感染会对胃黏膜和胃液中的微生物群构成产生不良影响^[7-9]. 比如, 在感染*H. pylori*的无菌无病原体级胰岛素胃泌素转基因小鼠中, 发现其胃微生物群发生显著变化, 并且通过进一步研究发现*H. pylori*与胃微生物群的相互作用可能影响其致病性^[10]. 另外, 在感染*H. pylori*患者中, 发现胃内细菌群落结构发生明显变化, 包括胃微生物群的多样性降低、微生物结构改变、优势菌的相对丰度降低以及免疫炎性反应等^[11-16]. 这些研究结果^[10-16]提示, 胃菌群的变化可能在*H. pylori*感染引起的胃部疾病进展中起重要作用, 但*H. pylori*感染与胃微生物群在临床中的因果关系和具体作用机制尚不清楚^[17-19], 需要进一步研究.

2 *H. pylori*根除治疗对胃肠道微生物的短期影响

*H. pylori*根除方案包括三联疗法、含铋剂四联疗法、伴同疗法、杂合疗法以及二联疗法等. Sharma等^[20]研究表明, 不同的*H. pylori*根除方案均能对胃肠道菌群的构成产生短期影响, 但影响时间以及其作用(有益或无益)并不相同. 有学者对10例*H. pylori*阳性患者进行为期14 d的四联根除治疗, 结果显示*H. pylori*根除14 d后, *H. pylori*感染引起的胃肠道中微生物失衡得以恢复^[21,22]. 但有学者持相反的结果, 他们对*H. pylori*阳性患者分别采用三联疗法和含铋剂四联疗法进行为期7 d的*H. pylori*根除治疗, 结果表明在根除治疗结束的8 d-13 d后, 胃肠道微生物群的多样性和相对丰度均减少^[23]. 另外, Hu等^[24]表示含铋四联疗法在短期内对胃肠道微生物群的影响较三联疗法明显降低. 与之相反, Guillemard等^[25]则表示不同*H. pylori*根除方案均对胃肠道微生物群有显著的短期影响, 但影响程度各不相同, 三联治疗的影响小于含铋剂四联疗法和伴同疗法, 而二联疗法的影响小于三联治疗, 他们推测造成这种现象可能与抗生素的种类以及胃肠道微生物群的稳定性和恢复力等因素有关. 基于胃肠道微生物群多样性和稳定性在*H. pylori*阳性患者康复与复发中扮演重要角色, 因此, 在选择*H. pylori*根除方案时有必要明确其对胃微生物群的影响, 并探索其具体作用机制, 以期优化临床治疗方案提供参考.

3 *H. pylori*根除治疗对胃肠道微生物的长期影响

一些研究表明^[26,27], *H. pylori*根除治疗6 mo后的*H. pylori*阳性患者胃肠道微生物群多样性相比于基线水平未发生显著变化, 仅一些微生物种类发生了相对丰度的变化. 而Li等^[28]研究发现, 在接受三联治疗的*H. pylori*阳性患者中, 根除治疗后一年内肠道菌群变化 α 多样性和 β 多样性虽可恢复, 但实施含铋四联治疗和同步治疗方案的患者的上述变化并不符合恢复标准; 特别是*H. pylori*根除治疗6 mo后的胃肠道微生物群 α 多样性表现出较根除前更

为明显, β 多样性虽有所改善, 但放线菌门和厚壁菌门的相对丰度高于治疗前, 而变形菌门和拟杆菌门的相对丰度下降; 这一研究提示三联疗法可能对胃肠道菌群的长效影响相对较小, 但此研究仍有待进一步扩大临床样本和纳入更多患者资料以进行更多的探索来证实。由于目前关于*H. pylori*阳性患者行不同的*H. pylori*根除方案对胃肠道微生物的长期影响的研究偏少, 且现存的研究由于入组患者的根治后的时间偏差、*H. pylori*状态以及患者自身因素的差异, 导致出现的结论也不一致, 因此, 选择临床*H. pylori*根治治疗方案时应根据患者自身情况更加谨慎的选取方案。

4 *H. pylori*根除治疗对特殊人群胃肠道微生态的影响

Maastricht V共识提出根除*H. pylori*可能会对正常胃肠微生物群产生不良影响, 造成短期不良的临床结局, 因此对于胃肠微生态不稳定的免疫缺陷性患者或老年人群以及胃肠微生态不成熟的婴幼儿应当慎重给予根除*H. pylori*治疗^[29]。

目前, 临床实践中关于胃肠道微生物群对儿童青少年影响的研究有限, 只有研究结果表明, 根除*H. pylori*对儿童青少年*H. pylori*阳性患者的胃肠道微生物群的影响与成人组相似^[30]。在分析6-18岁*H. pylori*阳性患者的临床数据后发现, 在根除治疗期后, 肠道微生物群多样性发生了显著变化, 在6 wk时达到基线水平, 在52 wk时完全恢复, 考虑到*H. pylori*根除处理2 wk后, 拟杆菌门和厚壁菌门的丰度显著下降, 而变形菌门的丰度显著增加, 这可能与碳水化合物代谢和能量代谢基因表达水平下降有关, 上述过程也可能导致肠道菌群失衡, 具体作用机制仍需进一步研究^[31]。有学者对8名*H. pylori*阳性青少年患者进行了为期7 d的三联根除*H. pylori*治疗, 发现胃肠道微生物群的多样性在根除后7 d内下降, 而在2 mo后恢复到基线水平^[32]。也有学者认为, 三联疗法、序贯疗法、含铋剂四联疗法和伴同疗法对*H. pylori*阳性患者的胃肠道微生物群的影响比较, 发现在根除后第14 d, 各组受影响的胃肠道微生物群 α 多样性明显减少。以上研究提示根除*H. pylori*方案对儿童和青少年的长期影响有待进一步考察^[33]。

老年人群通常存在潜在的基础疾病、多种药物以及多种抗生素使用史, 因此目前对老年患者进行的*H. pylori*根除的临床研究主要是以围绕治疗有效性和安全性展开, 而探讨*H. pylori*根除治疗对胃肠道微生物群的影响相对较少^[34]。有学者对40例老年*H. pylori*阳性患者进行了为期7 d的三联*H. pylori*根除治疗, 结果显示, 根除后肠道细菌丰度明显增加, 而拟杆菌、双歧杆菌、梭菌、乳杆菌和消化球菌丰度下降, 多重耐药易发生, 根除*H.*

*pylori*对胃肠道菌群有长期影响。其次在上述研究中, 1例患者在*H. pylori*根除后发生白色念珠菌含量增加, 2例患者发生金黄色葡萄球菌含量增加, 且耐药菌摄入量增加; 这可能与老年人群胃肠道屏障功能下降与抗生素使用史引起的胃肠道菌群失衡有关^[35]。因此对老年人群根除*H. pylori*前, 有必要了解他们的抗生素使用史, 以降低临床中出现的胃肠道微生态波动。

5 降低*H. pylori*根除治疗对*H. pylori*阳性患者胃肠道微生态影响的策略

有研究表明^[25,36,37], 在*H. pylori*根除方案中添加益生菌可缓解*H. pylori*阳性患者在*H. pylori*根除治疗后的胃肠道微生态的波动, 促进微生物群快速恢复到基线水平, 并证实益生菌可以改善胃肠道微生物群的多样性。且有学者探索了含铋四联疗法与嗜酸乳杆菌辅助结合治疗, 结果表明在实施四联疗法之前、期间和之后添加嗜酸乳杆菌均对*H. pylori*阳性患者的胃肠道微生物群均有积极的影响, 可有效提高微生物群的多样性, 且在根除*H. pylori*处理的同时添加嗜酸乳杆菌的处理方案对促进有益菌和还原菌的增加有更好的效果^[38]。也有学者在含铋制剂的四联治疗方案中添加粪便肠球菌和枯草芽孢杆菌, 结果表明, 治疗14 d后, 患者的胃肠道微生物群 α 多样性和 β 多样性发生了显著变化, 并在第8周恢复到基线水平^[39]。上述结果提示, 在*H. pylori*根除治疗中添加益生菌可降低有害菌丰度, 增加有益菌丰度, 促进微生物多样性恢复到基线水平。而对于老年人群或胃肠道菌群不稳定人群, 考虑到胃肠道菌群失衡和自我恢复能力弱, 增加益生菌同样十分重要。但目前临床实践中益生菌的种类、剂量、疗程、添加次数尚未统一, 同时*H. pylori*感染的发生具有地域性, 这些因素都会影响临床结果, 未来需要进一步的探索。

6 结论

*H. pylori*根除治疗对胃肠道菌群的影响日益凸显, 尤其是关于根除*H. pylori*治疗是否会对胃肠道菌群产生长期影响的问题值得进一步关注和深入研究。在实施*H. pylori*根除治疗之前, 应全面评估胃肠道菌群的平衡和稳定性, 并制定有针对性的根除计划或适当添加菌群制剂。然而, 不同种族和地域人群中益生菌添加剂量、根治疗程以及*H. pylori*根除方案仍需进一步探索以确定。

7 参考文献

- 1 Sharndama HC, Mba IE. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol* 2022; 53: 33-50 [PMID: 34988937 DOI: 10.1007/s42770-021-00675-0]
- 2 余凌英, 李星, 蔡平君, 强梦琴, 东宝花, 蒋云秀, 黄勤挽, 陈志

- 敏. 干姜和炮姜对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠药效学指标及肠道菌群的影响. *中国药房* 2022; 33: 2460-2465 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.06]
- 3 Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal Helicobacter pylori Treatment for the Present and the Future. *Digestion* 2022; 103: 62-68 [PMID: 34662879 DOI: 10.1159/000519413]
- 4 刘曼, 陈棒, 王丹. 胃微生态与胃溃疡关系的研究进展. *中国实验诊断学* 2022; 26: 1244-1247 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.08.041]
- 5 Shichijo S, Uedo N, Michida T. Detection of Early Gastric Cancer after Helicobacter pylori Eradication. *Digestion* 2022; 103: 54-61 [PMID: 34727544 DOI: 10.1159/000519838]
- 6 秦和平, 易平. 胃微生态和胃部疾病及胃黏膜免疫关系研究进展. *中国医药导报* 2021; 18: 45-47, 57
- 7 Romano M, Gravina AG, Eusebi LH, Pellegrino R, Palladino G, Frazzoni L, Dajti E, Gasbarrini A, Di Mario F, Zagari RM; Members of SIGE; Members of SIED National Council. Management of Helicobacter pylori infection: Guidelines of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Dig Liver Dis* 2022; 54: 1153-1161 [PMID: 35831212 DOI: 10.1016/j.dld.2022.06.019]
- 8 侯卫华, 宋书杰, 石中月, 金木兰. 幽门螺杆菌阴性早期胃癌的临床病理特征. *北京大学学报(医学版)* 2023; 55: 292-298 [DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.02.013]
- 9 蔡迎彬, 张玉俊, 王岩, 李可. 胃腺体组织癌变过程中CD44和survivin表达与幽门螺杆菌感染的相关性及其在胃癌浸润和转移中的作用. *新乡医学院学报* 2023; 40: 729-735 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.08.005]
- 10 Gao N, Yan S, Chen B. Effects of lansoprazole and omeprazole Combined With Antimicrobial Agents on Gastric Juice pH and Inflammatory Factors in Elderly Patients With Hp Positive Gastric Ulcer. *Altern Ther Health Med* 2023; 29: 213-217 [PMID: 36525356]
- 11 Beran A, Shaear M, Al-Mudares S, Sharma I, Matar R, Al-Haddad M, Salame M, Portela R, Clapp B, Dayyeh BKA, Ghanem OM. Predictors of marginal ulcer after gastric bypass: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2023; 27: 1066-1077 [PMID: 36795250 DOI: 10.1007/s11605-023-05619-7]
- 12 Shah S, Cappell K, Sedgley R, Pelletier C, Jacob R, Bonafede M, Yadlapati R. Diagnosis and treatment patterns among patients with newly diagnosed Helicobacter pylori infection in the United States 2016-2019. *Sci Rep* 2023; 13: 1375 [PMID: 36697470 DOI: 10.1038/s41598-023-28200-3]
- 13 Sousa C, Ferreira R, Azevedo NF, Oleastro M, Azeredo J, Figueiredo C, Melo LDR. Helicobacter pylori infection: from standard to alternative treatment strategies. *Crit Rev Microbiol* 2022; 48: 376-396 [PMID: 34569892 DOI: 10.1080/1040841X.2021.1975643]
- 14 Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, López-Carrillo L, Tsugane S, Hidaka A, Shigueaki Hamada G, Hernández-Ramírez RU, López-Cervantes M, Malekzadeh R, Pourfarzi F, Mu L, Zhang ZF, Lunet N, La Vecchia C, Boffetta P. Exploring the interactions between Helicobacter pylori (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: a pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer* 2021; 149: 1228-1238 [PMID: 33990950 DOI: 10.1002/ijc.33678]
- 15 Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, Liebaert F, Salhi H, Gisbert JP. Helicobacter pylori "Test-and-Treat" strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain-Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter* 2020; 25: e12693 [PMID: 32285569 DOI: 10.1111/hel.12693]
- 16 Nabavi-Rad A, Sadeghi A, Asadzadeh Aghdaei H, Yadegar A, Smith SM, Zali MR. The double-edged sword of probiotic supplementation on gut microbiota structure in Helicobacter pylori management. *Gut Microbes* 2022; 14: 2108655 [PMID: 35951774 DOI: 10.1080/19490976.2022.2108655]
- 17 Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, Cohen H, Fock KM, Gemilyan M, Malfertheiner P, Mégraud F, Piscoya A, Quach D, Vakil N, Vaz Coelho LG, LeMair A, Melberg J. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Clin Gastroenterol* 2023; 57: 111-126 [PMID: 36598803 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001719]
- 18 Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, Fernández-Salazar L, Gené E, Lanas Á, Lucendo AJ, Molina-Infante J, Nyssen OP, Pérez-Aisa A, Puig I. V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2022; 45: 392-417 [PMID: 34629204 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.07.011]
- 19 Cho J, Prashar A, Jones NL, Moss SF. Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50: 261-282 [PMID: 34024441 DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.001]
- 20 Sharma P, Phatak SM, Warikoo P, Mathur A, Mahant S, Das K, Das R. Crosstalk between Helicobacter pylori and gastrointestinal microbiota in various gastroduodenal diseases-A systematic review. *3 Biotech* 2023; 13: 303 [PMID: 37588796 DOI: 10.1007/s13205-023-03734-5]
- 21 张萌, 杨湘敏, 苏红领, 杨小飞. 微生态制剂联合三联疗法对Hp阳性慢性胃炎患者免疫、炎症指标的影响. *临床医学研究与实践* 2023; 8: 38-40 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202313010]
- 22 Wang FY, Chi CC. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther* 2021; 38: 1415-1424 [PMID: 33507499 DOI: 10.1007/s12325-021-01624-x]
- 23 Tan AH, Lim SY, Mahadeva S, Loke ME, Tan JY, Ang BH, Chin KP, Mohammad Adnan AF, Ong SMC, Ibrahim AI, Zulkifli N, Lee JK, Lim WT, Teo YT, Kok YL, Ng TY, Tan ACS, Zulkifle IM, Ng CK, Ee SS, Arafin S, Mohamad Shukori K, Vadivelu JS, Marras C, Fox SH, Lang AE. Helicobacter pylori Eradication in Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Mov Disord* 2020; 35: 2250-2260 [PMID: 32894625 DOI: 10.1002/mds.28248]
- 24 Hu CT. High-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection - A review of the strengths, weaknesses, and proposed solutions. *Tzu Chi Med J* 2022; 34: 303-309 [PMID: 35912055 DOI: 10.4103/tcmj.tcmj.185_21]
- 25 Guillemard E, Poirel M, Schäfer F, Quinquis L, Rossoni C, Keicher C, Wagner F, Szajewska H, Barbut F, Derrien M, Malfertheiner P. A Randomised, Controlled Trial: Effect of a Multi-Strain Fermented Milk on the Gut Microbiota Recovery after Helicobacter pylori Therapy. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34579049 DOI: 10.3390/nu1309171]
- 26 聂绪培, 高露. 荆花胃康胶丸联合质子泵抑制剂三联疗法治疗幽门螺杆菌相关胃溃疡的研究. *保健医学研究与实践* 2023; 20: 29-32 [DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2023.04.007]
- 27 Shah S, Hubscher E, Pelletier C, Jacob R, Vinals L, Yadlapati R. Helicobacter pylori infection treatment in the United States: clinical consequences and costs of eradication treatment failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 16: 341-357 [PMID: 35315732 DOI: 10.1080/17474124.2022.2056015]
- 28 Li B, Cheung KS, Wong IY, Leung WK, Law S. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastric cancer risk after Helicobacter pylori eradication: A territory-wide study. *Cancer* 2021; 127: 1805-1815 [PMID: 33471380 DOI: 10.1002/cncr.33412]
- 29 刘文忠. 《幽门螺杆菌感染的处理: Maastricht V/Florence 共识报告》解读. *胃肠病学* 2016; 21: 577-584 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.10.001]
- 30 罗玲玲, 陈波, 舒小莉, 郑伟, 龙高, 江米足. CYP2C19基因多态性与儿童幽门螺杆菌根除治疗疗效的关系. *中华儿科杂志* 2023; 61: 600-605 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20221230-01076]
- 31 王晓悦, 沈栋林, 周雨林, 李致霖, 房路路. 儿童幽门螺杆菌感染和根除治疗对小肠细菌过度生长的影响. *中国综合临床* 2023; 39: 106-111 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20221108-000520]
- 32 周西西, 耿甜, 李中跃. 重庆地区CYP2C19基因多态性对儿童幽门螺杆菌根除疗效的影响. *中华实用儿科临床杂志* 2022; 37: 1797-

- 1802 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220509-00524]
- 33 李炜, 陶建华, 郭佳妮, 张解宁, 金佩丽. 儿童幽门螺杆菌药敏实验结果及耐药影响因素分析. 临床药物治疗杂志 2022; 20: 60-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.012]
- 34 许真真, 姜经纬, 任喜梅, 李雯, 杨华, 滕玉芳, 陈湘玉, 徐桂芳. 幽门螺杆菌根除对老年早期胃癌患者内镜黏膜下剥离术后异时性癌的影响. 中华老年医学杂志 2023; 42:176-181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2023.02.007]
- 35 刘佰林, 胡金霞, 马小强. 补气化积汤联合序贯疗法治疗老年HP阳性慢性萎缩性胃炎气虚血瘀型疗效研究. 陕西中医 2023; 44: 1223-1226 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2023.09.015]
- 36 刘积平, 辛铭, 张斌, 赵红艳, 杨光宇, 单玉丽, 赵蕊. 益生菌联合含呋喃唑酮四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效. 武警医学 2023; 34: 842-845 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2023.10.004]
- 37 Daelemans S, Deseck V, Levy EI, Vandenplas Y. Are pro- and/or synbiotics beneficial in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children? A narrative review. *Eur J Pediatr* 2022; 181: 3225-3234 [PMID: 35726032 DOI: 10.1007/s00431-022-04523-7]
- 38 尹袁英, 高莉莎, 刘燕, 乔江蓉, 任宏飞, 张铭光. 益生菌辅助基于艾司奥美拉唑的四联方案治疗Hp阳性胃溃疡的疗效及对肠道菌群的影响分析. 河北医学 2022; 28: 1498-1502 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2022.09.018]
- 39 Dargenio C, Dargenio VN, Bizzoco F, Indrio F, Francavilla R, Cristofori F. *Limosilactobacillus reuteri* Strains as Adjuvants in the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 [PMID: 34357014 DOI: 10.3390/medicina57070733]

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

生物制剂与炎症性肠病恶性肿瘤发生风险关系的研究进展

毛雨晴, 孙少鹏, 吕宾, 范一宏

毛雨晴, 孙少鹏, 吕宾, 范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310003

毛雨晴, 研究生在读, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病基础和临床研究.

基金项目: 浙江省中医药科技计划, No. 2019ZA056、No. 2022ZB129和 No. 2021ZA057; 浙江省医药卫生厅科技计划项目, No. 2023KY864.

作者贡献分布: 此课题由毛雨晴设计; 由孙少鹏查阅文献; 论文写作由毛雨晴和孙少鹏完成; 吕宾、范一宏对文章的知识性内容做批判性审阅.

通讯作者: 范一宏, 教授, 主任医师, 310003, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-04

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Progress in understanding of relationship between use of biological agents and risk of malignant tumors in patients with inflammatory bowel disease

Yu-Qing Mao, Shao-Peng Sun, Bin Lv, Yi-Hong Fan

Yu-Qing Mao, Shao-Peng Sun, Bin Lv, Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan, No. 2019ZA056, No. 2022ZB129, and No. 2021ZA057; Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Plan Project, No. 2023KY864.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-04

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease that requires lifelong treatment, and targeted therapy with biological agents is currently the main treatment method for IBD. With the increasing number of IBD patients with malignant tumors, the relationship between biological agents and the risk of malignant tumors in IBD patients is attracting increasing attention. This article reviews the relationship between the use of biological agents and the risk of malignant tumor occurrence and development in IBD patients, with the aim of providing reference for clinical medication decisions in IBD patients.

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

Key Words: Biologics; Malignancy; Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Tumor necrosis factor

Citation: Mao YQ, Sun SP, Lv B, Fan YH. Progress in understanding of relationship between use of biological agents and risk of malignant tumors in patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 221-227

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/221.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.221>

摘要

炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)作为一种慢性疾病需终身治疗, 使用生物制剂开展靶向治疗是当前IBD的主要治疗方法. 随着IBD合并恶性肿瘤患者的逐渐增多, 生物制剂与IBD患者恶性肿瘤的发生风险之间的关系日益引起关注. 本文对生物制剂的使用与否与IBD患者恶性肿瘤的发生和发展风险进行

综述, 以期对IBD患者的临床用药决策提供参考。

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

关键词: 生物制剂; 恶性肿瘤; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病, 抗肿瘤坏死因子

核心提要: 炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)的肿瘤风险与生物制剂之间的关系日益引起业界关注. 本文从IBD的自然肿瘤风险、使用生物制剂后的新发肿瘤风险及复发风险三个角度进行综述, 以期对临床药物决策提供参考。

文献来源: 毛雨晴, 孙少鹏, 吕兵, 范一宏. 生物制剂与炎症性肠病恶性肿瘤发生风险关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 221–227

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/221.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.221>

0 引言

炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 需终身药物治疗^[1], 但传统的药物治疗因药物耐受及不良反应等原因很难使患者长期获益. 生物制剂是一类针对免疫细胞、炎症因子或以受体为靶点的单克隆抗体或天然抑制剂的重组产物, 具有优良的免疫调节和抗炎活性, 可精准地阻断关键的免疫系统靶点而控制疾病进程. 生物制剂的出现推动IBD进入了靶向治疗时代, 对既往应用传统药物治疗无效或无法耐受的IBD患者意义重大, 现已被广泛用于治疗IBD等自身免疫性疾病^[2]. 目前我国药品监督管理局批准用于治疗IBD的生物制剂共有4种, 分别是两种抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)制剂—英夫利昔单抗(infliximab, IFX)和阿达木单抗(adalimumab, ADA); 抗整合素受体拮抗剂—维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)和抗白介素IL-12/23抗体—乌司奴单抗(ustekinumab, UST). 然而生物制剂精准阻断的靶点在宿主免疫防御过程中同样不可或缺, 因此长期使用生物制剂可能会削弱宿主免疫系统^[3], 增加恶性肿瘤的发病风险^[4]. 生物制剂对IBD患者恶性肿瘤发生及进展风险的影响成为医患共同关注的焦点, 平衡生物制剂的治疗收益和远期风险仍面临挑战. 本文旨在对上述4种生物制剂的使用与IBD患者恶性肿瘤发生风险的关系进行综述, 以期对IBD患者使用生物制剂提供参考。

1 IBD患者的恶性肿瘤发生风险

无论治疗与否, IBD患者存在一定的恶性肿瘤发病风险。

其中普遍认为IBD患者肠道恶性肿瘤的发病风险较高, 而肠外恶性肿瘤(extra-intestinal cancer, EIC)的发生风险尚存在争议。

1.1 IBD与肠道恶性肿瘤风险 IBD患者患肠道肿瘤的风险较高, 然而UC和CD患者的发病风险并不相同. 对于UC患者而言, 其结直肠癌的患病风险较低, 且风险不随着时间而增加. 一项纳入116项研究的荟萃分析指出, UC患者的结直肠癌总体患病率为3.7%, 总发病率(incidence rate, IR)为3/1000人年, 患病10年、20年和30年结直肠癌的IR分别为2/1000, 7/1000和12/1000人年, 研究指出随着时间的推移, UC患者发生结直肠癌的风险没有显著增加^[5]. 此外, Jess等^[6]对47374名丹麦IBD患者进行了为期30年的结直肠癌风险研究发现, UC患者发生结直肠癌的总体相对风险(relative risk, RR)与普通人群相当(RR, 1.07), UC患者结直肠癌的RR值从1979-1988年的1.34下降到1999-2008年的0.57. UC的诊断不再增加患者患结直肠癌的风险. 我国的一项多中心回顾性研究显示^[7], UC患者的结直肠癌变率为0.81%(29/3561).

而CD患者患肠道恶性肿瘤的风险较高. 尽管Jess等^[6]的研究指出CD患者结直肠癌的总体RR为0.85, 这一值没有随时间变化, 可能与治疗方法改进有关. 然而荟萃分析表明^[8]CD患者的结直肠癌标准化发病率(standardized incidence ratio, SIR)在0.9-2.2之间, 小肠癌的风险总体增加.

1.2 IBD与肠外恶性肿瘤风险 有研究报道IBD能增加EIC的发病风险^[9], Greenstein等^[10]报道了1961名IBD(1227名CD和734名UC)患者罹患霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)的RR分别为6.12和3.41, 在对CD和UC进行分层分析后, 结果仍然一致. Farrell等^[11]的研究同样表明IBD患者罹患NHL的风险增加. 瑞典一项前瞻性队列研究(47679例IBD患者)^[12]发现, UC患者患髓系白血病的风险显著增加(SIR 1.8), CD患者患淋巴瘤的风险显著升高(SIR 1.3). 然而IBD患者EIC发病风险的相关研究结果并不一致. Lewis等^[13]的一项回顾性队列研究(1988-1997)共纳入6605名CD患者、10391名UC患者和60506名健康对照组, 将IBD患者与随机选择的对照组在年龄、性别等方面匹配后进行比较, 发现UC和CD患者淋巴瘤的发生风险并没有增加. 同样, Herrinton等^[14]对16023名IBD患者将近6年的随访发现, IBD队列和健康人群的淋巴瘤发病率无差异, 而患有和不患有淋巴瘤的IBD患者在既往IBD相关就诊、手术或检查方面也没有差异。

鉴于这些研究结果的不一致, Pedersen等^[15]对8项IBD队列研究进行了荟萃分析, 结果表明虽然IBD患者

发生EIC的总风险没有增加(*SIR* 1.10), 但亚组分析显示CD患者上消化道癌症(*SIR* 2.87)、肺癌(*SIR* 1.82)、泌尿膀胱癌(*SIR* 2.03)和皮肤癌(*SIR* 2.35)的发生风险均增加; 而UC患者肝胆管癌(*SIR* 2.58)和白血病(*SIR* 2.00)的风险则显著增加, 但肺癌风险(*SIR* 0.39)降低。鉴于IBD患者生物制剂的使用在20世纪90年代末变得广泛, 而该研究纳入的患者队列均在生物制剂广泛使用之前, 因此基本排除了生物制剂的干扰, 较客观反应了IBD患者的患癌基线风险。2021年, Lo等^[16]进一步将最新的11项CD研究和12项UC研究进行荟萃分析, 结果发现与对照人群相比, CD患者和UC患者的EIC总风险均增加, 发病率比(*incidence rate ratio*, *IRR*)分别为1.43和1.15, 皮肤恶性肿瘤风险(*IRR*分别为2.22和1.38)和肝胆恶性肿瘤风险(*IRR*分别为2.31和2.05)均增加。此外, CD患者患血液病(*IRR* 2.40)和肺癌(*IRR* 1.53)的风险增加。为了排除药物治疗带来的潜在干扰, 研究者根据队列人群的诊断时间(2000年之前或之后)进行分层分析, 结果表明, 2000年前CD患者罹患EIC的总体风险增加, 而UC患者的患癌风险则没有增加。

尽管目前IBD患者并发恶性肿瘤风险的相关研究大多未指出完整的治疗信息, 难以根据不同的治疗情况对患者进行分层分析, 无法完全排除不同药物治疗这一混杂因素, 因此IBD患者的患癌基线风险评估存在一定的干扰。总体来说, 基于目前的研究可知, 相比于健康人, IBD患者, 尤其是CD患者并发恶性肿瘤的风险增加, 其中淋巴瘤的发病风险报道较多。

2 生物制剂与新发恶性肿瘤的关系

2.1 抗TNF- α 生物制剂

TNF- α 是IBD患者肠道免疫激活的核心因子, 抗TNF- α 生物制剂通过阻断TNF- α 与相应受体结合而抑制炎症反应通路^[17]。然而有研究表明抗TNF- α 生物制剂在抑制炎症反应的同时, 又能够促进肿瘤细胞的存活和增殖^[18,19], 这一双向效应导致抗TNF- α 生物制剂可能引起肿瘤的发生发展。因此, 多项研究对抗TNF- α 生物制剂治疗IBD而致患者新发恶性肿瘤的风险进行了探讨。

来自丹麦的一个基于人群的队列研究中^[20], 调查人员历时30多年比较了广泛使用TNF- α 生物制剂前后, IBD患者发生肠道肿瘤的风险, 结果表明, CD与胃肠道恶性肿瘤的发生相关, 而UC与胃肠道恶性肿瘤发生的相关性较弱。该研究结果还指出, 自1978年以来, 胃肠道恶性肿瘤发病风险有所降低, 表明治疗胃肠道炎症、对胃肠道异型增生进行检测和管理有助于降低胃肠道恶性肿瘤的发生风险。最近, Alkhayyat等^[21]评估了美国1999-2000的一个多中心数据库, 发现接受抗TNF药物治疗

的IBD患者发生结肠癌的风险显著较低(CD患者: *OR*, 0.69; $P<0.0001$; UC患者: *OR*, 0.78; $P<0.0001$)。虽然无法从这项研究中确定因果关系, 推测抗TNF治疗可以治愈粘膜炎症, 从而减少结肠异型增生和由此产生的致癌作用。

2009年Siegel等^[22]的荟萃分析显示, 使用抗TNF- α 生物制剂治疗的CD患者NHL的发生率为6.1例/1万患者年, 显著高于美国癌症流行病学数据库中1.9例/1万患者年的预期发生率。同样, Olén等^[23]基于瑞典和丹麦的队列研究(1969-2019)发现, 在过去20年中, IBD患者淋巴瘤风险的增加与同期免疫抑制剂和生物制剂使用的增加相对应。Lemaitre等^[24]基于法国国家健康保险数据库的全国性队列研究(2009-2013)数据, 对接受抗TNF- α 单药治疗(30294名)、硫唑嘌呤单药治疗(50405名)、联合治疗(14229名)以及从未接触过免疫抑制治疗(123069名)的IBD患者开展了平均6.7年的随访, 结果发现分别有32例、70例、14例和220例罹患淋巴瘤(发病率分别为0.41、0.54、0.95和0.26)。值得注意的是, 与从未接触过免疫抑制治疗的IBD患者相比, 抗TNF- α 单药治疗患者的淋巴瘤风险比(*hazard ratio*, *HR*)为2.41, 小于硫唑嘌呤单药治疗和联合治疗。

Long等^[25]进行的回顾性队列和嵌套病例对照研究将108579名IBD患者与非IBD患者进行匹配, 结果表明抗TNF- α 治疗增加了患黑色素瘤的风险(*OR* 1.88; 95%*CI*: 1.08-3.29)。荟萃分析^[26]对74项抗TNF- α 治疗(IFX、ADA和依那西普)至少4 wk的随机对照研究展开分析, 结果发现抗TNF- α 治疗的患者中有0.84%(130/15418)的患者被诊断为癌症, 高于对照组患者(48/7486, 0.64%)。其中, 接受抗TNF- α 治疗患者的黑色素皮肤癌的相对风险(*RR* 2.02)显著高于其他类型的恶性肿瘤(*RR* 0.99)。

与上述研究结果相反, 有研究报道了抗TNF- α 生物制剂不会增加患者恶性肿瘤的发病风险。Nyboe等^[27]开展的回顾性队列研究纳入了56146名15岁及以上的IBD患者, 分别对TNF- α 拮抗剂接触时间和剂量进行分层分析, 结果均表明IBD患者抗TNF- α 治疗与癌症风险增加无关。Burmester等^[28]对71项ADA临床试验进行了大规模的安全性分析, 结果显示, 在23458名患有CD等自身免疫性疾病的患者中, 恶性肿瘤的年发病率为0-0.9, 与普通人群的预期发病率一致。儿童IBD患者的免疫抑制治疗被认为会增加恶性肿瘤和淋巴增生性疾病的风险, 包括噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(*hemophagocytic lymphohistiocytosis*, *HLH*)。一项前瞻性研究^[29]比较接受IFX治疗的IBD儿童患者与未接受生物制剂的患者相比(恶性肿瘤: 1.12/1000患者年; *HLH*: 0.56/1000患者年), 只接受IFX治疗的患者恶性肿瘤(0.46/1000患者年)或*HLH*(0.0/1000患者年)的风险并没有增加。进一步调整年

龄、性别等因素后, 结论仍成立。

现有证据对抗TNF- α 治疗与IBD患者恶性肿瘤发生风险的研究结论并不完全一致。尽管部分研究发现抗TNF- α 治疗与IBD患者的淋巴瘤、黑色素瘤、黑色素皮肤癌等风险小幅增加有关, 但这些事件的发生率仍然很低, 应与治疗相关的实质性益处进行权衡。

2.2 VDZ VDZ通过阻断肠道特异性整合素MAdCAM-1的 $\alpha 4$ 和 $\beta 7$ 两个亚基, 实现对肠道免疫反应的抑制, 具有高度肠道选择性效应^[30]。Colombel等^[31]整合了既往的VDZ六项试验安全性数据, 对接受 ≥ 1 剂VDZ单抗或安慰剂的患者进行不良事件评估。该研究共纳入2830名接受VDZ治疗的IBD患者, 结果发现共18名参与者($<1\%$)被诊断为恶性肿瘤, 其中12例接受了VDZ治疗, 6例实施了安慰剂对照治疗。在接受VDZ治疗的患者中, 胃肠道恶性肿瘤最常见, 其次是皮肤恶性肿瘤。输注VDZ ≥ 20 次后的患者报告的恶性肿瘤包括肾癌、B细胞淋巴瘤、鳞状细胞癌和肝细胞癌各1例。该研究指出恶性肿瘤的发展与IBD患者年龄、性别、或VDZ暴露的持续时间之间没有明显的关系。Cohen等^[32]对VDZ上市4年后安全数据进行分析, 在VDZ治疗的208050患者年中, 共251例IBD患者报告恶性肿瘤($<1\%$), 尽管缺乏直接对照组, 但是在IBD患者中VDZ治疗后的恶性肿瘤发生率较低。尽管缺乏长期数据, 这些真实世界的的数据支持VDZ具有良好的安全性。

2.3 UST UST是一款人源IgG1 κ 单克隆抗体, 具有结合IL-12和IL-23共有的p40亚基的能力, 该抗体通过阻断IL-12和IL-23与效应细胞(包括T细胞和NK细胞)表面的 β -1链的相互作用来发挥作用^[33]。一项由Hanaauer等^[34]进行的UST安全性试验研究共纳入567名经过156周治疗的CD患者, 结果指出接受UST治疗的IBD患者恶性肿瘤发生率较低, 甚至低于接受其他治疗方法(如IFX或非生物制剂)的患者, 在使用UST的IBD患者中, 淋巴瘤的患病风险没有增加。在IM-UNITI项目中, UC患者3年的随访数据显示, 每100患者年中, 安慰剂组和UST治疗组患者的恶性肿瘤发生率分别为0.66和0.72, 无显著性差异^[35]。而CD患者长达5年的随访数据同样表明^[36], 安慰剂组和UST治疗组的恶性肿瘤发生率相似。

VDZ和UST被批准用于临床的时间较短, 相关安全性研究的数据不足, 目前尚无证据表明IBD患者在使用VDZ和UST治疗后其发生恶性肿瘤风险的增大, 后续需更多大样本前瞻性研究以进一步证实。

3 生物制剂与恶性肿瘤复发的关系

3.1 伴有恶性肿瘤病史的IBD患者生物制剂使用风险 伴有恶性肿瘤病史的IBD患者在接受生物制剂治疗后,

其恶性肿瘤的复发风险尚不明确, 这为此类IBD患者的治疗决策带来了独特挑战。Axelrad等^[37]开展的一项多中心回顾性研究共调查了333名有癌症病史的IBD患者, 分析了患者在接受抗TNF- α 治疗、传统免疫调节剂(硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)、联合使用和未使用免疫抑制剂治疗(对照组)后的恶性肿瘤复发情况。研究共发现90名患者(27%)罹患癌症, 在调整了既往不同癌症类型后, 各组患者之间的癌症复发风险均无差异。一项对炎症性疾病(IBD、类风湿性关节炎、银屑病)患者免疫治疗后癌症复发风险($n = 11702$ 名患者, 31258人年随访评估)的荟萃分析^[38]同样表明, 癌症复发率在接受抗TNF- α 治疗(33.8/1000患者年)、传统免疫调节剂治疗(36.2/1000患者年)或不接受免疫抑制(37.5/1000患者年)的个体中相似, 但在接受联合免疫抑制的患者中(54.5/1000患者年)较高, 对疾病进行亚组分析后上述结论仍成立。

Vedamurthy等^[39]的研究纳入了463名诊断为癌症的IBD患者, 其中96名患者后续接受了VDZ治疗, 184名接受了抗TNF- α 治疗, 183名则未接受任何免疫抑制治疗。在平均6.2年的随访中, 与未接受免疫抑制治疗的患者相比, 使用VDZ(HR: 1.38, 95%CI: 0.38-1.36)或抗TNF- α 治疗(HR: 1.03, 95%CI: 0.65-1.64)的患者新发或复发癌症的风险均未增加。与上述的研究结果一致, 欧洲的一项多中心回顾性研究^[40]对接受抗TNF- α 治疗和VDA治疗的IBD患者的癌症复发率进行了类似的比较, 发现各组患者之间癌症的复发率也无明显差异。

3.2 活动期或近期癌症IBD患者生物制剂使用风险 另有研究则对生物制剂在活动期或近期癌症IBD患者中的安全性进行研究。Holmer等^[41]进行的一项多中心回顾性队列研究纳入了诊断癌症后接受抗TNF- α 治疗和传统药物治疗(美沙拉秦或皮质类固醇)的IBD患者, 并将患者分为活动性癌症(队列A)或近期癌症队列(≤ 5 年, 队列B), 分别比较两种治疗方式的无进展生存期(队列A)或无复发生存期(队列B)。研究发现在队列A中, 接受抗TNF- α 治疗的55名患者中发现10例(IR 4.4/100患者年)有癌症进展, 而接受传统药物治疗的40名患者中发现9例(IR 10.4/100患者年)有癌症进展, 两种治疗方式的无进展生存风险没有差异(HR: 0.76, 95%CI: 0.25-2.30)。而在队列B中, 接受抗TNF- α 治疗的78例患者和传统药物治疗的66例患者中有分别有8例(IR 3.4)和5例(IR 3.7)出现癌症复发, 两组患者无复发生存的风险也保持一致(HR: 0.94, 95%CI: 0.24-3.77)。该研究表明, 在患有活动性或近期癌症的IBD患者中, 尚未发现抗TNF- α 治疗与癌症的复发相关。

综上所述, 生物制剂不会增加癌症发展的风险, 但是否会降低癌症复发风险仍不清楚。最近, Seishima

等^[42]对生物制剂(IFX、ADA、VDZ和戈利木单抗)治疗晚期IBD相关肠癌的风险进行了探索, 研究纳入了在1983年至2020年被诊断为IBD相关肠道肿瘤(癌前病变或癌)的患者共1042名(214名CD和828名UC)患者, 根据CD和UC患者使用的生物制剂对病理性癌症分期进行比较, 结果发现在CD患者中, 生物制剂的使用与癌症分期无关; 而在UC患者中, 晚期癌症分期与较少使用生物制剂(早期7.7% vs 晚期2.0%, $P < 0.001$)显著相关, 生物制剂的使用与较低的晚期癌症发生率相关(不使用24.5% vs 使用9.1%, $P = 0.043$)。多因素分析显示, 生物制剂的使用与较低的晚期癌症风险显著相关(OR: 0.111, 95%CI: 0.034-0.356, $P < 0.001$)。目前的证据表明, 在有活动性癌症或病史的IBD患者中, 生物制剂仍是相对安全的, 并没有增加癌症新发或复发的风险, 并且能够降低癌症的病理进展风险。

4 IBD合并肿瘤患者生物制剂的选择

尽管现有证据表明, 合并有恶性肿瘤的IBD患者使用抗TNF- α 和VDZ治疗并不会增加恶性肿瘤的进展或复发风险。然而目前研究缺乏个体癌症类型、生物制剂治疗时间等相关数据, 对于一些临床迫切需要解决的问题, 如IBD患者诊断肿瘤后生物制剂的使用、IBD患者肿瘤治疗后生物制剂的种类和干预时间等问题, 仍不能提供很好的临床指导。

针对此类问题, 2013年Bernheim等^[18]总结了肿瘤患者和其他自身免疫性疾病中的抗TNF治疗经验, 并创造性地提出了合并有恶性肿瘤的IBD患者免疫抑制剂使用管理策略。作者提出, 对传统治疗无效的严重IBD患者来说, 免疫抑制治疗(包含抗TNF治疗)应被视为抢救性治疗, 尽管对癌症风险有任何潜在的有害影响。2023年, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织指南特别指出^[43], 在罹患肿瘤的IBD患者用药决策上, 应进行包含肿瘤学家参与的多学科讨论, 并充分考虑生物制剂对恶性肿瘤类型的潜在影响、IBD患者疾病活动和替代治疗方案等诸多因素, 同时应邀请患者参与, 充分告知风险和收益, 以确定最终的临床用药。

5 结论

本文分别对IBD疾病本身、使用生物制剂的IBD患者恶性肿瘤的发生风险, 以及罹患恶性肿瘤的IBD患者在使用生物制剂后其恶性肿瘤的复发风险进行了总结。本研究认为在IBD患者发生肠道恶性肿瘤的风险增加, 发生EIC的风险尚存在争议。其次, 生物制剂的使用与IBD恶性肿瘤发生风险的各项研究结果也并不完全一致, 抗TNF- α 治疗与IBD患者的淋巴瘤风险小幅增加有关, 有

限的研究表明VDZ和UST并没有增加IBD患癌风险。此外, 在有活动性或近期癌症病史的IBD患者中, 尚未有研究指出生物制剂的使用与癌症复发的风险相关。

鉴于IBD的发病原因和机制尚未明确, 患者普遍受困于肠内和肠外多种症状, 在使用生物制剂治疗时, 临床医生应根据患者意愿, 结合临床实际, 对患者进行个体化风险评估和监测, 以平衡治疗风险和获益; 同时建议开展IBD诊疗的多学科合作, 建议与肿瘤科密切合作, 以期达到最佳的治疗效果。此外, 目前生物制剂的使用对IBD患者癌症的发生风险相关数据仍然有限, 未来需要更多的长期、大样本的临床试验研究以深入探讨长期使用生物制剂的疗效和安全性, 以期对IBD患者提供靶向治疗的同时, 最大程度减轻生物制剂的副作用, 从而提高患者的生活质量。

6 参考文献

- 1 吴开春, 梁洁, 冉志华, 钱家鸣, 杨红, 陈昱湖, 何瑶. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.nk2018090106]
- 2 曹倩, 陈昱湖, 高翔, 何瑶, 梁洁, 钱家鸣, 吴开春, 杨红. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见. 胃肠病学 2022; 27: 601-614 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2022.10.005]
- 3 刘玲, 董文道, 王邦茂, 曹海龙. 生物制剂治疗免疫检查点抑制剂相关性结肠炎的研究进展. 中华炎症肠病杂志 2023; 355-359 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20221213-00204]
- 4 Mason M, Siegel CA. Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1306-1321 [PMID: 23470503 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182807618]
- 5 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535 [PMID: 11247898 DOI: 10.1136/gut.48.4.526]
- 6 Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012; 143: 375-81.e1; quiz e13-4 [PMID: 22522090 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.016]
- 7 张琴, 万健, 吴开春. 十二五”炎症性肠病癌变项目组. 溃疡性结肠炎癌变流行病学调查: 一项全国多中心回顾性研究. 中华炎症肠病杂志 2017; 1: 5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.03.009]
- 8 Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724-2729 [PMID: 16393226 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x]
- 9 李伏超, 于成功. 炎症性肠病肠外实性肿瘤的发生风险与监测. 中华炎症肠病杂志 2022; 293-298 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20221011-00163]
- 10 Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56: 2914-2921 [PMID: 4052961 DOI: 10.1002/1097-0142(19851215)56:12<2914::aid-cncr2820561232>3.0.co;2-j]
- 11 Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'Briain DS, Kelleher D, Keeling PW, Weir DG. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut* 2000; 47: 514-519 [PMID: 10986211 DOI: 10.1136/gut.47.4.514]

- 12 Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Björkholm M, Löfberg R, Ekbom A. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617-622 [PMID: 15831904 DOI: 10.1136/gut.2004.051771]
- 13 Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-1087 [PMID: 11677199 DOI: 10.1053/gast.2001.28703]
- 14 Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2146-2153 [PMID: 22031357 DOI: 10.1038/ajg.2011.283]
- 15 Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1480-1487 [PMID: 20332773 DOI: 10.1038/ajg.2009.760]
- 16 Lo B, Zhao M, Vind I, Burisch J. The Risk of Extraintestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1117-1138.e19 [PMID: 32801010 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.015]
- 17 杨贝贝, 王丹丹, 耿丽, 王许平, 杜晓博, 高闯, 冯百岁. 肿瘤坏死因子超家族在炎症性肠病中的作用. *中华炎症肠病杂志* 2020; 55-58 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2020.01.013]
- 18 Bernheim O, Colombel JF, Ullman TA, Laharie D, Beaugerie L, Itzkowitz SH. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut* 2013; 62: 1523-1528 [PMID: 23903238 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305300]
- 19 Wu L, Jin Y, Zhao X, Tang K, Zhao Y, Tong L, Yu X, Xiong K, Luo C, Zhu J, Wang F, Zeng Z, Pan D. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- α . *Cell Metab* 2023; 35: 1580-1596.e9 [PMID: 37506695 DOI: 10.1016/j.cmet.2023.07.001]
- 20 Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, Baron JA. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 265-73.e1 [PMID: 23602821 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.034]
- 21 Alkhayyat M, Abureesh M, Gill A, Khoudari G, Abou Saleh M, Mansoor E, Regueiro M. Lower Rates of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease Using Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1052-1060 [PMID: 33051651 DOI: 10.1093/ibd/izaa252]
- 22 Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-881 [PMID: 19558997 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.004]
- 23 Olén O, Smedby KE, Erichsen R, Pedersen L, Halfvarson J, Hallqvist-Everhov Å, Bryder N; SWIBREG Study Group, Askling J, Ekbom A, Sachs MC, Sørensen HT, Ludvigsson JF. Increasing Risk of Lymphoma Over Time in Crohn's Disease but Not in Ulcerative Colitis: A Scandinavian Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 3132-3142 [PMID: 37061104 DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.001]
- 24 Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686 [PMID: 29114832 DOI: 10.1001/jama.2017.16071]
- 25 Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 390-399.e1 [PMID: 22584081 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.004]
- 26 Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 119-130 [PMID: 21254282 DOI: 10.1002/pds.2046]
- 27 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, Munkholm P, Hviid A, Jess T. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014; 311: 2406-2413 [PMID: 24938563 DOI: 10.1001/jama.2014.5613]
- 28 Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517-524 [PMID: 22562972 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201244]
- 29 Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, Faubion W, Fell J, Gold BD, Griffiths A, Koletzko S, Kugathasan S, Markowitz J, Ruemmele FM, Veereman G, Winter H, Masel N, Shin CR, Tang KL, Thayu M. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 1901-1914.e3 [PMID: 28193515 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.004]
- 30 方洒, 吴开春, 时永全, 王玉龙, 韩霜, 陈敏. 维得利珠单抗一线及后线治疗炎症性肠病的疗效比较. *胃肠病学和肝病学杂志* 2024; 33: 55-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.01.010]
- 31 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
- 32 Cohen RD, Bhayat F, Blake A, Travis S. The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 192-204 [PMID: 31504340 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz137]
- 33 程鑫, 金奕婕, 童锦禄. 乌司奴单抗治疗炎症性肠病的临床进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2023; 32: 687-689 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.06.017]
- 34 Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johans J, Adedokun OJ, Sands BE, Rutgeerts P, de Villiers WJS, Colombel JF, Ghosh S. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 23-32 [PMID: 31158271 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz110]
- 35 Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1222-1234 [PMID: 35239968 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac030]
- 36 Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJS, Colombel JF, Feagan BG, Lynch JP. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 578-590.e4 [PMID: 33618023 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.025]
- 37 Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, Malerba S, Ananthakrishnan A, Yajnik V, Hoffman G, Agrawal M, Lukin D, Desai A, McEachern E, Bosworth B, Scherl E, Reyes A, Zaidi H, Mudireddy P, DiCaprio D, Sultan K, Korelitz B, Wang E, Williams R,

- Chen L, Katz S, Itzkowitz S; New York Crohn's and Colitis Organization. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 58-64 [PMID: 26247164 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.037]
- 38 Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel JF, Ananthakrishnan AN. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 151: 97-109.e4 [PMID: 27039969 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.037]
- 39 Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or Tumor Necrosis Factor Antagonist Use and Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Prior Malignancy: A Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 88-95 [PMID: 33065312 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.007]
- 40 Poullenot F, Amiot A, Nachury M, Viennot S, Altwegg R, Bouhnik Y, Abitbol V, Nancey S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Biron A, Fumery M, Picon L, Vidon M, Reenaers C, Serrero M, Savoye G, Beaugerie L, Rivière P, Laharie D. Comparative Risk of Incident Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease with Prior Non-digestive Malignancy According to Immunomodulator: a Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1523-1530 [PMID: 35512337 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac061]
- 41 Holmer AK, Luo J, Russ KB, Park S, Yang JY, Ertem F, Dueker J, Nguyen V, Hong S, Zenger C, Axelrad JE, Sofia A, Petrov JC, Al-Bawardy B, Fudman DI, Llano E, Dailey J, Jangi S, Khakoo N, Damas OM, Barnes EL, Scott FI, Ungaro RC, Singh S; Rising Educators Academics and Clinicians Helping-IBD (REACH-IBD). Comparative Safety of Biologic Agents in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Active or Recent Malignancy: A Multi-Center Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1598-1606.e5 [PMID: 36642291 DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.002]
- 42 Seishima R, Okabayashi K, Ikeuchi H, Uchino M, Futami K, Noguchi T, Ohge H, Iseki Y, Watanabe K, Itabashi M, Okamoto K, Toiyama Y, Ogino T, Nakamura M, Yamada K, Wakai T, Sato Y, Kimura H, Takahashi K, Hida K, Kinugasa Y, Ishida F, Okuda J, Daito K, Koyama F, Ueno H, Yamamoto T, Yamamoto S, Hanai T, Maemoto A, Arakaki J, Komori K, Akagi Y, Shida D, Yamaguchi S, Matsuda K, Maeda K, Noake T, Nezu R, Sasaki S, Hasegawa J, Sunami E, Kanemitsu Y, Katsumata K, Uehara K, Kiyomatsu T, Suto T, Kazama S, Yamada T, Goi T, Ishihara S, Ajioka Y, Sugihara K. Effect of Biologics on the Risk of Advanced-Stage Inflammatory Bowel Disease-Associated Intestinal Cancer: A Nationwide Study. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 1248-1255 [PMID: 36622356 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002149]
- 43 Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, Axelrad JE, Balendran K, Burisch J, de Ridder L, Derikx L, Ellul P, Greuter T, Iacucci M, Di Jiang C, Kapizioni C, Karmiris K, Kirchgessner J, Laharie D, Lobatón T, Molnár T, Noor NM, Rao R, Saibeni S, Scharl M, Vavricka SR, Raine T. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 827-854 [PMID: 36528797 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac187]

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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

基于Nrf2/HO-1信号通路探究胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡临床研究

苗燕燕, 孙康

苗燕燕, 孙康, 舟山市中医医院急诊科 浙江省舟山市 316000

苗燕燕, 本科, 主治医师, 研究方向为急诊。

作者贡献分布: 苗燕燕负责课题文章立题和撰写; 孙康负责搜集整理资料。

通讯作者: 苗燕燕, 主治医师, 316000, 舟山市新桥路136号, 舟山市中医医院急诊科. miaoyanyan2023@163.com

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-07

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Weifuchun capsules exhibit therapeutic effects in adjuvant treatment of severe pneumonia complicated with gastric stress ulcer by up-regulating the nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway

Yan-Yan Miao, Kang Sun

Yan-Yan Miao, Kang Sun, Department of Emergency Medicine, Zhoushan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Yan Miao, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Zhoushan Traditional Chinese Medicine Hospital, No. 136 Xinqiao Road, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China. miaoyanyan2023@163.com

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-07

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

Abstract

BACKGROUND

The pathogenesis of severe pneumonia combined with stress

ulcers has not been fully elucidated, and it has an overall poor prognosis due to the lack of specific treatment options. Clarifying its pathogenesis and identifying appropriate therapeutic targets are expected to control the progression of the disease and facilitate its regression.

AIM

To explore the effect of Weifuchun capsules in the adjuvant treatment of severe pneumonia complicated with gastric stress ulcer based on the nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway.

METHODS

The clinical data of 108 patients with severe pneumonia complicated with gastric stress ulcer treated at the Zhoushan Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2021 to January 2023 were retrospectively analyzed. According to the treatment plan, they were divided into either a control group ($n = 54$) or a study group ($n = 54$). The control group and study group were treated with omeprazole alone and omeprazole + Weifuchun capsules for 1 week, respectively. The total effective rate, clinical symptom remission time, adverse reactions, and recurrence rate were compared between the two groups. Somatostatin (SS), vasoactive intestinal peptide (VIP), gastrin (GAS), mRNA and protein expression of Nrf2/HO-1 signaling pathway-related molecules, and oxidative stress markers [malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and glutathione peroxidase (8-OHdG)] before and after treatment were also compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher and the remission time of clinical symptoms was significantly shorter in the study group than in the control group ($P < 0.05$). After 1 week of treatment, VIP, GAS, and SS contents and their differences between before and after treatment in the study group were significantly higher than those of the

control group ($P < 0.05$); the levels of Nrf2 and HO-1 mRNA and protein expression, and NO in the study group were significantly higher than those of the control group; and the contents of MDA and 8-OHdGp were significantly lower but their differences between before and after treatment were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the rates of adverse reactions and recurrence between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Weifuchun capsules have a definite effect in the adjuvant treatment of severe pneumonia complicated with gastric stress ulcer with high safety, and such treatment is conducive to regulating gastrointestinal hormones, alleviating oxidative stress reaction, and shortening symptom remission time, which may be related to the up-regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway.

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

Key Words: Severe pneumonia; Gastric stress ulcer; Weifuchun capsules; Omeprazole; Nrf2/HO-1 signaling pathway

Citation: Miao YY, Sun K. Weifuchun capsules exhibit therapeutic effects in adjuvant treatment of severe pneumonia complicated with gastric stress ulcer by up-regulating the nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 228-235
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/228.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.228>

摘要

背景

重症肺炎合并应激性溃疡发病机制并未完全阐述, 尚无特效治疗方案, 预后普遍较差, 明确其发病机制, 确定治疗靶点有望控制病情进展, 促使疾病转归。

目的

探讨基于核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1(nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)信号通路探究胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡效果。

方法

收集2021-01/2023-01舟山市中医医院108例重症肺炎合并应激性胃溃疡患者临床资料进行回顾性分析, 根据治疗方案分为对照组($n = 54$)和研究组($n = 54$), 分别采取奥美拉唑、奥美拉唑+胃复春胶囊, 连续治疗1 wk. 统计2组治疗总有效率、临床症状缓解时间、不良反应、复发率及治疗前后生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胃泌素(gastrin, GAS)、Nrf2/HO-1信

号通路相关mRNA、蛋白表达、氧化应激指标[丙二醛(malondialdehyde, MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-Hydroxy-2'-deoxyguanine, 8-OHdG)]。

结果

研究组治疗总有效率较对照组高, 临床症状缓解时间较对照组短($P < 0.05$); 治疗1 wk后研究组VIP、GAS、SS含量及其差值均高于对照组($P < 0.05$); 治疗1 wk后研究组Nrf2、HO-1 mRNA、蛋白及NO含量均高于对照组, MDA、8-OHdG含量低于对照组, 差值均高于对照组($P < 0.05$); 2组不良反应及复发率比较差异无统计学意义。

结论

胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡效果确切, 有利于增加胃肠激素含量, 缩短症状缓解时间, 且安全性高, 可能机制与上调Nrf2/HO-1信号通路有关。

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

关键词: 重症肺炎; 应激性胃溃疡; 胃复春胶囊; 奥美拉唑; Nrf2/HO-1信号通路

核心提要: 本研究针对胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡展开研究, 发现其在提升疗效、缓解症状、调控核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1信号通路等方面均具有优越性, 值得临床推广及应用。

文献来源: 苗燕燕, 孙康. 基于Nrf2/HO-1信号通路探究胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡临床研究. *世界华人消化杂志* 2024; 32(3): 228-235

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/228.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.228>

0 引言

重症肺炎病情复杂、进展迅速, 若未采取有效治疗, 极易引起感染、脓毒症, 产生剧烈炎症应激反应, 激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 分泌过量胃酸、胃蛋白酶, 最终导致应激性胃溃疡^[1,2]。目前关于应激性胃溃疡确切发病机制未知, 普遍认为与炎症损伤、氧化失衡密切相关, 核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1(nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)信号通路在细胞抗氧化损伤、炎症损伤期间扮演重要角色, 在大鼠应激性溃疡中得到证实, 有望成为本病治疗新靶点^[3]。奥美拉唑可抑制胃酸生成, 发挥胃黏膜保护作用, 但单纯应用效果有限, 难以满足临床预期效果^[4]。近

年中药制剂、经方、验方等辅助治疗胃溃疡取得较好效果,胃复春胶囊是由枳壳、香茶菜、红参组成的中成药,具有活血解毒、益气健脾功效,适用于胃肠疾病治疗^[5,6]。本研究采用胃复春胶囊及奥美拉唑联合治疗重症肺炎合并应激性溃疡,分析其对Nrf2/HO-1信号通路的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2021-01/2023-01舟山市中医医院108例重症肺炎合并应激性胃溃疡患者临床资料进行回顾性分析,根据治疗方案分为对照组($n=54$)和研究组($n=54$)。2组基线资料具有可比性($P>0.05$,表1)。本研究经伦理委员会审核批准。

纳入标准:符合重症肺炎诊断标准^[7],CT可见肺实质改变,双肺受累,肺内可见斑片状、结节状影,病灶内见小空洞影,支气管狭窄,边缘模糊等;符合应激性溃疡诊断标准^[8]:以往无消化道溃疡病史,重症肺炎发病后10 d内可见消化道症状,呕吐物和粪隐血试验阳性,结合胃镜证实;年龄 ≥ 18 岁,不限性别;临床资料完整。

排除标准:肝肾障碍;本研究药物不耐受;其他肺部疾病(肺癌、肺结核、肺瘤);疫情管控人员;胃肠手术史;其他胃肠疾病(十二指肠溃疡、胃息肉、胃结石);妊娠期或哺乳期女性。

1.2 方法 2组入院后均接受机械通气、祛痰解痉、抗感染、平喘治疗,同时静脉滴注100 mg氢化可的松注射液(石家庄神威药业有限公司,国药准字H13021504)+500 mL生理盐水,2次/d。对照组采取奥美拉唑(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20030412),静脉滴注40 mg奥美拉唑+生理盐水,2次/d;研究组采取奥美拉唑+胃复春胶囊(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字Z20090697,规格:每粒装0.35 g),奥美拉唑用法用量同对照组,拆开胃复春胶囊,将粉末混合于20 mL温开水,溶化后鼻饲,4粒/次,3次/d。2组连续治疗1 wk。

1.3 观察指标 (1)2组疗效评价^[9]含痊愈(临床症状基本消失,胃液及大便隐血试验转阴)、显效[临床症状明显改善,胃液及大便隐血试验(+)]、无效(未至上述标准)3个等级,将显效率及痊愈率纳入总有效率;(2)治疗前、治疗1 wk后,取2组空腹静脉血4 mL,离心15 min(3000 r/min, $r=8$ cm),取上清液,血清生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胃泌素(gastrin, GAS)以放射免疫法测定;丙二醛(malondialdehyde, MDA)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-Hydroxy-2'-deoxyguanine, 8-OHdG)以酶联免疫吸附法测定;一氧化氮(nitric oxide, NO)以硝酸还原酶法测定;Nrf2、HO-1 mRNA、蛋白分别以RT-PCR

法、蛋白印迹法测定,其中Nrf2 mRNA PCR扩增的引物序列为:正向5'-GAGACGGCCATGACTGAT-3',反向5'-GTGAGGGGATCGATGAGTAA-3';HO-1 mRNA扩增的引物序列为:正向5'-AAGAGGCTAAGACCGAATTC-3',反向5'-GCATAAATCCCACTGCCAC-3';(3)2组临床症状缓解时间;(4)2组不良反应,含头疼、恶心、呕吐;(5)2组复发率,治疗后3 mo采用门诊形式展开随访,以痊愈和显效患者中再次出现腹胀、腹痛、呕血/便血等临床症状,胃液及大便隐血试验阳性判定为复发。

统计学处理 应用SPSS 22.0处理数据,符合正态分布的计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

应当详细列出2组重症肺炎及胃出血的情况资料,如:肺部炎症CT或X线表现及肺功能的验血结果:应激性溃疡的表现,包括隐血几个+,是否通过胃镜检查进一步明确等。

2.1 2组治疗总有效率 与对照组比较,研究组治疗总有效率较高($P<0.05$),表2。

2.2 2组SS、VIP、GAS含量 治疗1 wk后研究组VIP、GAS、SS含量及其差值均高于对照组($P<0.05$),表3。

2.3 2组Nrf2/HO-1信号通路相关mRNA、蛋白表达 治疗1 wk后研究组Nrf2、HO-1 mRNA、蛋白及其差值均高于对照组($P<0.05$),表4、图1。

2.4 2组氧化应激指标 治疗1 wk后研究组血清MDA、8-OHdG含量低于对照组,NO含量高于对照组,差值均高于对照组($P<0.05$),表5。

2.5 2组临床症状缓解时间 与对照组比较,研究组腹痛、腹胀、呕血/便血、反酸缓解时间较短($P<0.05$),表6。

2.6 2组不良反应及复发率 研究组1例头疼,1例恶心,总发生率为3.70%(2/54),对照组2例头疼,1例恶心,1例呕吐,总发生率为7.41%(4/54),组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.176$, $P=0.647$)。治疗后3 mo随访,2组均无失访病例,研究组复发率0.00%(0/51)与对照组4.76%(2/42)比较差异无统计学意义($\chi^2=0.735$, $P=0.391$)。

3 讨论

应激性胃溃疡是重症肺炎并发症之一,多发生于重症肺炎后10 d内,资料显示,重症肺炎后机体处于应激状态,可激活交感神经兴奋性,引起胃黏膜血管痉挛、出血、糜烂等,最终形成胃溃疡,加剧原有疾病病情程度,增加病死风险^[10]。现代医学针对应激性胃溃疡的治疗以质子泵抑制剂为主,如奥美拉唑,其有效成分为亚磺酰胺,可

表 1 2组基线资料比较

项目	研究组(<i>n</i> = 54)	对照组(<i>n</i> = 54)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i>
性别(男/女), <i>n</i> (%)	30/24	33/21	0.343	0.558
年龄(岁)	40.42 ± 4.33	38.89 ± 5.53	1.601	0.112
体质量指数(kg/m ²)	21.50 ± 1.23	21.38 ± 1.34	0.485	0.629
重症肺炎后应激性溃疡时间(d)	3.34 ± 0.46	3.50 ± 0.41	1.908	0.060
合并疾病, <i>n</i> (%)				
高血压	12(22.22)	10(18.52)	0.228	0.633
糖尿病	6(11.11)	10(18.52)	1.174	0.278
高脂血症	11(20.37)	14(25.93)	0.468	0.494
吸烟史, <i>n</i> (%)	19(35.18)	23(42.59)	0.623	0.430
饮酒史, <i>n</i> (%)	16(29.63)	20(37.04)	0.667	0.414
应激性溃疡临床表现, <i>n</i> (%)				
上腹痛	50(92.60)	52(96.30)	0.176	0.674
反酸	35(64.81)	40(74.07)	0.698	0.403
呕血	10(18.52)	8(14.81)	0.267	0.606
黑便	15(27.78)	12(22.22)	0.444	0.505
隐血试验				
+	16(29.63)	18(33.33)	0.172	0.678
++	20(37.04)	22(40.74)	0.156	0.693
+++	18(33.33)	14(25.93)	0.711	0.400

表 2 2组治疗总有效率比较(*n*(%))

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	无效	总有效率
研究组	54	32(59.25)	19(35.19)	3(5.56)	51(94.44)
对照组	54	27(50.00)	15(27.78)	12(22.22)	42(77.78)
<i>χ²</i>					6.271
<i>P</i>					0.012

表 3 2组VIP、GAS、SS含量比较(mean ± SD)

组别	<i>n</i>	GAS(pg/mL)	VIP(ng/L)	SS(pg/mL)
研究组	54			
治疗前		95.92 ± 13.34	25.53 ± 3.87	13.55 ± 1.98
治疗1 wk后		72.24 ± 6.68 ^{ab}	19.33 ± 2.41 ^{ab}	40.42 ± 4.43 ^{ab}
差值		35.30 ± 3.38 ^c	8.92 ± 1.63 ^c	26.57 ± 3.05 ^c
对照组	54			
治疗前		97.04 ± 12.11	24.48 ± 4.46	12.74 ± 2.43
治疗1 wk后		60.62 ± 5.53 ^a	16.61 ± 2.20 ^a	29.95 ± 3.77 ^a
差值		24.80 ± 2.74	5.15 ± 1.02	17.21 ± 2.26
<i>t/P</i> (治疗前)		0.457/0.649	1.307/0.194	1.899/0.060
<i>t/P</i> (治疗1 wk后)		9.847/0.000	6.125/0.000	13.226/0.000
<i>t/P</i> (差值)		17.733/0.000	14.408/0.000	18.120/0.000

^a*P*<0.05, 与本组治疗前比较; ^b*P*<0.05, 与治疗1 wk后对照组比较; ^c*P*<0.05, 与对照组差值比较; 差值取绝对值. SS: 生长抑素; VIP: 血管活性肠肽; GAS: 胃泌素.

结合二硫键巯基、质子泵, 抑制腺嘌呤核苷三磷酸, 阻碍胃酸合成分泌, 控制腹痛、腹胀、呕血等临床症状, 但临床实践发现, 该药物对胃内部组织治愈效果有限, 停药后易于复发, 联合其他疗法共同治疗重症肺炎并发

表 4 2组Nrf2/HO-1信号通路相关mRNA、蛋白表达比较(mean ± SD)

组别	n	Nrf2		HO-1	
		mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
研究组	54				
治疗前		1.33 ± 0.42	1.35 ± 0.44	1.23 ± 0.35	1.25 ± 0.40
治疗1 wk后		4.77 ± 0.56 ^{ab}	4.71 ± 0.53 ^{ab}	4.92 ± 0.63 ^{ab}	4.86 ± 0.59 ^{ab}
差值		3.44 ± 0.51 ^c	3.36 ± 0.46 ^c	3.69 ± 0.43 ^c	3.61 ± 0.46 ^c
对照组	54				
治疗前		1.30 ± 0.45	1.39 ± 0.40	1.26 ± 0.33	1.23 ± 0.42
治疗1 wk后		2.89 ± 0.50 ^a	2.93 ± 0.48 ^a	2.94 ± 0.54 ^a	3.00 ± 0.57 ^a
差值		1.59 ± 0.32	1.54 ± 0.33	1.68 ± 0.36	1.77 ± 0.38
t/P(治疗前)		0.351/0.721	0.494/0.622	0.458/0.648	0.253/0.800
t/P(治疗1 wk后)		18.402/0.000	18.293/0.000	17.535/0.000	16.661/0.000
t/P(差值)		22.580/0.000	23.624/0.000	26.338/0.000	22.662/0.000

^aP<0.05, 与本组治疗前比较; ^bP<0.05, 与治疗1 wk后对照组比较; ^cP<0.05, 与对照组差值比较. Nrf2: 核因子E2相关因子2; HO-1: 血红素氧合酶-1.

表 5 2组氧化应激指标比较(mean ± SD)

组别	n	MDA(μmol/L)	8-OHdG(μg/L)	NO(μmol/L)
研究组	54			
治疗前		7.78 ± 1.12	10.12 ± 1.36	50.12 ± 4.33
治疗1 wk后		3.32 ± 0.66 ^{ab}	5.53 ± 0.83 ^{ab}	65.65 ± 5.18 ^{ab}
差值		4.46 ± 0.53 ^c	4.59 ± 0.51 ^c	15.53 ± 2.01 ^c
对照组	54			
治疗前		7.88 ± 1.03	9.95 ± 1.50	48.89 ± 5.79
治疗1 wk后		5.12 ± 0.78 ^a	7.01 ± 0.94 ^a	58.58 ± 5.32 ^a
差值		2.76 ± 0.44	2.94 ± 0.49	9.69 ± 1.40
t/P(治疗前)		0.483/0.630	0.617/0.540	1.250/0.214
t/P(治疗1 wk后)		12.946/0.000	8.673/0.000	6.996/0.000
t/P(差值)		18.135/0.000	17.144/0.000	17.520/0.000

^aP<0.05, 与本组治疗前比较; ^bP<0.05, 与治疗1 wk后对照组比较; ^cP<0.05, 与对照组差值比较. MDA: 丙二醛; 8-OHdG: 8-羟基脱氧鸟苷酸; NO: 一氧化氮.

表 6 2组临床症状缓解时间比较(mean ± SD, d)

组别	n	腹痛	腹胀	呕血/便血	反酸
研究组	54	1.56 ± 0.26	2.68 ± 0.35	2.02 ± 0.41	1.56 ± 0.30
对照组	54	2.28 ± 0.31	4.12 ± 0.55	3.98 ± 0.50	3.05 ± 0.48
t		13.077	16.232	22.275	19.344
P		0.000	0.000	0.000	0.000

应激性胃溃疡显得十分重要^[11,12].

胃复春胶囊属中药制剂, 方中红参是五加科人参, 善于益气摄血、补元气; 香茶菜具有活血化瘀、清热解毒功效; 枳壳具有行滞消胀、理气宽中功效, 《日华子本草》记载: “健脾开胃、调五脏, 下气, 止呕逆, 消痰. 治反胃、消食……”; 《本草纲目》指出: “治里急

后重”. 上述史书古籍均证实枳壳在胃肠道疾病治疗中可行性. 现代药理证实, 红参多糖可减轻胃黏膜局部炎症反应, 提高机体抵抗力; 枳壳具有止痛、改善胃肠功能效果; 香茶菜可纠正局部血液循环, 促进受损胃黏膜再生; 三者联用可降低胃蛋白酶活性, 减少胃酸及胃液生成, 修复胃黏膜, 促进疾病转归^[13]. 目前胃复春胶囊

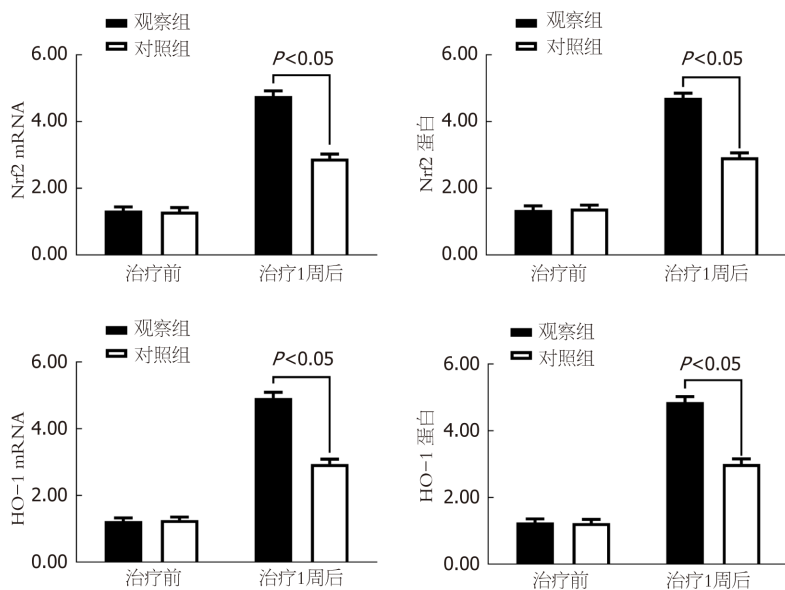


图 1 2组Nrf2/HO-1信号通路相关mRNA、蛋白表达比较. Nrf2: 核因子E2相关因子2; HO-1: 血红素氧合酶-1.

在胃癌、慢性浅表性胃炎中均有应用^[14,15], 但鲜见其在重症肺炎并发应激性胃溃疡中研究报道, 本研究发现胃复春胶囊辅助治疗效果显著, 可为重症肺炎并发应激性胃溃疡后续治疗方案的制定提供科学参考信息. GAS、VIP、SS是反映胃黏膜功能关键指标, GAS可干扰胃酸生成, 促使胃内平滑肌产生收缩反应, 提高胃动力, 一旦其值降低则说明胃肠功能紊乱; VIP具有促糖原分解、抑制胃液分泌等诸多作用, 证据显示, 高VIP可刺激氮氧化物合酶, 强化胃黏膜自身保护作用, 还可作用于胃壁D细胞, 介导D细胞释放生成激素, 延缓胃溃疡病情进展^[16]; SS属典型脑肠肽, 可有效抑制应激性胃溃疡所致自主神经功能紊乱, 保护胃黏膜^[17]. 统计分析发现, 治疗1 wk后研究组VIP、GAS、SS含量及其差值均高于对照组 ($P<0.05$), 从血清学方面进一步证实胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎并发应激性胃溃疡有效性. 同时2组并未出现严重不良反应, 经对症治疗后均得到缓解, 说明胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎并发应激性胃溃疡的安全性及可行性. 随访发现, 研究组并未出现复发, 对照组出现2例, 但组间比较并无差异, 可能原因与随访时间过短有关, 有待延长随访时间进行更为深入观察.

当前研究表明, 氧化应激反应贯穿应激性胃溃疡发病始终^[18]. 氧化应激条件下, 机体可生成过量活性氧, 引起Nrf2磷酸化、Keap1解离, 而磷酸化Nrf2可结合细胞核抗氧化元件, 刺激下游抗氧化基因HO-1生成, 介导抗氧化酶表达, 发挥抗细胞氧化损伤作用, 有效清除MDA、8-OHdG^[19,20]. 资料显示, HO-1可抑制线粒体氧化应激发挥抗凋亡作用, 还可催化血红素产生一氧化碳、胆红素/胆绿素, 改善胃微循环, 起到抗炎、抗氧化的目的^[21]. 本

研究数据显示, 研究组Nrf2、HO-1 mRNA、蛋白及NO高于对照组, MDA、8-OHdG含量低于对照组, 差值均高于对照组 ($P<0.05$), 胃复春胶囊中红参富含多种抗氧化剂, 可提高抗氧化酶活性, 抑制氧化应激反应; 枳壳中多酚类物质具有抗氧化作用; 香茶菜中维生素E、维生素C、黄酮类物质可帮助机体抵抗自由基侵害, 提高细胞抗氧化能力^[22,23]. 三者联合应用可产生协同抗氧化应激作用, 延缓应激性溃疡发生发展, 促进疾病转归. 值得注意的是, 本研究纳入研究对象均采用气管插管机械通气, 无法经口进食或服药, 故将胃复春胶囊拆开后粉末溶于20 mL温开水, 经鼻饲途径给药.

4 结论

综上, 胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡效果显著, 其机制可能与上调Nrf2/HO-1信号通路, 减轻氧化应激反应有关. 本研究属回顾性研究, 可能会引起部分研究结果偏差, 后续研究应与其他医疗机构合作, 扩大样本量, 提高样本代表性, 开展随机对照试验.

文章亮点

实验背景

重症肺炎合并应激性溃疡的治疗效果目前并不理想, 处理不当可危及患者生命, 需要特效治疗方案有的放矢, 因此明确该病的发病机理, 探讨新的治疗方案已经成为治愈该疾病的关键.

实验动机

奥美拉唑在治疗重症肺炎合并应激性溃疡方面单纯应

用效果有限, 而胃复春胶囊具有活血解毒、益气健脾功效, 适用于胃肠疾病治疗. 中西药结合治疗优势相互补充, 发挥更佳的治疗效果.

实验目标

核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1(nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)信号通路在抗氧化损伤、炎症损伤期间扮演重要角色, 本研究在观察胃复春胶囊辅助治疗重症肺炎合并应激性溃疡疗效的同时, 探讨Nrf2/HO-1信号通路在其中发挥的作用.

实验方法

通过中西药联合治疗的方法, 对比单一的奥美拉唑治疗, 观察重症肺炎合并应激性溃疡患者的疗效, 同时采用分析生物学的方法, 分析Nrf2/HO-1信号通路上相关因子的变化情况.

实验结果

与对照组比较, 研究组治疗总有效率较高. 治疗1 wk后, 研究组的血管活性肠肽、胃泌素、生长抑素、一氧化氮的含量, Nrf2、HO-1的表达均高于对照组, 血清丙二醛、8-羟基脱氧鸟苷酸含量低于对照组, 研究组腹痛、腹胀、呕血/便血、反酸缓解时间较短.

实验结论

胃复春胶囊能够通过调控Nrf2/HO-1信号通路中的关键因子, 辅助治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡患者, 其辅助疗效更加显著.

展望前景

本研究证实了胃复春胶囊在治疗重症肺炎合并应激性胃溃疡的作用和Nrf2/HO-1信号通路机理. 但是, 该病患者数量相对较少, 有待随着患者的增多, 进一步进行大样本的研究证实.

5 参考文献

- 赵玉清, 张立平, 方晓磊, 宋莹莹. 重症肺炎合并应激性溃疡出血的中医证候研究. 世界中医药 2020; 15: 2656-2659 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.17.029]
- 郝淑坤, 何静, 于子晨, 肖文霞, 杨久清. 柴苓麻黄汤内服结合保留灌肠对老年重症肺炎合并胃肠功能障碍的临床疗效及实验室指标的影响. 中国中西医结合消化杂志 2022; 30: 309-313 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2022.05.01]
- Sallam AM, Darwish SF, El-Dakroury WA, Radwan E. Olmesartan niosomes ameliorates the Indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Insights on MAPK and Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Pharm Res* 2021; 38: 1821-1838 [PMID: 34853982 DOI: 10.1007/s11095-021-03126-5]
- 张玉凤, 王爱珍, 周素芹, 王文. 不同疗程奥美拉唑预防脑损伤患者应激性溃疡的临床效果分析. 东南大学学报(医学版) 2022; 41:

- 830-833 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2022.06.013]
- 杨恒, 杨家越, 代耀, 赵艳玲, 马骁, 曾进浩. 基于Meta分析桥接网络药理学的胃复春治疗消化性溃疡疗效评价及潜在作用机制研究. 中草药 2021; 52: 6625-6636 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.020]
- 强薇, 贾如冰, 毕玮, 贾伟, 马超. 胃复春片联合兰索拉唑肠溶片对慢性萎缩性胃炎患者血清胃肠激素、炎症因子及免疫功能的影响. 现代生物医学进展 2021; 21: 4066-4069, 4162 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.21.013]
- 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识. 中国急救医学 2016; 36: 91-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.001]
- 中国消化科相关专家小组, 应激性溃疡防治专家组. 应激性溃疡防治专家建议(2018版). 中华医学杂志 2018; 98: 3392-3395 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.42.003]
- 洪云, 李细英, 程新炎. 不同质子泵抑制剂治疗脑创伤并发应激性溃疡胃出血的疗效及成本效益比较. 基层医学论坛 2023; 27: 35-37 [DOI: 10.19435/j.1672-1721.2023.11.012]
- 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]
- 李丽, 王朝辉, 治丁铭, 蒋海琳, 郑力文, 王富春. 基于TLR4/MyD88/I κ B信号通路探讨针刺合募配穴预防应激性胃溃疡的机制. 针刺研究 2021; 46: 173-179, 186 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.200963]
- 王昕, 张英房, 王宏艳. 奥美拉唑联合凝血酶鼻饲对脑出血合并应激性溃疡患者炎症因子及生活质量的影响. 河北医药 2021; 43: 2175-2177, 2181 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.14.023]
- 杜强, 蔡传运, 史海娟. 麦滋林-S配伍胃复春治疗对HP阴性慢性萎缩性胃炎患者EGF, EGFR的影响. 海南医学 2021; 32: 2644-2647 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.20.016]
- 祁大庆, 陈琳慧, 潘海春, 万林春. 胃复春胶囊通过NF- κ B信号通路诱导胃癌细胞凋亡并抑制胃癌细胞转移作用. 现代药物与临床 2022; 37: 1175-1181 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.002]
- 赵书红, 马永亮, 徐健, 陈思楨. 胃复春胶囊辅助西药治疗脾胃虚弱证慢性浅表性胃炎疗效观察及对血清胃泌素的影响. 新中医 2023; 55: 50-53 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.06.011]
- Jia T, Zhao N. Expression and function of vasoactive intestinal peptide receptors in human lower esophageal sphincter. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 3067-3077 [PMID: 33849096 DOI: 10.21037/apm-21-193]
- Kim DU, Moon JH, Lee YH, Paik SS, Kim Y, Kim YJ. Analysis of Somatostatin-Secreting Gastric Delta Cells according to Upper Abdominal Symptoms and Helicobacter pylori Infection in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020; 23: 243-250 [PMID: 32483545 DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.243]
- Razzaq S, Minhas AM, Qazi NG, Nadeem H, Khan AU, Ali F, Hassan SSU, Bungau S. Novel Isoxazole Derivative Attenuates Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury through Inhibition of H(+)/K(+)-ATPase Pump, Oxidative Stress and Inflammatory Pathways. *Molecules* 2022; 27 [PMID: 36014311 DOI: 10.3390/molecules27165065]
- Rahman Z, Dwivedi DK, Jena GB. Ethanol-induced gastric ulcer in rats and intervention of tert-butylhydroquinone: Involvement of Nrf2/HO-1 signalling pathway. *Hum Exp Toxicol* 2020; 39: 547-562 [PMID: 31876185 DOI: 10.1177/0960327119895559]
- El Badawy SA, Ogaly HA, Abd-El salam RM, Azouz AA. Benzyl isothiocyanates modulate inflammation, oxidative stress, and apoptosis via Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways on indomethacin-induced gastric injury in rats. *Food Funct* 2021; 12: 6001-6013 [PMID: 34037056 DOI: 10.1039/d1fo00645b]
- Rahimi K, Shirvani N, Sanaie P, Javadi A, Khademi M. The effects of alpha-pinene on the Nrf2/HO-1 signaling pathway in gastric damage in rats. *Mol Biol Rep* 2023; 50: 8615-8622 [PMID: 37648947 DOI: 10.1007/s11033-023-08765-y]
- 温玉, 胡琨建, 李欧, 蔡晓月, 赵英强. 红参水煎液对心衰大鼠心功能及氧化应激的影响. 中国中医急症 2022; 31: 584-587 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.04.006]

23 郑慧, 王思为, 蓝天, 楼丽君, 张峰. 基于网络药理学和分子对接探讨理气枳壳改善非酒精性脂肪性肝病作用机

制. 浙江中西医结合杂志 2022; 32: 116-121 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2022.02.005]

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》参考文献要求

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

舒芬太尼与芬太尼靶控输注对结直肠癌根治术患者麻醉苏醒质量、肺内氧合及氧化抗氧化系统影响的对比研究

陈青林, 葛伟炳, 吴刚, 陆叶兰

陈青林, 葛伟炳, 陆叶兰, 鄞州第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315000

Zhejiang Province, China. yehan79833@163.com

吴刚, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇六医院麻醉科 浙江省宁波市 315100

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-22

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

陈青林, 本科, 住院医师, 研究方向为临床麻醉.

作者贡献分布: 陈青林负责课题的设计, 研究的操作, 病例资料的搜集和数据分析; 葛伟炳和陆叶兰负责提供研究的设备和试剂; 吴刚参与部分研究的操作.

通讯作者: 葛伟炳, 住院医师, 本科, 315000, 浙江省宁波市鄞州区前河路1号, 鄞州第二医院麻醉科. yehan79833@163.com

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-22

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

Comparison of effects of sufentanil and fentanyl target-controlled infusion on quality of awakening from anesthesia, intrapulmonary oxygenation, and oxidative-antioxidant system in patients undergoing radical surgery for colorectal cancer

Qing-Lin Chen, Wei-Bing Ge, Gang Wu, Ye-Lan Lu

Qing-Lin Chen, Wei-Bing Ge, Ye-Lan Lu, Department of Anesthesiology, Yinzhou Second Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Gang Wu, The 906th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Bing Ge, Resident Physician, Undergraduate, Department of Anesthesiology, Yinzhou Second Hospital, No. 1 Qianhe Road, Yinzhou District, Ningbo 315000,

Abstract

BACKGROUND

Radical resection is the main treatment for colorectal cancer. The use of different anesthetic drugs during operation has a great relationship with the completion of the operation and the physical recovery of the patients after the operation.

AIM

To compare the effects of sufentanil and fentanyl target-controlled infusion on the quality of awakening from anesthesia, intrapulmonary oxygenation, and the oxidative-antioxidant system in patients undergoing radical surgery for colorectal cancer.

METHODS

Seventy-eight patients undergoing radical resection for colorectal cancer from July 2020 to July 2023 were randomly divided into either a sufentanil group or a fentanyl group, with 39 cases in each group. The sufentanil group was given combined anesthesia with sufentanil target-controlled infusion, and the fentanyl group was given combined anesthesia with fentanyl target-controlled infusion. The quality of anesthesia recovery and the incidence of adverse reactions were analyzed in the two groups. Heart rate (HR), arterial partial oxygen pressure (PaO₂), mean arterial pressure (MAP), blood oxygen saturation (SpO₂), and oxygenation index (OI) were compared between the two groups before anesthesia induction (T₀), immediately after tracheal intubation (T₁), 30 min after pneumoperitoneum (T₂), and 5 min after surgical extubation (T₃). Malondialdehyde

(MDA), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), nerve growth factor (NGF), and prostaglandin E2 (PGE2) were compared between the two groups at T0, 4 h (T4) after surgery, 24 h (T5) after surgery, and 48 h (T6) after surgery.

RESULTS

Repeated measures analysis showed that there were statistically significant differences in intra-subject and inter-subject effects of HR, PaO₂, MAP, SpO₂, and OI between the two groups ($P < 0.05$). Pairwise comparisons using the simple effect LSD test showed that at T1, T2, and T3, HR and MAP in the sufentanil group were lower than those of the fentanyl group, while PaO₂, SpO₂, and OI were higher than those of the fentanyl group ($P < 0.05$). Repeated measures analysis showed that there were statistical differences in MDA, GSH, PGE2, NGF, and SOD between the two groups, as well as their intra- and inter-subject effects ($P < 0.05$). Pairwise comparisons using the simple-effect LSD test showed that at T4, T5, and T6, MDA in the sufentanil group was higher than that of the fentanyl group, while GSH, PGE2, NGF, and SOD were lower than those of the fentanyl group ($P < 0.05$). The times to recovery, recovery of spontaneous respiration, and extubation in the sufentanil group was shorter than those of the fentanyl group, and the rate of adverse reactions was lower than that of the fentanyl group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with fentanyl, target-controlled infusion of sufentanil during radical resection of colorectal cancer can effectively reduce stress response and the release of serum pain mediators, and has less impact on the body's hemodynamics, pulmonary oxygenation, and the oxidative-antioxidant system, with high safety, thus contributing to improving the quality of anesthesia recovery.

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

Key Words: Colorectal cancer; Radical resection of colorectal cancer; Sufentanil; Fentanyl; Pulmonary oxygenation; Antioxidant system

Citation: Chen QL, Ge WB, Wu G, Lu YL. Comparison of effects of sufentanil and fentanyl target-controlled infusion on quality of awakening from anesthesia, intrapulmonary oxygenation, and oxidative-antioxidant system in patients undergoing radical surgery for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 236-242
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/236.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.236>

摘要

背景

结直肠癌根治术是治疗结直肠癌的主要治疗手段。术中不同麻醉药物的使用, 对手术的完成效果, 以及术

后患者的身体恢复状况均有较大的关系。

目的

对比研究舒芬太尼与芬太尼靶控输注对结直肠癌根治术患者麻醉苏醒质量、肺内氧合及氧化抗氧化系统影响。

方法

选取2020-07/2023-07期间鄞州第二医院78例行结直肠癌根治术患者, 随机分为两组, 各39例。舒芬太尼组予以舒芬太尼靶控输注复合麻醉, 芬太尼予以芬太尼靶控输注复合麻醉。统计两组麻醉苏醒质量、不良反应发生率, 比较两组麻醉诱导前(T0)、气管插管后即刻(T1)、气腹后30 min(T2)、手术拔管后5 min(T3)时刻心率(heart rate, HR)、动脉血氧分压(pressure of oxygen, PaO₂)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、血氧饱和度(oxygen saturation, SpO₂)及氧合指数(oxygenation index, OI)及T0、术后4 h(T4)、术后24 h(T5)、术后48 h(T6)时刻丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)。

结果

重复测量分析显示, 两组HR、PaO₂、MAP、SpO₂及OI主体内及主体间效应比较有统计学差异($P < 0.05$), 简单效应LSD-*t*成对比较显示, T1、T2及T3时刻, 舒芬太尼组HR、MAP均较芬太尼组低, PaO₂、SpO₂及OI均较芬太尼组高($P < 0.05$); 重复测量分析显示, 两组MDA、GSH、PGE2、NGF及SOD及主体内及主体间效应比较有统计学差异($P < 0.05$), 简单效应LSD-*t*成对比较显示, T4、T5及T6时刻, 舒芬太尼组MDA较芬太尼组高, GSH、PGE2、NGF、SOD均较芬太尼组低($P < 0.05$); 舒芬太尼组苏醒、自主呼吸恢复及拔管时间较芬太尼组短, 不良反应率较芬太尼组低($P < 0.05$)。

结论

相较于芬太尼, 在结直肠癌根治术中采用舒芬太尼靶控输注, 可有效减轻应激反应, 降低血清疼痛介质释放, 对机体血流动力学、肺内氧合及氧化抗氧化系统影响较小, 安全性高, 有助于提高麻醉苏醒质量。

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

关键词: 结直肠癌; 结直肠癌根治术; 舒芬太尼; 芬太尼; 肺内氧合; 氧化抗氧化系统

核心提要: 舒芬太尼靶控输注对于结直肠癌根治术的患者的麻醉效果更好, 辅助完成手术的质量更高。

文献来源: 陈青林, 葛伟炳, 吴刚, 陆叶兰. 舒芬太尼与芬太尼靶控输注对结直肠癌根治术患者麻醉苏醒质量、肺内氧合及氧化抗氧化系统影响的对比研究. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 236–242

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/236.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.236>

0 引言

结直肠癌为临床常见消化系统恶性肿瘤, 近年来, 其发病率明显增长, 仅次于胃癌, 位居胃肠癌恶性肿瘤第2位^[1-3]. 结直肠癌恶性程度较高, 具有极高致死率^[4,5]. 腹腔镜下根治术为结直肠癌治疗首选方案, 但其术中多采用单肺通气, 未通气侧肺血流不能输回左心, 导致静脉血掺杂, 引发低氧血症, 从而致使患者进入应激状态, 增加麻醉及手术风险^[6]. 研究表明^[7], 结直肠癌根治术中麻醉方式选择对患者临床转归影响较大, 安全可靠的麻醉方式保证手术操作顺利、提高治疗效果, 有利于患者术后恢复. 文献指出, 腹腔镜根治术中患者予以阿片类药物对应激反应具有明显抑制作用, 尤其是靶控输注较为常用, 具有剂量易控制、起效迅速及安全性高等优势^[8]. 既往关于靶控输注阿片类药物的研究多集中于瑞芬太尼与芬太尼、瑞芬太尼与舒芬太尼的对比, 然而关于舒芬太尼与芬太尼靶控输注在结直肠癌根治术患者中的应用对比, 目前鲜少见详细报道. 因此, 本研究通过观察麻醉苏醒质量、肺内氧合及氧化抗氧化系统, 对比分析舒芬太尼与芬太尼靶控输注在结直肠癌根治术患者中的应用效果, 旨在为临床应用提供数据支持.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经医学伦理委员会审核批准, 选取2020-07/2023-07期间鄞州第二医院78例行结直肠癌根治术患者, 纳入标准: (1)均经病理学检查确诊, 具备腹腔镜根治术指征; (2)首次诊断, 未接受其他抗肿瘤治疗; (3)患者或其家属知情同意. 排除标准: (1)严重呼吸系统疾病者; (2)凝血功能障碍或自身免疫性疾病者; (3)心脏、肝脏或肾脏疾病者; (4)酒精成瘾或严重认知功能障碍者; (5)近期患有严重感染、严重创伤或手术史者; (6)丧失手术时机或无法耐受手术者; (7)过敏体质或对阿片类药物存在使用禁忌症者.

根据麻醉方案分组, 各39例.

舒芬太尼组男29例, 女10例, 年龄37-75(54.41±6.25)岁, 体质指数(body mass index, BMI)18-26(21.87±1.55) kg/m²; 心率(heart rate, HR)(75.24±3.57)次/min; 平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)(92.20±3.75) mmHg; 癌症类型: 结肠癌32例, 直肠癌7例; Dukes分期: A期6例, B期33例; ASA分级: I级29例, II级10例; 芬太尼组男

27例, 女12例, 年龄36-78岁, 平均年龄(55.37±7.80)岁, BMI 18-25(21.19±1.02) kg/m²; HR(76.12±4.09)次/min; MAP(91.89±3.82) mmHg; 癌症类型: 结肠癌30例, 直肠癌9例; Dukes分期: A期7例, B期32例; ASA分级: I级30例, II级9例. 两组年龄、ASA分级、BMI、HR、癌症类型、MAP、性别及Dukes分期均衡可比($P>0.05$).

1.2 方法 两组均行腹腔镜结直肠癌根治术, 术前常规禁食水, 入室迅速建立静脉通路, 严密监测HR、MAP等生命体征, 10 mL/kg醋酸钠林格静脉输注, 随后采用0.4 μg/kg舒芬太尼、0.15 mg/kg顺阿曲库铵、0.04 mg/kg咪达唑仑及1.0 mg/kg丙泊酚静脉注射进行快速麻醉诱导. 诱导插管, 连接麻醉机成功后, 控制呼吸(呼吸比1:2、吸入氧浓度50%、呼吸频率12-16次/min、潮气量8-10 mL/kg、吸入氧流量2 L/min). 采用靶控输注设备, 设置舒芬太尼、芬太尼及丙泊酚靶控输注浓度, 术中给药浓度全程采用计算机控制, 麻醉医师可根据手术强度及患者反映调节效应室浓度, 当需要升高靶控浓度时, 计算机自动计算需补充量, 注入中央室输注; 若需降低靶控浓度则立即停止输注, 维持血浆浓度稳定.

舒芬太尼组: 采用舒芬太尼复合丙泊酚靶控输注维持麻醉, 丙泊酚4.0 μg/mL靶控输注, 血浆浓度维持3-4 mg/L, 舒芬太尼0.4 μg/L靶控输注, 血浆浓度维持在1-3 mg/L; 芬太尼组: 采用芬太尼复合丙泊酚靶控输注维持麻醉, 丙泊酚4.0 μg/mL靶控输注, 血浆浓度维持3-4 mg/L, 芬太尼2.0 μg/L靶控输注, 血浆浓度维持在4-10 ng/mL.

舒芬太尼/芬太尼于手术结束前30 min停止输注, 术后缝皮时丙泊酚停止输注, 拔管后送入苏醒室.

1.3 观察指标 观察比较两组麻醉诱导前(T0)、气管插管后即刻(T1)、气腹后30 min(T2)、手术拔管后5 min(T3)时刻HR、MAP、血氧饱和度(oxygen saturation, SpO₂)、动脉血氧分压(pressure of oxygen, PaO₂)及氧合指数(oxygenation index, OI).

观察比较两组T0、术后4 h(T4)、术后24 h(T5)、术后48 h(T6)时刻丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂). 收集空腹外周血, 分离血清待检, 采用北京康生生物科技提供酶联免疫吸附试剂盒测定MDA、GSH、SOD、NGF及PGE₂水平.

统计比较两组麻醉苏醒质量指标(自主呼吸恢复、苏醒及拔管时间)及不良反应发生率.

统计学处理 SPSS 19.0分析, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, 计量资料用(mean±SD)表示, 独立样本 t 检验或重复测量方差分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 血流动力学 重复测量分析显示, 两组HR、MAP主体内及主体间效应比较有统计学差异($P<0.05$), 简单效应LSD-*t*成对比较显示, T1、T2及T3时刻, 舒芬太尼组HR及MAP均较芬太尼组低($P<0.05$). 见表1.

2.2 氧合状态 重复测量分析显示, 两组SpO₂、PaO₂及OI主体内及主体间效应比较有统计学差异($P<0.05$), 简单效应LSD-*t*成对比较显示, T1、T2及T3时刻, 舒芬太尼组SpO₂、PaO₂及OI均较芬太尼组高($P<0.05$). 见表2.

2.3 氧化抗氧化系统 重复测量分析显示, 两组MDA、GSH及SOD及主体内及主体间效应比较有统计学差异($P<0.05$), 简单效应LSD-*t*成对比较显示, T4、T5及T6时刻, 舒芬太尼组MDA较芬太尼组高, GSH、SOD均较芬太尼组低($P<0.05$). 见表3.

2.4 血清疼痛介质 重复测量分析显示, 两组NGF、PGE2主体内及主体间效应比较有统计学差异($P<0.05$), 简单效应LSD-*t*成对比较显示, T1、T2及T3时刻, 舒芬太尼组NGF、PGE2均较芬太尼组低($P<0.05$). 见表4.

2.5 麻醉苏醒质量 舒芬太尼组自主呼吸恢复、苏醒及拔管时间均较芬太尼组短($P<0.05$). 见表5.

2.6 不良反应发生率 舒芬太尼组不良反应率(12.82% vs 38.46%)较芬太尼组低($P<0.05$). 见表6.

3 讨论

3.1 不同阿片类药物靶控输注对血流动力学的影响 腹腔镜结直肠癌根治术中CO₂气腹建立, 可增加腹腔压力, 造成膈肌上移, 进一步增高胸腔内压力, 患者应激反应严重, 大量儿茶酚胺物质释放, 导致全身小血管收缩, 最终表现为患者围手术期血流动力学波动较大^[9-11]. 本研究结果显示, 麻醉可影响腹腔镜结直肠癌根治术患者围手术期血流动力学, 但T1、T2及T3时刻, 舒芬太尼组HR及MAP均较芬太尼组低($P<0.05$), 提示舒芬太尼靶控输注维持患者血流动力学稳定性明显优于芬太尼. 阿片类药物对反射性交感神经兴奋具有明显抑制作用, 以此减轻机体应激反应. 药物试验表明, 相较于芬太尼, 舒芬太尼积蓄作用小, 血流动力学影响轻微, 可更好的维持机体心率及血压平稳^[12,13], 与本研究结果相符. 值得注意的是, 全身麻醉时单纯阿片类药物用量大, 不利于患者术后恢复, 而本研究采用靶控输注, 其又被称为靶浓度控制输注, 可根据患者实际需求调控阿片类药物用量, 有助于掌控最佳麻醉深度, 同时还可减轻因血药浓度波动造成的呼吸、循环障碍, 从而有效维持围手术期血流动力学稳定^[14].

3.2 不同阿片类药物靶控输注对肺内氧合的影响 全身麻醉下机械通气气道压增加明显, 特别是在腹腔镜手

术情况下, 气道压升高, 可明显减少肺泡量, 不利于气体交换, 静脉血掺杂风险增加, 影响肺内氧合^[15,16]. 肺内氧合下降可引发再灌注损伤、代谢性酸中毒等不良效应, 进而影响患者麻醉管理及生命体征. 肺内氧合监测指标SpO₂、PaO₂及OI偏低, 说明肺内通气/血流失衡, 可降低机体供氧, 导致组织器官得不到氧供, 影响手术及麻醉安全^[17,18]. 研究指出, 低氧环境还可促进肿瘤转移、增殖及侵袭等恶性生物学行为进展^[19,20]. 本研究中T1、T2及T3时刻, 舒芬太尼组SpO₂、PaO₂及OI均较芬太尼组高($P<0.05$), 提示相较于芬太尼靶控输注, 舒芬太尼靶控输注对结直肠癌根治术患者围手术期肺内氧合影响较小. 原因可能在于腹腔镜根治术后, 芬太尼应用过程中存在不同程度心血管功能抑制, 且术后呼吸抑制短时间内无法解除, 导致呼吸机应用时间延长, 增加了肺部并发症发生风险, 对肺内氧合影响较大, 而舒芬太尼作为新兴强效镇痛药物, 镇痛效价及持续时间均明显优于芬太尼, 等效剂量下其呼吸抑制效应相对较弱, 有利于氧合功能恢复.

3.3 不同阿片类药物靶控输注对氧化抗氧化系统、疼痛介质的影响 氧化应激为手术损伤评价重要指标之一, 腹腔镜根治术可对机体造成极大刺激, 促使活性氧大量释放, 最终造成机体氧化抗氧化失衡, 出现氧化应激反应^[21]. 相关研究指出, 腹腔镜根治术后氧化应激反应与疼痛程度相互影响, 即氧化应激越严重, 疼痛越明显, 而疼痛感加重同样可增加氧化应激反应程度^[22]. NGF通常在机体手术或遭受疼痛刺激时呈高表达状态, 进而增加细胞膜通透性, 促使炎症级联反应放大, 与痛觉信号传导密切相关; PGE2属于典型疼痛刺激因子, 其水平下降可减轻患者主观疼痛, 还可增高人体疼痛阈值^[23]. 临床认为可通过抑制NGF、PGE2表达缓解机体病理性神经疼痛. 本研究中T4、T5及T6时刻, 舒芬太尼组MDA较芬太尼组高, GSH、SOD、NGF、PGE2均较芬太尼组低, 提示舒芬太尼对结直肠癌根治术患者术后氧化应激反应影响较小, 患者术后疼痛相对较轻. 分析原因, 可能是由于结直肠癌根治术手术创伤较大, 机体应激反应强烈, 氧化抗氧化失衡, 术后疼痛较为严重, 而舒芬太尼镇痛效价较高, 加之靶控输注可将舒芬太尼迅速调至最佳浓度, 有效减轻机体应激反应, 减轻疼痛程度, 可减轻对机体氧化抗氧化失衡的影响.

3.4 不同阿片类药物靶控输注对麻醉苏醒质量及不良反应的影响 本研究结果还显示舒芬太尼组苏醒、自主呼吸恢复及拔管时间均较芬太尼组短, 提示相较于芬太尼, 舒芬太尼自身半衰期较短, 消除较快, 术后患者可快速恢复呼吸、意识, 有助于术后尽早拔管. 此外, 舒芬太尼组不良反应发生率低于芬太尼组, 提示舒芬太尼应用于结直肠癌根治术中, 安全性较高, 原因在于作为典型

表 1 两组血流动力学比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	T0	T1	T2	T3	F _{时间}	F _{组间}	F _{交互}
HR(次/min)	舒芬太尼组	39	75.17 ± 3.68	84.17 ± 3.82	83.65 ± 3.13	81.07 ± 3.28	12.834	56.415	20.337
	芬太尼组	39	76.04 ± 4.01	89.07 ± 3.26	86.77 ± 3.45	83.74 ± 3.64			
	t值		0.998	6.093	4.183	3.403			
	P值		0.321	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MAP(mmHg)	舒芬太尼组	39	92.12 ± 3.84	106.54 ± 4.29	101.42 ± 4.12	101.43 ± 3.24	14.112	62.314	25.863
	芬太尼组	39	91.79 ± 4.12	117.83 ± 5.45	107.38 ± 3.87	104.27 ± 4.13			
	t值		0.366	10.165	6.585	3.379			
	P值		0.715	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

HR: 心率; MAP: 平均动脉压.

表 2 两组氧合状态指标比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	T0	T1	T2	T3	F _{时间}	F _{组间}	F _{交互}
SpO2(%)	舒芬太尼组	39	97.34 ± 0.56	92.37 ± 0.42	94.82 ± 0.65	96.62 ± 0.87	10.994	54.123	18.415
	芬太尼组	39	97.40 ± 0.64	91.84 ± 0.50	93.14 ± 0.54	95.25 ± 0.56			
	t值		0.441	5.069	12.415	8.269			
	P值		0.661	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PaO2(mmHg)	舒芬太尼组	39	92.83 ± 6.25	85.06 ± 3.96	88.25 ± 4.26	91.47 ± 5.88	12.102	48.374	20.114
	芬太尼组	39	92.47 ± 5.84	82.37 ± 4.11	86.01 ± 3.78	87.41 ± 6.03			
	t值		0.263	2.943	2.456	3.010			
	P值		0.793	0.004	0.016	0.004	<0.001	<0.001	<0.001
OI(mmHg)	舒芬太尼组	39	493.25 ± 40.87	454.27 ± 30.21	470.23 ± 32.41	495.26 ± 40.17	15.679	62.837	20.415
	芬太尼组	39	492.44 ± 45.72	430.84 ± 25.36	452.88 ± 28.99	475.36 ± 34.29			
	t值		0.082	3.710	2.493	2.353			
	P值		0.934	<0.001	0.015	0.021	<0.001	<0.001	<0.001

SpO2: 血氧饱和度; PaO2: 动脉氧分压; OI: 氧合指数.

表 3 两组氧化抗氧化系统指标比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	T0	T4	T5	T6	F _{时间}	F _{组间}	F _{交互}
MDA(nmol/L)	舒芬太尼组	39	7.12 ± 1.18	5.32 ± 0.85	5.87 ± 0.92	6.56 ± 1.12	10.841	35.964	15.669
	芬太尼组	39	7.33 ± 1.20	4.43 ± 0.72	5.14 ± 0.80	5.92 ± 0.94			
	t值		0.779	4.989	3.739	2.733			
	P值		0.438	<0.001	<0.001	0.008	<0.001	<0.001	<0.001
GSH(mg/L)	舒芬太尼组	39	215.14 ± 12.87	240.22 ± 20.13	230.41 ± 16.94	221.46 ± 14.33	12.415	42.639	21.337
	芬太尼组	39	216.94 ± 13.12	255.96 ± 22.94	242.83 ± 18.41	230.89 ± 16.28			
	t值		0.612	3.221	3.100	2.715			
	P值		0.543	0.002	0.003	0.008	<0.001	<0.001	<0.001
SOD(IU/mL)	舒芬太尼组	39	72.84 ± 5.56	81.22 ± 5.17	77.14 ± 4.83	74.92 ± 3.59	14.023	48.516	25.336
	芬太尼组	39	73.12 ± 5.41	84.37 ± 5.26	80.41 ± 5.04	78.25 ± 4.44			
	t值		0.225	2.667	2.925	3.642			
	P值		0.822	0.009	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

MDA: 丙二醛; GSH: 谷胱甘肽; SOD: 超氧化物歧化酶.

阿片类药物, 芬太尼血流动力学不够稳定, 极大程度增加了患者痛觉过敏及不良反应发生风险; 而舒芬太尼反

表 4 两组血清疼痛介质比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	T0	T4	T5	T6	F _{时间}	F _{组间}	F _{交互}
NGF	舒芬太尼组	39	32.44 ± 4.12	56.83 ± 7.25	43.31 ± 6.22	36.47 ± 4.23	10.362	35.276	14.338
	芬太尼组	39	32.41 ± 5.06	61.27 ± 8.47	52.88 ± 7.13	45.38 ± 5.98			
	t值		0.029	2.487	6.316	7.596			
	P值		0.977	0.015	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PGE2	舒芬太尼组	39	134.78 ± 12.83	227.83 ± 21.88	198.41 ± 18.32	150.42 ± 14.39	11.027	44.362	21.337
	芬太尼组	39	135.62 ± 13.14	250.14 ± 24.36	225.41 ± 20.15	187.44 ± 16.33			
	t值		0.286	4.255	6.192	10.622			
	P值		0.776	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

NGF: 神经生长因子; PGE2: 前列腺素E2.

表 5 两组麻醉苏醒质量比较(mean ± SD, min)

组别	例数	自主呼吸恢复时间	苏醒时间	拔管时间
舒芬太尼组	39	6.10 ± 1.02	8.94 ± 4.13	13.37 ± 3.12
芬太尼组	39	7.24 ± 1.78	15.26 ± 5.14	22.35 ± 4.13
t值		3.470	5.986	10.835
P值		0.001	<0.001	<0.001

表 6 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	恶心呕吐	寒颤	高血压	呛咳	心动过速	总发生率
舒芬太尼组	39	3(7.69)	1(2.56)	0(0.00)	1(2.56)	0(0.00)	5(12.82)
芬太尼组	39	7(17.95)	2(5.13)	2(5.13)	3(7.69)	1(2.56)	15(38.46)
χ ² 值							6.724
P值							0.010

复使用也不会对患者心血管系统造成较大影响^[24,25].

4 结论

相较于芬太尼, 在结直肠癌根治术中采用舒芬太尼靶控输注, 可有效减轻应激反应, 降低血清疼痛介质释放, 对机体血流动力学、肺内氧合及氧化抗氧化系统影响较小, 安全性高, 有助于提高麻醉苏醒质量. 但本研究受限于科研经费及人力资源不足, 属于单中心小样本研究, 选例可能存在偏倚, 且缺乏舒芬太尼和芬太尼不同浓度梯度的研究, 仍需进一步研究探讨.

文章亮点

实验背景

目前, 结直肠癌患者主要依靠结直肠癌根治术进行治疗. 但是, 可应用于手术的麻醉药物种类较多, 结直肠癌患者针对不同麻药的术中感受以及术后的恢复均有不同的影响.

实验动机

靶控输注阿片类药物在直肠癌根治术中的麻醉效果效果较好, 也比较常用, 其中又以舒芬太尼与芬太尼比较常见. 但是缺乏两种药物在结直肠癌根治术患者中的应用对比研究.

实验目标

虽然舒芬太尼与芬太尼都是直肠癌根治术中的常见药物, 但是探寻二者在该手术中的疗效差别对于临床手术仍有一定的借鉴意义.

实验方法

本研究严格按照医学研究随机分组的方法, 通过观察麻醉前后4个不同时刻两组的相关指征, 比较两种麻醉药物在治疗直肠癌根治术中的差异.

实验结果

T1、T2及T3时刻, 与芬太尼组相比, 舒芬太尼组的心

率、平均动脉压、神经生长因子、前列腺素E2均较低, SpO₂、PaO₂及OI均较高. T4、T5及T6时刻, 舒芬太尼组丙二醛较芬太尼组高, 谷胱甘肽、超氧化物歧化酶均较芬太尼组低.

实验结论

舒芬太尼在结直肠癌根治术中, 通过靶控输注, 对患者的麻醉效率更高, 对身体相关指征的影响较小, 安全性也相对更高.

展望前景

本研究比较了芬太尼与舒芬太尼在结直肠癌根治术中的疗效差异, 为临床麻醉提供了一定的借鉴意义. 但是本研究属于单中心小样本研究, 选例可能存在偏倚, 且缺乏舒芬太尼和芬太尼不同浓度梯度的研究, 仍需进一步研究探讨.

5 参考文献

- Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 262-274 [PMID: 35090605 DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00426-X]
- Baidoun F, Elshiwly K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets* 2021; 22: 998-1009 [PMID: 33208072 DOI: 10.2174/1389450121999201117115717]
- Eng C, Jácome AA, Agarwal R, Hayat MH, Byndloss MX, Holowatyj AN, Bailey C, Lieu CH. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *Lancet Oncol* 2022; 23: e116-e128 [PMID: 35090673 DOI: 10.1016/S1470-2045]
- Zhou E, Rifkin S. Colorectal Cancer and Diet: Risk Versus Prevention, Is Diet an Intervention? *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50: 101-111 [PMID: 33518157 DOI: 10.1016/j.gtc.2020.10.012]
- Drogan C, Kupfer SS. Colorectal Cancer Screening Recommendations and Outcomes in Lynch Syndrome. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2022; 32: 59-74 [PMID: 34798987 DOI: 10.1016/j.giec.2021.08.001]
- 吴晓华, 牛志新, 何峰, 张冬丽. 不同麻醉方式对老年腹腔镜结直肠癌根治术患者肺内分流及氧合功能影响研究. *临床消化病杂志* 2023; 35: 227-231 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.03.014]
- 王芳, 杨竹君. 硬膜外阻滞复合全身麻醉对腹腔镜结直肠癌根治术患者氧合功能及应激反应的影响. *宁夏医科大学学报* 2021; 43: 682-687 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2021.07.004]
- 周亚甫. 不同阿片类药物靶控输注对宫颈癌根治术患者麻醉苏醒质量、Th17/Treg的影响. *哈尔滨医药* 2023; 43: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-8131.2023.02.024]
- Lee JE, Park HJ, Chung YJ, Ahn HJ, Sim WS, Lee JY. Analgesic effect of dexmedetomidine in colorectal cancer patients undergoing laparoscopic surgery. *Saudi Med J* 2022; 43: 1096-1102 [PMID: 36261202 DOI: 10.15537/smj.2022.43.10.20220526]
- 张恒春. 右美托咪定对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后血流动力学及镇痛效应的影响. *中国老年学杂志* 2021; 41: 4711-4714 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.21.035]
- 李玲霞, 高东梅, 胡彬, 贺芬, 任斐, 王敏, 李元军. 不同持续时长过度通气对老年结直肠癌全身麻醉腹腔镜手术患者术后血流动力学指标及呼吸功能的影响. *临床和实验医学杂志* 2021; 20: 2218-2222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.20.026]
- Shelton KL, Nicholson KL. Reinforcing effects of fentanyl and sufentanil aerosol puffs in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239: 2491-2502 [PMID: 35426491 DOI: 10.1007/s00213-022-06129-1]
- Fonseca NM, Guimarães GMN, Pontes JPJ, Azi LMTA, de Ávila Oliveira R. Safety and effectiveness of adding fentanyl or sufentanil to spinal anesthesia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Anesthesiol* 2023; 73: 198-216 [PMID: 34954261 DOI: 10.1016/j.bjane.2021.10.010]
- 王丹, 杨玲. 舒芬太尼复合靶控输注瑞芬太尼抑制冠心病病人气管插管应激反应的临床研究. *中西医结合心脑血管病杂志* 2021; 19: 1688-1691 [DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.10.021]
- Li H, Zheng ZN, Zhang NR, Guo J, Wang K, Wang W, Li LG, Jin J, Tang J, Liao YJ, Jin SQ. Intra-operative open-lung ventilatory strategy reduces postoperative complications after laparoscopic colorectal cancer resection: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2021; 38: 1042-1051 [PMID: 34366425 DOI: 10.1097/EJA.0000000000001580]
- 姜晓, 陈普蒙. 全麻复合硬膜外麻醉对腹腔镜下结直肠癌根治术患者机体氧合状态的影响. *河北医药* 2023; 45: 245-248 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.02.021]
- 张文文, 李亚鹏, 齐敦益. 右美托咪定对腹腔镜下结直肠癌根治术患者呼吸功能的影响. *徐州医科大学学报* 2021; 41: 920-923 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2021.12.011]
- 耿媛, 杨宇焦, 万勇, 左友波, 刘怡. 肺超声在老年患者腹腔镜结直肠癌手术中的应用. *西部医学* 2021; 33: 596-600 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.04.026]
- Bao MH, Wong CC. Hypoxia, Metabolic Reprogramming, and Drug Resistance in Liver Cancer. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34359884 DOI: 10.3390/cells10071715]
- Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34639040 DOI: 10.3390/ijms221910701]
- Kahraman E, Cevik B, Tolga Saracoglu K. The effects of pre-emptive intravenous ibuprofen on the thiol/disulfide homeostasis and C-reactive protein level as the markers of oxidative stress and inflammation during gynecologic laparoscopy: A randomised clinical trial. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14872 [PMID: 34525247 DOI: 10.1111/ijcp.14872]
- 刘建国, 蒋玉, 范小艳, 陈华盈, 贺瑶, 杨巍. 腹腔镜子宫肌层剔除术后氧化应激与疼痛的相关性研究. *中国医师杂志* 2018; 20: 1320-1323 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.09.011]
- 刘纪涛, 潘勇. 经皮椎间孔镜手术及开放椎板间开窗手术后的疼痛程度、炎症应激程度比较. *海南医学院学报* 2018; 24: 198-201 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20180102.005]
- Baehr C, Robinson C, Kassick A, Jahan R, Gradinati V, Averick SE, Runyon SP, Pravetoni M. Preclinical Efficacy and Selectivity of Vaccines Targeting Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, and Acetylfentanyl in Rats. *ACS Omega* 2022; 7: 16584-16592 [PMID: 35601290 DOI: 10.1021/acsomega.2c00820]
- Wu Q, Shang Y, Bai Y, Wu Y, Wang H, Shen T. Sufentanil preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-125a/DRAM2 axis. *Cell Cycle* 2021; 20: 383-391 [PMID: 33475463 DOI: 10.1080/15384101.2021.1875668]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 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

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

