

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 10 月 8 日 第 28 卷 第 19 期 (Volume 28 Number 19)



19/2020

ISSN 1009-3079



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



述评

- 933 非酒精性脂肪性肝病研究现状与进展

池肇春

- 951 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展

谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂

临床研究

- 959 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探

孙萍胡, 丁小云

- 964 宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析

曹娟, 王冠华, 伍静, 赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君

- 972 同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响

沈红利, 高雅萍, 王跃萍, 王敏

文献综述

- 979 肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用

王亚梅, 贾漪涛, 李中信

- 986 去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状

徐榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波

临床实践

- 992 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系

方顺金, 刘超平

消 息

- 950 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
963 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
978 《世界华人消化杂志》正文要求
991 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孙诚谊, 医学博士, 二级教授, 主任医师, 博士生导师、博士后指导教师, 就职于贵州医科大学附属医院。贵州省肝胆胰脾疾病研究所所长, 贵州医科大学附属医院肝胆外科学术带头人, 贵州省核心专家、贵州省高层次创新型人才“十层次”。发表核心期刊论文250篇, SCI发表31篇, 出版学术专著20部, 获省部级奖7项, 在研国家自然科学基金3项, 省部级以上科研项目20余项, 国家级专利4项。

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 19 October 8, 2020

EDITORIAL

- 933 Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease

Chi ZC

- 951 Role of circular RNAs in digestive system tumors

Tan XY, Zhao ZL, Lin F, Luo M

CLINICAL RESEARCH

- 959 Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study

Sun PH, Ding XY

- 964 Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia

Cao J, Wang GH, Wu J, Zhao D, Wang WF, Zhang XX, Ruan JG, Yang WJ

- 972 Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis

Shen HL, Gao YP, Wang YP, Wang M

REVIEW

- 979 Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases

Wang YM, Jia YT, Li ZX

- 986 Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system

Xu R, Kang HF, Liu HB, Qian JB

CLINICAL PRACTICE

- 992 Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis

Fang SJ, Liu CP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 19 October 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cheng-Yi Sun, MD, PhD, Second-Grade Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor and Master Supervisor, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. No. 28 Guiyi Street, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

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 October 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

非酒精性脂肪性胰病研究现状与进展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成。

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

收稿日期: 2020-06-08

修回日期: 2020-07-02

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-10-08

Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease

Zhao-Chun Chi

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

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

Received: 2020-06-08

Revised: 2020-07-02

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-10-08

Abstract

Nonalcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) is a disease characterized by an increase in pancreatic fat accumulation. It is a component of the metabolic syndrome and often coexists with nonalcoholic fatty liver disease. Once the diagnosis is established, it is closely related to acute and chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, pancreatic fibrosis, and pancreatic cancer. In recent years, it has been confirmed that NAFPD is closely

related to cardiovascular disease, liver fibrosis, and liver cancer. The prevalence of NAFPD ranges between 11% and 69%, and increases with age. It is worth noting that the prevalence in obese children is twice as high as that in non-obese children. The high prevalence rate and complexity of the disease have aroused people's high attention. Therefore, to improve the understanding of NAFPD, fully understand the clinical significance of NAFPD, and further study its pathogenesis, diagnosis, and treatment require the collaboration and joint efforts of multiple disciplines, including hepatopathy, gastroenterology, endocrine metabolism, cardiovascular disease, imaging, pathology, and others. In this paper, we review the clinical significance, pathogenesis, and imaging diagnosis of NAFPD and propose our personal understanding of the key points in future research.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty pancreatic disease; Pathogenesis; Imaging diagnosis; Prospect

Citation: Chi ZC. Research status and progress of nonalcoholic fatty pancreatic disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 933-950
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/933.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.933>

摘要

非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是以胰腺脂肪堆积增加为特征的一种疾病,它是代谢综合征的组成部分,且常与代谢相关脂肪性肝病并存。一旦诊断成立则与急、慢性胰腺炎、2型糖尿病、胰腺纤维化和胰腺癌密切相关。近年研究证实与心血管病、肝纤维化及肝癌密切相关。NAFPD人群流行率高达11%-69%之间,且随年龄增长而增加。值得注意的是肥胖儿童患病率为非肥

胖儿童的2倍多。流行率之高, 疾病复杂多端, 引起了人们的高度重视。因此, 提高NAFPD的认识, 全面了解NAFPD的临床意义, 进一步深入研究其发病机制和诊治则需要多科合作, 包括肝病科、消化科、内分泌代谢科、心血管病科、影像科、病理科等的通力协作和共同努力。本文就NAFPD的临床重要性、发病机制、影像诊断进行文献综述, 并对今后研究的重点提出个人的认识。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性胰病; 发病机制; 影像诊断; 展望

核心提要: 非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是近几年来被人们重视和开展广泛研究的一种代谢疾病, 研究证据表明除与胰腺本身疾病相关外, 与MAFLD、肝纤维化、肝炎、肝癌、心血管疾病、肿瘤等密切相关, 对其他系统疾病的发生和影响目前知之甚少。NAFPD人群流行率高达11%-69%, 尤其肥胖儿童比非肥胖儿童发病率高2倍多, 值得重视。有关NAFPD的发病机制尚未完全明了, 目前认为与肥胖、胰岛素抵抗、表观遗传和遗传倾向、氧化应激和内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、肠道微生物等有关。B超瞬时弹性成像和磁共振质子密度脂肪分数是目前最常用无创有效的胰腺脂肪诊断方法。合理饮食、改变生活方式、加强体育锻炼是NAFPD当前最有效的治疗方法, 目前对NAFPD尚无特效的药物治疗。

文献来源: 池肇春. 非酒精性脂肪性胰病研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 933-950

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/933.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.933>

0 引言

脂肪胰腺的定义现与以前的研究有所不同, 但直至目前为止没有一个公认的定义^[1,2]。胰腺的正常回声与正常肝脏相似。然而, 随着脂肪在胰腺中积聚, 它变得更具回声。因此, 我们通过超声(ultrasound, US)检查确定脂肪性胰腺的US表现为胰腺的回声高于肝脏左叶的回声, 这两种情况都是使用相同的US窗口观察的。

非酒精性脂肪性胰病(nonalcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)是一种新的临床实体, 有证据表明胰腺实质中存在明显的脂肪浸润, 无明显的酒精摄入。从胰腺的单纯脂肪浸润、脂肪性胰腺炎到胰腺癌发生的可能性的临床途径还没有得到很好的研究。然而, 有人假设这种情况与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)状态密切相关。

胰腺脂肪变性是一种以胰腺脂肪堆积增加为特征

的状态的名称。最常见的原因是肥胖和代谢综合征, 其他病因可能包括一些先天性综合征、有毒物质或病毒性疾病。本文论述的是非酒精性、非药物性、非创伤性而与肥胖、代谢、IR相关的胰腺脂肪。诊断是基于无创成像方法。最容易接受的是腹部US, 也可以使用内窥镜US, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。在临床实践中, NAFPD尤其重要, 因为它与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢性相关脂肪性肝病(metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)和心血管疾病、肿瘤等密切相关。这种疾病可能加重急性胰腺炎的负担, 其也与胰腺癌相关。

在临床上常以体检数据进行诊断。基线数据包括社会人口统计学变量, 如年龄和性别; 基本变量, 如身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压和舒张压; 病史变量, 如糖尿病、中风、肾病和贫血; 实验室测试结果, 如天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶、淀粉酶、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白、空腹血糖和血红蛋白A1c; 抗高血压药、口服降糖药和降脂药等药物; 以及生活方式因素, 如饮酒量、Brinkman指数(每天吸烟的数量乘以吸烟的年数)、体重增加、锻炼、体育活动、步行速度、体重循环、睡前进食、晚餐后进食、不吃早餐和充足的睡眠等^[3]。

如果Brinkman指数为0, 吸烟状态被视为非吸烟者; 轻度吸烟者的布林克曼指数<0和<200; 中度吸烟者的布林克曼指数 ≥ 200 和<400; 重度吸烟者的布林克曼指数 ≥ 400 。一些基于先前研究的变量被用于与其他变量组合的分析。根据日本卫生、劳工和福利部制定的标准, 乙醇摄入量分为4组, 分别为0 g/wk、1-139 g/wk、140-279 g/wk或 ≥ 280 g/wk。

1 流行病学

有关NAFPD的流行率尚无大样本的分析报告。综合文献报道NAFPD的发病率在11.05%-69.7%之间。一份来自中国的报告, 共纳入4418名受试者。共诊断出488例NAFPD病例, 3930名受试者无NAFPD。检测率为11.05%。总体而言, 2287名受试者为男性, 2131名受试者为女性, 男女比例为1.07:1。其中, 1433例<45岁, 1492例45-54岁, 2个年龄组男性多于女性($P<0.05$), 1493例>54岁, 该年龄组男性与女性差异无显著性($P>0.05$)。488名NAFPD患者包括277名男性和211名女性。男性患病率高于女性($P<0.05$)。分析不同的年龄组时, 发现55岁以下男性的NAFPD患病率高于女性, 但55岁以上女性的NAFPD患病率增加, 因此55岁以上男性和女性的NAFPD患病率没有显著差异^[4]。

由于缺乏标准的筛查工具,关于普通人群中NAFLD患病率普查的数据有限.因此NAFLD的患病率根据人群的种族和所采用的诊断方法有很大差异.在美国接受US内镜检查的230名患者中,27.8%的患者有脂肪胰腺.Wang等^[5]报告受检人群中脂肪胰腺的患病率约为2.7%.年龄增加、中心性肥胖和脂肪性肝病是脂肪性胰腺的独立危险因素.印度尼西亚的一项研究报告称,901名接受常规体检的成年人中,有35%的人通过腹部US检测到了NAFLD,而韩国的另一项研究表明,在293名去肥胖诊所就诊的人中,NAFLD的患病率高达61.4%.相比之下,在台湾一项大型队列研究中,8097名接受健康检查者腹部US检测报告了NAFLD的患病率为16%.台湾的人口患病率与香港研究报告的相似,该研究使用MRI来量化胰腺脂肪含量^[6].此外,发现NAFLD可在儿童中发生.美国一项回顾性单中心研究表明,在接受腹部CT的232名2-18岁儿童患者中,约10%的人患有胰腺脂肪变性^[7].

像MAFLD一样,NAFLD的风险随着年龄的增长而增加,男性发生的频率比女性多.Saisho等发现,胰腺脂肪含量随年龄增长呈线性增长,并在50岁左右达到平稳状态.Wang等^[5]表明,男性在40-49岁时的NAFLD发病率最高,而女性在早期的NAFLD发病率很低,但在绝经后迅速增加.这些研究表明,性别可能反映了胰腺异位脂肪沉积倾向的差异.衰老和激素变化似乎与NAFLD的发展有关,但需要更多的研究来检验这一推测.

Singh等^[8]从9项研究(1209名接受MRI的健康人)收集胰腺脂肪百分比数据,得出加权平均值和加权标准差分别为4.48%和0.87%.从11项研究(12675人)收集NAFLD的数据,得出总患病率为33% (95%CI, 24%-41%).

Lesmana等^[9]报告共纳入1054例,其中男性720例(68.3%),153例(14.5%)胰腺未显影,其余901例中,315例(35%)患者出现脂肪胰腺.报告男性脂肪胰腺与年龄>35岁、收缩压和舒张压较高、空腹血糖>100 mg/dL、三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著相关.研究结果提出,在印度尼西亚,NAFLD的患病率很高,并且与其他代谢条件密切相关.Pham等^[7]报告肥胖儿童(19%)的胰腺脂肪变性患病率是非肥胖儿童(8%)的两倍多.香港的一份报告香港成年中国志愿者中有16.1%的社区人群有脂肪胰腺.中枢性肥胖、高三酰甘油血症和高铁素血症与脂肪性胰腺有关.脂肪性胰腺患者的IR增加.

由于采用诊断方法不同,标准不一,因此,各研究报告的流行率差异很大.有待今后统一诊断标准后进一步完善.

2 发病机制

NAFLD的发病机制与MAFLD有很多相似之处,它们的发生均与高脂饮食、运动不足、肥胖、IR、胰岛 β 细胞功能受损、表观遗传、遗传倾向和基因多态性、氧化应激和ER应激、众多细胞因子以及肠道微生物密切相关.且两者往往同时并存,也有人提出NAFLD发生在代谢相关脂肪性肝病之前,下面就用目前的文献研究资料进行剖析与评述.

2.1 肥胖与NAFLD 肥胖是世界卫生组织承认的一种全球性流行病.世界1/3的人口超重或肥胖,在过去的二十年里,这一数字翻了一番,从2000年到2010年,病态肥胖的患病率惊人地增长了70%.

肥胖的发病率被定义为BMI (kg/m^2)为30及以上,在过去几十年中在许多国家急剧增加,是一个巨大的健康问题.在美国,最新数据表明,2011-2012年,超过2/3的成年人超重或肥胖($\text{BMI} \geq 25$),6.4%的人极度肥胖($\text{BMI} \geq 40$; 三级肥胖)^[10].肥胖与一些慢性疾病有关,如高血压、高脂血症、T2DM、心血管疾病、代谢综合征和癌症.2010年,据估计,全世界有340万人死于肥胖,目前全球肥胖对经济的影响约为2万亿美元.

重要的是,肥胖也被认为是多种实体癌的主要危险因素.流行病学研究表明,肥胖与子宫内膜癌、绝经后乳腺癌、食管腺癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌和前列腺癌的发病率增加有关^[11,12].特别是,肥胖与胰腺癌发病率的增加有关,胰腺癌几乎是一个世界性的癌症.

肥胖是一种具有多种心理社会因素的慢性病,在成人、青少年和儿童中的患病率随着时间的推移显得越来越高.考虑到全球超重和肥胖人口的惊人增长,世界卫生组织创造了“全球性”一词.根据世界卫生组织的统计,全世界大约有2亿肥胖成年人,另外还有1800万5岁以下儿童被归类为超重,2000年发展中国家有1.15亿肥胖成年人^[13].2014年,超过10亿18岁及以上的成年人超重.其中超过6亿人肥胖.总体而言,2014年,全球约13%的成年人口(11%的男性和15%的女性)肥胖.从1980年到2014年,全球肥胖率翻了一番.2013年,有4200万5岁以下儿童超重或肥胖^[14].根据国家健康和营养检查调查的数据,美国的肥胖率为34.9%.全球平均BMI有所上升,其中36.9%估计BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的男性和38%的女性^[15].

肥胖,特别是腹部肥胖与IR有关,导致T2DM,高胰岛素状态与高血糖相关可导致血管内皮功能障碍、血脂异常和动脉粥样硬化性心血管疾病的发展.它还导致脂肪在心脏、肾脏、肝脏和胰腺等器官的渗透沉积^[16].

大型流行病学研究表明肥胖与胰腺癌之间存在联系.一项基于人群的大型胰腺癌病例对照研究表明,肥胖与胰腺癌风险增加50%-60%的统计学显著相关.有人

提出了几种机制来解释肥胖增加的癌症风险, 包括炎症、IR、循环脂质、细胞因子和微生物群的变化。慢性炎症是许多癌症(如食管腺癌、胃癌、结直肠癌和肝细胞癌)的一个已知的主要危险因素。肥胖的标志是脂肪组织炎症, 它可以引起胰腺癌。通过促炎细胞因子的分泌促进癌症的生长。脂肪组织包含(前)脂肪细胞、免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞和干/祖细胞, 其中许多可以释放多种促炎细胞因子, 例如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素(interleukin, IL)-6和瘦素。这些因素反过来会刺激癌细胞的增殖, 提示肥胖诱导的脂肪组织炎症在胰腺癌发展中的重要作用。肥胖还常常与IR和T2DM有关, 胰岛素和胰岛素样生长因子1水平升高。糖尿病与癌症风险增加有关^[17]。

有研究表明, 有益减肥可以降低女性癌症的发病率。一些回顾性临床研究表明, 减肥手术降低了多种癌症的发病率。

异位内脏脂肪是肥胖并发症的主要危险因素, 包括IR和代谢综合征。

肥胖儿童的研究结果58%的肥胖儿童有脂肪胰腺。肥胖儿童脂肪性胰腺的代谢综合征($P = 0.013$)和IR的发生率高于非脂肪性胰腺($P = 0.012$)。回归分析显示, 脂肪胰腺是代谢综合征和IR的独立预测因子。脂肪性胰腺增加肥胖儿童代谢综合征(OR: 11.40; 95%CI: 2.69-48.22)和IR (OR: 7.85; 95%CI: 2.20-28.05)的风险^[18]。

胰腺脂肪沉积可能导致胰腺细胞胰岛素分泌失调。在肥胖的人中, 脂肪溶解的增加导致胰腺和其他身体器官中的游离脂肪酸增加。加上脂肪相关的前炎症, 反应性长链脂肪酰基辅酶, 毒性代谢物, 蛋白激酶C的活化和增加的氧化应激都有助于IR和代谢综合征^[19]。

动物组织解剖实验研究的证据表明, 与增加的前炎症细胞因子和减少 β -细胞质量相关的胰腺脂肪发生。成年人和青少年的研究显示了脂肪胰腺与心脏代谢事件的重要关系, 包括IR。

与成人不同, 儿童的研究结果显示, 脂肪性胰腺与中枢性肥胖有显著相关性, 但与BMI无关。这与以前在青少年中的一份报告相似^[20], 该报告指出胰腺中的脂肪沉积与中枢性肥胖有关, 而不是与全身脂肪有关。中枢性肥胖与包括胰腺在内的某些器官的异位脂肪沉积有关。

此外, 研究显示高脂血症和脂肪胰腺之间有很强的相关性, 这与之前的报告一致, 即肥胖儿童高脂血症和脂肪胰腺之间存在显著的正相关。Fraulob等^[21]在系统回顾和荟萃分析中, 显示血清三酰甘油、HDL胆固醇、糖化血红蛋白、胰岛素和稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance,

HOMA-IR)与胰腺脂肪沉积密切相关。在动物中, 高脂肪饮食诱导脂肪胰腺^[8], 而在人类中, 高胆固醇血症可能诱导胰腺脂肪沉积^[22]。此外, 肥胖相关的IR导致脂肪分解增加, 这在胰腺脂肪浸润中起到作用, 导致B细胞功能进一步受损, 使这些患者易患T2DM。

我们发现脂肪胰腺和代谢综合征之间有很强的相关性。脂肪性胰腺的存在增加了肥胖儿童发生代谢综合征的风险, 这表明在代谢失代偿过程中, 胰腺中的脂肪积累较早, 表明肥胖儿童的脂肪胰腺与代谢综合征相关, 并与代谢综合征的一些参数相关。Maggio通过MRI发现胰腺脂肪>5%的肥胖青少年有较高的代谢综合征发生风险。

根据研究数据, 代谢综合征、IR和脂肪性胰腺之间有很强的相关性; 然而, 由于缺乏此类儿童的随访, 我们无法解决脂肪性胰腺和其他肥胖并发症之间的因果关系。然而, 以前的组织病理学研究已经证实胰腺脂肪积累和炎症对 β 细胞功能障碍的影响。Singh等^[8]报告称体重减轻可显著降低胰腺脂肪, 从而降低IR和高脂血症。

总之, 肥胖儿童比瘦儿童胰腺脂肪堆积更高。脂肪性胰腺与中枢性肥胖密切相关。患有脂肪性胰腺的肥胖儿童更易患IR和代谢综合征。

1933年Oligvie首次描述了NAFPD。它与年龄和肥胖等不太常见的易感因素有关, 由于命名的不同和缺乏统一的诊断标准, 不同研究中的患病率各不相同^[23]。据报道, NAFPD在亚洲成年人口中的患病率为16%-35%^[24]。

胰腺脂肪积聚的拟议机制是脂肪替代, 由腺泡细胞死亡和脂肪细胞替代, 脂肪渗透, 脂肪细胞内脂肪积聚。NAFPD可加重急性胰腺炎的严重程度, 可能影响胰腺内分泌和外分泌功能, 易患胰腺癌, 增加胰腺手术后的术中和术后发病率, 并增加胰腺癌的死亡率^[25]。

胰腺脂肪变性加上急性胰腺炎也被证明会加剧炎症级联反应, 并在肥胖的情况下造成更严重的实质损害^[26]; 然而, 没有足够的证据表明NAFPD与慢性炎症或慢性胰腺炎的发生有关。

2.2 IR、 β 细胞功能与NAFPD 脂肪毒性在IR和胰腺 β 细胞功能障碍中起作用。循环中脂质水平的增加以及脂肪酸利用和细胞内信号的代谢改变与肌肉和肝脏的IR有关。不同的途径, 如新蛋白激酶C途径和JNK-1途径, 参与了脂肪毒性如何导致非双糖组织器官(如肝脏和肌肉)IR的机制。线粒体功能障碍在IR的发病机制中起着重要作用。ER应激主要通过增加氧化应激, 在IR的病因中也起着重要作用, 特别是在MAFLD和NAFPD中。内脏肥胖和IR都增加了心脏代谢风险和脂肪毒性, 似乎在关联的病理生理学中起着关键作用^[27]。

2.2.1 IR与NAFPD: 机体对胰岛素敏感性降低称谓IR。

体内脂肪沉积包括胰脂肪沉积是一种慢性炎症和IR状态,且炎症与IR互为因果,炎症系由脂肪组织释放的各种细胞因子和炎性因子引起。IR是NAFLD的始动及中心环节。关于IR、葡萄糖诱导的高胰岛素血症、血清三酰甘油水平升高和胰脂肪变性之间的关系研究较少,目前认为IR可能通过脂解作用和高胰岛素血症两种机制引起。

NAFLD与IR的关系仍有争议。在健康的单卵双胞胎中,胰腺脂肪含量与胰岛素敏感性指数和血浆脂联素有关,脂联素在维持胰岛素敏感性方面发挥独特作用^[28]。此外,Della等^[29]发现,肥胖的MAFLD合并NAFLD的儿童比未合并NAFLD的儿童有更高的IR和TNF- α 和IL-1 β 的循环水平。同样,一项社区队列研究也证明,NAFLD和MAFLD患者的HOMA-IR高于单独患有这两种疾病的患者。即使调整了肝脏脂肪含量和BMI,胰腺脂肪含量也与HOMA-IR相关。一项涉及空腹血糖受损和/或糖耐量受损患者的研究表明,胰腺脂肪含量与胰岛素敏感性呈负相关^[30]。此外,Lee等^[31]发现HOMA-IR随着NAFLD的严重程度而增加。在多元logistic回归分析中,经年龄、BMI和血脂谱调整后,HOMA-IR与NAFLD相关。然而,在进一步调整内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)后,NAFLD与HOMA-IR之间的显著相关性消失,这表明VAT可能是一个更强的相关因素或介导NAFLD与IR之间的联系。

相反,Lé等^[31]没有发现肥胖年轻人胰腺脂肪含量与IR标志物之间的任何关系。Rossi等^[32]的一项研究也得到了类似的结果,他们发现肥胖成年人的IR与肝脂肪而不是胰腺脂肪有关。由于现有研究结果不一致,NAFLD是否是导致IR的一个原因,或者只是肥胖过程中一系列异常的一部分,仍然是一个值得进一步研究确定的问题。

2.2.2 β 细胞功能与NAFLD: 几项研究表明血糖异常、NAFLD和 β 细胞功能障碍之间存在潜在的相互作用。关于NAFLD与 β 细胞功能障碍的关系,最常见的解释是基于葡萄糖脂质毒性。在 β 细胞中,高血糖通过增加丙二酰辅酶A、减少线粒体 β -氧化、从而促进细胞内三酰甘油积累来抑制肉碱-棕榈酰转移酶-1。此外,IR降低了胰岛素对外周脂肪分解的抑制作用,从而增加了循环中的游离脂肪酸。 β 细胞长期暴露于高浓度的游离脂肪酸会导致三酰甘油含量增加、胰岛素基因表达减少、葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少和凋亡风险增加^[33]。糖脂毒性的不良影响导致 β 细胞功能障碍,并导致糖代谢状态持续恶化的恶性循环。

几项体外和动物研究表明胰腺脂肪变性与 β 细胞功能障碍之间存在联系。胰腺腺泡细胞胰岛素原信号的减少,如糖尿病,可能会影响细胞的生存能力和生长,凋

亡,以及随后的脂肪替代。在大鼠中,长期高脂肪饮食可导致胰腺游离脂肪酸增加,急性炎症反应,导致腺泡细胞和胰岛受损,以及胰腺脂肪浸润。然而,人类胰腺脂肪变性与 β 细胞功能障碍之间的关系仍然研究结果不一致。先前的研究发现糖尿病患者的胰腺体积减少和脂肪变性。在患有羧基酯脂肪酶突变的非糖尿病非肥胖儿童中,胰腺脂肪变性反映了糖尿病发病机制中的早期事件。另外,一些研究表明,空腹血糖受损或糖耐量受损的个体的胰腺脂肪含量与胰岛素分泌呈负相关,但正常血糖或T2DM个体的胰腺脂肪含量与胰岛素分泌呈负相关^[34]。同样,在年轻肥胖正常血糖个体中,胰腺脂肪含量与 β 细胞功能之间没有显著相关性。这些结果表明,胰腺脂肪变性的概念在葡萄糖稳态恶化中起着至关重要的作用。一旦糖尿病发展,其他叠加胰腺脂肪变性效应的因素可能导致 β 细胞功能逐渐下降^[35]。

相比之下,一些研究发现NAFLD与 β 细胞功能没有关联。香港的社区队列研究显示,在调整肝脏脂肪含量和BMI后,NAFLD与稳态模型评估的 β 细胞功能之间没有显著的相关性。van der Zijl等^[30]使用高血糖钳夹作为 β 细胞功能的金标准测量方法,无法在胰腺脂肪含量和 β 细胞功能之间建立联系,尽管葡萄糖代谢受损个体的 β 细胞功能受损伴有胰腺脂肪沉积。Begovatz等^[36]的一项研究也获得了类似的结果,他们发现无论葡萄糖耐量如何,胰腺脂肪组织浸润和胰岛素对口服葡萄糖激发的第一阶段反应之间没有关联。关于NAFLD和 β 细胞功能障碍之间关系的这些矛盾的发现可能是由于方法的差异(包括测量胰腺脂肪含量的技术和评估 β 细胞功能的方法)或人群年龄和种族的差异所致。

尽管许多研究表明,随着糖尿病的发展,胰腺脂肪变性呈上升趋势,但没有明确的证据表明人类胰腺脂肪变性与 β 细胞功能障碍之间存在因果关系。不一致的结果使人怀疑胰腺脂肪变性是否会对 β 细胞造成脂肪毒性,或其存在是否仅仅是 β 细胞功能紊乱的标志^[37]。进一步的大规模纵向研究将有助于研究进展性 β 细胞衰竭期间胰腺脂肪变性的作用。

2.3 表观遗传与NAFLD和胰腺癌

2.3.1 营养诱导 β 细胞增殖的表观遗传调控: 基因表达受转录机制和染色质相互作用的调节。染色质是一种由DNA、RNA和组蛋白组成的复合物,受到多种表观遗传修饰的影响,这些修饰在随后的细胞分裂甚至生殖系中都是稳定的。DNA甲基化、组蛋白乙酰化和甲基化是最广泛研究的表观遗传修饰,尽管其他组蛋白修饰,包括泛素化、磷酸化、小泛素样修饰剂、核糖基化和氧连接的乙酰葡萄糖胺以及微小RNA (microRNA, miRNA)和长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)也起

作用。

表观遗传修饰的营养调控: 细胞的表现遗传状态对营养物质的有效性很敏感, 是细胞适应代谢环境的基础。营养代谢产生关键中间产物, 包括S-腺苷甲硫氨酸、乙酰辅酶A (acetyl coenzyme A, CoA)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸和 α -酮戊二酸等, 它们作为修饰染色质和相关因子的所谓“写入者”和“擦除者”的共基质^[38-40]。

β 细胞增殖的表现遗传调控: 染色质甲基化主要在 β 细胞增殖能力的年龄依赖性下降的背景下进行研究, β 细胞增殖能力受表观遗传事件的控制。p16/INK4a (周期蛋白依赖性激酶抑制因子)、p18/INK4c、p14/ARF、p27/KIP1是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 其表达与 β 细胞增殖下降有关。组蛋白3赖氨酸(histone H3 lysine, H3K)4和H3K27在INK4a启动子处的甲基化分别被多梳抑制复合物、主要应答细胞(prime responder cell, PRC)1和PRC2抑制和激活。在幼年啮齿动物和人类 β 细胞中, PRC1环指蛋白(ring finger protein, BMI1)和PRC2 zeste增强子同源物2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)高度表达, 导致INK4a抑制。相反, 在成人 β 细胞中, BMI1的降低导致组蛋白甲基转移酶混合系白血病的招募, 增加了INK4a启动子的H3K4甲基化。然而, EZH2在成人 β 细胞中也会降低, 导致在INK4a启动子处H3K27甲基化缺失。这些组蛋白标记一起增加了调节 β 细胞增殖的INK4a基因表达^[41]。与这些发现一致的是, EZH2在成年转基因小鼠中的持续表达阻止了INK4a基因表达的增加和 β 细胞增殖的相关损失^[42]。此外, PTEN的 β 细胞特异性缺失(一种PI3K/AKT信号的抑制剂)通过上调细胞周期蛋白D1/E2F/EZH2通路和抑制INK4a的表达来防止老年 β 细胞的增殖下降^[43]。除了INK4a的年龄依赖性调节外, LIM同源域转录因子Islet-1通过招募组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferase, HMT)来促进 β 细胞增殖, 后者在细胞周期蛋白D1启动子处增加H3K4甲基化, 增加其转录, 这一途径在老龄大鼠中被下调^[44]。在一项比较青春期和成年小鼠 β 细胞DNA整体甲基化状态的综合研究中, 发现许多参与增殖的基因的从头甲基化和转录抑制增加^[45]。在这种情况下, 令人惊讶的是, DNA-甲基转移酶3的 β 细胞特异性缺失对 β 细胞功能成熟是必要的, 它不会影响 β 细胞的增殖^[46], 并表明与其他DNA甲基转移酶的补偿有关。

调节控制组蛋白乙酰化的酶的活性也会影响 β 细胞的增殖。糖结合蛋白(carbohydrate-binding protein, CBP)中丝氨酸436的突变导致了CBP相互作用的增强和CBP反应基因的激活。这种突变与 β 细胞增殖和质量增加有关, 但与葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少也有关。此

外, 通过增加组蛋白3/4乙酰化, 暴露于丁酸盐[一种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂]可增加糖尿病大鼠的 β 细胞增殖和功能, 并改善葡萄糖稳态^[47]。值得注意的是, HDAC的活性不仅限于组蛋白, 而且通过暴露于胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)降低沉默信息调节因子2相关酶1脱乙酰基酶活性, 导致FoxO1转录因子乙酰化增加, 下调其活性并促进 β 细胞增殖^[48]。

尽管有充分的证据表明 β 细胞表观基因组的状态影响了增殖, 但很少有研究涉及表观基因修饰在 β 细胞增殖营养控制中的作用。在体内长期暴露于高葡萄糖浓度或棕榈酸酯可改变 β 细胞功能重要基因的表达模式和相关表观遗传标记^[49]。不幸的是, 在这些研究中没有研究控制增殖的基因。然而, 参与HMT复合物的肿瘤抑制蛋白多发性内分泌腺瘤蛋白通过PI3K/AKT/FoxO1途径抑制大鼠胰岛体外葡萄糖治疗或成年大鼠葡萄糖输注, 释放对 β 细胞增殖的抑制作用^[50]。

β 细胞的发育规划: 影响个体长期代谢健康和对糖尿病性损伤反应的表观遗传修饰不仅是新生营养环境的产物, 而且可以在生命早期建立, 特别是在胎儿发育和围产期。来自荷兰饥荒(1944-1945年冬季)的数据已经成为研究人员解读早期营养不良对成年期代谢性疾病风险的长期影响的温床。这些研究发现, 孕期的母亲营养不良, 以及产后的中度到重度营养不良, 会增加肥胖和相关并发症的风险, 包括成年T2DM^[51]。在大鼠子宫动脉结扎宫内生长迟缓模型中, 研究了产前发育过程中营养不良对 β 细胞的影响。由于 β 细胞功能和质量的降低, 这些大鼠成年后会患糖尿病。然后, 作者分析了胰腺-十二指肠同源框(pancreatic duodenal homobox-1, PDX1)转录因子启动子的表观遗传标记, 该基因与 β 细胞的发育、功能和增殖密切相关。这些研究强调了组蛋白修饰的改变以及组蛋白脱乙酰基转移酶1 (histone deacetylase 1, HDAC1)在胎儿和出生后发育过程中对PDX1转录抑制的作用。在成年糖尿病发生后, 发现PDX1基因由于启动子甲基化而完全沉默。有趣的是, 新生儿宫内生长迟缓大鼠对HDAC的抑制逆转了表观遗传学的改变和PDX1表达的减少, 这表明在某些情况下代谢失调可以被逆转。暴露于母亲营养过剩和糖尿病的后代, 糖尿病风险和 β 细胞功能和质量也受到影响。母亲在小鼠中暴露于高脂肪饮食会使雄性后代易患葡萄糖不耐症、IR和 β 细胞功能和质量下降, 其特征是胰岛素含量和PDX1基因表达降低^[52]。在人类中, 暴露在宫内糖尿病环境中的后代显示出类似的肥胖和胰岛素敏感性, 但与母亲被诊断为糖尿病之前出生的兄弟姐妹相比, 胰岛素对葡萄糖的反应降低。同样, 在啮齿类动物中, 通过胚胎移植到

Goto Kakizaki大鼠母亲体内,与移植到正常Wistar大鼠体内的对照组相比,在胎儿发育过程中暴露在糖尿病环境中的Wistar大鼠在成年期的 β 细胞质量降低,葡萄糖耐量受损^[53]。除了发育规划,在一项开创性的研究中,Ng等^[54]结果表明,大鼠的父亲高脂肪喂养通过改变参与 β 细胞功能和质量的数百个基因的表达,使其雌性后代易受胰岛素分泌和葡萄糖耐受的损害。

2.3.2 与饮食摄入和胰腺癌风险相关的表观遗传改变:除了已知的遗传修饰外,表观遗传修饰在癌症的发展和进展中的作用也变得更加明显。然而,仍有有限的证据表明,在多个研究中或在细节上存在关联。

表观遗传学可以被描述为基因的可遗传变化而不改变DNA序列^[55]。DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNA表达是已知的影响基因表达和修饰的表观遗传机制,与癌症有关^[55]。目前,关于饮食摄入如何影响胰腺癌的发展和进展存在两个主要假设:(1)某些饮食成分影响IR和胰岛素不敏感的途径;(2)饮食成分通过减少DNA损伤和突变降低氧化应激和炎症^[56]。

DNA甲基化: DNA甲基化是将甲基(CH₃-)添加到胞嘧啶残基的5-碳上。这种机制是由DNA甲基转移酶家族中的酶催化的。DNA甲基化的主要模式发生在具有高CG核苷酸含量(CpG岛)的DNA片段中,并且通常位于基因启动子区域附近^[57]。

在胰腺癌中,CG二核苷酸(CpG岛)的甲基化发生变化时,经常观察到表观遗传沉默,这种甲基化发生在肿瘤抑制基因的调节区域和关键的稳态通路中。DNA甲基化模式与癌症发生有关,已知会干扰基因稳定性和转录^[58]。虽然DNA甲基化的总体效果是改变基因表达,但它也参与了抑制染色质状态的维持^[58,59]。此外,有证据表明,供应和再生甲基群的营养素,如叶酸,会影响DNA甲基化的模式。

对DNA甲基化的修饰可以导致细胞内的高甲基化或低甲基化状态。高甲基化通过影响转录因子的亲和力与过度调节和基因沉默相关^[59]。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白2a是第一个在启动子区域进行高甲基化并导致胰腺癌基因沉默的公认肿瘤抑制基因之一。低甲基化也与胰腺癌有关。低甲基化与染色体丢失增加和基因组不稳定有关,导致基因和蛋白质表达的调控和促进缺失。叶酸缺乏与低甲基化有关^[60]。

一项涉及胰腺导管腺癌(adenocarcinoma of pancreatic duct, PDAC)的通路分析揭示了受DNA甲基化显著影响的通路^[61]。细胞粘附信号通路、刺猬信号通路、TGF- β 信号通路、整合素信号通路和Wnt/Notch信号通路是众所周知的关键癌症信号通路,在胰腺癌中异常甲基化。腺癌中的DNA甲基化显著影响星状细胞的激活和轴突

的引导^[62]。此外,DNA甲基化与糖尿病的发展有关,影响胰岛、 β 和 α 细胞,导致恶性细胞转化^[62]。

组蛋白修饰: 组蛋白决定染色质的结构,并且这种结构的变化影响基因的表达。组蛋白可进行翻译后修饰,修饰可促进或阻碍DNA修复蛋白和转录因子^[63]。组蛋白乙酰化和甲基化代表两种表观遗传修饰^[64]。然而,很少有研究对胰腺癌组蛋白修饰所调节的特定基因进行的研究。

通过组蛋白乙酰化进行的修饰由两个酶家族控制:组蛋白乙酰转移酶转移一个乙酰基,HDAC转移一个乙酰基。这些酶在功能中是必不可少的,包括:染色体重塑、基因转录和细胞增殖^[65]。业已证明组蛋白甲基化的变化与癌症易感性有关。在人胰岛细胞中,组蛋白修饰与基因的激活或抑制有关。由于组蛋白的改变,引起粘蛋白家族的基因在胰腺癌中过度表达。

miRNA: miRNA参与基因沉默途径中生物过程的调节^[66,67]。这些分子根据其靶点分为癌基因或肿瘤抑制基因,从而结合癌基因或肿瘤抑制基因^[67]。少数miRNA在胰腺癌中的表达发生了变化^[65,68,69]。例如,Torrisani等发现肿瘤抑制因子let-7 miRNA在正常胰腺细胞中表达,但在PDAC样本中明显下调。let-miRNA抑制了多种细胞功能,包括kras的表达^[67]。在胰腺癌细胞周期和增殖、DNA修复、凋亡、侵袭性和转移过程中发现其他miRNA也有作用^[67,68,70-72]。一些miRNA也与 β 细胞功能障碍有关,从而影响与T2DM和潜在胰腺癌相关的胰岛素调节^[73,74]。

lncRNA: lncRNA是长度超过200个核苷酸的RNA分子,但不能转化为蛋白质。只有少数lncRNA具有特征,但最近的研究发现某些lncRNA与某些癌症特别相关,如乳腺癌、前列腺癌、肝癌和结直肠癌。lncRNA的表达水平与这些癌症的复发、转移和预后有关^[75]。研究表明,lncRNA具有与表观遗传、转录、细胞生长和凋亡相关的调节功能相关^[75,76]。一些lncRNA即同源框转录反义RNA, HULC, MALAT1, HOXA在末端转录物(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)与胰腺癌有关^[76-79]。Chang等人的研究证明了热空气作为支架组装组蛋白修饰复合物的能力。热空气通过表观遗传修饰调节功能并表现出促肿瘤活性^[80]。然而lncRNA在肝癌高度上调的作用和功能在胰腺癌时的作用则了解甚少。在Peng等^[81]的一项研究中,与周围正常组织相比,胰腺癌组织中的HULC上调。HULC也与肿瘤大小、血管侵犯和淋巴结转移有关。MALAT1在胰腺癌中高度表达,被认为可增强干细胞样表型^[77],其表达与胰腺癌患者的恶性程度显著相关^[76]。据观察,HOTTIP在胰腺癌中具有促癌功能,与HOTTIP相似,尽管它们通过不同的途径引起效应,导致不同基

因组的表达^[78]. 越来越多的证据表明lncRNA参与了肿瘤发生和发展的所有阶段. 然而, lncRNA影响胰腺癌的分子机制仍不清楚, 值得进一步研究.

2.4 遗传倾向与NAFLD 脂肪腺的遗传易感性尚不清楚. 病例对照研究已经提出了几个MAFLD的致病基因^[82,83], 并且含有3个基因变异体rs738409(C>G)(I148M)的pattin样磷脂酶结构域与代谢相关脂肪性肝炎和MAFLD相关的肝细胞癌的发展和进展有很强的关联^[84]. MAFLD是NAFLD的一个危险因素^[85], 因此MAFLD的致病基因可能与NAFLD的发病有关.

作为T2DM的一个功能性候选基因, CD44基因位于11号染色体短臂, 它是与肿瘤侵袭和转移的相关基因, 已通过一项基于表达的全基因组关联研究进行了鉴定. 众所周知, CD44变异表达与胰腺癌预后不良有关. 此外, 肥胖脂肪组织炎症细胞中CD44表达增加, 抗CD44抗体治疗降低. 在饮食诱导的肥胖小鼠中, 高血糖和改善IR、脂肪炎症和肝脂肪变性, 在缺氧时, CD44在脂肪组织衍生的间充质干细胞中与干细胞抗原-1共同表达, 并增强脂肪分化. 此外, 脂联素基因(adiponectin, ADIPOQ)中的糖尿病相关基因变异体rs1501299(A>C)在ADIPOQ基因中表达. 在日本患者中, 与胰腺癌呈正相关. 这种变异与脂联素水平相关, 低脂联素水平有助于IR.

KK-A^y小鼠由糖尿病KK小鼠与肥胖的A^y小鼠杂交培育而成, 表现出严重的高三酰甘油血症, 该血症源于KK小鼠. 非胰岛素依赖性T2DM在KK小鼠中是多基因的, Suto等发现了导致这些小鼠高脂血症的数量性状位点(quantitative trait loci, QTL). 载脂蛋白A-II基因多态性是KK细胞胆固醇QTL产生的原因. 胰腺癌患者血清载脂蛋白A-II水平下降. 载脂蛋白A-II缺乏可能参与脂肪腺的病因学. 正如Yazdi等^[86]所评论的, 许多基因突变/单核苷酸多态性与小鼠/人类的肥胖有关, 特别是瘦素-黑素皮质素途径相关基因通过食物摄入和能量消耗与单基因肥胖有关. 其中一些基因也可能参与脂肪腺的发生.

据报道, 过度表达丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(异位脂肪储存、肝组织和骨骼肌炎症和纤维化的关键调节因子)的转基因小鼠证实加重了饮食诱导的胰腺脂质的储存^[87,88].

业已证明, 脾脏源性IL-10是一种抗炎性细胞因子, 在MAFLD的发展中具有保护作用, 高脂肪饮食诱导的肥胖降低了脾脏的IL-10合成能力, 并加重了小鼠胰腺中的脂肪积累和炎症反应. 因此, IL-10缺乏也可能与脂肪腺的病因有关^[89].

2.5 氧化应激与ER应激在NAFLD中的作用 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是在正常的生理过程中随

着氧的消耗而产生的. 当ROS发挥信号作用时, 当它们的产生超过正常的抗氧化能力时, 这可能会对细胞造成致病性损伤. 这种氧化主要发生在蛋白质中的多不饱和脂肪酸和巯基中, 分别导致脂质过氧化和蛋白质折叠错误. 在氧化应激条件下, ER中错误折叠蛋白的积累增强, 导致ER应激, 这共同导致细胞内稳态的功能障碍. 在快速应激下, 多种类型的防御机制在未折叠蛋白反应(unfolding protein response, UPR)中被激活, 以解决这一不利情况. ER应激引起蛋白质分泌障碍, 并与多种致病性疾病有关, 包括胰腺β细胞胰岛素分泌缺陷和胰腺脂质滴形成加速^[90].

ER中错误折叠的蛋白质的积累导致ER应激, 进而导致ER的功能失效. 如果没有适当的ER应激的解决, 受影响的细胞会变得功能紊乱, 如果不能正确解决, 它们就会死亡. 为了避免这种不利的情况, 在这种情况下激活多个防御机制, 称为UPR, 并在防止这种情况下发挥作用, 使细胞从这种致命情况中恢复^[90].

内因或外因的多种因素都可能导致ER中错误折叠的蛋白质积累. ROS是在传统的生理过程中伴随着耗氧量产生的, 在炎症、高温和抗氧化系统缺陷等多种病理条件下, ROS的水平会提高, 并导致氧化应激的发生^[91]. 低分子量抗氧化化合物和抗氧化酶都能控制ROS的水平, 并将其降低到可接受的范围. 然而, 与细胞质或其他细胞器相比, ER中的抗氧化物水平相对较低, 尽管通过活性还原氧化(氧化还原)反应产生大量过氧化氢^[92]. 氧化应激扰乱了通常的氧化蛋白折叠, 导致ER应激和器官衰竭. 因此, 在各种应激状态中, 氧化应激可以发生在任何细胞中, 并且也是ER应激的原因, 它们共同导致致病状态的发展.

2.5.1 氧化应激和ER应激: 超氧化物自由基主要是通过向分子氧的单电子捐赠产生的, 分子氧是介导的酶反应, 如氧化酶或非酶反应, 如糖氧化^[93,94]. 虽然过多产生的ROS, 特别是作为信号调节器的刺激功能所产生的过氧化氢, 会导致氧化应激, 从而对细胞功能产生各种影响. 将一个不成对的电子和氧一起转移到不饱和脂质中会引起脂质过氧化, 然后引发一个自由基连锁反应. 超氧化物作为自由基不具有反应性, 但它可能通过一种称为Fenton化学的反应引发更具反应性的自由基的产生, 这种反应是由一个电子向过渡金属离子(如Fe³⁺)捐赠而引发的^[95]. 生成的Fe²⁺与过氧化氢反应, 产生羟基自由基, 羟基自由基是最有害的分子之一, 它氧化含有不饱和脂肪酸的脂质、核酸中的碱和蛋白质.

2.5.2 ER中氧化应激的来源: 根据消耗的氧分子数量, 线粒体通常被认为是产生ROS的主要来源. 线粒体相关膜似乎是这些细胞器从线粒体向ER传递和提供ROS

的地方^[96]. NADPH氧化酶(reduced coenzyme II oxidase, NOX)是ROS的另一个来源, 经常引起氧化应激, 特别是在炎症条件下^[97]. 在线粒体之后, ER是消耗分子氧最多的细胞器, 因为有几个氧合酶与这个细胞器有关. 虽然大多数氮氧化物分子位于质膜中, 并作为主要的ROS产生超氧化物, 但作为一种ER驻留酶, NOX4面对ER腔, 通过氧分子的两个电子还原释放过氧化氢^[98]. 细胞色素P450主要与ER膜相关, 并将ROS释放到细胞质^[99]. 然而, 这些基因选择性地表达在组织中, 如肝脏和类固醇生成器官. 同时, ER氧化酶1 (endoplasmic reticulum oxidase 1, ERO1)也消耗了ER内部的氧分子, 它参与了大多数细胞中的氧化蛋白质折叠, 如上所述. 事实上, ER是产生最高水平过氧化氢的细胞器. 由于ERO1介导的氧化蛋白折叠, 在蛋白质分泌增强的条件下, 过氧化氢水平增加^[100]. 在长期的高血糖条件下, 胰岛素生成维持在高水平, 过氧化氢水平也保持在高水平, 这可能导致氧化应激和胰腺β细胞内的ER应激, 最终导致胰岛素分泌异常. 过氧化氢也可能来自除ERO1催化蛋白二硫异构酶氧化以外的其他细胞室或反应^[101].

2.5.3 保持ER平衡以抵抗氧化应激的机制: 为了避免氧化应激, ROS要么通过与低分子量抗氧化剂(如谷胱甘肽和维生素C)的相互作用而消除, 要么通过抗氧化酶转化为活性较低的化合物. 超氧化物被超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)完全转化为过氧化氢. 在消除过氧化氢的情况下, 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH peroxidase, GPX)和过氧化物还原蛋白(peroxiredoxin, PRDX)(由各自的基因家族编码)在很大程度上有助于过氧化氢的还原性解毒. 传统的GPX利用GSH作为电子供体, 而PRDX主要利用硫氧还蛋白^[102]. 细胞外SOD3和血浆型GPX (GPX3)在ER中的产生方式与其他分泌蛋白相同. 然而, 虽然其中一些可能被保留在ER腔内, 但大多数是排泄出来的. 因此, 与细胞质和线粒体相比, ER中的抗氧化系统只有少数.

2.5.4 氧化/ER应激在NAFLD中的作用: 目前尚无脂肪肝变性中氧化应激与ER应激的协同作用的报道. 鉴于MAFLD与NAFLD在发病机制上有许多相似之处, 因此推测有相似的应激机制. 从MAFLD研究来看, ER应激诱导类固醇调节元素-结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)的激活, 这一事实反过来表明, 在氧化应激条件下, SREBP介导的脂肪生成也被激活. 事实上, 氧化应激诱导SREBP1C活化和脂质积累. 因此, 氧化应激和ER应激相互依赖地刺激三酰甘油和胆固醇的从头合成和积累, 但在另一方面, 抑制脂蛋白的分泌. 由于细胞培养通常在大气氧气下进行, 因此在原代肝细胞中观察到SREBP 1的自发激活以及基因脂肪酸合成

酶、CoA羧化酶和硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl CoA desaturase, SCD)1的相关表达, 并且在SCD1敲除肝细胞中这一现象得到了显著增强^[103]. 为了排泄富含三酰甘油的脂蛋白, 适当氧化折叠脂蛋白是必不可少的. 事实上, 氧化应激似乎抑制脂蛋白分泌, 这很可能是由于载脂蛋白B折叠错误和微粒体转移蛋白功能受损引起的^[104]. 刺激脂肪生成和抑制脂蛋白分泌将协同提高脂滴积累, 从而导致肝脏脂肪变性的发生. 最近的观察表明, 与单基因敲除小鼠相比, SOD1和PRDX4的双基因敲除导致肝脏损伤加重, 这进一步支持了处理肝脏脂肪变性中氧化应激和ER应激的相互依赖的工作^[105].

过多的ROS会导致ER中蛋白质折叠错误, 从而导致ER应激. ER膜中激活转录因子6 (activating transcription factor 6, ATF6)和SREBP的前体形式通过一个独立的机制转运到高尔基体, 但通过位点1蛋白酶和位点2蛋白酶在高尔基体被蛋白水解激活, 转录活性ATF6和SREBP随后转移到细胞核. 当ATF6通过激活参与UPR的基因发挥保护作用时, SREBP激活参与脂肪生成和类固醇生成的基因, 这可能导致非酒精性脂肪肝的发展.

对MAFLD患者脂肪酸代谢的检查表明, EF在从禁食状态向喂养状态转变过程中无法调节脂肪生成的变化是导致这一现象的潜在机制. 禁食不仅会在其他主要参与活性β-氧化的组织中诱导脂滴的形成. 与野生型小鼠相比, 喂食高脂肪饮食会导致SOD1基因敲除小鼠胰腺和肠上皮中的脂滴积聚更强烈^[106]. 空腹不仅会对胰腺造成严重和不可逆转的损害, 还会对其他有氧器官造成严重和不可逆转的损害^[107,108]. 因此, 禁食可能也加重这些器官的氧化损伤, 成为NAFLD的严重致病因素.

在MAFLD研究发现, 如果脂质积累对肝脏不利, 为什么在ER应激的情况下, 不饱和脂肪酸会导致脂肪生成升高?我们有一个线索可以证明, 与正常饮食的小鼠相比, 食用含高热量饮食的猪油会增加脂滴的积累, 但会延长SOD1缺乏小鼠的寿命^[109]. 这是出乎意料的, 因为脂肪的积累通常被认为是肝功能恶化的因素. 基于这些观察, 我们假设在氧化应激下积累的脂滴可能对ROS的肝毒性作用具有保护作用. 事实上, 实验数据表明, 短暂积累在肝脏中的脂质具有保护作用, 可以防止由小鼠体内的肝毒性硫代乙酰胺和培养细胞中的过氧化氢造成的氧化损伤^[110]. 因此, ER应激条件下脂质的积累也可被视为肝细胞对氧化应激条件的适应性反应^[111], 尽管处于更高级阶段的肝脂肪变性是危险的, 应适当治疗. NAFLD时脂肪肝变性中氧化应激与ER应激的协同作用有待研究.

2.6 肠道微生物与NAFLD 胰腺传统上被认为是一个无菌器官, 长期以来人们一直认为大多数微生物不能在含

有大量蛋白酶的高碱性胰液中存活. 然而, 与正常胰腺组织相比, 使用16S rRNA荧光探针和qPCR发现PDAC患者胰腺内细菌增加了1000倍. 提示胰腺内细菌增加可能与胰腺癌发病相关.

已往认为胰腺不存在微生物, 经过近几年的研究发现胰腺存在自己的微生物群, 且通过鼠实验模型发现得到证实, 并认为这些微生物群在各种胰腺疾病的发病中起到至关重要的作用. 但胰腺的正常菌群组成至今尚未确立. 总之, 人类胰腺含有一个微生物群, 但其群落组成无法区分正常和疾病状态. 现有证据表明, 肠道微生物群的变化决定了生态失调和细菌易位, 然而, 肠道生态失调是否是这种病理状况的原因或影响尚不清楚.

有关NAFPD时的菌群改变到目前为止仍很少研究报告, 大多是与胰腺炎、胰腺癌的胰腺菌群组成和肠道菌群方面改变的研究.

尽管目前尚无肠道菌群与NAFPD相关的直接证据, 但从有关研究证实了肠道菌群在NAFPD发病上的作用^[112]. NAFPD时肠道菌群失调, 由于肠道屏障功能障碍, 造成内毒素血症、大量炎性小体各种细胞因子的释放、先天和适应免疫改变等在NAFPD发病机制上的作用值得深入研究.

3 NAFPD影像诊断现状

组织学和生化测量是评估胰腺脂肪变性的最直接和有效的方法. 与三酰甘油在肝细胞中积聚的肝脏不同, 胰腺脂肪变性在组织学上以脂肪细胞浸润和腺泡和胰岛细胞中的细胞内脂肪沉积为特征. 然而, 由于在尸检中很难获得足够的胰腺标本和快速的自溶, 因此没有使用二分法的组织病理学来定义“脂肪胰腺”. 最近, 一些成像技术, 包括US、CT、MRI和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS). MRS已被用于检测胰腺脂肪变性. 然而, 对于胰腺脂肪含量的体内定量“金标准”还没有达成共识.

在动物研究中, US检查是唯一适用的影像学检查方法, 因此, 胰腺US诊断具有很高的实用性.

腹部US检查是一种无创、成本较低的NAFPD诊断方法. 在大多数研究中, 使用腹部US诊断NAFPD的标准是胰腺体的回声高于肾脏的回声, 后者在代谢上比肝脏更稳定. 胰腺脂肪变性的主要特征是胰腺内脂肪细胞数量增加, 脂肪细胞的产生可能比三酰甘油渗入肝细胞容易. 脂肪细胞的大小更适合于散射超声波束, 用来形成实质器官的US图像, 而不是细胞内三酰甘油. 这可能是肝脏和胰腺US检查结果不同的原因. 由于胰腺不能在同一声窗内直接与肾脏进行比较, 因此检查人员需要比较肝脏和肾脏之间以及肝脏和胰腺之间的回声差异, 以

获得一个客观的胰腺-肾脏回声对比. 然而, 由于胰腺位于腹膜后间隙, 上覆的肠道气体或肥胖会使胰腺变得模糊. 因此, 腹部US对胰腺的评估高度依赖于操作人员的技能以及机器的质量^[113].

US内镜可以提供整个胰腺的详细图像, 同时实时比较胰腺与相邻器官的回声. 根据胰腺实质和胰管边缘的回声, 利用US内镜对NAFPD强度进行分类的一些分级系统已被报道. 虽然腹部US和US内镜是筛查NAFPD的经济有效的方法, 但它们不能准确地量化胰腺脂肪变性的程度. Lesmana等^[114]共招募162名患者(75名女性和87名男性)进行数据库分析. 43名患者(26.5%)发现胰腺恶性肿瘤, 53名患者(32.7%)发现脂肪性胰腺, 这在胰腺癌患者中很常见. 基于逻辑回归分析, 年龄、性别、糖尿病和慢性胰腺炎等因素均未被发现是胰腺恶性肿瘤的重要危险因素, 其中脂肪性胰腺是胰腺癌的唯一重要危险因素.

结论是胰腺癌患者中NAFPD的患病率很高. 未来的研究可以证明, US内镜是否可以作为早期检测NAPD患者胰腺恶性肿瘤的筛查工具; 还需要一项队列前瞻性研究, 以明确脂肪胰腺和胰腺癌之间的因果关系.

CT的胰腺脂肪变性质量可以用Hounsfield单位进行评估. CT显示, 与脾脏相比, 脂肪胰腺的衰减率有所降低. 然而, CT在NAFPD诊断中的临床价值仍有争议. 一些研究表明, CT对判断胰腺脂肪变性的价值比其他图像低. 为了比较腹部US的回声和客观的Hounsfield单位的CT, Lee等发现, 有或没有NAPFD的个体在临床和生化参数上没有统计学上的显著差异. 腹部US和CT中的这种不一致的发现可能是由于胰腺脂肪组织浸润的分布不均匀, 导致不同的模式, CT的Hounsfield单位差异很大. 相反, Kim等报道了CT时胰腺的衰减与组织学胰腺脂肪分数呈良好的负相关, 认为CT是定量胰腺脂肪含量的可靠方法.

MRI评价, 为了确定胰腺脂肪变性的严重程度, 采用T1W和T2W序列测量脂肪变性面积占总胰腺体积的百分比, 并分为3个等级: 整个胰腺组织的脂肪变性评分为1: 0%-33%, 整个胰腺组织的脂肪变性评分为2: 34%-66%, 整个胰腺组织的脂肪变性评分为3: 67%-100%^[115].

有关胰腺脂肪堆积的研究表明, 脂肪变性的几率随着年龄的增长而增加. 在胰腺退化过程中发现的脂肪积累被认为是导致随着年龄增长脂肪变性发病率增加的原因.

目前, 有强有力的证据表明, MRI和MRS可用于胰腺脂肪变性的检测和量化. 与CT一样, MRI和MRS是非侵入性和可重复性的技术, 用于测量整个胰腺的脂肪含量. MRI是基于脂肪和水之间的信号差异, 而MRS是基

于质子共振频率的差异. MRS测量的胰腺脂肪含量与胰岛内三酰甘油浓度的生化测定有很好的相关性, 考虑到MRS测量的整个胰腺中的脂肪含量是胰岛脂肪含量的一个有用的替代标记物. 然而, MRI和磁共振波谱仍有一些局限性, 如成本高、扫描时间长以及周围内脏脂肪对磁共振化学位移伪影的敏感性等有关等.

评估胰腺脂肪变性的最佳成像技术是MRI. MRI可以通过多种方法测量胰腺脂肪. 三种最常见的方法是相位对比法、Dixon法和光谱空间激发技术. Wong等^[116]使用脂肪水MRI和质子磁共振波谱, 发现香港中国志愿者的脂肪变性患病率约为16%. 在这项研究中, 发现中心性肥胖、高三酰甘油血症和高铁蛋白血症与脂肪胰腺有关. 他们还指出, 患有脂肪性胰腺的人IR增加, 但没有明显的 β 细胞功能障碍. 质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)技术主要包括基于MRS的PDFF (MRS-PDFF)和基于MRI的PDFF (MRI-PDFF)两大类. 研究提示, MRI-PDFF检测脂肪变的能力优于CAP.

在3.0-T磁共双回声成像是一种常规的临床磁共振序列, 受脂肪定量中T1和T2*弛豫效应的影响. 振成像下, T1和T2*弛豫效应对胰腺脂肪定量的单独影响尚未详细报道. Yuan等^[115]通过3.0-T磁共振双回波成像, 验证T1和T2*弛豫对胰腺脂肪定量的影响, 并探讨简化的校正策略, 以便于临床应用.

Weisbeck等^[117]对来自普通人群的685名健康志愿者分别进行了脂水磁共振和质子磁共振波谱测量. 在无明显饮酒或代谢综合征的受试者中, 90%的受试者的胰腺脂肪含量在1.8%-10.4%之间. 使用正常上限10.4%, 110例(16.1%; 95%CI 13.3%-18.8%)受试者有脂肪胰腺. 在多变量分析中, 高铁蛋白、中心性肥胖和高三酰甘油血症是脂肪性胰腺的独立因素. 同时患有脂肪胰腺和脂肪肝的受试者比单独患有这两种疾病的受试者有更高的HOMA-IR. 调整肝脏脂肪和BMI后, 脂肪胰腺与HOMA- β 无相关性.

最近, 各种MRI和MRS技术被用于测量胰腺脂肪. 不少学者推荐选择基于化学位移的梯度回波MRI技术来测量PDFF, 因为它比传统方法更精确.

4 结论

随着肥胖的流行, NAFPD已成为日益严重的健康问题, 值得进一步关注. 新的研究表明, NAFPD不仅应被视为脂肪的惰性积累, 而且还应被视为糖代谢紊乱的早期标志物.

目前人们对非酒精性肝病的研究刚刚起步, 它对胰腺疾病和系统疾病尤其是与代谢疾病的相关性了解甚少, 有待今后大力开展研究. NAFPD的名称与代谢相关

脂肪性肝病一样, 也存在许多不确切之处, 有待今后研究认识提高的基础上得到合理的修正.

4.1 加强NAFPD发病机制的研究 关于NAFPD还有很多问题尚不清楚. 需要进一步的纵向研究来探索NAFPD的详细机制并验证其临床意义. 未来的研究必须集中于追踪胰腺脂肪变性动态变化中病理生理事件的时间序列, 从而揭示NAFPD在糖尿病和相关代谢紊乱发展中以及癌相关机制中的作用. 当今关于胰腺脂肪变性的研究很少, 其病理生理机制仍不清楚. 许多以前的研究表明, 慢性高脂肪饮食增加了胰腺游离脂肪酸和脂质过氧化, 这与胰腺损伤和激活的胰腺星状细胞合成胶原有关, 并诱导大鼠胰腺细胞的氧化损伤和纤维化^[117,118]. 与大鼠的研究结果相似, 人胰腺中的脂肪积累可能是纤维化的危险因素, 包括急性和慢性炎症.

肠道微生物群是黏膜免疫系统发育和调节的关键. 它在几种生理功能、炎症信号的调节和对感染的保护中起着中心作用. 在健康状态下, 共生体和病原体之间有一个完美的平衡, 微生物群和免疫系统相互作用以维持肠道内环境平衡. 这种平衡的改变被称为生态失调, 它决定了肠道细菌的过度生长, 从而导致肠道屏障的破坏和病原体的系统易位. 人们认为影响胰腺的炎症和肿瘤过程可能与肠道生态失调有关. 越来越多的研究证据证实肠道生态失调与各种胰腺疾病之间存在相关性, 但尚不清楚生态失调是病因还是后果.

肠道微生物群是黏膜先天和适应性免疫系统发育和调节的核心, 通过维持肠道完整性和调节肠道屏障通透性, 在预防病原微生物方面发挥着重要作用. 肠道微生物群、免疫系统和肠上皮屏障之间平衡的破坏导致了一种称为生态失调的病理状态. 近年来, 有几种疾病和功能失调与肠生态失调有关, 包括乳糜泻、炎症性肠病和肠易激综合征以及其他疾病. 以类似的方式, 肠道微生物群可能参与胰腺疾病的发病机制^[112]. 新近几年的研究指出, NAFPD与胰腺的炎症和癌密切相关. 当前的研究认为NAFPD是由于肠道微生物生态失调, 肠道屏障功能障碍引起肠通透性增高(肠漏), 产生细菌过度生长, 内毒素血症, 细菌易位, 先天和适应免疫异常, 大量细胞因子的生成与释放, 造成细胞和机体损伤, 致使疾病发生或加重^[119]. 此外, 一些研究还研究了急性胰腺炎期间炎症模式与微生物群组成之间的关系. 一般来说, 在急性胰腺炎期间, 肠杆菌科和厚壁杆菌科的病原菌增加, 有益的拟杆菌和乳酸杆菌减少. 一项多中心前瞻性临床研究, 结果表明, 厚壁杆菌门(乳酸杆菌目)的致病性肠球菌增加, 而放线菌门(双歧杆菌目)的双歧杆菌减少. 此外, IL-6血清水平直接与肠杆菌科和肠球菌数呈负相关, 与双歧杆菌和梭状芽孢杆菌群XI数成反比. 证

明肠道微生物群改变的程度可以预测胰腺炎的严重程度和系统并发症的发生。肠道微生物生态失调可影响体重和肥胖、组织促炎活性、外周IR等。NAFLD可加重急性胰腺炎的严重程度,可能影响胰腺内分泌和外分泌功能,易患胰腺癌^[120]。

目前尚无肠道微生物引起NAFLD的详细报道,有待今后作更深入的研究。

4.2 搞清NAFLD在糖尿病和相关代谢中的作用 体外和动物研究表明,NAFLD可能通过影响IR和β细胞功能障碍而导致糖代谢紊乱。然而,人类的数据仍然没有定论。迄今为止,支持NAFLD对葡萄糖稳态的长期影响的证据还不充分,关于NAFLD与糖代谢之间的关系还有很多尚不清楚之处。需要进一步的从纵向研究来探索NAFLD的详细机制并验证其临床意义^[120]。相比之下,过去大多数关于NAFLD的研究仅仅集中在一个时间点上的胰腺脂肪含量,忽略了个体脂敏感性程度的影响。未来的研究必须集中于追踪胰腺脂肪变性动态变化中病理生理事件的时间序列,从而揭示NAFLD在糖尿病和相关代谢紊乱发展中的作用。

4.3 脂肪代谢-β细胞功能与NAFLD 饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)与不良健康影响有关,包括棕榈酸、肉豆蔻酸和硬脂酸。棕榈酸是人体内最常见的饱和脂肪酸。另一方面,不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid, UFA)一般与预防β细胞凋亡、调节血浆葡萄糖浓度、提高胰岛素敏感性等保护作用有关,可分为单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFAs)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)。

SFA与细胞凋亡有广泛的关系,这与包括T2DM在内的几种代谢疾病有关,特别是细胞凋亡增加引起的β细胞质量下降与棕榈酸有关。棕榈酸引发的脂肪毒性影响β细胞对细胞外葡萄糖的反应,导致胰岛素原的积聚和ER应激,从而导致机体能量代谢失衡。另一方面,棕榈油酸和油酸等UFA可以逆转或防止过量SFA造成的损害。MUFAs已经证明可以控制β细胞参数,如葡萄糖刺激胰岛素分泌和胰岛素含量。此外,控制性补充PUFAs可优化血浆胆固醇和三酰甘油水平,提高胰岛素敏感性。考虑到新生脂肪生成是棕榈酸盐的一个重要来源,这可能会导致T2DM患者的健康和改善饮食治疗的发展。进一步的研究需要确认UFAs在疾病中的治疗作用。尽管如此,证据明确表明,饮食方法,而不是药理学,可以改善并可能阻止T2DM和其他代谢疾病的发展^[121]。

证据表明,营养环境通过改变β细胞表观基因组影响糖尿病风险。从这个角度来看,需要解决一些问题。首先,尽管高脂血症和β细胞补偿之间的因果关系在多年前就被假定,但尚未对其潜在机制进行彻底的分

析。应用非靶向脂源性方法在血浆样本和与人类和啮齿动物β细胞补偿相关的胰岛中识别脂质种类,并结合阐明控制β细胞增殖的脂质信号的研究,可能有助于解决这一问题。其次,尽管在β细胞中加入了多种途径,包括LKB1/AMPK/MTOR、碳水化合物反应元件结合蛋白和Ca²⁺信号,并参与了葡萄糖诱导的增殖,但将这些信号与胰岛素需求驱动信号(如ER应激)以及IR诱导因子,如丝氨酸蛋白酶抑制剂整合在一起的统一假设。最后,需要利用这些途径的知识及其与β细胞表观基因组的相互作用,寻找新的途径来增强β细胞补偿,以预防或延缓糖尿病的发生^[122]。

4.4 做好无创影像诊断 目前US技术在脂肪变定量检测中的主要进展是受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)。超声波在脂肪变的肝实质传播过程中,会出现显著的衰减,而且脂肪变越严重,这种声波衰减越显著。因此,检测超声波的衰减值,根据物理学原理就可以计算出肝脂肪变的程度,这就是CAP建立的基本原理。由于研究人群的差异,各个队列得到的CAP诊断界值并不完全一样,各指南目前也尚未推荐一个公认的诊断界值。目前尚无大系列NAFLD CAP的检查分析报告,需要加强这一方面的检查工作,力求早日得到统一诊断标准。

评估胰腺脂肪变性的最佳成像技术是MRI。磁共振PDFF可见基于磁共振的肝脏脂肪定量检测技术其准确性仅次于作为金标准的病理学。目前需要积累更多的检查数据。

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)是一种新近出现的纤维化无创诊断技术。MRE检查不会受到肥胖、腹水和间位结肠的限制,不受操作者影响,而且可以观察整个肝脏、胰腺及其他腹腔脏器的情况。由于MRE也是测量的胰腺硬度,因此也会受到胰腺炎症的影响,研究显示MRE值与炎症活动度显著相关。目前MRI-PDFF的诊断尚未普遍开展,需要积累更多检查及时总结经验。

4.5 加强NAFLD的防治 尽管目前对NAFLD的治疗研究不多,但饮食和运动是NAFLD防治的中心环节,并得到一致的共识。有关饮食制度应结合各地区和民族的生活习惯加以分配,不能千篇一律,以达到能量总要求为标准。运动也应量力而行,结合各自的身体状况选择切实可行的运动方式,不管采取何种形式以有氧运动为准则,避免剧烈运动和疲劳。

药物治疗上目前无重大进展。针对微生物为基础的治疗当前集中在益生菌的治疗上。可显著减少氧化应激和细胞因子的产生,改善患者的胰腺功能。一个潜在的机制是益生菌改变肠道微生物群的组成,从而减少生态

失调、肠道通透性、细菌移位、内毒素血症,从而改善NAFPD。但缺乏大系列临床对照研究加以验证。并期待开发新的益生菌菌株和相关产品出现。靶向炎症治疗包括虾青素、亚麻子油、石榴、槲皮素、水甘油吐啉等值得进一步研究和开发应用。

近年提出GLP-1受体激动剂治疗糖尿病和NAFPD有新的进展。当肠促胰岛素激素-GLP-1随后被证明在对营养摄入的反应中占胰岛素分泌的70%时,其作为T2DM治疗靶点的潜力得以实现^[123]。

研究证实GLP-1不仅可降低血糖,还具有减肥和降低心血管风险作用。目前,全球范围内已经上市的GLP-1激动剂有7种,据2017年销售统计来看,以利拉鲁肽和杜拉鲁肽销售最多,分别占销售量的56.4%和20.3%。值得开发和进一步研究^[124,125]。

胰纤维化是NAFPD的重要病理结局,因此,一直不能放松对纤维化的治疗。过去常用的抗氧化剂可以使用,但疗效并不确切。新近降低胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)增殖与活化,目前正在研究或应用的药物有:索拉非尼、沙格雷、人类骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cell, BMSC)。BMSC通过细胞间的接触抑制Toll样受体4/NF- κ B通路而抑制PSC活化和增殖。

基因治疗的疗效也不确切,目前研究和使用的较多的是病毒性载体,占全部载体70%以上。但也缺乏大数据临床对照研究,许多问题有待进一步研究。

随着对胰纤维化机制的认识深入,越来越多纤维化起始阶段和进展阶段的调节基因将被逐渐发现。胰纤维化过程是一个复杂动态多基因参与的过程,已经发现针对不同环节靶点基因调控可以呈现出协同效应,所以在将来,应大力加强胰纤维化基因治疗的研究,逐步实现胰纤维化逆转、结构重建和恢复正常的最终治疗目的。相信在不久的将来,基因治疗将为胰纤维化的治疗提供新的治疗策略。

总之,随着NAFPD研究的深入,对NAFPD认识的提高,这为全面开展对NAFPD的研究打下了基础。NAFPD从目前流行病学资料来看,是一种常见病、多发病,初步认为它是代谢综合征的组成部分,但它对人类健康与疾病的影响的了解相差甚远,因此,为了人类健康,全面开展NAFPD的研究刻不容缓,今后需要我们加强从基础到临床作全方位、多学科深入地开展研究,期待不久的将来能在NAFPD的防治上有新的突破。

5 参考文献

- 1 Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 10 [PMID: 30732577 DOI: 10.1186/s12199-019-0763-2]

- 2 Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2658-2667 [PMID: 28791556 DOI: 10.1007/s10620-017-4700-1]
- 3 Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, Son BK, Kim SH, Jo YJ, Park YS, Kim YS. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1869-1875 [PMID: 19370785 DOI: 10.3748/wjg.15.1869]
- 4 Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11293 [PMID: 29953011 DOI: 10.1097/MD.00000000000011293]
- 5 Wang D, Yu XP, Xiao WM, Jiao XP, Wu J, Teng DL, Wu KY, Zhang M, Zhu QT, Liu XN, Ding YB, Lu GT. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatology* 2018; 18: 263-268 [PMID: 29477252 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.004]
- 6 Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 735-747 [PMID: 28371475 DOI: 10.1111/jdi.12665]
- 7 Pham YH, Bingham BA, Bell CS, Greenfield SA, John SD, Robinson LH, Eissa MA. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med J* 2016; 109: 196-198 [PMID: 26954660 DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000432]
- 8 Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017; 69: 1-13 [PMID: 28285638 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.012]
- 9 Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 174 [PMID: 26652175 DOI: 10.1186/s12876-015-0404-1]
- 10 Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311: 806-814 [PMID: 24570244 DOI: 10.1001/jama.2014.732]
- 11 Kredel LI, Siegmund B. Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 2014; 5: 462 [PMID: 25309544 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00462]
- 12 Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, Boffetta P, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Palli D, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, van den Berg S, Peeters PH, Braaten T, Weiderpass E, Quirós JR, Travier N, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Lindkvist B, Regner S, Werner M, Sund M, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Norat T, Wark PA, Riboli E, Nöthlings U. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013; 132: 645-657 [PMID: 22618881 DOI: 10.1002/ijc.27645]
- 13 WHO. Controlling the global obesity epidemic, 2003. Available from URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>
- 14 WHO. Obesity and overweight, 2015. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- 15 Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS,

- Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Crique MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhauser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shive I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-781 [PMID: 24880830 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8]
- 16 Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006; 38: 64-80 [PMID: 16448990 DOI: 10.1080/07853890500401234]
- 17 Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res* 2016; 9: 87-91 [PMID: 28058076 DOI: 10.14740/gr731w]
- 18 Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7660-7675 [PMID: 27678349 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7660]
- 19 Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, Dahlbom M, Roomp K, Anderwald CH, Meissnitzer M, Schneider R, Forslund A, Widhalm K, Bergquist J, Ahlström H, Bergsten P, Weghuber D, Kullberg J. Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity. *Pancreas* 2017; 46: 358-365 [PMID: 27941426 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000771]
- 20 Singh RG, Yoon HD, Poppitt SD, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33 [PMID: 28730683 DOI: 10.1002/dmrr.2918]
- 21 Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, AguilaMB, Mandarim-de-Lacerda CA. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 212-223 [PMID: 20490316 DOI: 10.3164/jcbn.09-83]
- 22 Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Zoico E, Bambace C, Antonioli A, Pozzi Mucelli R, Zamboni M. Effect of moderate weight loss on hepatic, pancreatic and visceral lipids in obese subjects. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e32 [PMID: 23449531 DOI: 10.1038/nutd.2012.5]
- 23 Malli A, Li F, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z, Hussan H, Krishna SG. The Burden of Systemic Adiposity on Pancreatic Disease: Acute Pancreatitis, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease, and Pancreatic Cancer. *JOP* 2017; 18: 365-368 [PMID: 29491829]
- 24 Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, Li JT, Song LY, Peng H, Wen MM. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol* 2016; 16: 578-583 [PMID: 27050733 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.008]
- 25 Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, Caccialanza R, Gianotti L. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016; 32: 1231-1237 [PMID: 27261062 DOI: 10.1016/j.nut.2016.04.002]
- 26 Sturk A, van Deventer SJ, Wortel CH, Levels JH, ten Cate JW, Büller HR, Sanders GT. Detection and clinical relevance of human endotoxemia. *Z Med Lab Diagn* 1990; 31: 147-158 [PMID: 2368470 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.012]
- 27 Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 277-304 [PMID: 28585204 DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_12]
- 28 Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomäki V, Kalliokoski KK, Kujala UM, Kaprio J, Heinonen OJ, Komu M, Parkkola R, Ahotupa M, Lehtimäki T, Huupponen R, Iozzo P, Nuutila P. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol* 2011; 54: 545-552 [PMID: 21112658 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.029]
- 29 Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, Monti L, Stronati L, Alisi A, Nobili V. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 656-662 [PMID: 26201937 DOI: 10.1111/cen.12862]
- 30 van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, van Raalte DH, Muskiet MH, Pouwels PJ, Blaak EE, Diamant M. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 459-467 [PMID: 21084401 DOI: 10.1210/jc.2010-1722]
- 31 Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490 [PMID: 21270204 DOI: 10.2337/dc10-0760]
- 32 Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, Di Francesco V, Barillari M, Pozzi Mucelli R, Zamboni M. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1747-1754 [PMID: 21593811 DOI: 10.1038/oby.2011.114]
- 33 Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontès G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 289-298 [PMID: 19715772 DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.08.006]
- 34 Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 200-205 [PMID: 20225188 DOI: 10.1002/dmrr.1073]
- 35 Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2011; 34: 485-490 [PMID: 21270204 DOI: 10.2337/dc10-0760]
- 36 Begovatz P, Koliaki C, Weber K, Strassburger K, Nowotny B, Nowotny P, Müssig K, Bunke J, Pacini G, Szendrodi J, Roden

- M. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia* 2015; 58: 1646-1655 [PMID: 25740696 DOI: 10.1007/s00125-015-3544-5]
- 37 van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 478-485 [PMID: 20489606 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef]
 - 38 Fan J, Krautkramer KA, Feldman JL, Denu JM. Metabolic regulation of histone post-translational modifications. *ACS Chem Biol* 2015; 10: 95-108 [PMID: 25562692 DOI: 10.1021/cb500846u]
 - 39 Janke R, Dodson AE, Rine J. Metabolism and epigenetics. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2015; 31: 473-496 [PMID: 26359776 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100814-125544]
 - 40 Su X, Wellen KE, Rabinowitz JD. Metabolic control of methylation and acetylation. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 30: 52-60 [PMID: 26629854 DOI: 10.1016/j.cbpa.2015.10.030]
 - 41 Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic β -cell proliferation. *Biochimie* 2017; 143: 10-17 [PMID: 28987628 DOI: 10.1016/j.biochi.2017.09.017]
 - 42 Zhou JX, Dhawan S, Fu H, Snyder E, Bottino R, Kundu S, Kim SK, Bhushan A. Combined modulation of polycomb and trithorax genes rejuvenates β cell replication. *J Clin Invest* 2013; 123: 4849-4858 [PMID: 24216481 DOI: 10.1172/JCI69468]
 - 43 Zeng N, Yang KT, Bayan JA, He L, Aggarwal R, Stiles JW, Hou X, Medina V, Abad D, Palian BM, Al-Abdullah I, Kandeel F, Johnson DL, Stiles BL. PTEN controls β -cell regeneration in aged mice by regulating cell cycle inhibitor p16ink4a. *Aging Cell* 2013; 12: 1000-1011 [PMID: 23826727 DOI: 10.1111/acer.12132]
 - 44 Yang Z, Zhang Q, Lu Q, Jia Z, Chen P, Ma K, Wang W, Zhou C. ISL-1 promotes pancreatic islet cell proliferation by forming an ISL-1/Set7/9/PDX-1 complex. *Cell Cycle* 2015; 14: 3820-3829 [PMID: 26176407 DOI: 10.1080/15384101.2015.1069926]
 - 45 Avrahami D, Li C, Zhang J, Schug J, Avrahami R, Rao S, Stadler MB, Burger L, Schübeler D, Glaser B, Kaestner KH. Aging-Dependent Demethylation of Regulatory Elements Correlates with Chromatin State and Improved β Cell Function. *Cell Metab* 2015; 22: 619-632 [PMID: 26321660 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.025]
 - 46 Dhawan S, Tschén SI, Zeng C, Guo T, Hebrok M, Matveyenko A, Bhushan A. DNA methylation directs functional maturation of pancreatic β cells. *J Clin Invest* 2015; 125: 2851-2860 [PMID: 26098213 DOI: 10.1172/JCI79956]
 - 47 Khan S, Jena GB. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat. *Chem Biol Interact* 2014; 213: 1-12 [PMID: 24530320 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.02.001]
 - 48 Bastien-Dionne PO, Valenti L, Kon N, Gu W, Buteau J. Glucagon-like peptide 1 inhibits the sirtuin deacetylase SirT1 to stimulate pancreatic β -cell mass expansion. *Diabetes* 2011; 60: 3217-3222 [PMID: 22013015 DOI: 10.2337/db11-0101]
 - 49 Ishikawa K, Tsunekawa S, Ikeniwa M, Izumoto T, Iida A, Ogata H, Uenishi E, Seino Y, Ozaki N, Sugimura Y, Hamada Y, Kuroda A, Shinjo K, Kondo Y, Oiso Y. Long-term pancreatic beta cell exposure to high levels of glucose but not palmitate induces DNA methylation within the insulin gene promoter and represses transcriptional activity. *PLoS One* 2015; 10: e0115350 [PMID: 25658116 DOI: 10.1371/journal.pone.0115350]
 - 50 Zhang H, Li W, Wang Q, Wang X, Li F, Zhang C, Wu L, Long H, Liu Y, Li X, Luo M, Li G, Ning G. Glucose-mediated repression of menin promotes pancreatic β -cell proliferation. *Endocrinology* 2012; 153: 602-611 [PMID: 22166975 DOI: 10.1210/en.2011-1460]
 - 51 van Abeelen AF, Elias SG, Bossuyt PM, Grobbee DE, van der Schouw YT, Roseboom TJ, Uiterwaal CS. Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 2012; 61: 2255-2260 [PMID: 22648386 DOI: 10.2337/db11-1559]
 - 52 Yokomizo H, Inoguchi T, Sonoda N, Sakaki Y, Maeda Y, Inoue T, Hirata E, Takei R, Ikeda N, Fujii M, Fukuda K, Sasaki H, Takayanagi R. Maternal high-fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic β -cell function in adult offspring with sex differences in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E1163-E1175 [PMID: 24691028 DOI: 10.1152/ajpendo.00688.2013]
 - 53 Portha B, Giroix MH, Tourrel-Cuzin C, Le-Stunff H, Movassat J. The GK rat: a prototype for the study of non-overweight type 2 diabetes. *Methods Mol Biol* 2012; 933: 125-159 [PMID: 22893405 DOI: 10.1007/978-1-62703-068-7_9]
 - 54 Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010; 467: 963-966 [PMID: 20962845 DOI: 10.1038/nature09491]
 - 55 Neureiter D, Jäger T, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7830-7848 [PMID: 24976721 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7830]
 - 56 Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, Bamlet WR, de Andrade M, Oberg AL, Hammer TJ, Rabe KG, Anderson KE, Olson JE, Sinha R, Petersen GM. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1613-1625 [PMID: 21915615 DOI: 10.1007/s10552-011-9838-0]
 - 57 De Jesus DF, Kulkarni RN. Epigenetic modifiers of islet function and mass. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 628-636 [PMID: 25246382 DOI: 10.1016/j.tem.2014.08.006]
 - 58 Thompson MJ, Rubbi L, Dawson DW, Donahue TR, Pellegrini M. Pancreatic cancer patient survival correlates with DNA methylation of pancreas development genes. *PLoS One* 2015; 10: e0128814 [PMID: 26039411 DOI: 10.1371/journal.pone.0128814]
 - 59 De S, Shaknovich R, Riester M, Elemento O, Geng H, Kormaksson M, Jiang Y, Woolcock B, Nathalie Johnson N, Polo JM, Cerchietti L, Gascoyne RD, Melnick A, Michor F. Aberration in DNA methylation in B-cell lymphomas has a complex origin and increases with disease severity. *PLoS genetics* 2013; 9: e1003137 [PMID: 23326238 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003137]
 - 60 Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular signatures of pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 716-727 [PMID: 21631264 DOI: 10.1043/2010-0566-RA.1]
 - 61 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APGI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, IGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]
 - 62 Quilichini E, Haumaitre C. Implication of epigenetics in pancreas development and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 883-898 [PMID: 26696517 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.010]
 - 63 Golson ML, Kaestner KH. Epigenetics in formation, function, and failure of the endocrine pancreas. *Mol Metab* 2017; 6: 1066-

- 1076 [PMID: 28951829 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.05.015]
- 64 Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Zinab HE, Farrokhzad S, Rahimi R, Malekzadeh R, Pourshams A. Dietary food groups intake and cooking methods associations with pancreatic cancer: a case-control study. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 225-232 [PMID: 26063308 DOI: 10.1007/s12664-015-0573-4]
- 65 Deutsch M, Rewers AB, Redgate S, Fisher ER, Boggs SS. Intracerebral ventricular infusion of 5-iodo-2-deoxyuridine (IUDR) as a radiosensitizer in the treatment of a rat glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 85-87 [PMID: 2380099 DOI: 10.1038/nrm3611]
- 66 Park JY, Helm J, Coppola D, Kim D, Malafa M, Kim SJ. MicroRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 817-827 [PMID: 21412491 DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.817]
- 67 Cooper MD, Moticka EJ. Cellular immune responses during gonococcal and meningococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 Suppl: S29-S34 [PMID: 2497960 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000814]
- 68 Neureiter D, Jäger T, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7830-7848 [PMID: 24976721 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7830]
- 69 Koutsounas I, Giaginis C, Patsouris E, Theocharis S. Current evidence for histone deacetylase inhibitors in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 813-828 [PMID: 23430136 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.813]
- 70 Rachagani S, Macha MA, Menning MS, Dey P, Pai P, Smith LM, Mo YY, Batra SK. Changes in microRNA (miRNA) expression during pancreatic cancer development and progression in a genetically engineered KrasG12D;Pdx1-Cre mouse (KC) model. *Oncotarget* 2015; 6: 40295-40309 [PMID: 26516699 DOI: 10.18632/oncotarget.5641]
- 71 Macha MA, Seshacharyulu P, Krishn SR, Pai P, Rachagani S, Jain M, Batra SK. MicroRNAs (miRNAs) as biomarker(s) for prognosis and diagnosis of gastrointestinal (GI) cancers. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5287-5297 [PMID: 24479799 DOI: 10.2174/1381612820666140128213117]
- 72 Radosavljević B. [Presence of biotypes of "Streptococcus mutans group" in the mouth of Belgrade children]. *Stomatol Glas Srb* 1989; 36: 19-23 [PMID: 2489989 DOI: 10.1155/2014/386561]
- 73 Eng J, Pradhan GN, Sabanathan S, Mearns AJ. Malignant melanoma metastatic to the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 287-288 [PMID: 2669651 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.010]
- 74 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APCI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, IGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]
- 75 Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol* 2013; 34: 613-620 [PMID: 23359273 DOI: 10.1007/s13277-013-0658-6]
- 76 Pang EJ, Yang R, Fu XB, Liu YF. Overexpression of long non-coding RNA MALAT1 is correlated with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2403-2407 [PMID: 25481511 DOI: 10.1007/s13277-014-2850-8]
- 77 Jiao F, Hu H, Han T, Yuan C, Wang L, Jin Z, Guo Z, Wang L. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 6677-6693 [PMID: 25811929 DOI: 10.3390/ijms16046677]
- 78 Yu X, Zheng H, Chan MT, Wu WK. HULC: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 410-417 [PMID: 27781386 DOI: 10.1111/jcmm.12956]
- 79 Cheng Y, Jutooru I, Chadalapaka G, Corton JC, Safe S. The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration. *Oncotarget* 2015; 6: 10840-10852 [PMID: 25912306 DOI: 10.18632/oncotarget.3450]
- 80 Beckedorff FC, Amaral MS, Deocesano-Pereira C, Verjovski-Almeida S. Long non-coding RNAs and their implications in cancer epigenetics. *Biosci Rep* 2013; 33: e00061 [PMID: 23875687 DOI: 10.1042/BSR20130054]
- 81 Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 346 [PMID: 25412939 DOI: 10.1007/s12032-014-0346-4]
- 82 Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, Mutoh M, Imai T, Nakagama H. Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. *Cancer Sci* 2018; 109: 3013-3023 [PMID: 30099827 DOI: 10.1111/cas.13766]
- 83 Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018; 68: 268-279 [PMID: 29122391 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003]
- 84 Salameh H, Hanayneh MA, Masadeh M, Naseemuddin M, Matin T, Erwin A, Singal AK. PNPLA3 as a Genetic Determinant of Risk for and Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Spectrum. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 175-191 [PMID: 27777887 DOI: 10.14218/JCTH.2016.00009]
- 85 Wang D, Yu XP, Xiao WM, Jiao XP, Wu J, Teng DL, Wu KY, Zhang M, Zhu QT, Liu XN, Ding YB, Lu GT. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatol* 2018; 18: 263-268 [PMID: 29477252 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.004]
- 86 Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ* 2015; 3: e856 [PMID: 25825681 DOI: 10.7717/peerj.856]
- 87 Pacifico L, Di Martino M, Anania C, Andreoli GM, Bezzi M, Catalano C, Chiesa C. Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4688-4695 [PMID: 25914480 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4688]
- 88 Nuñez-Durán E, Chancón B, Sütt S, Real J, Marschall HU, Wernstedt Asterholm I, Cansby E, Mahlapuu M. Protein kinase STK25 aggravates the severity of non-alcoholic fatty pancreas disease in mice. *J Endocrinol* 2017; 234: 15-27 [PMID: 28442507 DOI: 10.1530/JOE-17-0018]
- 89 Gotoh K, Inoue M, Shiraishi K, Masaki T, Chiba S, Mitsutomi K, Shimasaki T, Ando H, Fujiwara K, Katsuragi I, Kakuma T, Seike M, Sakata T, Yoshimatsu H. Spleen-derived interleukin-10 downregulates the severity of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty pancreas disease. *PLoS One* 2012; 7: e53154 [PMID: 23285260 DOI: 10.1371/journal.pone.0053154]
- 90 Fujii J, Homma T, Kobayashi S, Seo HG. Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Biol Chem* 2018; 9: 1-15 [PMID: 30364769 DOI: 10.4331/wjbc.v9.i1.1]
- 91 Meyer T, Wirtz PH. Mechanisms of Mitochondrial Redox Signaling in Psychosocial Stress-Responsive Systems: New Insights into an Old Story. *Antioxid Redox Signal* 2018; 28: 760-772 [PMID: 28558479 DOI: 10.1089/ars.2017.7186]
- 92 Csala M, Margittai E, Bánhegyi G. Redox control of endoplasmic reticulum function. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 77-108 [PMID: 20001734 DOI: 10.1089/ars.2009.2529]

- 93 Boyer F, Vidot JB, Dubourg AG, Rondeau P, Essop MF, Bourdon E. Oxidative stress and adipocyte biology: focus on the role of AGEs. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 534873 [PMID: 25878764 DOI: 10.1155/2015/534873]
- 94 He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 532-553 [PMID: 29145191 DOI: 10.1159/000485089]
- 95 Toyokuni S, Ito F, Yamashita K, Okazaki Y, Akatsuka S. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2017; 108: 610-626 [PMID: 28433662 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.024]
- 96 Vance JE. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 595-609 [PMID: 24316057 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.11.014]
- 97 Svegliati S, Spadoni T, Moroncini G, Gabrielli A. NADPH oxidase, oxidative stress and fibrosis in systemic sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2018; 125: 90-97 [PMID: 29694853 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.554]
- 98 Laurindo FR, Araujo TL, Abrahão TB. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 2755-2775 [PMID: 24386930 DOI: 10.1089/ars.2013.5605]
- 99 Hryciak EG, Bandiera SM. Monooxygenase, peroxidase and peroxigenase properties and reaction mechanisms of cytochrome P450 enzymes. *Adv Exp Med Biol* 2015; 851: 1-61 [PMID: 26002730 DOI: 10.1007/978-3-319-16009-2_1]
- 100 Zito E. ERO1: A protein disulfide oxidase and H₂O₂ producer. *Free Radic Biol Med* 2015; 83: 299-304 [PMID: 25651816 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.011]
- 101 Konno T, Pinho Melo E, Lopes C, Mehmeti I, Lenzen S, Ron D, Avezov E. ERO1-independent production of H₂O₂ within the endoplasmic reticulum fuels Prdx4-mediated oxidative protein folding. *J Cell Biol* 2015; 211: 253-259 [PMID: 26504166 DOI: 10.1083/jcb.201506123]
- 102 Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3289-3303 [PMID: 23201771 DOI: 10.1016/j.bbag.2012.11.020]
- 103 Lee J, Homma T, Kurahashi T, Kang ES, Fujii J. Oxidative stress triggers lipid droplet accumulation in primary cultured hepatocytes by activating fatty acid synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 229-235 [PMID: 26116535 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.121]
- 104 Kurahashi T, Konno T, Otsuki N, Kwon M, Tsunoda S, Ito J, Fujii J. A malfunction in triglyceride transfer from the intracellular lipid pool to apoB in enterocytes of SOD1-deficient mice. *FEBS Lett* 2012; 586: 4289-4295 [PMID: 23098755 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.09.047]
- 105 Homma T, Kurahashi T, Lee J, Nabeshima A, Yamada S, Fujii J. Double Knockout of Peroxiredoxin 4 (Prdx4) and Superoxide Dismutase 1 (Sod1) in Mice Results in Severe Liver Failure. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 2812904 [PMID: 30050648 DOI: 10.1155/2018/2812904]
- 106 Steenson S, Umpleby AM, Lovegrove JA, Jackson KG, Fielding BA. Role of the Enterocyte in Fructose-Induced Hypertriglyceridaemia. *Nutrients* 2017; 9: 349 [PMID: 23871915 DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.009]
- 107 Kurahashi T, Hamashima S, Shirato T, Lee J, Homma T, Kang ES, Fujii J. An SOD1 deficiency enhances lipid droplet accumulation in the fasted mouse liver by aborting lipophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 866-871 [PMID: 26474701 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.052]
- 108 Lee J, Homma T, Kobayashi S, Ishii N, Fujii J. Unveiling systemic organ disorders associated with impaired lipid catabolism in fasted SOD1-deficient mice. *Arch Biochem Biophys* 2018; 654: 163-171 [PMID: 30056077 DOI: 10.1016/j.ab.2018.07.020]
- 109 Ito J, Ishii N, Akihara R, Lee J, Kurahashi T, Homma T, Kawasaki R, Fujii J. A high-fat diet temporarily renders Sod1-deficient mice resistant to an oxidative insult. *J Nutr Biochem* 2017; 40: 44-52 [PMID: 27855316 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.018]
- 110 Lee J, Homma T, Fujii J. Mice in the early stage of liver steatosis caused by a high fat diet are resistant to thioacetamide-induced hepatotoxicity and oxidative stress. *Toxicol Lett* 2017; 277: 92-103 [PMID: 28642009 DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.005]
- 111 Welte MA, Gould AP. Lipid droplet functions beyond energy storage. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017; 1862: 1260-1272 [PMID: 28735096 DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.07.006]
- 112 Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64 [PMID: 31811279 DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7]
- 113 Li S, Su L, Lv G, Zhao W, Chen J. Transabdominal ultrasonography of the pancreas is superior to that of the liver for detection of ectopic fat deposits resulting from metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8060 [PMID: 28906401 DOI: 10.1097/MD.0000000000000806]
- 114 Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open* 2018; 2: 4-7 [PMID: 30483555 DOI: 10.1002/jgh3.12032]
- 115 Yuan F, Song B, Huang Z, Xia C, Liu X. Quantification of pancreatic fat with dual-echo imaging at 3.0-T MR in clinical application: how do the corrections for T1 and T2* relaxation effect work and simplified correction strategy. *Acta Radiol* 2018; 59: 1021-1028 [PMID: 29260576 DOI: 10.1177/0284185117745908]
- 116 Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, Chim AM, Shen J, Ho CS, Woo J, Chu WC, Chan HL. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 589-597 [PMID: 24492753 DOI: 10.1038/ajg.2014.1]
- 117 Weisbeck A, Jansen RJ. Nutrients and the Pancreas: An Epigenetic Perspective. *Nutrients* 2017; 9: 283 [PMID: 28294968 DOI: 10.3390/nu9030283]
- 118 Storck LJ, Imoberdorf R, Ballmer PE. Nutrition in Gastrointestinal Disease: Liver, Pancreatic, and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med* 2019; 8: 1098 [PMID: 31349549 DOI: 10.3390/jcm8081098]
- 119 Miyake H, Sakagami J, Yasuda H, Sogame Y, Kato R, Suwa K, Dainaka K, Takata T, Yokota I, Itoh Y. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One* 2018; 13: e0209448 [PMID: 30571730 DOI: 10.1371/journal.pone.0209448]
- 120 Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 735-747 [PMID: 28371475 DOI: 10.1111/jdi.12665]
- 121 Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic β -cell proliferation. *Biochimie* 2017; 143: 10-17 [PMID: 28987628 DOI: 10.1016/j.biochi.2017.09.017]
- 122 Moullé VS, Vivot K, Tremblay C, Zarrouki B, Ghislain J, Poitout V. Glucose and fatty acids synergistically and reversibly promote beta cell proliferation in rats. *Diabetologia* 2017; 60: 879-888 [PMID: 28078385 DOI: 10.1007/s00125-016-4197-8]
- 123 Méndez-Giménez L, Becerril S, Camões SP, da Silva IV, Rodrigues C, Moncada R, Valentí V, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Miranda JP, Soveral G, Frühbeck G, Rodríguez

- A. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic β -cell function after sleeve gastrectomy in obese rats. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1394-1402 [PMID: 28584298 DOI: 10.1038/ijo.2017.135]
- 124 Méndez-Giménez L, Becerril S, Camões SP, da Silva IV, Rodrigues C, Moncada R, Valentí V, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Miranda JP, Soveral G, Frühbeck G, Rodríguez A. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic β -cell function after sleeve gastrectomy in obese rats. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 1394-1402 [PMID: 28584298 DOI: 10.1038/ijo.2017.135]
- 125 Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, Cao X, Streutker CJ, Butany J, Cappola TP, Margulies KB, Drucker DJ. GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart. *Endocrinology* 2018; 159: 1570-1584 [PMID: 29444223 DOI: 10.1210/en.2018-00004]

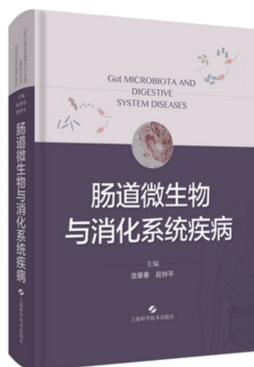
科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展

谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂

谭晓勇, 赵在林, 四川省宣汉县人民医院 四川省达州市 636150

林芳, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

谭晓勇, 研究生, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81800434; 四川省科学技术厅项目, No. 2019YJ0487; 泸州市-西南医科大联合项目, No. 2017LZXNYD-T05.

作者贡献分布: 本文述评由谭晓勇、赵在林及林芳完成; 罗茂审校.

通讯作者: 罗茂, 博士, 副研究员, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心. luomao20050908@163.com

收稿日期: 2020-05-09

修回日期: 2020-06-25

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-10-08

Role of circular RNAs in digestive system tumors

Xiao-Yong Tan, Zai-Lin Zhao, Fang Lin, Mao Luo

Xiao-Yong Tan, Zai-Lin Zhao, Pharmaceutical Department, Xuanhan County People's Hospital, Dazhou 636150, Sichuan Province, China

Fang Lin, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81800434; the Scientific Research Fund of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2019YJ0487; and Luzhou-Southwest Medical University Joint Project, No. 2017LZXNYD-T05.

Corresponding author: Mao Luo, PhD, Associate Fellow, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, No. 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2020-05-09

Revised: 2020-06-25

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-10-08

Abstract

Circular RNAs (circRNAs), a class of endogenous closed-loop noncoding RNAs, are expressed widely in all kinds of eukaryotic cells and have the characteristics of stable structure, high conservation, cell specificity, and tissue specificity. Several studies have revealed that circRNAs are closely related to the occurrence and development of cardiovascular system diseases, nervous system diseases, tumors, and other diseases. Recently, more and more studies have indicated that circRNAs have good clinical efficacy in the diagnosis and treatment of digestive system tumors, and they are expected to become biomarkers for early diagnosis and new therapeutic targets for the development of novel anticancer drugs. Therefore, it has become a hot topic of the current and future development direction in clinical research. circRNAs play a dual role in the pathological evolution of digestive system tumors, wherein they acting as miRNA sponges could play significant roles in carcinogenesis and anticarcinogenesis. This paper reviews the biological characteristics of circRNAs, summarizes the research progress of circRNAs in digestive system tumors, and discusses the potential use of circRNAs as targets for prevention, diagnosis, and treatment of digestive system tumors in the future.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: circRNA; miRNA; Epigenetics; Biomarker; Digestive system tumors

Citation: Tan XY, Zhao ZL, Lin F, Luo M. Role of circular RNAs in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 951-958

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/951.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.951>

摘要

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类广泛表达于各种真核细胞, 具有高度稳定性、保守性和特异性的内源性闭合环状非编码RNA。研究揭示, circRNA与心血管系统疾病、神经系统疾病、肿瘤等众多疾病的发生、发展过程密切相关。越来越多的研究表明, circRNA在消化系统肿瘤的诊断、治疗中有着巨大的潜能, 有望成为该类疾病诊断的生物标志物和治疗药物研发的新靶点, 而这一方向已成为当前研究者们关注的热点。在消化系统肿瘤的病理演变过程中, circRNA主要以微小RNA“海绵”的形式发挥调控作用。本文简单介绍了circRNA的生物学功能, 详细综述了circRNA在消化系统肿瘤中的研究进展, 展望了未来circRNA成为消化系统肿瘤预防、诊断和治疗新靶点的潜力。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环状RNA; 微小RNA; 表观遗传学机制; 生物标志物; 消化系统肿瘤

核心提要: 本文综述了近年来环状RNA(circular RNA, circRNA)在消化系统恶性肿瘤如食管癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌、胰腺癌中的研究进展, 展望了未来circRNA成为消化系统恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗药物研发靶点的广阔应用前景。

文献来源: 谭晓勇, 赵在林, 林芳, 罗茂. 环状RNA在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 951-958

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/951.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.951>

0 引言

环状RNA (circular RNA, circRNA)是一类由5'末端帽子结构和3'末端poly(A)尾巴以共价键形式结合而成的高度保守的闭合环状非编码RNA, 1976年, circRNA首次被发现表达于植物病毒中^[1]。目前, circRNA的形成机制尚不明确, 主要有以下几种理论: (1)外显子跳读; (2)内含子配对驱动环化; (3)内含子套索及剪接驱动环化; (4)RNA结合蛋白驱动环化。根据来源及构成序列不同circRNA分为3类: 外显子circRNA (exonic circRNA, ecircRNA)、内含子circRNA (intronic circRNA, ciRNAs)及由外显子和内含子共同形成的circRNA (exon-intron circRNA, ElciRNA), 其中, ecircRNA主要存在于细胞质中, 而ElciRNA和ciRNA主要表达于细胞核中。越来越多的研究表明, circRNA具有微小RNA (microRNA, miRNA)“海绵”、RNA结合蛋白及核转录调节等功

能。作为一种特殊的“中间体”, circRNA在诸如心血管系统疾病^[2]、神经系统疾病^[3]、椎间盘退变^[4]和肿瘤^[5]等众多疾病的发生和发展过程中扮演着十分重要的角色。有研究者提出circRNA可作为较为理想的诊断肿瘤的分子标志物, 通过敲除或者过表达细胞中的circRNA, 调控其下游靶基因的表达, 从而达到预防、治疗肿瘤性疾病发生的目的。

随着我国社会经济的不断发展, 人们生活水平不断提高, 生活习惯、饮食结构逐步改变, 我国居民的疾病谱亦发生了明显的变化。近年来, 我国食管癌(esophageal cancer, EC)、胃癌(gastric carcinoma, GC)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率均逐步上升至我国恶性肿瘤的前5位。消化系统肿瘤俨然已成为危害我国人民生命健康最主要的疾病之一。因此, 探索消化系统肿瘤的病理发生机制以及其中的分子调控网络、信号通路, 进而研发新型诊断、预防和治疗消化系统肿瘤的药物已成为公共卫生最重要的任务之一。越来越多的证据表明, circRNA能通过吸附、结合消化系统组织细胞内多种miRNA, 抑制miRNA对下游靶基因的调控作用, 进而直接参与调控消化系统肿瘤的病理发生过程^[6]。本文综述了circRNA的特点及功能, 详细介绍了circRNA在消化系统肿瘤中的研究进展, 揭示了circRNA参与调控消化系统肿瘤发生、发展的分子调控机制, 展望了circRNA作为消化系统恶性肿瘤潜在的临床诊断标志物、预后评估及新型治疗药物研发靶点的广阔应用前景。

1 circRNA的主要功能

1.1 miRNA海绵作用 作为内源性竞争RNA, circRNA包含多个miRNA结合位点, 能通过吸附、结合游离miRNA, 抑制miRNA与其靶mRNA结合, 阻断miRNA对靶基因的调控作用, 从而改变靶基因的表达水平, 这种功能称为“miRNA海绵”, 研究发现, 小脑变性相关蛋白-1反义转录物(circular RNA sponge for miR-7, ciRS-7)含有70多个miR-7结合位点, 能通过调控miR-7/miR-671/ciRS-7轴在肿瘤等疾病中发挥重要作用^[6]。Yang等^[7]研究发现circ-Foxo3作为8个miRNA的海绵, 含有25个miRNA结合位点, 能通过调控miRNA靶基因表达, 抑制癌细胞增殖、浸润和肿瘤生长。然而, 关于circRNA的miRNA海绵作用一直争论不断。如Jeck等^[8]研究表明哺乳动物细胞中的circRNA很少含有一个miRNA的10个以上结合位点, 多数外显子circRNA亦含有少量的miRNA结合位点。同时, Guo等^[9]认为circRNA丰度低, 长度小, 起不了miRNA海绵的作用。因此, circRNA是否是真核细胞生物miRNA活性的调节者, 以及circRNA、miRNA和

ceRNA构成的分子网络是如何调节细胞内稳态的, 还有待于进一步深入研究。

1.2 调控转录和剪接 表达于细胞核内的ElciRNA和ciRNA可作为基因表达的调控因子广泛参与机体的转录调控, 在人体众多生命活动中发挥着重要的作用。Li等^[10]研究揭示, circEIF3J和circPAIP2可能通过U1小核糖核蛋白颗粒和ElciRNA之间特异的RNA-RNA相互作用显著提高其亲本基因的聚合酶II的转录效率。ciRNA作为circRNA的一种亚型, 含有很少的miRNAs结合位点, 广泛表达于细胞核内, 参与基因表达的调控。如ci-ankrd52和ci-sirt7等ciRNA分子作为聚合酶II的调节因子, 在其亲本基因的高效转录中发挥重要作用^[11]。研究表明, circRNA能通过与pre-mRNA的剪接位点竞争性结合来调节线性剪接。如甘露聚糖结合凝集素蛋白可以直接与circMbl结合并促进circMbl的生成, 竞争性抑制经典剪接^[12]。与经典剪接产生线性转录不同, ecircRNA主要由同源结构域相互作用蛋白激酶2/3的外显子通过“选择性”剪接而来, 而ecircRNA的环化将抑制正常的蛋白编码和转录过程^[13]。

1.3 与RNA结合蛋白相互作用 研究表明, 部分circRNA作为蛋白质海绵, 含有一个或多个RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)结合位点, 可与RBPs结合形成RNA蛋白复合体进而影响机体基因表达水平。如Hansen^[14]等研究发现, ciRS-7广泛表达于人和小鼠大脑细胞中, 能以miR-7依赖的方式与AGO蛋白高度结合, 进而抑制miR-7的活性, 上调miR-7靶基因的表达。Du等^[15]研究发现由Foxo3基因编码的circ-Foxo3能与细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1(cyclin-dependent kinase inhibitor 1, p21)等5种蛋白结合, 而异常表达的circ-Foxo3能与CDK2和p21结合形成circ-Foxo3-p21-CDK2三元复合物, 抑制肿瘤细胞增殖, 阻断肿瘤细胞周期衍变进程。

1.4 蛋白质翻译 传统观念认为, 蛋白质是先由DNA转录成线性mRNA, 然后在mRNA的基础上翻译而来。但近几年来, 越来越多的研究表明, 作为单链闭合环状的circRNA也具备翻译蛋白质的功能。2014年, AbouHaidar等^[16]研究发现共价闭合circRNA含有核糖进入位点, 并通过两个或三个完全重叠的开放阅读框被真核细胞核糖体直接翻译。目前, circ-ZNF609^[17]、circMbl^[18]、circ-FBXW7^[19]和circ-SHPRH^[20]等4种circRNA已被证实具有翻译蛋白质的功能。Yang等^[21]研究揭示, N6甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)能直接参与启动circRNA的翻译, 而热休克条件下m6A启动的circRNA翻译显著增强, 表明circRNA编码的蛋白质在机体内环境改变的情况下, 可能发挥着保护机体的重要作用。众多研究表明,

circRNA翻译蛋白质的功能在肿瘤细胞中可能普遍存在, 而研究这其中的具体分子机制和调控网络将拓展人类转录基因的编码领域, 为今后的circRNA研究提供新的方向。

2 circRNA与消化系统肿瘤

越来越多的研究表明, circRNA广泛参与细胞增殖、凋亡和自噬, 与消化系统肿瘤的病理过程密切相关, 有望成为此类疾病诊断的生物标记物和治疗药物研发的新靶点(表1总结了circRNA与消化系统肿瘤关系的详细信息)。

2.1 circRNA与EC 研究表明, EC已成为世界上最常见的六大恶性肿瘤之一, 是一类发生于食管上皮组织细胞的恶性肿瘤, EC的早期发生隐匿, 发生到中晚期后存在预后效果差、死亡率高等问题, 因此, 探寻特异性的早期诊断分子标记物以及研发后期治疗药物对降低EC患者的发生率和死亡率具有重大意义。Li等^[22]利用RT-qPCR技术对我国684例食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者癌细胞中的circRNA进行定量分析发现, 与邻近非肿瘤细胞相比, ESCC细胞中circ-ITCH的表达水平显著降低, 进一步研究发现, circ-ITCH能作为miR-7、miR-17和miR-214的海绵, 显著上调atrophin 1相互作用蛋白4(atrophin 1 interacting protein 4, ITCH)的表达, 促进磷酸化Dvl2的泛素化和降解, 通过抑制Wnt/ β -catenin途径, 抑制ESCC细胞的增殖, 在EC的发生过程中扮演着重要角色。相反, Xia等^[23]研究证实, hsa-circ-0067934能促进ESCC细胞的增殖和迁移。此外, circRNA已被证实与EC的放疗抵抗密切相关。如Su等^[24]研究揭示, 人EC耐药细胞株KYSE-150R中57个circRNA表达显著上调, 而17个circRNA表达显著下调, 进一步研究发现circRNA可通过影响Wnt信号通路来调节癌细胞放疗敏感性。最近, Sun等^[25]利用RNA测序和生物信息学分析技术已探明EC细胞中circRNA表达谱, 证实了circRNA广泛参与EC细胞的代谢、凋亡、增殖和迁移。Niu等^[26]通过荟萃分析技术对4篇circRNA与EC相互关系的研究进行分析发现, circRNA在EC患者与健康人鉴别诊断中具有较高的诊断价值, 提出, 它们可能成为EC诊断的潜在临床生物标志物。

2.2 circRNA与GC GC是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在全球癌症发病率中高居第五位, 是癌症患者死亡的三大原因之一。近几年来, 我国每年有近40万人确诊为GC患者, 而死亡人数约30万人。研究发现, 早期诊治的GC患者, 5年生存率超过90%。因此, 寻找有效的早期诊断方法对于提高GC患者的生活质量、诊断率和生存率至关重要。而circRNA与GC的相互关系则成为最新的研究焦点。Chen等^[27]研究揭示, GC细胞

表 1 部分消化系统肿瘤相关环状RNA

circRNA	肿瘤类型	表达情况	信号通路	功能	Ref.
cir-ITCH	ESCC	下调	cir-ITCH-miR-7/miR-17/miR-214-ITCH-Wnt	降低ESCC细胞活力和增殖能力	Yang等 ^[21]
	CRC	下调	cir-ITCH-Wnt	抗肿瘤	Huang等 ^[35]
	HCC	下调	-	抑制HCC发生, 增加HCC患者存活率	Guo等 ^[51]
hsa_circ_0067934	ESCC	上调	-	促进ESCC细胞增殖和迁移	Xia等 ^[23]
circPVT1	GC	上调	circPVT1-miR-125-E2F2	影响GC细胞增殖	Chen等 ^[27]
	GC	上调	ciRS-7-miR-7-PTEN/PI3K/AKT	产生更具侵略性的致癌表型	Pan等 ^[28]
ciRS-7 (CDR1as)	CRC	上调	ciRS-7-miR-7-EGFR/RAF1/MAPK	肿瘤患者生存率的独立影响因素	Weng等 ^[36]
	HCC	上调	ciRS-7-miR-7-EGFR or PI3K/AKT/mTOR	肝脏微血管浸润的独立影响因素, 促进HCC细胞增殖	Yang等 ^[44]
hsa_circ_0001895	GC	下调	-	影响GC细胞分化、浸润	Shao等 ^[29]
circLARP4	GC	下调	circLARP4-miR-424-LATS1-YAP	抑制GC细胞增殖、浸润, 与肿瘤大小、淋巴转移有关	Zhang等 ^[30]
hsa_circ_0000745	GC	下调	hsa_circ_0000745-miRNAs	影响肿瘤分化	Huang等 ^[31]
hsa_circ_000984	CRC	上调	hsa_circ_000984-miR-106bCDK6	促进CRC细胞增殖、迁移、浸润和肿瘤形成	Xu等 ^[38]
hsa_circ_001569	CRC	上调	hsa_circ_001569-miR-145-E2F5/BAG4/FMNL2	促进CRC细胞增殖和浸润	Xie等 ^[39]
circCCDC66	CRC	上调	circCCDC66-miRNAs-oncogenes	促进CRC细胞增殖、迁移和浸润	Hsiao等 ^[40]
circHIPK3	CRC	上调	c-Myb-circHIPK3-miR-7-FAK,IGF1R, EGFR, YY1	促进CRC细胞转移	Zeng等 ^[37]
circMTO1	HCC	下调	circMTO1-miR-9-p21	抑制HCC细胞增殖和浸润	Han等 ^[45]
hsa_circ_0004018	HCC	下调	hsa_circ_0004018-miR-30e-5p/miR-626-MYC	与HCC细胞分化、分期密切相关	Fu等 ^[46]
circZKSCAN1	HCC	下调	circZKSCAN1-miRNA-Mrna	抑制HCC细胞生长、迁移和浸润	Yao等 ^[47]
cSMARCA5	HCC	下调	cSMARCA5-miR-17-3p/miR-181b-5p-TIMP3	抑制HCC细胞增殖、迁移	Yu等 ^[48]
circRNA_100338	HCC	上调	circRNA_100338-miR-141-3p	影响合并乙肝患者的HCC转移	Huang等 ^[49]
circARSP91	HCC	下调	AR-ADAR1-CircARSP91	抑制肿瘤生长	Shi等 ^[50]
hsa-circRNA-0007334	PC	上调	hsa-miR-144-3p/hsa-miR-577-MMP7/COL1A1	促进癌细胞的侵袭作用	Yang等 ^[52]
hsa-circ-0000977	PC	上调	hsa-miR-874-3p-PLK1	促进PC的发生和发展	Huang等 ^[53]

circRNA: 环状RNA; ESCC: 食管鳞状细胞癌; GC: 胃癌; CRC: 结肠直肠癌; HCC: 肝细胞癌; PC: 胰腺癌。

中存在大量异常表达的circRNA, circPVT1在GC细胞中的表达水平显著提高; circPVT1能通过充当miR-125家族成员的海绵促进GC细胞增殖。Pan等^[28]通过检测102个原发性GC组织细胞和癌旁组织细胞中ciRS-7的表达水平发现, ciRS-7在GC细胞中的表达水平显著上调, 而多因素生存分析显示ciRS-7可能是影响总生存率的独立危险因素; 进一步研究证实, ciRS-7作为miR-7的海绵, 能通过拮抗miR-7介导的PTEN/PI3K/AKT通路, 阻断miR-7诱导的MGC-803和HGC-27细胞的肿瘤抑制, 产生更具侵袭性的致癌表型, 提示ciRS-7可作为GC预后的生物学标志物和一个有前途的治疗靶点。同样的, 三项独立研究揭示, 与邻近的非癌组织相比, GC

组织中hsa-u-circh-0001895^[29]、circLARP4^[30]和hsa-u-circh-0000745^[31]的表达水平均显著下调。Zhang等^[30]研究证明, circLARP4主要位于GC细胞的胞浆中, 表达水平显著下调, 能通过调控miR-424靶基因大肿瘤抑制基因的表达抑制GC细胞的增殖和侵袭。最新研究揭示, hsa-u-circh-0000745与GC细胞分化和TNM分期密切相关, 结合癌胚抗原的表达, GC患者血浆中hsa-circ-u0000745的表达水平可能成为诊断GC较有希望的指标^[31]。而Zhang等^[32]建立四个圆环的分类模型可以预测根治术后III期GC的早期复发, 与传统TNM分期相结合, 可进一步提高其准确性。总之, circRNA在GC发生过程中起着重要作用, 是临床GC早期诊断、预后评估的潜在生物标志物。

此外, circRNA表达的组织特异性结合常用的生物标志物可能有助于提高GC筛查的敏感性和特异性. 谢富佳等^[33]利用基因芯片技术查明GC相关circRNA表达谱, 发现与正常人相比, GC患者血浆中566种circRNA存在差异表达, 其中68种circRNA表达水平差异超过2倍; 进一步研究表明, hsa-circ0033634通过circ-0033634/miR-331-3p/RAS-ERK调控网络促进GC细胞增殖, 并增强GC细胞的迁移和侵袭能力, 在肿瘤发生发展过程中发挥正性调控作用. 潘志宏等^[34]利用Stata 15.0软件荟萃学分析发现circRNA在GC的诊断中表现出较高的效率.

2.3 circRNA与CRC 越来越多的研究表明, 在CRC的发生发展过程中, circRNA既可作为抑癌基因, 又可作为癌基因. Huang等^[35]利用PCR技术, 分析了45例CRC和配对癌旁组织中cir-ITCH表达水平与CRC发生的关系. 研究发现, 与癌周组织相比, CRC细胞中cir-ITCH的表达水平明显下调; 后续研究表明, cir-ITCH可以增加ITCH的表达水平, 而这与抑制Wnt/ β -catenin途径密切相关. Weng等^[36]研究表明, 多变量生存分析显示ciRS-7是影响总生存率的独立危险因素, 而与匹配的正常粘膜相比, CRC组织细胞中ciRS-7显著上调, 其过度表达与患者生存率低呈正相关; 进一步研究显示, ciRS-7在HCT116和HT29细胞中的过表达能显著下调miR-7的表达, 随后激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和RAF1癌基因, 从而导致更具侵袭性的致癌表型产生. 最新研究显示, circHIPK3在结肠癌组织细胞中显著上调, 过表达的circHIPK3能促进CRC细胞的增殖、迁移、侵袭和诱导凋亡, 促进CRC的生长和体内转移; 这一作用可能与circHIPK3高表达促进miR-7靶向癌基因EGFR等表达水平显著上调; 有效地逆转miR-7诱导的CRC细胞恶性表型的衰减. 提出, 通过敲除circHIPK3基因抑制c-Myb/circHIPK3/miR-7轴可能是治疗CRC患者很有希望的治疗方法^[37]. 在CRC的发生过程中, 还有其他几种可作为癌基因的circRNA, 如hsa-circ-000984^[38]、hsa-circ-001569^[39]和circCCDC66^[40], 一方面, 它们能促进CRC细胞的增殖、侵袭, 和转移; 另一方面, 它们通过circRNA/miRNA/靶基因轴或直接调控癌基因亚群发挥功能. Li等^[41]研究表明, 大肠癌组织中有48个circRNA存在差异表达, 其中上调的394个, 下调的54个, 进一步研究显示, circDDX17在CRC组织中表达明显下调. 体外实验表明, 沉默circDDX17能促进大肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭和抑制凋亡. Tian等^[42]研究表明, hsa-circ-0004585在大肠癌患者组织和外周血中的表达均显著上调, 并且hsa-circu-0004585与肿瘤大小呈正相关, 提示hsa-circu-0004585在大肠癌的发生、转移中扮演着重要的作用.

2.4 circRNA与HCC HCC是肝脏中最常见的恶性肿瘤, 具有高复发率、高转移率和高致死率等特点. 目前, 早期HCC主要以外科手术切除或肝移植治疗为主, 生存率为70%, 然而, 到临床就诊的患者多数已发展成为中晚期HCC, 已发生血行转移, 治疗效果和预后极差. 因此, 寻找新的HCC早期特异性的筛查、诊断标志物对提高HCC治愈率显得尤为迫切. 近年来, 许多miRNAs被发现与HCC的发生密切相关^[43]. 虽然circRNA在HCC中的具体功能和调控机制尚不清楚, 但越来越多的证据表明circRNA参与了HCC的发生发展. ciRS-7是迄今为止最为人所熟知的circRNA, 作为miR-7的海绵ciRS-7在HCC中高表达, 与肝微血管侵犯、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平及年龄的增长密切相关. 同样的, Yang等^[44]研究证明, ciRS-7可通过抑制miR-7的表达靶向调控EGFR在HCC细胞中的表达, 发挥其致癌的功能. 研究表明, circMTO1在HCC细胞中显著下调, circMTO1能充当癌基因miR-9的海绵, 促进p21的表达来抑制HCC的进展. 肝细胞癌组织中低水平的circMTO1表达可能是患者生存期缩短的预后预测因子^[45]. 同样, Fu等^[46]研究表明hsa_circ_0004018在HCC细胞中的表达亦明显减少, hsa_circ_0004018的低表达与AFP水平、HCC直径、分化程度、巴塞罗那临床HCC分期、TNM分期密切相关, 更重要的是, hsa-circ-0004018在从慢性肝炎、肝硬化到HCC的各种慢性肝病中显示出阶段特异性表达的特征, 提示, hsa_circ_0004018在HCC细胞的转移和致癌作用中扮演着重要的角色. Yao等^[47]研究表明ZKSCAN1基因及其相关的circRNA通过不同的下游信号途径抑制HCC细胞的生长、迁移和侵袭. 最新研究表明, circRNA-cSMARCA5能通过刺激miR-17-3p和miR-181b-5p的表达, 显著上调金属蛋白酶组织抑制因子的表达, 抑制HCC细胞的增殖和迁移, 进而抑制HCC的发生; 在HCC中cSMARCA5表达的下调与HCC的侵袭性密切相关, 它可能是HCC患者肝切除术后总生存率和无复发生存率的独立危险因素^[48]. Huang等^[49]研究表明HCC细胞中高表达的circRNA_100338与HCC合并乙型肝炎患者的低累积生存率和高转移率密切相关, 同时证实雄激素受体(androgen receptor, AR)能通过显著上调RNA依赖性腺嘌呤脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1)的表达, 进而抑制circRNA的表达. Shi等^[50]研究表明AR可以通过上调ADAR1 p110抑制hsa-circ0085154的表达, ADAR1的异常高表达与HCC的AR呈正相关; 提示, ADAR1的表达可以有效预测HCC患者的预后. Guo等^[51]利用流行病学随访研究调查分析高表达的circ-ITCH与HCC患者的生存率呈正相关.

2.5 circRNA与胰腺癌 Yang等^[52]利用RNA测序技术分析

了10个胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)组织及其相邻非肿瘤组织中circRNA的表达谱,发现278个circRNA在PDAC组织中差异表达. 其中, hsa-circRNA-0007334显著上调, 可作为一种竞争性内源性RNA竞争性吸附hsa-miR-144-3p和hsa-miR-577调节PDAC中基质金属蛋白酶7和胶原 I 型 $\alpha 1$ 链的表达和功能. Huang等^[53]利用高通量微阵列分析发现hsa-circ-0000977在胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)组织中显著上调, 并利用qRT-PCR技术对这一发现进行了验证, 进一步研究发现沉默hsa-circ-0000977能通过与hsa-miR-874-3p相互作用抑制Polo样激酶1蛋白(Polo-like kinase 1, PLK1)的表达, 进而抑制PC的进展, 提出对hsa-circ-0000977的深入研究可能成为未来PC诊断和治疗提供一个有希望的新思路. 黄文杰等^[54]研究表明, circRNA NOL10在PC组织中异常高表达, 并且circRNA NOL10表达高的患者预后均较差, 进一步研究揭示, circRNA NOL10可以通过“海绵效应”吸附miR-874-3p引起PLK1表达水平升高并促进PC的生长. 张水生等^[55]研究揭示Hsacirc0007564在PC患者的外周血中高表达, 可作为一个新的诊断标志物用于PC的诊断及鉴别, 同时证实在PC患者中, Hsacirc0007564的高表达是预后不良的独立影响因素.

3 结论

circRNA曾被认为是基因转录过程中的副产物, 为深入探索circRNA的潜在功能, 研究者在不同的细胞类型和组织中进行了大量的研究, 诸如cRNA_finder, CIRCexplorer, find_circ, UROBORUS, KNIFE, CIRI, MapSplice, segemehl和NCLscan等circRNA研究工具应运而生. 目前, circRNA已被证实具有调节转录、剪接、充当miRNA海绵、与RBPs相互作用、翻译蛋白质等多种生物学功能, 广泛参与人体多种疾病尤其是肿瘤性疾病的发生发展过程. 随着越来越多消化系统肿瘤相关circRNA的发现, circRNA已成为消化系统肿瘤诊断、治疗的一个新靶点研究的突破口, 越来越多的研究表明, 消化系统组织细胞中异常表达的circRNA与肿瘤细胞的增殖、迁移、分化、浸润密切相关. circRNA可作为促癌或抑癌基因在消化系统肿瘤的发生、发展以及转归过程中发挥十分重要的作用. 众多研究表明, circRNA能在消化系统肿瘤患者组织细胞中差异表达, 而在外周血中稳定并持续表达, 有望成为消化系统肿瘤性疾病诊断、治疗的新一代生物分子标志物. 因circRNA的非侵入性、结构稳定性、组织特异性和发育阶段特异性, 在未来消化系统肿瘤的综合治疗中circRNA有望替代传统的生化指标来指导临床医生制定治疗方案.

尽管circRNA参与调控消化系统肿瘤性疾病发生

发展过程的分子作用机制及信号通路研究已取得较大进步, 然而circRNA最终发展成为临床上有效的诊断、治疗消化系统肿瘤性疾病的生物标志物还存在许多困难, 其主要原因是, 单个circRNA的表达还不能作为特定消化系统肿瘤的生物标志物, 因为单个circRNA的异常表达不仅与多种类型的消化系统肿瘤有关, 还参与对其他系统的肿瘤或疾病的调控; 并且, 部分circRNA在不同的肿瘤性疾病中存在相反的表达情况. 同时, 单个消化系统肿瘤中存在多个异常表达的circRNA, 而具体选择哪一个circRNA作为肿瘤的生物标记物有待进一步深入研究. 因此, 只有全面深入地挖掘消化系统肿瘤中circRNA的表达情况, 找出某种消化系统肿瘤中特异性表达的circRNA才能给临床医生提供更可靠的参考依据.

综上所述, circRNA与消化系统肿瘤相互关系的研究拓展了当前研究的视野, 增加了消化系统肿瘤分子调控机制研究的复杂性. circRNA为解释消化系统肿瘤发病机制提供了新的可能性, 深入了解circRNA在消化系统肿瘤中的作用, 无疑将为消化系统肿瘤的发病机理提供有益的见解, 并产生新的假说, 最终可能在临床应用上取得突破.

4 参考文献

- 1 Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269 DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852]
- 2 Holdt LM, Stahringer A, Sass K, Pichler G, Kulak NA, Wilfert W, Kohlmaier A, Herbst A, Northoff BH, Nicolaou A, Gäbel G, Beutner F, Scholz M, Thiery J, Musunuru K, Krohn K, Mann M, Teupser D. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans. *Nat Commun* 2016; 7: 12429 [PMID: 27539542 DOI: 10.1038/ncomms12429]
- 3 Bai Y, Zhang Y, Han B, Yang L, Chen X, Huang R, Wu F, Chao J, Liu P, Hu G, Zhang JH, Yao H. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates Ischemic Stroke Outcomes by Targeting miR-143 to Regulate Endothelial-Mesenchymal Transition Associated with Blood-Brain Barrier Integrity. *J Neurosci* 2018; 38: 32-50 [PMID: 29114076 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017]
- 4 Cheng X, Zhang L, Zhang K, Zhang G, Hu Y, Sun X, Zhao C, Li H, Li YM, Zhao J. Circular RNA VMA21 protects against intervertebral disc degeneration through targeting miR-200c and X linked inhibitor-of-apoptosis protein. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 770-779 [PMID: 29343508 DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212056]
- 5 闫宁宁, 徐迎春, 张凤春. 环状RNA与肿瘤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 5670-5676 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5670]
- 6 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]
- 7 Yang W, Du WW, Li X, Yee AJ, Yang BB. Foxo3 activity

- promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Oncogene* 2016; 35: 3919-3931 [PMID: 26657152 DOI: 10.1038/onc.2015.460]
- 8 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]
- 9 Guo JU, Agarwal V, Guo H, Bartel DP. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol* 2014; 15: 409 [PMID: 25070500 DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z]
- 10 Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
- 11 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
- 12 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2014; 56: 55-66 [PMID: 25242144 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019]
- 13 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID: 23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]
- 14 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
- 15 Du WW, Yang W, Liu E, Yang Z, Dhaliwal P, Yang BB. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 2846-2858 [PMID: 26861625 DOI: 10.1093/nar/gkw027]
- 16 AbouHaidar MG, Venkataraman S, Golshani A, Liu B, Ahmad T. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14542-14547 [PMID: 25253891 DOI: 10.1073/pnas.1402814111]
- 17 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Mol Cell* 2017; 66: 22-37.e9 [PMID: 28344082 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017]
- 18 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wyler E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Shenzi S, Samson M, Dittmar G, Landthaler M, Chekulaeva M, Rajewsky N, Kadener S. Translation of CircRNAs. *Mol Cell* 2017; 66: 9-21.e7 [PMID: 28344080 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021]
- 19 Yang Y, Gao X, Zhang M, Yan S, Sun C, Xiao F, Huang N, Yang X, Zhao K, Zhou H, Huang S, Xie B, Zhang N. Novel Role of FBXW7 Circular RNA in Repressing Glioma Tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 304-315 [PMID: 28903484 DOI: 10.1093/jnci/djx166]
- 20 Zhang M, Huang N, Yang X, Luo J, Yan S, Xiao F, Chen W, Gao X, Zhao K, Zhou H, Li Z, Ming L, Xie B, Zhang N. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene* 2018; 37: 1805-1814 [PMID: 29343848 DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9]
- 21 Yang Y, Fan X, Mao M, Song X, Wu P, Zhang Y, Jin Y, Yang Y, Chen LL, Wang Y, Wong CC, Xiao X, Wang Z. Extensive translation of circular RNAs driven by N⁶-methyladenosine. *Cell Res* 2017; 27: 626-641 [PMID: 28281539 DOI: 10.1038/cr.2017.31]
- 22 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389 DOI: 10.18632/oncotarget.3469]
- 23 Xia W, Qiu M, Chen R, Wang S, Leng X, Wang J, Xu Y, Hu J, Dong G, Xu PL, Yin R. Circular RNA has_circ_0067934 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and promoted proliferation. *Sci Rep* 2016; 6: 35576 [PMID: 27752108 DOI: 10.1038/srep35576]
- 24 Su H, Lin F, Deng X, Shen L, Fang Y, Fei Z, Zhao L, Zhang X, Pan H, Xie D, Jin X, Xie C. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in radioresistant esophageal cancer cells. *J Transl Med* 2016; 14: 225 [PMID: 27465405 DOI: 10.1186/s12967-016-0977-7]
- 25 Sun J, Yuan X, Li X, Wang D, Shan T, Wang W, Wan Q, Wang X, Yan J, Gao S. Comparative transcriptome analysis of the global circular RNAs expression profiles between SHEE and SHEEC cell lines. *Am J Transl Res* 2017; 9: 5169-5179 [PMID: 29218114]
- 26 Niu C, Zhao L, Guo X, Shen Y, Shao Y, Liu F. Diagnostic Accuracy of circRNAs in Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 9673129 [PMID: 31534563 DOI: 10.1155/2019/9673129]
- 27 Chen J, Li Y, Zheng Q, Bao C, He J, Chen B, Lyu D, Zheng B, Xu Y, Long Z, Zhou Y, Zhu H, Wang Y, He X, Shi Y, Huang S. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer. *Cancer Lett* 2017; 388: 208-219 [PMID: 27986464 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.006]
- 28 Pan H, Li T, Jiang Y, Pan C, Ding Y, Huang Z, Yu H, Kong D. Overexpression of Circular RNA ciRS-7 Abrogates the Tumor Suppressive Effect of miR-7 on Gastric Cancer via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 440-446 [PMID: 28608528 DOI: 10.1002/jcb.26201]
- 29 Shao Y, Chen L, Lu R, Zhang X, Xiao B, Ye G, Guo J. Decreased expression of hsa_circ_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317699125 [PMID: 28443463 DOI: 10.1177/1010428317699125]
- 30 Zhang J, Liu H, Hou L, Wang G, Zhang R, Huang Y, Chen X, Zhu J. Circular RNA_LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression. *Mol Cancer* 2017; 16: 151 [PMID: 28893265 DOI: 10.1186/s12943-017-0719-3]
- 31 Huang M, He YR, Liang LC, Huang Q, Zhu ZQ. Circular RNA hsa_circ_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6330-6338 [PMID: 28974900 DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6330]
- 32 Zhang Y, Li J, Yu J, Liu H, Shen Z, Ye G, Mou T, Qi X, Li G. Circular RNAs signature predicts the early recurrence of stage III gastric cancer after radical surgery. *Oncotarget* 2017; 8: 22936-22943 [PMID: 28206972 DOI: 10.18632/oncotarget.15288]
- 33 谢富佳. 胃癌相关circRNA的筛选、验证及hsa_circ_0033634的功能、机制研究. 兰州市: 兰州大学 2018
- 34 潘志宏, 程彦, 闻立伟, 曲韬, 杜志娜. circRNA作为胃癌诊断标记物可行性的meta分析. *肿瘤预防与治疗* 2019; 32: 675-681
- 35 Huang G, Zhu H, Shi Y, Wu W, Cai H, Chen X. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/ β -catenin pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0131225 [PMID: 26110611 DOI: 10.1371/journal.pone.0131225]
- 36 Weng W, Wei Q, Toden S, Yoshida K, Nagasaka T, Fujiwara T, Cai S, Qin H, Ma Y, Goel A. Circular RNA ciRS-7-A Promising Prognostic Biomarker and a Potential Therapeutic

- Target in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3918-3928 [PMID: 28174233 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2541]
- 37 Zeng K, Chen X, Xu M, Liu X, Hu X, Xu T, Sun H, Pan Y, He B, Wang S. CircHIPK3 promotes colorectal cancer growth and metastasis by sponging miR-7. *Cell Death Dis* 2018; 9: 417 [PMID: 29549306 DOI: 10.1038/s41419-018-0454-8]
- 38 Xu XW, Zheng BA, Hu ZM, Qian ZY, Huang CJ, Liu XQ, Wu WD. Circular RNA hsa_circ_000984 promotes colon cancer growth and metastasis by sponging miR-106b. *Oncotarget* 2017; 8: 91674-91683 [PMID: 29207676 DOI: 10.18632/oncotarget.21748]
- 39 Xie H, Ren X, Xin S, Lan X, Lu G, Lin Y, Yang S, Zeng Z, Liao W, Ding YQ, Liang L. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 26680-26691 [PMID: 27058418 DOI: 10.18632/oncotarget.8589]
- 40 Hsiao KY, Lin YC, Gupta SK, Chang N, Yen L, Sun HS, Tsai SJ. Noncoding Effects of Circular RNA CCDC66 Promote Colon Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Res* 2017; 77: 2339-2350 [PMID: 28249903 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1883]
- 41 Li XN, Wang ZJ, Ye CX, Zhao BC, Li ZL, Yang Y. RNA sequencing reveals the expression profiles of circRNA and indicates that circDDX17 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 325 [PMID: 30591054 DOI: 10.1186/s13046-018-1006-x]
- 42 Tian J, Xi X, Wang J, Yu J, Huang Q, Ma R, Zhang X, Li H, Wang L. CircRNA hsa_circ_0004585 as a potential biomarker for colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 5413-5423 [PMID: 31354349 DOI: 10.2147/CMAR.S199436]
- 43 罗宇霖, 任美萍, 罗茂. 消化系统肿瘤循环微小RNA研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1446-1453 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i16.1446]
- 44 Yang X, Xiong Q, Wu Y, Li S, Ge F. Quantitative Proteomics Reveals the Regulatory Networks of Circular RNA CDR1as in Hepatocellular Carcinoma Cells. *J Proteome Res* 2017; 16: 3891-3902 [PMID: 28892615 DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00519]
- 45 Han D, Li J, Wang H, Su X, Hou J, Gu Y, Qian C, Lin Y, Liu X, Huang M, Li N, Zhou W, Yu Y, Cao X. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Hepatology* 2017; 66: 1151-1164 [PMID: 28520103 DOI: 10.1002/hep.29270]
- 46 Fu L, Yao T, Chen Q, Mo X, Hu Y, Guo J. Screening differential circular RNA expression profiles reveals hsa_circ_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 58405-58416 [PMID: 28938566 DOI: 10.18632/oncotarget.16881]
- 47 Yao Z, Luo J, Hu K, Lin J, Huang H, Wang Q, Zhang P, Xiong Z, He C, Huang Z, Liu B, Yang Y. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways. *Mol Oncol* 2017; 11: 422-437 [PMID: 28211215 DOI: 10.1002/1878-0261.12045]
- 48 Yu J, Xu QG, Wang ZG, Yang Y, Zhang L, Ma JZ, Sun SH, Yang F, Zhou WP. Circular RNA cSMARCA5 inhibits growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68: 1214-1227 [PMID: 29378234 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.012]
- 49 Huang XY, Huang ZL, Xu YH, Zheng Q, Chen Z, Song W, Zhou J, Tang ZY, Huang XY. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017; 7: 5428 [PMID: 28710406 DOI: 10.1038/s41598-017-05432-8]
- 50 Shi L, Yan P, Liang Y, Sun Y, Shen J, Zhou S, Lin H, Liang X, Cai X. Circular RNA expression is suppressed by androgen receptor (AR)-regulated adenosine deaminase that acts on RNA (ADAR1) in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2017; 8: e3171 [PMID: 29144509 DOI: 10.1038/cddis.2017.556]
- 51 Guo W, Zhang J, Zhang D, Cao S, Li G, Zhang S, Wang Z, Wen P, Yang H, Shi X, Pan J, Ye H. Polymorphisms and expression pattern of circular RNA circ-ITCH contributes to the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 48169-48177 [PMID: 28636993 DOI: 10.18632/oncotarget.18327]
- 52 Yang J, Cong X, Ren M, Sun H, Liu T, Chen G, Wang Q, Li Z, Yu S, Yang Q. Circular RNA hsa_circRNA_0007334 is Predicted to Promote MMP7 and COL1A1 Expression by Functioning as a miRNA Sponge in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Oncol* 2019; 2019: 7630894 [PMID: 31428151 DOI: 10.1155/2019/7630894]
- 53 Huang WJ, Wang Y, Liu S, Yang J, Guo SX, Wang L, Wang H, Fan YF. Silencing circular RNA hsa_circ_0000977 suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma progression by stimulating miR-874-3p and inhibiting PLK1 expression. *Cancer Lett* 2018; 422: 70-80 [PMID: 29454093 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.014]
- 54 黄文杰. CircRNA NOL10通过“海绵效应”吸附miR-874-3p进而促进胰腺导管腺癌增殖的机制研究. 广州市: 南方医科大学, 2019
- 55 张水生. 胰腺癌临床病理特点及预后/Hsa_circ_0007564:胰腺癌诊断和预后新的标志物. 北京市: 北京协和医学院, 2018

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探

孙萍胡, 丁小云

孙萍胡, 丁小云, 宁波市第一医院消化内科 浙江省宁波市 315000

孙萍胡, 博士, 主要从事消化道肿瘤和消化内镜研究.

作者贡献分布: 孙萍胡与丁小云对此文所做贡献均等; 此课题由丁小云设计; 研究过程由丁小云与孙萍胡完成; 数据分析由孙萍胡与丁小云完成; 本论文写作由孙萍胡与丁小云完成.

通讯作者: 丁小云, 主任医师, 315000, 浙江省宁波市海曙区柳汀街76号, 宁波市第一医院消化内科. dydyding@126.com

收稿日期: 2020-05-08

修回日期: 2020-08-17

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-10-08

Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study

Ping-Hu Sun, Xiao-Yun Ding

Ping-Hu Sun, Xiao-Yun Ding, Department of Digestive Medicine, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Yun Ding, Chief Physician, Department of Digestive Medicine, Ningbo First Hospital, No. 76 Liuting Street, Haishu District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China. dydyding@126.com

Received: 2020-05-08

Revised: 2020-08-17

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-10-08

Abstract

BACKGROUND

Submucosal tunneling endoscopic septum division

(STESD) is a new endoscopic technique for the treatment of esophageal diverticulum. However, there are few studies on the application of STESD, so its safety and feasibility need to be further evaluated.

AIM

To evaluate the feasibility and efficacy of STESD for esophageal diverticulum.

METHODS

Three patients who underwent STESD at Ningbo First Hospital from November 2017 to January 2019 were enrolled in this study, and the clinical data were analyzed retrospectively. The symptoms including dysphagia, heartburn, regurgitation, weight loss, and retrosternal pain were scored using a system modified according to Eckardt score, with the score of each symptom ranging from 0 to 3 (maximum total score 15, minimum total score 0; the higher the score, the more severe the symptoms).

RESULTS

One patient had epiphrenic diverticulum, and two had Zenker's diverticula. All the three patients underwent STESD successfully. No major adverse events such as perforation or bleeding were found in the perioperative period. The patients were followed for at least 9 mo, and the longest follow-up time was 23 mo. The preoperative symptom scores for the three patients were 4, 7, and 8, and the postoperative scores declined to 0, 0, and 2, respectively. No recurrence or aggravation of symptoms was observed.

CONCLUSION

STESD is efficient and safe to relieve symptomatic esophageal diverticulum in short term.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal diverticulum; Tunnel endoscopic technique; Endoscopic treatment

Citation: Sun PH, Ding XY. Submucosal tunneling endoscopic septum division for treatment of esophageal diverticulum: A pilot study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 959-963
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/959.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.959>

摘要

背景

经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术(submucosal tunneling endoscopic septum division, STESD)为治疗食管憩室的新型内镜技术,但目前国内外对于该技术应用的研究开展得尚不多,其安全性及有效性需进一步评估。

目的

探讨STESD治疗食管憩室的可行性及安全性。

方法

回顾性分析我院2017-11/2019-01的3例STESD患者的临床资料、手术经过及手术疗效评估(使用改良Eckardt评分系统,包括吞咽困难、烧心、反流、体重减轻和胸骨后疼痛5项症状,每项评分0-3分,最高15分,最低0分,评分越高,症状越严重)。

结果

全组2例Zenker憩室,1例膈上憩室;全组3例患者均顺利完成STESD,无术中及术后穿孔、出血等严重并发症的发生。3例患者术前症状评分分别为4分、7分和8分;术后评分分别为0分、0分和2分。至随访截止日(随访时间>9 mo)症状未见加重及复发。

结论

STESD治疗食管憩室短期疗效好,安全性高。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管憩室; 隧道内镜技术; 内镜治疗

核心提要: 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术是隧道内镜技术新的应用,该技术治疗食管憩室创伤小,安全性高,且短期疗效好。

文献来源: 孙萍胡, 丁小云. 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的临床初探. *世界华人消化杂志* 2020; 28(19): 959-963
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/959.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.959>

0 引言

食管憩室是指先天性或获得性因素引起的食管管壁全层或部分向腔外呈盲袋样的病理性膨出,但其具体的病因和发病机制尚未完全清楚^[1,2]。临床上按发生的部位分为:咽食管憩室(又称Zenker憩室)、食管中段憩室和膈上憩室(膈上远端4-10 cm食管)。一般认为咽食管憩室和膈上憩室是由食管运动功能异常所造成,并与该部位解剖结构相对薄弱有关。此两种膨出性憩室的形成是由于食管腔内压力增高,引起部分食管壁的黏膜和黏膜下层组织越过肌层,被推出食管壁外,实为假性憩室,憩室壁不是食管壁的全层组织结构。无症状或轻微症状的食管憩室不需要治疗,对于症状较重的食管憩室,传统治疗为外科手术治疗。近年,有学者采用胃镜下微创治疗食管憩室,采用黏膜下隧道憩室间脊切开术(submucosal tunneling endoscopic septum division, STESD)^[3,4],初步显示良好的手术疗效,但此后罕见相关报道。本文回顾性总结了本院行STESD手术治疗3例的手术效果及初步随访结果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2017-11/2019-01期间,我院共对3例食管憩室患者行STESD治疗。其中女2例、男1例,年龄分别为62岁、72岁和66岁。2例Zenker憩室,1例膈上憩室。患病时间为分别为2 mo、26 mo和30 mo。既往均未接受过任何治疗。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前常规行血常规及凝血功能等检查,禁食禁饮8 h,所有患者在术前均已签署知情同意书。

1.2.2 手术器械: 采用Olympus GIF-H290胃镜及主机; Olympus KD-620LR 钩刀; Olympus KD-650L Dual刀; MTW 0910518211一次性黏膜下注射针; 南京微创ROCC-D-26-195金属夹。

1.2.3 操作步骤: 患者平卧位,行气管插管。STESD具体手术步骤如下(图1): (1)术前清洗: 胃镜观察食管憩室具体位置以及与食管管腔的相对关系(图1A)。如憩室内大量食物残留,则大量生理盐水冲洗清洁食管和憩室,并吸尽残留液体; (2)黏膜切开(图1B): 距憩室间脊上方3 cm处行黏膜下注射肾上腺素+生理盐水加美兰混合溶液。钩型刀纵行切开黏膜层建立隧道入口,显露黏膜下层; (3)建立隧道: 分离黏膜下层,建立黏膜下“隧道”直至食管憩室脊部基层(图1C); (4)横断间脊: 完整暴露憩室间脊(图1D); 在胃镜直视下用Dual在间脊中间横断肌层至憩室底部(图1E); (5)创面电凝钳处理,金属夹夹闭黏膜层切口(图1F)。术中未见穿孔及活动性出血。所有手术均由同一位内镜治疗经验丰富的医师完成。

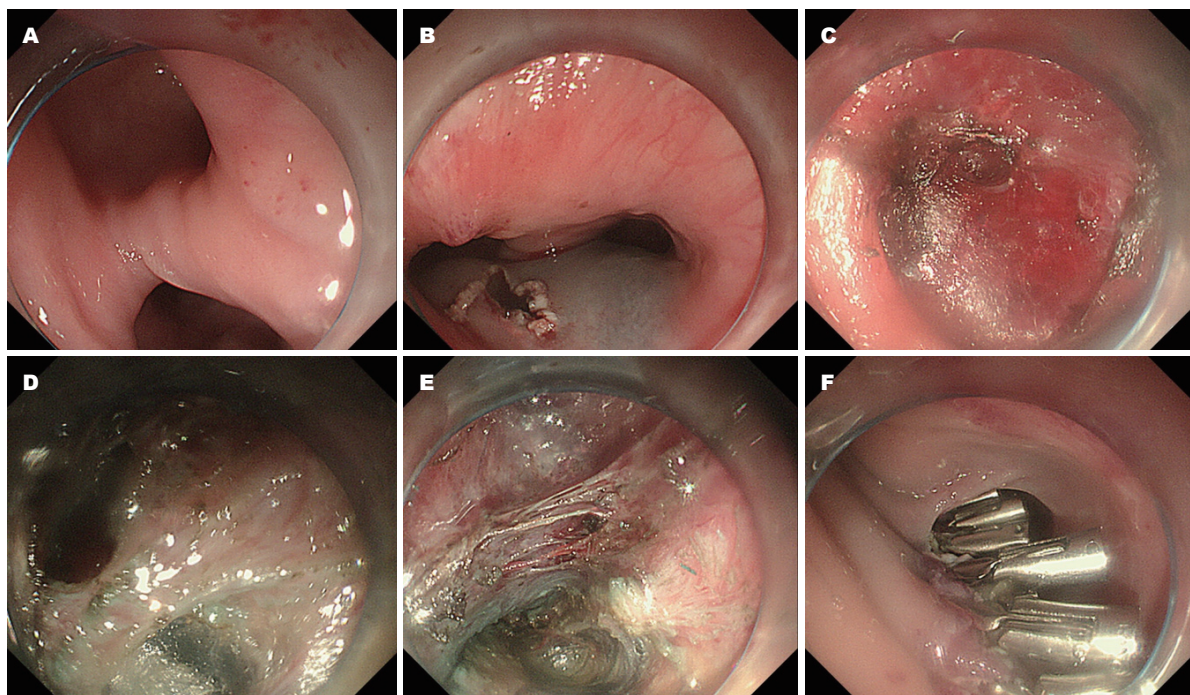


图1 经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术手术过程。A: 胃镜观察食管憩室具体位置以及与食管管腔的相对关系; B: 纵行切开黏膜层建立隧道入口, 显露黏膜下层; C: 建立黏膜下“隧道”; D: 完整暴露憩室间脊; E: 横断肌层至憩室底部; F: 创面处理, 夹闭黏膜层切口。

1.2.4 术后治疗及护理: 术后禁食水2-3 d, 并给予补液、营养支持治疗, 密切观察病情变化。

1.2.5 症状评分: 由于对于食管憩室的症状无统一的评分系统, 各种评分大多改良贲门失弛缓症的Eckardt评分体系。因此本研究采用改良Eckardt评分: 即主要根据吞咽困难、烧心、反流、体重减轻和胸骨后疼痛5类症状进行评分, 每项评分0-3分(无: 0分, 偶尔: 1分, 每天: 2分, 每餐: 3分; 体重无减轻: 0分, 体重减轻<5 kg: 1分, 体重减轻5-10 kg: 2分, 体重减轻>10 kg: 3分), 症状评分总分最高15分, 最低0分; 评分越高, 症状越严重。

1.2.6 术后随访: 术后1 mo开始每月以电话方式对患者进行症状评分的随访, 与术前评分比较, 以判断是否有改善, 如连续两次评分稳定, 则可延长电话随访时间至每3 mo或每6 mo。随访时间截止至2019-10-31, 术后随访时间大于9 mo, 最长至23 mo。

2 结果

2.1 手术情况 全组3例患者均顺利完成STESD术, 无术中术后穿孔、出血等严重并发症。手术时间(自黏膜下开始注射至完成黏膜切口金属夹缝合时间)分别为: 78 min、61 min、51 min。金属夹使用个数分别为4个、6个、4个。3例患者的一般资料及手术情况见表1。

2.2 术后随访 全组患者术后至少随访9 mo, 出院后均无严重不良事件的发生。全组患者随访9 mo-23 mo。术后1 mo症状评分分别为0分、0分和2分; 至随访截止日症状

未见加重及复发。患者术前术后症状评分对比见表2。

3 讨论

食管憩室虽为良性疾病, 但一些患者有突出症状和严重并发症, 故对这部分患者需积极实施治疗。文献中报道的对Zenker憩室治疗较多。既往治疗方法以传统外科手术如单纯憩室切除术、憩室黏膜内翻缝合术、憩室悬吊术等为主^[5]。随着内镜技术的迅猛发展, 内镜手术已延伸到Zenker憩室的治疗中, 其目的在于连通憩室与食管壁, 扩大路径使憩室颈与食管管腔自由相通^[6-8]。有学者自制带有前后唇的特殊食管憩室内镜。通过不断改进及超声刀或CO₂激光的应用, 发展为将镜前唇放入食管腔内, 后唇置于憩室腔内, 使憩室内壁固定于前后唇之间, 用两排平行的钉子钉住憩室嵴部, 于钉子间用超声刀或CO₂激光切除嵴部即内镜下Zenker憩室食管融合术, 取得满意的疗效^[9,10], 但此种自制内镜并未在国内外普及。软性憩室镜辅助内镜切除憩室间脊治疗Zenker憩室有较好的效果, 降低穿孔风险并改善止血效果, 但长期复发率仍有25%左右^[11]。

近年来一些新型的内镜技术如内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、消化内镜隧道技术(digestive endoscopic tunnel technique, DETT)等在消化道疾病治疗中取得了重要的突破。Li等^[3]对隧道内镜进行了一种新尝试, 率先在国内外报道了一种新型的经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室的技

表 1 患者的一般资料及手术情况

病例	性别	年龄(岁)	病程(mo)	憩室类型	手术时间(min)	金属夹使用个数	并发症
1	女	62	2	Zenker	78	4	无
2	女	72	26	Zenker	61	6	无
3	男	66	30	膈上	51	4	无

手术时间: 自黏膜下开始注射至完成黏膜切口金属夹缝合时间.

表 2 患者术前术后症状评分分析

病例	术前症状评分						术后症状评分					
	吞咽困难	烧心	反流	体重减轻	胸骨后疼痛	总分	吞咽困难	烧心	反流	体重减轻	胸骨后疼痛	总分
1	1	1	1	0	1	4	0	0	0	0	0	0
2	3	0	2	1	1	7	0	0	0	0	0	0
3	2	1	1	2	2	8	1	0	1	0	0	2

术, 该技术通过建立黏膜下隧道, 分离至食管憩室间脊, 并在隧道内行间脊切开; 建立隧道后, 保留了憩室的黏膜层, 避免穿孔并发症, 并能使间脊切开更彻底, 甚至可以延伸至正常食管肌层, 避免了不彻底地切开而造成的憩室复发. 蔡明琰等^[4]应用STESD术对6例食管憩室病例进行研究分析, 初步显示了STESD方法治疗食管憩室的良好效果及安全性. 但此后罕见其他研究单位有相关报道, 考虑到需要治疗的食管憩室患者本身较少是一方面原因, 但另一方面原因是否与STESD方法存在技术上限制有关, 故本研究进行了初步探索.

4 结论

本研究共对3例有症状的食管憩室患者进行了黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗, 手术均由同一位擅长内镜下黏膜下剥离术及隧道技术的医师操作完成. 术中术后均无穿孔、大出血等并发症发生, 其中两例患者术后症状评分下降到了0分, 另1例患者降为2分, 仅表现为偶尔的吞咽困难和反流症状. 本研究显示经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室疗效好, 安全性高. 但因本研究纳入的研究病例数量少, 存在一定的局限性, 有待于今后进一步的大样本临床研究论证.

文章亮点

实验背景

食管憩室既往治疗方法以传统外科手术为主, 现内镜手术已延伸到食管憩室的治疗中. 软性憩室镜治疗Zenker憩室有较好的效果, 但长期复发率仍有25%左右. 近年报道了一种新型的经内镜黏膜下隧道憩室间脊切

开术(submucosal tunneling endoscopic septum division, STESD)治疗食管憩室的技术, 但因相关研究少, 其安全性及有效性尚不明确.

实验动机

本研究应用STESD技术治疗食管憩室, 探讨其可行性及安全性.

实验目标

通过对STESD技术治疗食管憩室的临床病例资料的分析, 初步明确该技术的可行性及安全性, 为以后进一步大规模的研究奠定基础.

实验方法

回顾性分析经STESD治疗的患者的临床资料及手术疗效评估.

实验结果

本研究全组3例患者均顺利完成经内镜黏膜下隧道憩室间脊切开术, 无术中及术后穿孔、出血等严重并发症的发生. 患者术后评分较术前评分明显降低. 至随访截止日症状未见加重及复发.

实验结论

本研究显示了经STESD技术治疗食管憩室具有较高的安全及良好的疗效.

展望前景

本研究尚存在病例数较少等不足, 未来需纳入更多的病例并通过长期随访进一步证实STESD技术对食管憩室

患者的长期治疗疗效价值.

5 参考文献

- Aravinthan A, Nikolic M, Ouyang X, Lee YM. The hidden cause of dysphagia--epiphrenic diverticulum and esophageal motility disorders. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 68-69 [PMID: 22312603 DOI: 10.1155/2012/426415]
- Matthews BD, Nelms CD, Lohr CE, Harold KL, Kercher KW, Heniford BT. Minimally invasive management of epiphrenic esophageal diverticula. *Am Surg* 2003; 69: 465-470 [PMID: 12852502]
- Li QL, Chen WF, Zhang XC, Cai MY, Zhang YQ, Hu JW, He MJ, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD. Submucosal Tunneling Endoscopic Septum Division: A Novel Technique for Treating Zenker's Diverticulum. *Gastroenterology* 2016; 151: 1071-1074 [PMID: 27664512 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.064]
- 蔡明琰, 徐美东, 李全林, 陈巍峰, 诸炎, 张丹枫, 姚礼庆, 周平红. 内镜经黏膜下隧道憩室间脊切开术治疗食管憩室初探. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 530-534 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.011]
- Achkar E. Zenker's diverticulum. *Dig Dis* 1998; 16: 144-151 [PMID: 9618133 DOI: 10.1159/000016858]
- Albers DV, Kondo A, Bernardo WM, Sakai P, Moura RN, Silva GL, Ide E, Tomishige T, de Moura EG. Endoscopic versus surgical approach in the treatment of Zenker's diverticulum: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2016; 4: E678-E686 [PMID: 27556078 DOI: 10.1055/s-0042-106203]
- Al-Kadi AS, Maghrabi AA, Thomson D, Gillman LM, Dhalla S. Endoscopic treatment of Zenker diverticulum: results of a 7-year experience. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 239-243 [PMID: 20670862 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.04.011]
- Wilken R, Whited C, Scher RL. Endoscopic staple diverticulostomy for Zenker's diverticulum: review of experience in 337 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124: 21-29 [PMID: 25026961 DOI: 10.1177/0003489414542421]
- Chang CW, Burkey BB, Netterville JL, Courey MS, Garrett CG, Bayles SW. Carbon dioxide laser endoscopic diverticulotomy versus open diverticulectomy for Zenker's diverticulum. *Laryngoscope* 2004; 114: 519-527 [PMID: 15091228 DOI: 10.1097/00005537-200403000-00025]
- Miller FR, Bartley J, Otto RA. The endoscopic management of Zenker diverticulum: CO2 laser versus endoscopic stapling. *Laryngoscope* 2006; 116: 1608-1611 [PMID: 16954989 DOI: 10.1097/01.mlg.0000233508.06499.41]
- Huberty V, El Bacha S, Blero D, Le Moine O, Hassid S, Devière J. Endoscopic treatment for Zenker's diverticulum: long-term results (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 701-707 [PMID: 23394840 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.008]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析

曹娟, 王冠华, 伍静, 赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君

曹娟, 杨文君, 宁夏医科大学公共卫生与管理学院环境卫生与慢性病
防控重点实验室 宁夏回族自治区银川市 750004

王冠华, 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院心胸外科 宁夏回
族自治区银川市 750002

赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回
族自治区银川市 750004

伍静, 杨文君, 宁夏医科大学大学生育力保持教育部重点实验室 宁夏回
族自治区银川市 750004

曹娟, 在读博士, 主要从事上消化道肿瘤流行病学与病因学相关研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81760525.

作者贡献分布: 此课题由杨文君与阮继刚设计; 数据收集由曹娟、王冠
华、王文凡、赵丹、张晓旭及伍静完成; 数据处理由曹娟完成; 意见建议
由杨文君完成; 本论文写作由曹娟与杨文君完成。

通讯作者: 杨文君, 博士, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区
胜利南街1160号, 宁夏医科大学大学生育力保持教育部重点实验室. ywj007@
yeah.net

收稿日期: 2020-07-01

修回日期: 2020-08-16

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-10-08

Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia

Juan Cao, Guan-Hua Wang, Jing Wu, Dan Zhao, Wen-Fan Wang, Xiao-Xu Zhang, Ji-Gang Ruan, Wen-Jun Yang

Juan Cao, Wen-Jun Yang, Key Laboratory of Environmental Health and Chronic Disease Prevention and Control, School of Public Health and Management, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Guan-Hua Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Dan Zhao, Wen-Fan Wang, Xiao-Xu Zhang, Ji-Gang Ruan, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui

Autonomous Region, China

Jing Wu, Wen-Jun Yang, Key laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81760525.

Corresponding author: Wen-Jun Yang, PhD, Professor, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education), Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. ywj007@yeah.net

Received: 2020-07-01

Revised: 2020-08-16

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-10-08

Abstract BACKGROUND

Ningxia is located in the northwest of China, which is a high incidence area of gastric cancer (GC), and GC is the top cause of malignancy related death in this area. However, epidemiological data on the prevalence and prognosis of GC in Ningxia are very limited.

AIM

To retrospectively analyze the clinicopathologic features of 5022 patients with GC in Ningxia to understand the epidemiological characteristics and identify prognostic risk factors in patients with GC.

METHODS

A total of 5022 hospitalized GC patients from January 2009 to December 2017 were involved. Clinicopathologic data and survival status were collected. Overall survival (OS) was calculated from the time of initial diagnosis to either the date of death due to GC or the last follow-up date. OS was generated by the Kaplan-Meier method, and the differences between subgroups were compared using the log-rank test. Multivariate analysis was performed with

the Cox proportional hazards model. Relative risk was estimated by calculating hazard ratios and 95%CI. The prevalence of GC in this area was then analyzed, and the main risk factors affecting its prognosis were identified.

RESULTS

Among the 5022 cases of GC in Ningxia, 3888 (77.4%) were male and 1134 (22.6%) were female, with a male-to-female ratio of 3.43:1. The patients ranged in age from 15-93 years, with a median age of 61 (15) years. Totally, 1734 patients died of GC, with a mortality rate of 34.5%. The mortality rate of patients with GC increased with age. Multivariate survival analysis showed that age, Tumor-Node-Metastasis (TNM) stage, tumor location, tumor size, and tumor differentiation were independent risk factors for the prognosis of GC patients in Ningxia, and surgery and postoperative radiochemotherapy were protective factors.

CONCLUSION

The majority of GC patients in Ningxia are elderly men. The overall mortality rate of GC patients in Ningxia is high and the prognosis is poor. Age, TNM stage, and tumor location are independent risk factors for prognosis of GC patients in this region, and surgery and postoperative chemoradiotherapy are protective factors.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Prognosis; Survival; Risk factor

Citation: Cao J, Wang GH, Wu J, Zhao D, Wang WF, Zhang XX, Ruan JG, Yang WJ. Prevalence and prognosis of 5022 cases of gastric cancer in Ningxia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 964-971
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/964.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.964>

摘要

背景

宁夏地处我国西北,是我国胃癌(gastric cancer, GC)的高发区,GC位于宁夏地区恶性肿瘤死亡原因首位。但目前关于宁夏地区GC患者流行现状、分布特征及预后的大样本量的流行病学资料非常有限。

目的

回顾性分析5022例宁夏籍GC住院患者的临床病理资料,了解宁夏地区GC流行现状,明确影响其预后的独立危险因素。

方法

收集2009年至2017年在宁夏医科大学总医院住院治疗的5022例宁夏籍GC患者的临床病理资料及预后生存信息。以患者确诊日期为观察起点,以因GC死亡日

期为观察终点,随访截止日期为2019-01-24,建立数据库。一般人口学资料及临床病理资料描述用率表示。Kaplan-Meier法计算中位生存时间,生存分析组间比较用log-rank法, Cox比例风险模型分析GC患者预后影响因素。通过计算危险比和95%CI计算相对风险。分析GC在该地区的流行现状,明确影响其预后的主要危险因素。

结果

5022例宁夏籍GC患者中,男性3888例(77.4%),女性1134例(22.6%),男女比为3.43:1,年龄范围为15-93岁,中位年龄为61(15)岁;1734例患者因GC死亡,死亡率为34.5%。GC患者死亡率随年龄增加呈增长的趋势;单因素生存分析显示,年龄、肿瘤(Tumor-Node-Metastasis, TNM)分期、肿瘤位置、大小、分化程度等是宁夏籍GC患者预后的独立危险因素,手术和术后放化疗是其保护因素;Cox生存分析显示,年龄、TNM分期、肿瘤位置、大小、分化程度均是GC患者预后的危险因素,手术和术后放化疗是其保护因素($P<0.01$)。

结论

宁夏地区GC患者以男性和老年患者为主;宁夏地区GC患者整体死亡率较高,预后较差;年龄、TNM分期、肿瘤位置等均是该地区GC患者预后的独立危险因素,手术和术后放化疗是其保护因素。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 预后; 生存; 危险因素

核心提要: 回顾性分析地处我国西北胃癌(gastric cancer, GC)高发地区宁夏近十年5022例GC患者的流行特征。研究揭示宁夏GC患者以老年男性人群为主,且大多数就诊时已经处于进展期,预后相对较差,提示在该地区仍需加大预防GC的宣教和防控工作。

文献来源: 曹娟, 王冠华, 伍静, 赵丹, 王文凡, 张晓旭, 阮继刚, 杨文君. 宁夏胃癌病例流行现状及预后5022例分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(19): 964-971
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/964.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.964>

0 引言

据最新的数据显示,在2018年,全球约有782685例患者因胃癌(gastric cancer, GC)死亡,GC位居全球恶性肿瘤死亡原因的第三位^[1]。根据2018年国际癌症研究机构数据结果显示,我国有390182例患者死于GC,约占全球因GC死亡病例的49.85%^[2]。

宁夏地处我国西北部,是我国GC高发区。林慧芝

等^[3]、兰蓝等^[4]研究显示: 宁夏地区GC死亡率位居全国前三, 死亡率高达39/100000. 源自张惠宁等^[5]、杨霞等^[6]在1997-2002及2002-2014年间的宁夏地区恶性肿瘤住院病例分布结果显示, GC位居宁夏地区恶性肿瘤住院患者人数分布的首位. 近三十年来, 有关宁夏地区GC患者患病现状及影响其预后的危险因素的流行病学资料仍然有限. 因此, 本课题拟通过对宁夏医科大学总医院2009-2017年连续九年GC住院患者临床病理资料进行回顾性分析, 了解本地区GC的流行现状, 明确影响其预后的独立危险因素, 为宁夏地区GC的临床诊治及预后评估提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009年至2017年九年间于宁夏医科大学总医院住院治疗的宁夏籍GC患者, 进行回顾性分析. 患者纳入标准: (1)患者为宁夏常住人口; (2)经胃镜加病理证实的GC患者; (3)对于混合肿瘤(例如GC合并食管癌), 以其原始病发灶为分类标准; (4)无其他器官恶性肿瘤史者. 排除标准: (1)排除其他非GC患者, 排除可疑、误诊、复诊的患者; (2)无法明确肿瘤原始病发灶者; (3)患有其他系统严重疾病及因非GC死亡者.

1.2 方法 确定GC患者后, 在临床及病案室医生的指导下, 由经过统一专业培训并通过考核的调查员收集研究对象的一般人口学信息、临床病理资料及预后生存信息.

1.2.1 基线调查: 抽取宁夏医科大学总医院病案室数据库中2009-01-01/2017-12-31九年间国际疾病分类-10编码为C16.9的GC患者病案号, 收集患者一般人口学信息(包括姓名、性别、年龄、联系方式、吸烟史、饮酒史等), 临床病理资料, 包括肿瘤大小、位置、分化程度, 肿瘤(Tumor-Node-Metastasis, TNM)分期, 临床分期, 淋巴结转移, Borrmann's分型, 是否手术, 是否放疗, 是否化疗等.

1.2.2 随访: 以患者的确诊日期作为观察起点, 以因GC死亡或随访截至日期作为观察终点. 通过医院病案系统、病历或采用电话的方式收集纳入本次研究的GC患者的预后生存信息. 随访内容包括患者的生存状态、生存时间, 若已死亡, 查找或询问其具体的死亡原因及时间, 排除非因GC死亡患者. 以月为测度单位, 总生存时间定义为从入院确诊日期至死亡或末次随访时间. 对于电话随访的患者一次电话未接通者至少联系三次, 仍未联系到或被告知是错误号码者, 视为失访. 随访的截止日期为2019-01-24.

统计学处理 一般人口学资料及临床病理资料描述用率表示, 组间率的比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验. Kaplan-Meier法计算中位生存时间, 生存分析组间比

较用log-rank法, Cox比例风险模型分析GC患者预后影响因素, 将单因素生存分析中有统计学差异的因素纳入多因素生存分析中. 通过计算危险比和95%CI计算相对风险. SPSS 23.0进行统计分析, GraphPad Prism 6.01做生存曲线, 所有检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 研究对象基本特征 此次共纳入5022例于宁夏医科大学总医院就诊的宁夏籍GC住院患者, 收集患者一般人口学资料和临床病理资料. 男性患者3888例(77.4%), 女性患者1134例(22.6%), 男女比为3.43:1; 年龄范围为15-93岁, 中位年龄为61(15)岁, 随年龄的增长, GC患病人数呈明显上升趋势, 年龄大于50岁患者共4007例(79.8%); 肿瘤位置位于上部、中部和下部者分别为1038 (20.7%)、1010 (20.1%)和2044 (40.7%). 有淋巴结转移者2023 (40.3%); GC病理类型分析显示, 4039例(80.4%)腺癌患者, 155例(3.1%)为印戒细胞癌患者, 91例(1.8%)粘液腺癌患者; 早期患者691例(13.8%), 3455例(68.9%)为中晚期患者.

2.2 GC患者生存分析 研究结果显示, 因GC死亡患者为1734例, 死亡率为34.5%. 由表1单因素生存分析结果可知, 年龄是影响GC患者预后的因素; TNM分期是GC患者预后的影响因素, 且随着分期的增加, GC患者死亡率增加; 肿瘤直径越大, 位置越接近贲门, 分化程度越低, 其死亡率越高; 手术是GC患者的保护性因素.

Cox分析结果显示, 年龄、TNM分期、肿瘤大小、位置、分化程度、治疗方式均是GC患者预后的独立影响因素(图1). 年龄越大, 预后越差, 与41-50岁患者相比, 51-60岁组、61-70岁组、>70岁组, GC患病风险分别增加了1.405倍、1.645倍和2.196倍($P<0.05$); 与T1期比, T2、T3、T4期GC不良预后增加了1.918倍、2.979倍和3.589倍($P<0.05$); 与N0期相比, N1、N2、N3期GC患者不良预后增加了1.613倍、1.855倍和2.518倍($P<0.05$); 有远端器官转移者, GC不良预后增加了1.937倍. 手术和术后放疗是GC患者的保护性因素, 与未接受治疗者相比, 接受手术治疗或术后放疗者, 发生不良预后分别降低了0.533倍和0.371倍(表2).

3 讨论

本研究通过对宁夏地区5022例GC患者临床病理资料分析, 结果显示: 宁夏地区GC患者1-、3-、5-年生存率分别为70.3%、47.5%、24.1%(数据未展示). 既往研究表明, 年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、尤其是远端转移和TNM分期是影响GC患者预后的独立因素^[7-9]. Song

表 1 胃癌患者死亡相关因素的单因素生存分析

变量	总体	死亡人数(%)	χ^2	P值
年龄(岁)			144.643	0.000
≤40	273	68 (38.4)		
41-50	742	169 (31.6)		
51-60	1457	396 (37.8)		
61-70	1756	637 (45.9)		
>70	794	388 (60.0)		
性别			0.893	0.345
男	3888	1305 (44.1)		
女	1134	353 (42.3)		
吸烟			0.635	0.425
是	2151	722 (44.8)		
否	2844	917 (42.4)		
饮酒			0.119	0.730
是	1047	343 (42.7)		
否	3943	1294 (43.6)		
T分期			335.315	0.000
T1	691	53 (10.8)		
T2	520	80 (21.3)		
T3	592	176 (42.0)		
T4	2343	949 (53.2)		
N分期			299.075	0.000
N0	1553	223 (20.2)		
N1	914	278 (43.2)		
N2	776	297 (50.1)		
N3	588	283 (57.8)		
M分期			367.340	0.000
M0	3657	968 (36.1)		
M1	548	309 (71.7)		
肿瘤大小(cm)			180.435	0.000
<5	1817	325 (23.4)		
≥5	1789	612 (49.9)		
肿瘤位置			27.229	0.000
上部	1038	409 (47.7)		
中部	1010	294 (37.9)		
下部	2044	548 (37.5)		
淋巴结转移			233.671	0.000
是	2023	738 (48.6)		
否	1433	198 (19.7)		
分化程度			36.508	0.000
高	375	81 (28.1)		
中	1359	416 (38.8)		
低	2279	768 (47.4)		
混合型	179	105 (33.5)		
Borrmann's分型			66.430	0.000
I	526	135 (31.7)		
II	1299	273 (35.0)		
III	1222	403 (43.3)		
IV	1008	424 (50.2)		
病理分型			6.915	0.075
腺癌	4039	1270 (42.5)		

粘液腺癌	91	36 (50.7)		
印戒细胞癌	155	50 (39.7)		
其他	114	32 (33.3)		
临床分期			524.026	0.000
I	706	72 (21.5)		
II	638	152 (27.2)		
III	1248	515 (47.3)		
IV	548	311 (68.8)		
手术			577.366	0.000
是	3390	799 (32.0)		
否	1631	859 (66.1)		
化疗			0.370	0.543
是	1295	435 (39.7)		
否	1617	579 (41.7)		
放疗			3.232	0.072
是	124	58 (52.3)		
否	2398	835 (41.1)		
治疗方式			151.445	0.000
根治性切除术	2397	526 (32.0)		
放化疗	277	147 (61.9)		
术后放化疗	986	271 (32.1)		

表 2 5022例胃癌患者预后生存相关危险因素的多因素生存分析

变量	β	SE	Wald	P值	HR (95%CI)
年龄					
41-50	1.000				
≤40	0.154	0.242	0.407	0.532	1.167 (0.727, 1.873)
51-60	0.340	0.155	4.780	0.029	1.405 (1.036, 1.9905)
61-70	0.498	0.153	10.579	0.001	1.645 (1.219, 2.221)
>70	0.786	0.178	19.530	0.000	2.196 (1.549, 3.112)
T分期					
T1	1.000				
T2	0.651	0.267	5.948	0.015	1.918 (1.136, 3.237)
T3	1.092	0.258	17.894	0.000	2.979 (1.797, 4.941)
T4	1.278	0.244	27.347	0.000	3.589 (2.223, 5.794)
N分期					
N0	1.000				
N1	0.478	0.196	5.939	0.015	1.613 (1.098, 2.369)
N2	0.618	0.194	10.162	0.001	1.855 (1.269, 2.712)
N3	0.923	0.203	20.746	0.000	2.518 (1.692, 3.747)
M分期					
M0	1.000				
M1	0.661	0.225	8.663	0.003	1.937 (1.247, 3.008)
肿瘤大小					
<5 cm	1.000				
≥5 cm	0.353	0.095	13.856	0.000	1.423 (1.182, 1.713)
肿瘤位置					
上部	1.000				
中部	-0.269	0.127	4.497	0.034	0.764 (0.596, 0.980)
下部	-0.219	0.106	4.277	0.039	0.803 (0.653, 0.989)
淋巴结转移					

否	1.000				
是	0.095	0.172	0.306	0.580	1.100 (0.785, 1.539)
分化程度					
低	1.000				
中	-0.221	0.096	5.228	0.022	0.802 (0.664, 0.969)
高	-0.467	0.202	5.314	0.021	0.627 (0.422, 0.933)
Borrmann分型					
I	1.000				
II	0.169	0.152	1.235	0.267	1.184 (0.879, 1.595)
III	0.222	0.148	2.242	0.134	1.248 (0.934, 1.669)
IV	-0.132	0/162	0.665	0.415	0.876 (0.638, 1.204)
治疗方式					
无	1.000				
放化疗	0.380	0.744	0.261	0.610	1.462 (0.340, 6.283)
术后放化疗	-0.993	0.173	33.078	0.000	0.371 (0.264, 0.520)
根治性切除术	-0.629	0.166	14.288	0.000	0.533 (0.385, 0.739)

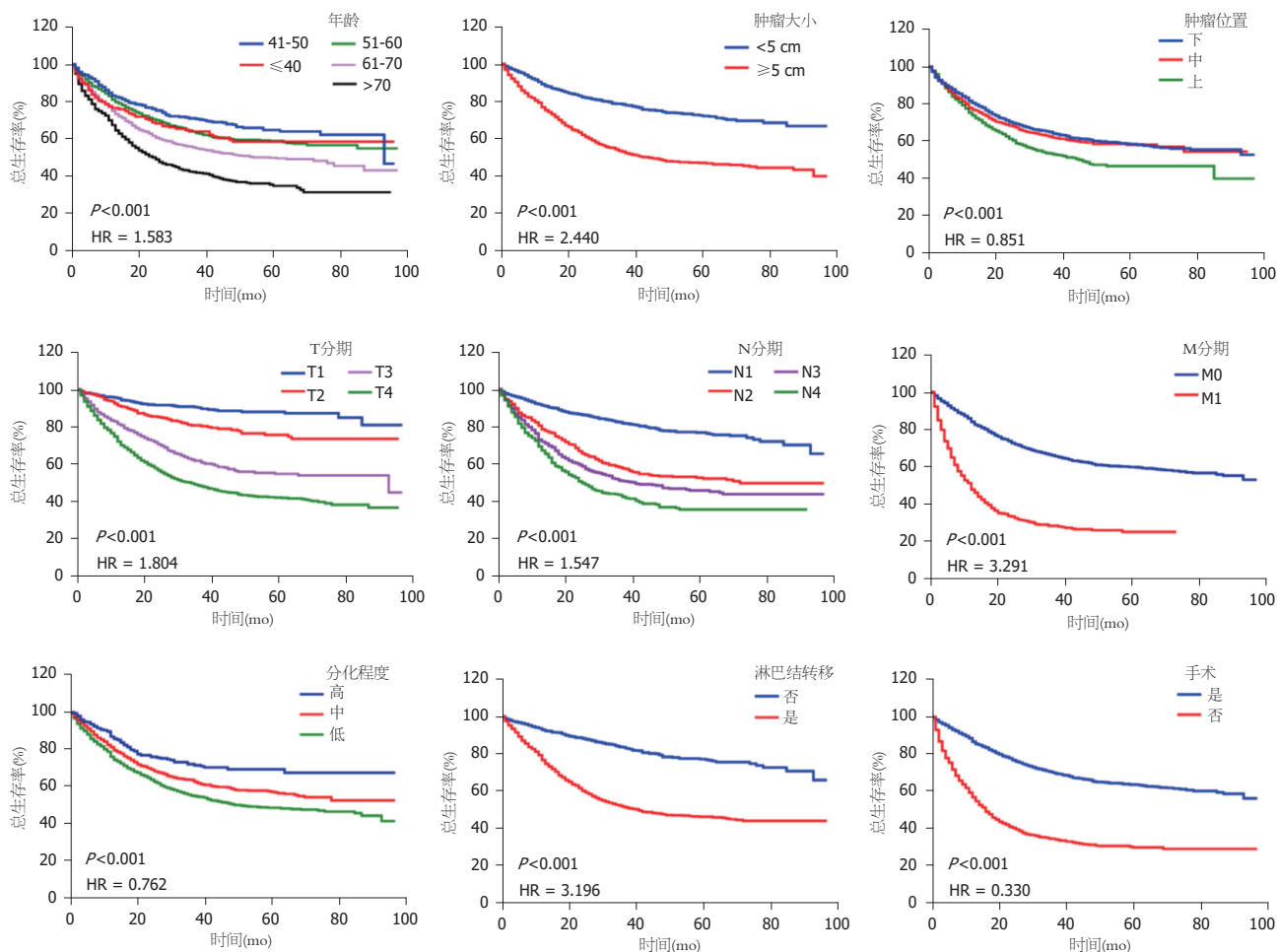


图1 宁夏地区胃癌患者预后影响因素生存分析.

等^[10]研究表明,与50-59岁组相比,年龄大于60岁组和年龄大于80岁组GC患病风险分别增加1.11倍和1.60倍.本研究中大于50岁、60岁GC患者为4007 (79.8%)、2550 (50.78%),其中男性患者分别为3204 (80.0%)和2038 (79.9%).因此,宁夏GC患者年龄分布以中老年男性患者

为主,与杨婷等^[11]研究结果一致^[12,13].

此外,本研究结果显示手术或术后放化疗都是宁夏地区GC患者预后的保护性因素.手术切除是目前根治GC的首选方案^[14],而联合放化疗可减缓肿瘤的生长速度,改善症状,进一步提高术后病人的生存率^[15]. Earle

等^[16]研究发现, 与未接受化疗的GC患者相比, 术后接受化疗会使患者的死亡优势比为0.8, 是GC患者的保护性因素^[17]. 本团队Zhang等^[18]针对宁夏地区接受新辅助化疗GC患者进行回顾性研究, 结果显示: 接受术前化疗的患者预后生存情况明显优于术后接受化疗的患者. 因此, 随着放化疗及手术技术的改进和新辅助治疗的实施, 对于进展期患者, 有必要根据患者自身情况有针对性地制定综合治疗方案, 提升患者的预后生存时间和生活质量^[19].

有报道显示: 早期GC患者的5年生存率可达90%^[20]. 但临床上多数患者确诊时已到晚期, 错过了最佳治疗时期. 因此近些年来, 各国也越来越关注GC患者早筛早诊工作. 日本和韩国分别于1983和1999年进行全国性的GC早筛项目, 早筛率分别为70%和60%^[21,22]. 一项来自于亚洲的关于342103例早期接受过至少一次内窥镜筛查的GC患者的研究发现, 内窥镜的使用使GC患者的死亡风险降低40%^[23], GC患者的5年生存率约为50%, 远高于全球其它国家和/或地区^[24]. 本研究显示, 早期和中晚期患者分别为691例(13.8%)和3455例(68.9%), 有待进一步加大早筛早诊的举措.

4 结论

总之, 在宁夏地区仍需加大预防GC的宣教和防控工作, 提高民众对GC的认识, 加强老年人管理, 降低其GC危险因素的暴露率; 此外, 应加强GC患者的健康管理和治疗, 定期进行体检, 以上措施将对于控制病情, 防止复发转移, 延长生存期和提高生存质量有积极作用.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是宁夏地区恶性肿瘤患者死亡的首要原因, 但目前关于宁夏地区GC患者患病现状、分布及预后影响因素的研究非常有限. 因此, 关于本地区GC患者流行现状及预后影响因素的研究显得尤为重要.

实验动机

基于目前宁夏地区GC患者患病率高的现状, 本研究拟通过9年的较大样本量, 了解宁夏地区GC患者分布及患病现状, 明确影响其预后的主要危险因素, 为进一步提高GC患者预后生存及更好的开展肿瘤防治工作提供参考.

实验目标

通过收集9年宁夏地区GC住院患者的临床病理资料, 了

解该地区GC患者分布及患病现状, 明确影响其预后生存的主要危险因素, 为临床诊疗提供理论依据, 进一步提高GC患者的预后, 防止GC患者复发转移.

实验方法

通过医院病案系统, 回顾性收集住院就诊的所有GC患者的临床病理资料, 通过病案系统或电话随访的方式收集患者生存信息, 建立数据库. Cox比例风险模型预测GC患者预后影响因素.

实验结果

5022例宁夏籍GC患者以男性老年患者为主, 早期和中晚期患者分别为691例(13.8%)和3455例(68.9%); GC患者死亡率为34.5%, 5-年生存率为24.1%; 年龄、肿瘤(Tumor-Node-Metastasis, TNM)分期、肿瘤大小、位置、分化程度均是GC患者预后的危险因素, 手术及术后放化疗是其保护性因素($P<0.05$).

实验结论

宁夏地区GC患者以男性老年患者为主, 宁夏地区GC患者死亡率较高、预后较差. 年龄、TNM分期、肿瘤大小、位置、分化程度均是影响GC患者预后的危险因素, 手术和术后放化疗是GC患者预后的保护因素, 该研究结果对GC的治疗有一定的指导意义, 根据患者的临床病理特征, 筛选高危个体, 给予及时有效的治疗措施.

展望前景

宁夏地区GC患者患病现状仍不容乐观, 早诊率低. 一方面, 通过前瞻性研究明确GC病因及主要发病机制; 另一方面, 在宁夏地区仍需加大预防GC的宣教和防控工作, 提高民众对GC的认识, 降低GC危险因素的暴露率; 最后, 应加强GC患者的健康管理和治疗, 定期进行体检, 以上措施将对于控制病情, 防止复发转移, 延长生存期和提高生存质量有积极作用.

5 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- 林慧芝, 张荫昌. 中国胃癌地理病理学. 中国医科大学学报 1985
- 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 武瑞仙, 孟群. 中国居民2015年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析. 中华流行病学杂志 2018; 39: 32-34 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.01.006]
- 张惠宁, 张卓鸣, 高志荣, 丁维. 我院1997~2006年10种恶性肿瘤住院病人分析. 中国卫生统计 2008; 25: 46-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2008.01.015]
- 杨霞, 王学伟, 李吴萍. 宁夏2002年-2014年恶性肿瘤住院患者

- 的病种分布及变化趋势分析. 中国病案 2016; 17: 62-66
- 7 Hallowell BD, Endeshaw M, Senkomago V, Razzaghi H, McKenna MT, Saraiya M. Gastric cancer mortality rates among US and foreign-born persons: United States 2005-2014. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1081-1085 [PMID: 30830640 DOI: 10.1007/s10120-019-00944-w]
 - 8 van den Ende T, Ter Veer E, Mali RMA, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MCCM, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Prognostic and Predictive Factors for the Curative Treatment of Esophageal and Gastric Cancer in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 530 [PMID: 31013858 DOI: 10.3390/cancers11040530]
 - 9 Ciesielski M, Kruszkowski WJ, Szajewski M, Walczak J, Spychalska N, Szefer J, Zieliński J. Extremely High Mortality Rate after a Successful Gastrectomy for Cancer in Older Adults. *J Gastric Cancer* 2019; 19: 202-211 [PMID: 31245165 DOI: 10.5230/jgc.2019.19.e16]
 - 10 Song P, Wu L, Jiang B, Liu Z, Cao K, Guan W. Age-specific effects on the prognosis after surgery for gastric cancer: A SEER population-based analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 48614-48624 [PMID: 27224925 DOI: 10.18632/oncotarget.9548]
 - 11 杨婷, 王冠华, 杨明, 张瑞, 马占兵, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 杨文君. 宁夏回族自治区回、汉族胃癌临床病理特征及预后对比分析2106例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4880-4886 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4880]
 - 12 Milano AF. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med* 2019; 48: 5-23 [PMID: 31609640 DOI: 10.17849/insm-48-1-1-19.1]
 - 13 吴建平, 杨力, 王芳. 2123例胃癌发病特征及内镜病理分析. 宁夏医学杂志 2008; 418-419 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5949.2008.05.013]
 - 14 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]
 - 15 Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Fochessati F, Ravaioli A. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21-27 [PMID: 12004845]
 - 16 Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064 [PMID: 10533448 DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00076-3]
 - 17 Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635-1649 [PMID: 24587643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635]
 - 18 Zhang Q, Zhang QH, Yan H, You YJ, Cao J, Wang WF, Zhao D, Zhang XX, Wu J, Chen ZQ, Yang WJ. Survival advantages in gastric cancer patients receiving preoperative SOX regimen chemotherapy. *Cancer Biother Radio* 2020
 - 19 Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17036 [PMID: 28569272 DOI: 10.1038/nrdp.2017.36]
 - 20 Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-490 [PMID: 19625077 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6]
 - 21 Watanabe S. A mass-screening program as a cancer control strategy. *Asian Med J* 1993; 36
 - 22 Choi KS, Kwak MS, Lee HY, Jun JK, Hahm MI, Park EC. Screening for gastric cancer in Korea: population-based preferences for endoscopy versus upper gastrointestinal series. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1390-1398 [PMID: 19383892 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0940]
 - 23 Zhang X, Li M, Chen S, Hu J, Guo Q, Liu R, Zheng H, Jin Z, Yuan Y, Xi Y, Hua B. Endoscopic Screening in Asian Countries Is Associated With Reduced Gastric Cancer Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review. *Gastroenterology* 2018; 155: 347-354.e9 [PMID: 29723507 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.026]
 - 24 Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-543 [PMID: 11905707 DOI: 10.1016/s1470-2045(01)00486-7]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影

沈红利, 高雅萍, 王跃萍, 王 敏

沈红利, 湖州市第一人民医院手术室 浙江省湖州市 313000

高雅萍, 湖州市第一人民医院普外科 浙江省湖州市 313000

王跃萍, 王敏, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

沈红利, 护师, 研究方向为手术室护理.

作者贡献分布: 此课题由沈红利、高雅萍、王跃萍及王敏设计; 研究过程由沈红利、高雅萍、王跃萍及王敏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王跃萍与王敏提供; 数据分析由沈红利与高雅萍完成; 本论文写作由沈红利完成.

通讯作者: 沈红利, 本科, 护师, 313000, 浙江省湖州市广场后路158号, 湖州市第一人民医院手术室. weizicong19610311@163.com

收稿日期: 2020-07-14

修回日期: 2020-08-16

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-10-08

Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis

Hong-Li Shen, Ya-Ping Gao, Yue-Ping Wang, Min Wang

Hong-Li Shen, Department of Operating Room, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Ya-Ping Gao, Department of General Surgery, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Yue-Ping Wang, Min Wang, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Li Shen, Undergraduate Degree, Senior Nurse, Department of Operating Room, Huzhou First People's Hospital, No. 158 Guangchang Hou Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. weizicong19610311@163.com

Received: 2020-07-14

Revised: 2020-08-16

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-10-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic atrophic gastritis (CAG) is a kind of life related disease. Its occurrence and development are obviously related to individuals' disease cognition level, mental state, and healthy behavior pattern. Peer support education is a mutual support system composed of individuals with the same background or experience, and its effect is worthy of affirmation in the management of chronic diseases. But there are few reports on the application of peer support education in CAG as well as the healthy behavior of CAG patients.

AIM

To investigate the effect of peer support education on health behavior and quality of life in patients with CAG.

METHODS

A total of 107 patients with CAG diagnosed from January 2017 to December 2017 were divided into an intervention group (55 cases) and a control group (52 cases). Both groups were given routine health education, including disease cognition, health behavior, and complication prevention. The intervention group was additionally given peer support education. The patients were followed for 6 mo, and health behavior, quality of life, and degree of satisfaction with health education were compared between the two groups.

RESULTS

The percentages of patients with reasonable diet,

movement exercise, emotional control, and smoking and drinking quitting were significantly higher in the intervention group than in the control group (87.27% vs 71.15%, 89.09% vs 73.08%, 85.45% vs 69.23%, and 89.09% vs 71.15%, respectively; $\chi^2 = 4.252, 4.510, 4.044, \text{ and } 5.4582$, respectively; $P < 0.05$). Physiological function, general health, vitality, social function, emotional function, and mental health scores were significantly higher in the intervention group than in the control group (76.62 ± 8.21 vs 70.10 ± 8.32 , 67.45 ± 7.26 vs 61.24 ± 7.32 , 70.12 ± 8.23 vs 62.45 ± 7.41 , 82.45 ± 8.36 vs 76.45 ± 8.45 , 73.12 ± 8.42 vs 65.12 ± 7.56 , and 72.65 ± 8.22 vs 64.78 ± 8.34 , respectively; $t = 4.079, 4.405, 5.056, 3.691, 5.161, \text{ and } 4.915$, respectively; $P < 0.05$). The degree of satisfaction with health was significantly higher in the intervention group than in the control group (96.36% vs 84.62%, $\chi^2 = 4.354$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Peer support education is more likely to be accepted by patients with CAG, which is conducive to promoting the development of health behavior and improving quality of life.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Health education; Peer support; Healthy behavior; Life quality

Citation: Shen HL, Gao YP, Wang YP, Wang M. Impact of peer support education on health behavior and quality of life in patients with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 972-978

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/972.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.972>

摘要

背景

慢性萎缩性胃炎为临床常见疾病,其病因及发病机制较为复杂,不仅与某些病理因素有关,个体对疾病的认知水平、心理状态、健康行为方式等也与之有关。从心理学角度来讲,适当的心理管理在疾病管理中的意义显著,尤其是在慢性疾病管理中的效果值得肯定。本研究以同伴支持教育为主要干预手段,分析其对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响。

目的

探讨同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者健康行为及生活质量的影响。

方法

选择2017-01/2017-12符合标准的CAG患者107例为研究对象,采用随机数字表法分为干预组55例、对照

组52例。对照组给予包括疾病认知、健康行为、并发症预防等在内的常规健康教育,干预组联合应用同伴支持教育。随访6 mo,比较两组患者健康行为、生活质量、健康教育满意度等指标。

结果

干预组CAG患者合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒达标率明显高于对照组(87.27% vs 71.15%, 89.09% vs 73.08%, 85.45% vs 69.23%, 89.09% vs 71.15%, $\chi^2 = 4.252, 4.510, 4.044, 5.4582$, $P < 0.05$);生理职能、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康评分明显高于对照组(76.62 ± 8.21 vs 70.10 ± 8.32 , 67.45 ± 7.26 vs 61.24 ± 7.32 , 70.12 ± 8.23 vs 62.45 ± 7.41 , 82.45 ± 8.36 vs 76.45 ± 8.45 , 73.12 ± 8.42 vs 65.12 ± 7.56 , 72.65 ± 8.22 vs 64.78 ± 8.34 , $t = 4.079, 4.405, 5.056, 3.691, 5.161, 4.915$, $P < 0.05$),健康教育满意度96.36%明显高于对照组84.62% ($\chi^2 = 4.354$, $P < 0.05$)。

结论

同伴支持教育更容易被CAG患者所接受,有助于促进患者健康行为方式的养成,进而改善患者生活质量。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 健康教育; 同伴支持; 健康行为; 生活质量

核心提要: 本研究以健康行为、生活质量为切入点,分析了同伴支持教育在慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者中的应用效果。研究结果显示,同伴支持教育有助于促进CAG患者健康行为方式的养成,改善患者生活质量,提高患者满意度。

文献来源: 沈红利,高雅萍,王跃萍,王敏. 同伴支持教育对慢性萎缩性胃炎患者健康行为及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(19): 972-978

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/972.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.972>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种以胃黏膜腺体萎缩为特征的消化系统疾病,我国发病率约为23.2%,且有病情隐匿、病程长、癌变率高的特点,严重影响患者身心健康与生活质量^[1]。作为一种生活相关性疾病,CAG的发生发展与个体疾病认识水平、心理状态、健康行为方式等明显相关^[2]。针对该病目前临床消化内科主要采取药物进行治疗,同时需要患者合理控制饮食,才能使病情得到良好控制和治愈。最新的研

究发现, 健康教育对于提高患者疾病认知水平、改善心理状态、促进健康行为方式养成效果值得肯定, 但对于CAG患者而言, 常规健康教育效果并不十分理想. 同伴支持教育是由具有相同背景或者经历的个体组成, 通过分享信息、观念、行为技能、共同激励等方式, 构建一种相互给予与接受的互助系统, 被广泛应用于各种慢性疾病的自我管理教育中^[3,4]. 本文主要分析同伴支持健康教育对CAG患者健康行为及生活质量的影响, 旨在为拓宽CAG患者健康教育渠道提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-01/2017-12收治的CAG患者107例为研究对象, 男62例, 女45例, 年龄31-64岁, 病程2-10年. 均符合《中国慢性胃炎共识意见》^[5]CAG诊断标准, 有正常沟通交流能力, 能熟练使用微信. 排除精神疾病或认知功能障碍者、严重听力障碍视力障碍者、中途退出或随访脱落者. 采用随机数字表法分为干预组55例、对照组52例. 两组CAG患者性别等一般资料比较($P>0.05$). 见表1.

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)健康行为: 参照孙淑红^[6]、张英香^[7]文献资料, 编制《慢性萎缩性胃炎患者健康行为调查问卷》, 包括遵医用药、合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒、定期复查, 均采用“是”、“否”回答. 量表经专家3次修订并通过预调查, 经检验Cronbach's $\alpha = 0.824$. 达标率为回答“是”所占总例数百分比; (2)生活质量: 采用简明健康调查量表(36-Item Short Form Health Survey questionnaire, SF-36)中文版^[8]进行测评, 包括生理功能等8个维度, 每个维度均采用百分制, 分值越高, 生活质量越好. 量表Cronbach's $\alpha = 0.786$; (3)满意度: 随访6 mo, 采用自制《CAG患者满意度调查问卷》, 包括对健康教育方式的认可度、教育态度、教育技能、教育效果等, 采用百分制, 分为非常满意(总分 >85 分)、满意(总分65-85分)、不满意(总分 <65 分), 满意度为非常满意、满意例数所占总例数的百分比. 量表经专家3次修订并通过预调查, 经检验Cronbach's $\alpha = 0.912$.

1.2.2 干预方法: 两组均给予CAG患者相同的健康教育内容, 参照邵丹杰等^[9]、Guillem等^[10]文献资料编制《CAG健康教育手册》及音视频资料, 包括疾病相关知识、用药管理、饮食指导、心理干预、运动锻炼、规范作息、并发症预防等. 对照组采用常规健康教育形式, 包括发放健康教育手册、集中宣教(3次, 60-90 min/次)、个体指导(利用护理间隙进行)、随访指导等. 干预组联合应用同伴支持教育.

(1)招募同伴支持教育者: 在CAG患者集中宣教期

间, 发布同伴支持教育者招募令, 明确应聘条件(高中及以上学历、有较高CAG疾病认知水平、较强健康行为管理能力、良好组织沟通能力、愿意从事同伴支持教育者), 共招募8名初选同伴支持教育者; (2)同伴支持教育培训: 组织同伴支持教育相关专家、CAG主治医师、专科资深护士, 对初选同伴支持教育者进行培训(培训时间共1 wk, 2次/d, 120 min/次). 培训内容以《CAG健康教育手册》、同伴教育(方法与技巧)为主; 培训方式包括发放健康教育手册、集中教育、个体辅导、情景模拟训练等. 培训结束后进行考核, CAG相关知识与健康行为、同伴支持教育技能两项评分超过90分者聘为同伴支持教育者, 最终招募6名同伴支持教育应聘者; (3)评估分组: 为保证每个同伴支持教育小组患者的均衡性, 入院后1-2 d, 采用《慢性萎缩性胃炎患者健康行为调查问卷》、SF-36测评患者健康行为、生活质量, 结合患者文化程度、家庭经济状况、兴趣爱好等因素, 将患者分为6个同伴支持教育小组(9-10名/组), 指定6名同伴支持教育者担任组长; (4)同伴支持教育: (1)设计活动主题: 由医护患小组共同设计CAG同伴支持教育活动主题, 包括疾病认知(4活动主题)、用药指导(2活动主题)、合理膳食(2活动主题)、运动锻炼(1活动主题)、情绪控制(1活动主题)、戒烟戒酒(1活动主题)、并发症预防(1活动主题)等12个活动主题. 45-60 min/个, 1次/2 wk, 共6 mo; (2)同伴支持教育活动组织: 在专科资深护士的指导下, 每次选择一个CAG活动主题, 同伴支持教育者首先介绍本次主题活动内容, 小组成员逐一讲述对该问题的认知、解决方法、遇到的困难、希望得到的帮助; 同伴支持教育者结合自身经验, 介绍应对方法, 纠正患者错误认知, 推广小组成员中好的经验, 并与同伴一起共同交流, 整理出一个小组成员都能接受的应对方案(90-120 min/次); (3)阶段式同伴支持教育: 将同伴支持教育分为院内(4个主题)、院外(8个主题)二个阶段, 院内同伴支持教育侧重于CAG相关知识的了解与掌握、健康行为方式的改变, 院外同伴支持侧重于患者健康行为方式的养成与巩固、并发症预防等; (4)微信支持: 组建“CAG之友”微信群, 将《慢性萎缩性胃炎健康教育手册》、12个活动主题发布到群中, 每天组织专科护士、同伴支持教育者采编1-2条CAG疾病相关知识、健康行为等小消息, 每周挑选1-2个群组成员感兴趣的话题展开讨论; (5)护士主导: 强调专科护士在CAG同伴支持教育的引领作用, 每个主题活动前, 专科护士采用情景模拟、微信视频教育等不同形式, 对同伴支持教育者进行指导, 主题活动结束后, 要求CAG同伴支持教育将小组活动视频上传到微信中, 从后台进行分析管理; (6)家属支持: 积极与CAG患者家属沟通, 实施家属

表 1 两组慢性萎缩性胃炎患者一般资料比较

一般资料	干预组/55	对照组/52	t/χ^2	P值
性别			0.536	0.402
男	30	32		
女	25	20		
年龄(岁)	47.02 ± 6.24	45.78 ± 6.31	1.022	0.084
病程(年)	4.52 ± 0.74	4.38 ± 0.65	1.037	0.082
腺体萎缩程度			1.372	0.076
轻度	18	20		
中度	32	30		
重度	5	2		
文化程度			0.784	0.153
初中及以下	20	18		
高中(含中专)	26	22		
大专及以上	9	12		
家庭经济状况			0.951	0.088
≥3000元/(月/人)	32	35		
<3000元/(月/人)	23	17		

同步健康教育, 发挥家属协助监督作用; (7)随访管理: 采用门诊随访、微信随访(每周三下午15:00-17:00, 指定专科护士进行线上咨询)、电话随访(1次/mo)、家庭访视(出院后第3、6个月各1次)等形式进行随访管理。

1.2.3 观察指标: 教育前、随访6 mo, 采用《慢性萎缩性胃炎患者健康行为调查问卷》、SF-36评估患者健康行为达标率、生活质量。随访6 mo, 采用自制《CAG患者满意度调查问卷》测评患者健康教育满意度。

统计学处理 所有数据分析使用SPSS 21.0软件, 生活质量等计量资料用mean ± SD表示, 采用 t 检验, 健康行为、满意度等计数资料用[n (%)]表示, 采用 Z (有序资料)、 χ^2 检验(无序资料), $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康行为达标率 与同组干预前比较, 除对照组情绪控制与干预前比较无统计学意义外, 两组患者遵医用药等其他健康行为达标率均明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$); 随访6 mo, 干预组患者合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒、掌握CAG相关知识的达标率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 生活质量 与同组干预前比较, 两组CAG患者生理功能等生活质量评分均增加($P < 0.05$, $P < 0.01$); 随访6 mo, 干预组CAG患者生理功能、总体健康、活力、社会功能、情感功能、精神健康评分明显高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 满意度 干预组CAG患者健康教育满意度96.36%高于对照组84.62% ($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

CAG临床主要症状表现为上腹饱胀、疼痛、嗳气、胃纳减退, 目前尚无有效治疗药物^[11]。CAG发病机制影响因素很多, 但可以肯定的是与患者心理状态、健康生活方式有关, 有学者将CAG划归心身疾病范畴^[12]。CAG的发生会加剧患者心理负担, 病程长、易复发、癌变率高等因素的影响, 也会导致患者健康行为方式的偏移。如何寻找有效的健康教育方式, 以化解患者负性情绪、促进健康行为方式的养成就显得尤为重要。

常规健康教育多以发放健康教育资料、集中或个体口头宣教为主, 对于CAG这个特殊群体而言, 单纯以护理人员为主体的常规健康教育就显得力不从心。同伴支持教育作为“专家教育”的一种有效补充形式, 能够缓解当下护理资源相对匮乏的弊端。作为一种基于“尊重”原则下的互助式教育模式, 因群体间文化适宜性、疾病相似性、目标共同性的特点, 更能引起患者情感共鸣, 容易被患者所接受^[13]。通过相互支持、分享责任、共同激励等方式, 构建一种相互给予与接受的互助系统, 能够提高群组之间疾病认知水平^[14]。刘宏杰等^[15]研究认为, 同伴支持教育有助于提高2型糖尿病患者(74例)遵医用药、规律运动、饮食控制、血糖监测、足部护理等自我管理行为能力。同伴支持教育是近年来新兴的健康教育方式, 相关研究尚处于起步阶段, 因此在国内外未有涉及到同伴支持教育与慢性萎缩性胃炎的相关研究及报道。因此本研究具有一定的创新性, 填补了相关研究的空白。本文研究中, 在招募、培训同伴支持教育者的基础上, 设计12个CAG同伴支持教育活动主

表 2 两组慢性萎缩性胃炎患者干预前后健康行为达标率比较, *n* (%)

健康行为	干预前				随访6 mo			
	干预组/55	对照组/52	χ^2	<i>P</i> 值	干预组/55	对照组/52	χ^2	<i>P</i> 值
遵医用药	34 (61.82)	35 (67.31)	0.352	0.584	50 (90.91) ^b	44 (84.62) ^c	0.992	0.082
合理膳食	28 (50.91)	27 (51.92)	0.011	0.925	48 (87.27) ^b	37 (71.15) ^c	4.252	0.024
运动锻炼	29 (52.73)	28 (53.85)	0.013	0.922	49 (89.09) ^b	38 (73.08) ^c	4.510	0.020
情绪控制	27 (49.09)	29 (55.77)	0.478	0.464	47 (85.45) ^b	36 (69.23)	4.044	0.026
戒烟戒酒	28 (50.91)	26 (50.00)	0.009	0.930	49 (89.09) ^b	37 (71.15) ^c	5.452	0.017
定期复查	41 (74.55)	40 (76.92)	0.082	0.912	53 (96.36) ^b	48 (92.31) ^c	0.831	0.102

干预组干预前、随访6 mo比较, $\chi^2 = 12.894, 17.028, 17.628, 16.517, 19.091, 10.532$, ^b*P*<0.01; 对照组干预前、随访6 mo比较, $\chi^2 = 4.265, 4.063, 4.147, 4.872, 4.727$, ^c*P*<0.05.

表 3 两组慢性萎缩性胃炎患者干预前后生活质量评分比较(mean ± SD)

生活质量	干预前				随访6 mo			
	干预组/55	对照组/52	<i>t</i>	<i>P</i> 值	干预组/55	对照组/52	<i>t</i>	<i>P</i> 值
生理功能	71.36 ± 9.12	72.45 ± 8.24	0.972	0.086	85.45 ± 7.84 ^b	83.72 ± 8.21 ^c	1.115	0.082
生理职能	58.45 ± 7.32	60.12 ± 7.45	1.169	0.080	76.62 ± 8.21 ^b	70.10 ± 8.32 ^c	4.079	0.025
躯体疼痛	64.52 ± 8.20	66.26 ± 8.12	1.102	0.082	78.62 ± 9.12 ^b	76.56 ± 8.65 ^c	1.197	0.080
总体健康	50.12 ± 6.45	51.54 ± 6.52	1.132	0.081	67.45 ± 7.26 ^b	61.24 ± 7.32 ^c	4.405	0.020
活力	52.14 ± 7.12	53.12 ± 7.20	0.708	0.224	70.12 ± 8.23 ^b	62.45 ± 7.41 ^c	5.056	0.016
社会功能	70.35 ± 9.20	72.41 ± 9.24	1.155	0.081	82.45 ± 8.36 ^b	76.45 ± 8.45 ^c	3.691	0.028
情感职能	51.45 ± 6.34	52.15 ± 6.21	0.577	0.464	73.12 ± 8.42 ^b	65.12 ± 7.56 ^d	5.161	0.014
精神健康	55.31 ± 7.20	56.75 ± 7.12	1.040	0.084	72.65 ± 8.22 ^b	64.78 ± 8.34 ^c	4.915	0.017

干预组干预前、随访6 mo比较, *t* = 8.712, 12.251, 8.526, 13.234, 12.253, 7.219, 15.248, 11.768, ^b*P*<0.01; 对照组干预前、随访6 mo比较, *t* = 6.987, 6.444, 6.260, 7.136, 7.971, 2.327, 9.560, 5.280, ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01.

表 4 两组慢性萎缩性胃炎患者健康教育满意度比较, *n* (%)

组别	例数	非常满意	满意	不满意	满意度
干预组	55	32 (58.18)	21 (38.18)	2 (3.64)	53 (96.36)
对照组	52	20 (38.46)	24 (46.15)	8 (15.38)	44 (84.62)
<i>Z</i> / χ^2			6.490		4.354
<i>P</i> 值			0.008		0.021

题, 实施阶段式同伴支持教育, 辅以微信支持、护士支持、家属支持、随访管理, 结果表明, 干预组合理膳食(87.27%)、运动锻炼(89.09%)、情绪控制(85.45%)、戒烟戒酒(89.09%)均明显高于对照组, 说明同伴教育教育有助于提高CAG患者相关健康行为达标率。

健康行为作为一个中介因子, 在患者疾病管理与生活质量之间发挥着积极的效应作用^[16]。进一步分析表明, 同伴支持教育通过“朋辈效应”、“榜样效应”, 能激发患者自我潜能, 产生“攀比”行为, 提高患者自我管理效能^[17]; 护士支持则是保证同伴支持教育得以持

续进行的基础; 家属支持可以起到协助监督患者行为、畅通护患沟通渠道的作用; 微信作为人们不可或缺的交流工具, 可突破时间与空间的限制, 实现健康教育对象、教育内容的全覆盖^[18]; 随访管理能够保证同伴支持教育的有效性与准确性。相关研究表明, CAG生活质量状况不容乐观, 其中一个重要原因就在于患者健康行为能力(或遵医行为)低下^[19]。本文研究中, 随访6 mo, 干预组患者生理职能评分(76.62 ± 8.21)、总体健康评分(67.45 ± 7.26)、活力评分(70.12 ± 8.23)、社会功能评分(82.45 ± 8.36)、情感职能评分(73.12 ± 8.42)、精神健康

评分(72.65±8.22)明显高于对照组, 万爱红等^[20]将同伴支持应用于2型糖尿病患者(58例)、李莉^[21]将同伴支持教育应用心内科患者(60例)也有类似的文献报道。

4 结论

本文研究结果表明, 同伴支持教育应用于CAG患者护理管理中, 更容易被患者接受与认同, 对于促进患者健康行为方式的养成、改善生活质量, 有积极的应用价值。需要指出的是, CAG患者健康行为的养成是一个漫长的过程, 同伴支持教育也会因同伴支持者认知水平、沟通技巧等影响教育效果, 这也可能是两组遵医用药、定期复查达标率、生理功能、躯体疼痛评分比较无统计学意义的原因。如何以同伴支持教育为主导, 构建一个多元化的健康教育体系, 以更好地服务于CAG患者, 仍是一个需要继续探讨的课题。

文章亮点

实验背景

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)作为一种生活相关性疾病, 其发生发展与个体疾病认识水平、心理状态、健康行为方式等明显相关。同伴支持教育是由具有相同背景或者经历的个体组成互助式支持系统, 应用于慢性疾病管理中效果值得肯定。但目前还少有同伴支持教育应用于CAG的文献报道, 也缺乏对CAG健康行为方式影响的研究。本文以此为背景, 分析同伴支持教育对慢性萎缩性患者健康行为及生活质量的影响。

实验动机

本研究以健康行为、生活质量为切入点, 分析同伴支持教育在CAG患者中的应用效果。

实验目标

探讨同伴支持教育对CAG患者健康行为及生活质量的影响, 旨在为拓宽慢性萎缩性健康教育方法提供参考。

实验方法

采用随机对照研究的方法, 将118例CAG患者随机分为干预组和对照组各59例。对照组给予包括疾病认知、健康行为、并发症预防等在内的常规健康教育, 干预组联合应用同伴支持教育, 比较两组患者健康行为达标率、生活质量、健康教育满意度。

实验结果

本文研究目的已经达到: 干预组CAG患者合理膳食、运动锻炼、情绪控制、戒烟戒酒达标率明显高于对照

组($\chi^2 = 4.252, 4.510, 4.044, 5.4582, P < 0.05$); 生理职能、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康评分明显高于对照组($t = 4.079, 4.405, 5.056, 3.691, 5.161, 4.915, P < 0.05$); 健康教育满意度96.36%明显高于对照组84.62% ($\chi^2 = 4.354, P < 0.05$)。

实验结论

同伴支持教育有助于促进CAG患者健康行为方式的养成, 改善患者生活质量, 提高患者满意度。

展望前景

本文研究创新性在于将同伴支持教育应用于CAG疾病管理中, 并从健康行为角度分析同伴支持教育所带来的收益。不足之处在于随访时间较短, 同时缺乏对同伴支持教育者的管理研究。未来将医院角度出发, 从政策、资金、平台管理上, 探讨如何管理同伴支持教育者, 以保证同伴教育在慢性萎缩性胃炎疾病管理中的可持续性开展。

5 参考文献

- 王暖凤, 初海坤, 黄树民, 徐亚军, 方今女. 慢性萎缩性胃炎患者临床流行病学分析. 中国公共卫生 2017; 33: 1109-1111 [DOI: 10.11847/zgggws2017-33-07-20]
- Endo K, Nakada H, Kadota Y, Mizutani Y, Shinkawa N, Onoe K, Yoshinaga N, Azuma M, Hirai T. Risk factors for atrophic gastritis in the Japanese young and middle-aged: a study using double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *Jpn J Radiol* 2018; 36: 706-711 [PMID: 30259311 DOI: 10.1007/s11604-018-0782-8]
- Fikree FF, Abshiro WK, Mai MM, Hagos KL, Asnake M. The Effect of Peer Education in Dispelling Myths and Misconceptions about Long-Acting Reversible Contraception among Ethiopian Youth. *Afr J Reprod Health* 2018; 22: 90-99 [PMID: 30381936 DOI: 10.29063/ajrh2018/v22i3.10]
- 徐翠荣, 谢樱姿, 陈泳, 汤卫红, 李秀云, 卞红, 张东芳, 曹小彤, 王静静. 同伴支持对慢性心力衰竭患者焦虑、抑郁和心功能的影响. 解放军护理杂志 2018; 35: 37-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2018.04.007]
- 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 胃肠病学 2017; 22: 670-687 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.11.007]
- 孙淑红. 延伸性护理服务对慢性萎缩性胃炎患者遵医行为及生活质量的影响. 国际医药卫生导报 2017; 23: 3968-3970 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017-24.049]
- 张英香. 对慢性萎缩性胃炎伴糜烂患者健康教育干预的效果评价. 中国健康教育 2017; 33: 85-87 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2017.01.021]
- 方积乾. 生存质量测定方法及其应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 8-11
- 邵丹杰, 马伟明, 康年松, 高望望. 慢性萎缩性胃炎伴癌前病变155例健康需求调查. 中国乡村医药 2016; 23: 43-44 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2016.06.023]
- Guillem P, Vlaeminck-Guillem V. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis. *Endocrine* 2015; 49: 867-868 [PMID: 25957667 DOI: 10.1007/s12020-015-0617-7]
- Ajdarkosh H, Sohrabi M, Moradniani M, Rakhshani N,

- Sotodeh M, Hemmasi G, Khoonsari M, Ameli M, Malekzadeh R, Zamani F. Prevalence of gastric precancerous lesions among chronic dyspeptic patients and related common risk factors. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 400-406 [PMID: 25793916 DOI: 10.1097/cej.000000000000118]
- 12 张萍, 徐中芹, 陶婷, 诸雯. 熊戏在脾胃气虚型慢性萎缩性胃炎患者中的应用研究. *中华护理杂志* 2017; 52: 967-971 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.08.014]
- 13 刘玉莹, 耿云平, 房芳, 马学霞. 同伴支持教育对直肠癌造口患者术后延续护理效果的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3321-3325 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i20.3321]
- 14 Yeung RO, Cai JH, Zhang Y, Luk AO, Pan JH, Yin J, Ozaki R, Kong APS, Ma R, So WY, Tsang CC, Lau KP, Fisher E, Goggins W, Oldenburg B, Chan J. Determinants of hospitalization in Chinese patients with type 2 diabetes receiving a peer support intervention and JADE integrated care: the PEARL randomised controlled trial. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018; 4: 5 [PMID: 29541481 DOI: 10.1186/s40842-018-0055-6]
- 15 刘宏杰, 石红梅, 邢丽丽, 彭晓霞. 同伴支持模式对2型糖尿病患者自我效能、自我管理及血糖控制的远期影响研究. *中国全科医学* 2018; 21: 861-866 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.07.022]
- 16 Hoare E, Crooks N, Hayward J, Allender S, Strugnell C. Associations between combined overweight and obesity, lifestyle behavioural risk and quality of life among Australian regional school children: baseline findings of the Goulburn Valley health behaviours monitoring study. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17: 16 [PMID: 30658630 DOI: 10.1186/s12955-019-1086-0]
- 17 张小琼, 张轶萍, 魏育英. 基于同伴支持的延续性护理对前列腺癌手术患者自我护理能力和生活质量的影响. *护理实践与研究* 2017; 14: 67-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2017.04.028]
- 18 He C, Wu S, Zhao Y, Li Z, Zhang Y, Le J, Wang L, Wan S, Li C, Li Y, Sun X. Social Media-Promoted Weight Loss Among an Occupational Population: Cohort Study Using a WeChat Mobile Phone App-Based Campaign. *J Med Internet Res* 2017; 19: e357 [PMID: 29061555 DOI: 10.2196/jmir.7861]
- 19 尹凤霞, 李莉, 钟颂华. 不同护理模式对慢性萎缩性胃炎生活质量的影响. *国际护理学杂志* 2017; 36: 373-376, 385 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.03.029]
- 20 万爱红, 韩玉琴, 宋爱华. 同伴支持教育对农村城市化2型糖尿病患者生活质量的影响. *中国实用护理杂志* 2018; 34: 325-330 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2018.05.002]
- 21 李莉. 不同护理管理模式对心内科患者自我管理能力的影 响. *中国医院统计* 2016; 23: 390-392 [DOI: 3969/j.issn.1006-5253.2016.05.026]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用

王亚梅, 贾漪涛, 李中信

王亚梅, 河北医科大学研究生学院 河北省石家庄市 050017

王亚梅, 贾漪涛, 河北省人民医院肿瘤三科 河北省石家庄市 050051

李中信, 河北医科大学第四医院外二科 河北省石家庄市 050000

王亚梅, 主要从事肿瘤临床治疗。

作者贡献分布: 本文综述由王亚梅与贾漪涛完成; 李中信审校。

通讯作者: 李中信, 博士, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市高新技术开发区天山大街169号, 河北医科大学第四医院外二科。lizhongxin99@163.com

收稿日期: 2020-07-03

修回日期: 2020-07-18

接受日期: 2020-08-14

在线出版日期: 2020-10-08

Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases

Ya-Mei Wang, Yi-Tao Jia, Zhong-Xin Li

Ya-Mei Wang, Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Ya-Mei Wang, Yi-Tao Jia, Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Zhong-Xin Li, the Second Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Corresponding author: Zhong-Xin Li, Professor, Chief Physician, the Second Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, No. 169 Tianshan Street, Hi-tech Development Zone, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. lizhongxin99@163.com

Received: 2020-07-03

Revised: 2020-07-18

Accepted: 2020-08-14

Published online: 2020-10-08

Abstract

Enteric glial cells, as a key component of the intestinal nervous system, not only have the function of nutrition and supporting intestinal neurons, but also participate in the regulation of various intestinal functions. Abnormal activation of enteric glial cells may also be one of the important pathogenic factors for inflammatory bowel disease, intestinal infection, intestinal obstruction, colon cancer, and other intestinal diseases. At present, the role of enteric glial cells in the occurrence and development of digestive system diseases remains to be elucidated. This paper reviews the research progress in this area.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteric glial cells; Intestinal epithelial barrier; Intestinal immunity; Intestinal motility; Intestinal diseases

Citation: Wang YM, Jia YT, Li ZX. Role of enteric glial cells in intestinal function and intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 979-985

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/979.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.979>

摘要

肠神经胶质细胞是肠道神经系统的重要组成部分, 不仅具有营养和支持肠神经元的作用, 还能参与多种肠道功能的调控。异常活化的肠神经胶质细胞还可能是炎症性肠病、感染性肠炎、结肠癌等肠道疾病的重要致病因素之一。目前, 肠神经胶质细胞在消化系统疾病中所发挥的作用尚不完全清楚, 本文就这一方面的研究进展进行综述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠神经胶质细胞; 肠道黏膜屏障; 免疫调节; 肠道动力; 肠道疾病

核心提要: 肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGC)是肠道神经系统的重要组成成分, 能以直接接触或间接释放介质的方式对肠道功能产生有利或有害的影响. EGC对肠道稳态所起的保护作用毋庸置疑的, 但在特定条件下其对肠道的保护作用也可能转变为损伤作用.

文献来源: 王亚梅, 贾漪涛, 李中信. 肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 979-985

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/979.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.979>

0 引言

肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGC)作为肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)的重要组成成分, 其形态与功能均类似于中枢神经系统中的星形胶质细胞, 并能表达与星形胶质细胞相同的标记物^[1]. EGC既在调节肠道屏障功能、肠道免疫、胃肠动力等方面具有重要的作用, 又能参与多种肠道疾病的发生发展^[2,3]. 有研究表明, EGC缺失会导致肠黏膜屏障的完整性丧失、肠道出血和坏死等病理改变^[4,5]. 目前, EGC在肠道疾病中的作用正在引起人们越来越多的关注, 本文将对EGC在肠道功能和肠道疾病中的作用及研究进展做一综述.

1 EGC的概述

ENS是由肠壁内大量的神经元和EGC相互连接组成的神经系统, 横跨整个肠道, 其作为外周独立的神经系统, 可单独或协同其他神经元(副交感神经/交感神经)参与维持肠道的正常功能. 因此, ENS被形象地称作人类的“第二大脑”. 肠神经元细胞和EGC均来源于神经外胚层. EGC的数量是肠神经元数量的4-10倍^[6,7], 主要分布于黏膜下神经丛和肌间神经丛的神经节, 并伸出突触与周围细胞相互作用. 从分子学角度看, 成熟的EGC能表达与星形胶质细胞相似的分子标记物如中间丝胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)^[8]、S100 β ^[9]、SOX8/9/10^[10]、43半通道蛋白(connexin-43, Cx43)^[11]等. 虽然EGC被发现已超过一个世纪, 但长久以来人们对它的功能了解甚少^[12]. 既往研究结果提示EGC主要有支持、营养、保护神经元和参与肠道内神经活动整合的功能. 近年来研究发现, EGC还是维持肠道内稳态的关键调节因子^[13,14], 既能参与多种肠道生理功能的调节, 又能在某些肠道疾病如炎症性肠病^[15]、感染性肠炎^[16]、肠道肿瘤^[17]等的发生发展过程中发挥重要作用.

2 EGC与肠道功能

2.1 EGC与肠道黏膜屏障 肠黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障组成. 肠黏膜屏障的维护受多种因素的调控, 其中ENS扮演着重要的角色. 肠上皮细胞也能通过表达三种连接复合体来维持肠黏膜屏障的完整性, 它们分别是紧密连接、黏着连接和桥粒^[18]. 其中, 细胞间紧密连接由闭锁蛋白、胞质紧密连接蛋白(ZO-1, ZO-2和ZO-3)和紧密连接蛋白等组成^[19]. 当肠黏膜屏障破坏时, 肠道微生物群可跨越肠黏膜屏障, 破坏肠道菌群与人体之间的动态平衡, 导致一系列疾病的发生发展.

研究表明, EGC作为ENS的重要组成部分, 不仅能将突触直接延伸至肠道黏膜层, 与肠上皮细胞相连接, 形成所谓的“神经元-胶质-上皮单元”^[13,20]; 还能够与周围环境相互作用, 接收和处理来自神经元和其他非神经元细胞的信息, 通过产生和释放多种神经营养因子、炎症因子和不饱和脂肪酸代谢产物等参与肠上皮细胞的增殖、分化、成熟以及肠黏膜损伤与修复的过程^[21]. 在生理状态下, EGC可以分泌多种神经营养因子或脂质代谢产物如胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)、15-羟基前列腺素(15-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE)和15-脱氧前列腺素-J2 (15-deoxyprostaglandin-J2, 15dPGJ2)等维护肠道的稳态. 研究证实, 多种EGC缺失的小鼠模型均会出现肠道血管和肠黏膜屏障通透性增加的现象. GFAP相关基因敲除的小鼠, 与正常小鼠相比, 其髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性增加、肌层神经元中度变性、管腔内出血和肠黏膜屏障完整性破坏, 严重时甚至可出现致命性的空肠回肠炎^[22,23]. 在病理情况下, EGC能够被激活并释放S100 β 、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、白细胞介素(interleukin, IL) -6和IL-1 β 等改变肠黏膜屏障的功能(图1). 有研究表明, 在炎症或感染条件下, EGC可过度释放S100 β , 促进NO的合成与释放, 导致肠黏膜屏障破坏^[24]. 目前, 病理状态下的EGC在维护肠黏膜屏障功能方面所发挥的作用尚存在争议^[9].

2.2 EGC与肠道免疫 在肠道微环境中, EGC被看作是肠道免疫系统中的重要调节因子. 在炎症性肠病患者体内, EGC衍生的S100 β 能与RAGE相互作用, 促进诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达和NO的释放, 影响外周血和肠道黏膜免疫细胞的应答^[25,26]. Ibiza等^[27]人发现, EGC可诱导3型固有淋巴细胞合成和分泌IL-22, 进而促进肠上皮细胞产生抗菌肽, 参

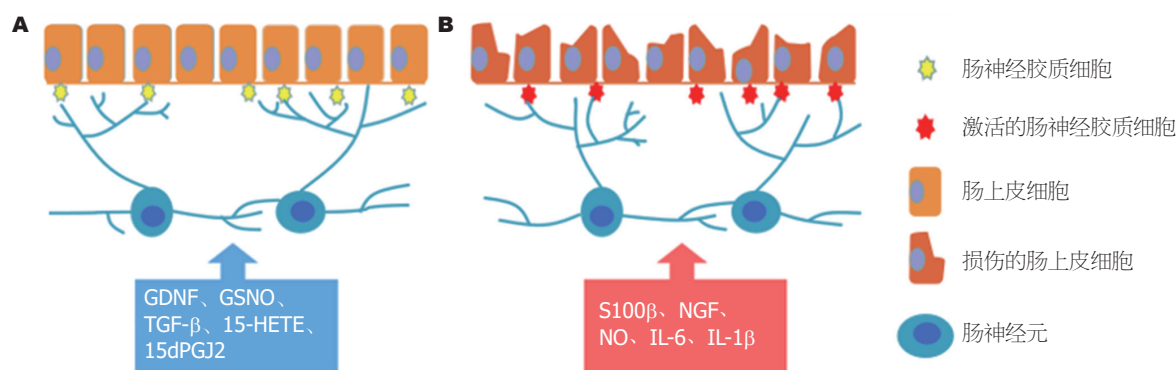


图1 生理及病理状态下肠神经胶质细胞的功能模式图。A: 在生理状态下, 肠神经胶质细胞可以分泌多种神经营养因子或脂质代谢产物如胶质源性神经营养因子、亚硝基谷胱甘肽、转化生长因子- β 、15-羟基磷酸和15-脱氧前列腺素-J2等维护肠道的稳态; B: 在病理情况下, 肠神经胶质细胞能够被激活并释放S100 β 、神经生长因子、一氧化氮、白细胞介素(interleukin, IL) -6和IL-1 β 等改变肠黏膜屏障的功能。GDNF: 胶质源性神经营养因子; GSNO: 亚硝基谷胱甘肽; TGF- β : 转化生长因子- β ; 15-HETE: 15-羟基磷酸; 15dPGJ2: 15-脱氧前列腺素-J2; NGF: 神经生长因子; NO: 一氧化氮; IL: 白细胞介素。

与肠黏膜屏障的固有免疫。促炎因子可上调EGC中IL-7 mRNA和蛋白的表达水平, 影响肠道免疫和防御功能^[28]。在炎症因子刺激下, EGC可分泌多种细胞因子和趋化因子, 募集免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞等参与黏膜屏障的先天免疫反应^[15,29]。EGC不仅能够募集多种免疫细胞, 还可以通过表达不同的Toll样受体来区分病原体与益生菌, 并驱动促炎通路, 保护肠道免受病原菌侵害, 此过程与上调S100 β 的表达密切相关^[30]。在生理条件下, EGC仅能表达组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子, 而不能表达MHCII。但在炎症刺激下, EGC能够表达MHC II和ICAM-1, 从而使其具有抗原提呈的能力^[31]。此外, EGC存在明显的异质性, 不仅可以通过抗原提呈激活T细胞, 还具有一定的免疫抑制作用。Kernmarrec等^[32]将从克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者体内分离出的EGC与活化的T细胞共培养, 发现其能够抑制T细胞的增殖。对于炎症性肠病患者而言, 这种免疫抑制能力在维持肠道局部免疫稳态中起着重要的作用。

2.3 EGC与肠道运动 EGC与肠神经元、Cajal间质细胞(interstitial cell of cajal, ICC)及平滑肌细胞相毗邻。肠神经-ICC-平滑肌细胞网络作为胃肠道运动功能的基本单位, 对调节肠道运动起着关键性的作用^[33,34]。EGC对肠神经元的保护作用保证了肠神经-ICC-平滑肌细胞网络的完整性, 因此EGC在肠道运动的调控中也起着重要作用。研究人员在上世纪90年代已发现, 用6-氨基烟酰胺治疗后的小鼠不仅出现中枢及外周神经胶质细胞的破坏, 同时还出现严重的腹泻, 此实验首次揭示了EGC可参与胃肠动力的调控^[35]。Nasser等^[36]人也发现敲除了EGC的小鼠肠道排空延迟、传输速率减慢。

EGC数目或性状的异常均会导致肠道动力障碍, 导

致肠道排空及运输减慢。先天性巨结肠患者的肠神经节中FABP7与S100 β 的比值显著增加, 提示肠神经节中存在较多未成熟的EGC^[37]。此类未成熟的EGC可促进神经元凋亡, 造成肠道运动障碍。慢传输性便秘和假性肠梗阻患者肠道内EGC细胞的大量丢失, 可加重肠道起搏信号的损害, 使得胃肠运动减弱。Stoffels等^[38]人发现, IL-1R特异性地存在于肠道肌间神经丛的EGC上, 并通过IL-1R/MyD88信号通路导致IL-6及单核细胞趋化蛋白1的表达上调, 这可能是造成术后肠梗阻的重要机制。

EGC能够通过表达多种神经递质受体如腺苷、谷氨酸、5-羟色胺、肾上腺素等的受体, 对肠神经元来源的信号做出应答, 进而反馈性调节肠道运动。例如ADP可与EGC上的P2Y1受体结合, 触发胞内Ca²⁺信号, 并通过Cx43释放ATP^[39], 最终增强肠道运动。近期研究证实, EGC可表达M3和M5型毒蕈碱受体, 这表明EGC还可以接受胆碱能神经元的调控, 其中M3型受体激活可驱动胞质内Ca²⁺信号活化^[40]。

3 EGC与炎症性肠病

炎症性肠病包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和CD, 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病。众所周知, EGC的缺失或功能障碍可造成肠道黏膜屏障和肠道微环境的破坏, 提示EGC的异常可能与炎症性肠病的发生发展存在着一定的联系^[15,25]。

由EGC分泌的神经生长因子GDNF是肠上皮细胞与EGC相互作用的重要介质^[41]。在用5%右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎小鼠模型中, GDNF可以通过PI3K/AKT信号通路减少炎性细胞因子TNF- α 和IL-1 β 的产生、降低MPO的活性, 进而降低炎症性肠病小鼠的疾病活动指数, 缓解肠道炎症^[42]。EGC分泌的GDNF能够

以旁分泌的方式作用于邻近肠上皮细胞的GFR- α 2受体上, 抑制肠上皮细胞凋亡, 上调ZO-1的表达, 从而降低肠道黏膜屏障通透性^[43]. 此外在CD患者的肠道黏膜中存在一个反馈性的GDNF自分泌环, 通过自分泌的方式有效防止EGC凋亡, 从而起到维护肠道黏膜屏障完整性、抑制炎症反应的作用^[43]. 目前研究表明, GDNF无论是自分泌还是旁分泌, 其均依赖于cAMP/PKA或p38 MAPK信号通路拮抗细胞凋亡的作用^[41,44]. GDNF还能够通过抑制肥大细胞中的JNK信号通路, 减少其脱颗粒及促炎因子的释放, 从而减轻实验小鼠结肠炎的严重程度^[45].

特别是EGC可以通过释放GSNO来调控肠道屏障的功能^[46]. Savidge等^[47]人发现, GFAP敲基因小鼠体内EGC的数量减少, 肠道黏膜屏障通透性增加; 在补充外源性的GSNO后, 敲基因小鼠的肠道黏膜屏障损伤可明显修复. 另有研究表明, GSNO可通过改变Occludin、ZO-1和磷酸化肌球蛋白轻链的表达, 维持炎症期间肠道黏膜屏障的完整性. GSNO还能够通过抑制NF- κ B炎症通路, 减少炎症因子如IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的产生, 对肠道黏膜屏障起到保护作用, 但其具体作用靶点仍有待确定^[48].

肠道炎症中的大部分NO来自于EGC, 其与肠道黏膜屏障损伤之间的联系, 已在多种小鼠结肠炎模型中得到了证实^[49,50]. 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可增加EGC胞内的iNOS活性和NO的含量, 导致肠道黏膜屏障功能受损^[23]. MacEachern等^[49]人发现, EGC中iNOS的表达增加可以导致结肠炎小鼠肠道离子转运失调, 破坏肠道黏膜屏障功能并增加细菌移位. 同时, 研究人员还发现无论是抑制NO的产生, 还是阻断胶质细胞的代谢, 均可改善结肠炎小鼠肠道的离子转运功能, 维持肠道黏膜屏障的完整性. NO还可引起肠上皮细胞间紧密连接相关蛋白ZO-1、ZO-2、ZO-3和Occludin的表达异常, 导致肠道黏膜屏障的渗透性增加. 另外, 在UC患者中, EGC能够通过S100 β 相关通路, 激活下游NF- κ B通路, 促进黏膜NO的产生和释放, 加重肠道炎症反应^[51].

在CD患者的EGC中, 多种不饱和脂肪酸代谢物的产生减少, 包括18-羟基异戊酸、15-HETE、15dPGJ2及11- β -前列腺素F2 α 等^[52]. 其中, 15-HETE与11- β -前列腺素F2 α 对肠黏膜屏障的保护作用早已得到证实. 与正常肠道组织相比, CD患者EGC中15-HETE的产生减少, 不能稳定肠上皮细胞的屏障功能; 加入外源性15-HETE后, 可通过抑制腺苷一磷酸活化蛋白激酶的活性和增加ZO-1的表达维护肠道黏膜屏障功能^[53].

随着研究的逐步深入, 人们认为EGC除了在生理状态下对肠道稳态的调节起着重要作用, 还在炎症性肠病的发生发展中发挥着关键作用. 进一步研究EGC的功能

及作用机制, 有助于明确EGC在炎症性肠病不同阶段所发挥的作用, 或许将来能通过调控EGC而对炎症性肠病进行治疗.

4 EGC与其他肠道疾病

4.1 感染性肠炎 感染性肠炎是由病原菌感染引起的肠道疾病, 具有发病率高、流行范围广的特点, 是全球公共卫生问题之一. 弗氏志贺菌是导致肠道黏膜屏障破坏和肠道炎症反应的主要侵袭性病原体. EGC分泌的GSNO可使肠上皮细胞中Cdc42和phospho-PAK的表达显著降低、ZO-1的表达增加, 维持肠道黏膜屏障的完整性^[12], 从而增强机体对弗氏志贺菌感染的抵抗力. 肠道黏膜屏障通透性的增加是轮状病毒引起腹泻的重要机制. 在轮状病毒感染性腹泻期间, GSNO能够增加ZO-1的表达^[54]. 这些研究表明EGC在预防及治疗肠道疾病, 特别在感染性疾病中扮演着重要角色.

4.2 结肠癌 目前关于EGC与结肠癌的相关研究较少. Neunlist等^[17]人发现, EGC可通过释放TGF- β 1抑制结肠癌细胞Caco-2、HT-29和T84的增殖. 研究表明, EGC合成与释放的脂质代谢产物15dPGJ2能使肠上皮细胞上的PPAR γ 发生核移位, 抑制细胞的增殖、促进细胞的分化成熟, 改变肠黏膜屏障的特性, 最终抑制结肠癌的发生^[55]. 此外, 神经胶质前列腺素D合酶活性的变化可改变肠道黏膜屏障的功能, 参与癌症、炎症性肠病等疾病的发生发展^[56]. 最新研究发现, 被肿瘤细胞劫持的EGC可转变为促进肿瘤发生的表型, 即EGC一旦被肿瘤激活后, 就可以通过PGE2/EP4/EGFR信号途径刺激结肠癌细胞, 从而驱动结肠癌的发生^[57].

5 结论

EGC不仅仅是一个简单的肠道“粘合剂”, 同时还与多种肠道疾病如炎症性肠病、感染性肠炎、结肠癌和术后肠梗阻等的发生发展密切相关. 研究证实, EGC能以直接接触或间接释放介质的方式对肠道功能产生有利或有害的影响. 这种异质性可使其对肠道的保护作用转变为损害作用. 但EGC对肠道稳态所起的保护作用也是不容忽视的. 在临床上, 靶向EGC来改善肠道功能、治疗肠道疾病仍面临着许多挑战. 因此, 我们需要对EGC进一步深入的认识和研究, 明确其不同肠道疾病和疾病的不同时期中所发挥的作用, 且寻找靶向不同疾病状态下EGC的特异性药物.

6 参考文献

- 1 Wang Z, Ocádiz-Ruiz R, Sundaresan S, Ding L, Hayes M, Sahoo N, Xu H, Merchant JL. Isolation of Enteric Glial Cells from the Submucosa and Lamina Propria of the Adult Mouse.

- 1 *J Vis Exp* 2018; 57629 [PMID: 30175991 DOI: 10.3791/57629]
- 2 McMenamin CA, Clyburn C, Browning KN. High-Fat Diet During the Perinatal Period Induces Loss of Myenteric Nitroergic Neurons and Increases Enteric Glial Density, Prior to the Development of Obesity. *Neuroscience* 2018; 393: 369-380 [PMID: 30454864 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.033]
- 3 Meir M, Burkard N, Ungewiß H, Diefenbacher M, Flemming S, Kannapin F, Germer CT, Schweinlin M, Metzger M, Waschke J, Schlegel N. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2019; 129: 2824-2840 [PMID: 31205031 DOI: 10.1172/JCI120261]
- 4 Pochard C, Coquenlorge S, Freyssinet M, Naveilhan P, Bourreille A, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. The multiple faces of inflammatory enteric glial cells: is Crohn's disease a gliopathy? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G1-G11 [PMID: 29517926 DOI: 10.1152/ajpgi.00016.2018]
- 5 Reinshagen M, Rohm H, Steinkamp M, Lieb K, Geerling I, Von Herbay A, Flämig G, Eysselein VE, Adler G. Protective role of neurotrophins in experimental inflammation of the rat gut. *Gastroenterology* 2000; 119: 368-376 [PMID: 10930372 DOI: 10.1053/gast.2000.9307]
- 6 许英, 谢明征, 梁国刚. 肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1537-1544 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i26.1537]
- 7 Esposito G, Sarnelli G, Capoccia E, Cirillo C, Pesce M, Lu J, Cali G, Cuomo R, Steardo L. Autologous transplantation of intestine-isolated glia cells improves neuropathology and restores cognitive deficits in β amyloid-induced neurodegeneration. *Sci Rep* 2016; 6: 22605 [PMID: 26940982 DOI: 10.1038/srep22605]
- 8 Coelho-Aguiar Jde M, Bon-Frauches AC, Gomes AL, Verissimo CP, Aguiar DP, Matias D, Thomasi BB, Gomes AS, Brito GA, Moura-Neto V. The enteric glia: identity and functions. *Glia* 2015; 63: 921-935 [PMID: 25703790 DOI: 10.1002/glia.22795]
- 9 Bishop AE, Carlei F, Lee V, Trojanowski J, Marangos PJ, Dahl D, Polak JM. Combined immunostaining of neurofilaments, neuron specific enolase, GFAP and S-100. A possible means for assessing the morphological and functional status of the enteric nervous system. *Histochemistry* 1985; 82: 93-97 [PMID: 3884555 DOI: 10.1007/BF00502095]
- 10 狄治杉, 杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 李利生, 徐敬东. 肠神经胶质细胞对肠上皮屏障的调节与功能紊乱疾病. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1013-1021 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i16.1013]
- 11 McClain J, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leininger GM, Sévigny J, Pargura V, Gulbransen BD. Ca^{2+} responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]
- 12 Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glia-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]
- 13 Vergnolle N, Cirillo C. Neurons and Glia in the Enteric Nervous System and Epithelial Barrier Function. *Physiology (Bethesda)* 2018; 33: 269-280 [PMID: 29897300 DOI: 10.1152/physiol.00009.2018]
- 14 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000667]
- 15 Li H, Fan C, Lu H, Feng C, He P, Yang X, Xiang C, Zuo J, Tang W. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 447-461 [PMID: 32140391 DOI: 10.1016/j.apsb.2019.08.006]
- 16 Flamant M, Aubert P, Rolli-Derkinderen M, Bourreille A, Neunlist MR, Mahé MM, Meurette G, Marteyn B, Savidge T, Galmiche JP, Sansonetti PJ, Neunlist M. Enteric glia protect against *Shigella flexneri* invasion in intestinal epithelial cells: a role for S-nitrosoglutathione. *Gut* 2011; 60: 473-484 [PMID: 21139062 DOI: 10.1136/gut.2010.229237]
- 17 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF- β 1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-41 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]
- 18 Walsh KT, Zemper AE. The Enteric Nervous System for Epithelial Researchers: Basic Anatomy, Techniques, and Interactions With the Epithelium. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 369-378 [PMID: 31108231 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.05.003]
- 19 Fang Y, Wu C, Wang Q, Tang J. Farnesol contributes to intestinal epithelial barrier function by enhancing tight junctions via the JAK/STAT3 signaling pathway in differentiated Caco-2 cells. *J Bioenerg Biomembr* 2019; 51: 403-412 [PMID: 31845097 DOI: 10.1007/s10863-019-09817-4]
- 20 Rao M, Rastelli D, Dong L, Chiu S, Setlik W, Gershon MD, Corfas G. Enteric Glia Regulate Gastrointestinal Motility but Are Not Required for Maintenance of the Epithelium in Mice. *Gastroenterology* 2017; 153: 1068-1081.e7 [PMID: 28711628 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.002]
- 21 D'Antongiovanni V, Benvenuti L, Fornai M, Pellegrini C, van den Wijngaard R, Cerantola S, Giron MC, Caputi V, Colucci R, Haskó G, Németh ZH, Blandizzi C, Antonioli L. Glial $\text{A}_{2\text{B}}$ Adenosine Receptors Modulate Abnormal Tachykininergic Responses and Prevent Enteric Inflammation Associated with High Fat Diet-Induced Obesity. *Cells* 2020; 9: 1245 [PMID: 32443525 DOI: 10.3390/cells9051245]
- 22 Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, Deng WL, Colombel JF, Lassmann H, Desreumaux P, Liblau RS. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13306-13311 [PMID: 11687633 DOI: 10.1073/pnas.231474098]
- 23 Langness S, Kojima M, Coimbra R, Eliceiri BP, Costantini TW. Enteric glia cells are critical to limiting the intestinal inflammatory response after injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G274-G282 [PMID: 28082286 DOI: 10.1152/ajpgi.00371.2016]
- 24 Xiao WD, Chen W, Sun LH, Wang WS, Zhou SW, Yang H. The protective effect of enteric glial cells on intestinal epithelial barrier function is enhanced by inhibiting inducible nitric oxide synthase activity under lipopolysaccharide stimulation. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46: 527-534 [PMID: 21182950 DOI: 10.1016/j.mcn.2010.12.007]
- 25 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Grosso M, Petruzzelli R, Izzo P, Cali G, D'Armiento FP, Rocco A, Nardone G, Iuvone T, Steardo L, Cuomo R. Increased mucosal nitric oxide production in ulcerative colitis is mediated in part by the enteroglia-derived S100B protein. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1209-e112 [PMID: 19558426 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01346.x]
- 26 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglia-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol*

- 2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]
- 27 Ibiza S, García-Cassani B, Ribeiro H, Carvalho T, Almeida L, Marques R, Mistic AM, Bartow-McKenney C, Larson DM, Pavan WJ, Eberl G, Grice EA, Veiga-Fernandes H. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence. *Nature* 2016; 535: 440-443 [PMID: 27409807 DOI: 10.1038/nature18644]
- 28 Kermarrec L, Durand T, Gonzales J, Pabois J, Hulin P, Neunlist M, Neveu I, Naveilhan P. Rat enteric glial cells express novel isoforms of Interleukine-7 regulated during inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13467 [PMID: 30240048 DOI: 10.1111/nmo.13467]
- 29 Capoccia E, Cirillo C, Gigli S, Pesce M, D'Alessandro A, Cuomo R, Sarnelli G, Steardo L, Esposito G. Enteric glia: A new player in inflammatory bowel diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28: 443-451 [PMID: 26526203 DOI: 10.1177/0394632015599707]
- 30 Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, Palumbo I, De Giorgi F, D'Alessandro A, Cammarota M, Giuliano M, Cuomo R. Enteroglia-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut* 2014; 63: 105-115 [PMID: 23292665 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302090]
- 31 da Silveira AB, de Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Fujiwara RT, Oliveira RC, Brehmer A. Enteroglia cells act as antigen-presenting cells in chagasic megacolon. *Hum Pathol* 2011; 42: 522-532 [PMID: 21208643 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.016]
- 32 Kermarrec L, Durand T, Neunlist M, Naveilhan P, Neveu I. Enteric glial cells have specific immunosuppressive properties. *J Neuroimmunol* 2016; 295-296: 79-83 [PMID: 27235353 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.011]
- 33 Lee SE, Wi JS, Min YI, Jung C, Ahn KY, Bae CS, Kim BY, Park SS, Oh CS, Weninger WJ, Nam KI. Distribution and three-dimensional appearance of the interstitial cells of Cajal in the rat stomach and duodenum. *Microsc Res Tech* 2009; 72: 951-956 [PMID: 19455682 DOI: 10.1002/jemt.20743]
- 34 Aubé AC, Cabarros J, Bauer J, Philippe D, Aubert P, Doulay F, Liblau R, Galmiche JP, Neunlist M. Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut* 2006; 55: 630-637 [PMID: 16236773 DOI: 10.1136/gut.2005.067595]
- 35 Aikawa H, Suzuki K. Lesions in the skin, intestine, and central nervous system induced by an antimetabolite of niacin. *Am J Pathol* 1986; 122: 335-342 [PMID: 2936253]
- 36 Nasser Y, Fernandez E, Keenan CM, Ho W, Oland LD, Tibbles LA, Schemann M, MacNaughton WK, Rühl A, Sharkey KA. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G912-G927 [PMID: 16798727 DOI: 10.1152/ajpgi.00067.2006]
- 37 Tani G, Tomuschat C, O'Donnell AM, Coyle D, Puri P. Increased population of immature enteric glial cells in the resected proximal ganglionic bowel of Hirschsprung's disease patients. *J Surg Res* 2017; 218: 150-155 [PMID: 28985842 DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.062]
- 38 Stoffels B, Hupa KJ, Snoek SA, van Bree S, Stein K, Schwandt T, Vilz TO, Lysson M, Veer CV, Kummer MP, Hornung V, Kalff JC, de Jonge WJ, Wehner S. Postoperative ileus involves interleukin-1 receptor signaling in enteric glia. *Gastroenterology* 2014; 146: 176-87.e1 [PMID: 24067878 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.030]
- 39 Cerantola S, Caputi V, Marsilio I, Ridolfi M, Faggin S, Bistoletti M, Giaroni C, Giron MC. Involvement of Enteric Glia in Small Intestine Neuromuscular Dysfunction of Toll-Like Receptor 4-Deficient Mice. *Cells* 2020; 9: 838 [PMID: 32244316 DOI: 10.3390/cells9040838]
- 40 Delvalle NM, Fried DE, Rivera-Lopez G, Gaudette L, Gulbransen BD. Cholinergic activation of enteric glia is a physiological mechanism that contributes to the regulation of gastrointestinal motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G473-G483 [PMID: 29927320 DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2018]
- 41 Meir M, Flemming S, Burkard N, Bergauer L, Metzger M, Germer CT, Schlegel N. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G613-G624 [PMID: 26294673 DOI: 10.1152/ajpgi.00357.2014]
- 42 Liu GX, Yang YX, Yan J, Zhang T, Zou YP, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor reduces inflammation and improves delayed colonic transit in rat models of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 145-152 [PMID: 24462388 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.008]
- 43 Duarte Azevedo M, Sander S, Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *J Clin Med* 2020; 9: 456 [PMID: 32046031 DOI: 10.3390/jcm9020456]
- 44 Steinkamp M, Geerling I, Seufferlein T, von Boyen G, Egger B, Grossmann J, Ludwig L, Adler G, Reinshagen M. Glial-derived neurotrophic factor regulates apoptosis in colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1748-1757 [PMID: 12806607 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00404-9]
- 45 Xie Q, Chen X, Meng ZM, Huang XL, Zhang Q, Zhou JQ, Zhang L, He FQ, Zou YP, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor regulates enteric mast cells and ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis. *Int Immunopharmacol* 2020; 85: 106638 [PMID: 32470881 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106638]
- 46 Li Z, Zhang X, Zhou H, Liu W, Li J. Exogenous S-nitrosoglutathione attenuates inflammatory response and intestinal epithelial barrier injury in endotoxemic rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 80: 977-984 [PMID: 26891162 DOI: 10.1097/TA.0000000000001008]
- 47 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]
- 48 Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 387-393 [PMID: 24828283 DOI: 10.1089/sur.2013.103]
- 49 MacEachern SJ, Patel BA, Keenan CM, Dickey M, Chapman K, McCafferty DM, Savidge TC, Beck PL, MacNaughton WK, Sharkey KA. Inhibiting Inducible Nitric Oxide Synthase in Enteric Glia Restores Electrogenic Ion Transport in Mice With Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 445-55.e3 [PMID: 25865048 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.007]
- 50 Cochran KE, Lamson NG, Whitehead KA. Expanding the utility of the dextran sulfate sodium (DSS) mouse model to induce a clinically relevant loss of intestinal barrier function. *PeerJ* 2020; 8: e8681 [PMID: 32195049 DOI: 10.7717/peerj.8681]
- 51 Esposito G, Capoccia E, Turco F, Palumbo I, Lu J, Steardo A, Cuomo R, Sarnelli G, Steardo L. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR-α activation. *Gut* 2014; 63: 1300-1312 [PMID: 24082036 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305005]
- 52 Coquenlorge S, Van Landeghem L, Jaulin J, Cenac N, Vergnolle N, Duchalais E, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. The arachidonic acid metabolite 11β-ProstaglandinF2α

- controls intestinal epithelial healing: deficiency in patients with Crohn's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 25203 [PMID: 27140063 DOI: 10.1038/srep25203]
- 53 Pochard C, Coquenlorge S, Jaulin J, Cenac N, Vergnolle N, Meurette G, Freyssinet M, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. Defects in 15-HETE Production and Control of Epithelial Permeability by Human Enteric Glial Cells From Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 168-180 [PMID: 26433161 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.038]
- 54 Hagbom M, De Faria FM, Winberg ME, Westerberg S, Nordgren J, Sharma S, Keita ÅV, Loitto V, Magnusson KE, Svensson L. Neurotrophic Factors Protect the Intestinal Barrier from Rotavirus Insult in Mice. *mBio* 2020; 11: e02834-19 [PMID: 31964731 DOI: 10.1128/mBio.02834-19]
- 55 Ponferrada A, Caso JR, Alou L, Colón A, Sevillano D, Moro MA, Lizasoain I, Menchén P, Gómez-Lus ML, Lorenzo P, Cos E, Leza JC, Menchén L. The role of PPARgamma on restoration of colonic homeostasis after experimental stress-induced inflammation and dysfunction. *Gastroenterology* 2007; 132: 1791-1803 [PMID: 17484875 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.032]
- 56 Bach-Ngohou K, Mahé MM, Aubert P, Abdo H, Boni S, Bourreille A, Denis MG, Lardeux B, Neunlist M, Masson D. Enteric glia modulate epithelial cell proliferation and differentiation through 15-deoxy-12,14-prostaglandin J2. *J Physiol* 2010; 588: 2533-2544 [PMID: 20478974 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.188409]
- 57 Valès S, Bacola G, Biraud M, Touvron M, Bessard A, Geraldo F, Dougherty KA, Lashani S, Bossard C, Flamant M, Duchalais E, Marionneau-Lambot S, Oullier T, Oliver L, Neunlist M, Vallette FM, Van Landeghem L. Tumor cells hijack enteric glia to activate colon cancer stem cells and stimulate tumorigenesis. *EBioMedicine* 2019; 49: 172-188 [PMID: 31662289 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.045]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状

徐 榕, 康海锋, 刘宏斌, 钱俊波

徐榕, 康海锋, 钱俊波, 南通大学第二附属医院消化内科 江苏省南通市 226000

刘宏斌, 南通大学第二附属医院病理科 江苏省南通市 226000

徐榕, 研究生, 主要研究方向为消化系统疾病.

作者贡献分布: 本论文写作由徐榕完成; 康海锋与刘宏斌指导; 钱俊波审核.

基金项目: 南通市卫生和计划生育委员会科研课题专项, No. MB2019004.

通讯作者: 钱俊波, 研究生, 副教授, 主任医师, 226000, 江苏省南通市孩儿巷北路6号, 南通大学第二附属医院消化内科. ntyyqjb@163.com

收稿日期: 2020-07-15

修回日期: 2020-08-16

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-10-08

Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system

Rong Xu, Hai-Feng Kang, Hong-Bin Liu, Jun-Bo Qian

Rong Xu, Hai-Feng Kang, Jun-Bo Qian, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Hong-Bin Liu, Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Supported by: Nantong Health and Family Planning Commission Special Scientific Research Project, No. MB2019004.

Corresponding author: Jun-Bo Qian, Master's Degree, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, No. 6 North Hai'erxiang Road, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. ntyyqjb@163.com

Received: 2020-07-15

Revised: 2020-08-16

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-10-08

Abstract

A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17), also known as tumor necrosis factor- α converting enzyme, is widely distributed in mammalian cells and closely related to cell adhesion, migration, leukocyte recruitment, proteolysis, and other functions. ADAM17 plays an important role in the development of malignant tumors. On the one hand, it activates signaling pathways by mediating membrane protein shedding to participate in cell proliferation and angiogenesis. On the other hand, it plays an important role in tumor invasion and metastasis by degrading the cell basement membrane and extracellular matrix. Therefore, ADAM17 may be used as a potential target for tumor therapy. This article reviews the role of ADAM17 in malignant tumors of the digestive system.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: A disintegrin and metalloproteinase 17; Tumor necrosis factor- α converting enzyme; Digestive system; Malignancies

Citation: Xu R, Kang HF, Liu HB, Qian JB. Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 986-991

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/986.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i19.986>

摘要

去整合素-金属蛋白酶17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)即肿瘤坏死因子 α 转换酶, 在哺乳动物细

胞中广泛分布,与细胞黏附、细胞迁移、白细胞募集、蛋白水解等功能密切相关。ADAM17在恶性肿瘤发生发展中起重要作用,一方面通过介导膜蛋白脱落激活信号通路,参与细胞增殖、血管生成等;另一方面,通过降解细胞基底膜和细胞外基质,在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用。因此,ADAM17可能作为肿瘤治疗的潜在靶点,本文就ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的相关研究进行综述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 去整合素-金属蛋白酶17; 肿瘤坏死因子 α 转换酶; 消化系统; 恶性肿瘤

核心提要: 去整合素-金属蛋白酶17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)为关键的裂解酶,不仅在细胞增殖、血管生成等过程中发挥作用;还可以通过降解细胞基底膜和细胞外基质,与细胞侵袭、转移能力密切相关,因此在许多恶性肿瘤中表达上调。ADAM17在消化系统恶性肿瘤中也有报道,但实质性进展远未阐明。

文献来源: 徐榕, 康海峰, 刘宏斌, 钱俊波. 去整合素-金属蛋白酶17在消化系统恶性肿瘤中的研究现状. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 986-991

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/986.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.986>

0 引言

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重要疾病之一,2018年全球十大常见恶性肿瘤有近一半来自消化系统。主要消化系统恶性肿瘤如结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、胃癌(gastric carcinoma, GC)、肝癌和食管癌,其死亡率分别位居所有恶性肿瘤的第2、3、4和6位^[1]。据预测,随着我国经济科技发展,与慢性感染、不健康饮食方式等相关的消化系统恶性肿瘤也将成为我国发病率和死亡率最高的癌症之一^[2]。

目前,肿瘤的根治主要依靠手术,由于大部分病人被确诊时已处于疾病的中晚期,因此还需放化疗、免疫治疗等辅助方案,但肿瘤病人的整体预后仍不理想。鉴于临床上缺乏有效的抑制肿瘤生长和转移的药物治疗方案,近年来,靶向治疗上升为一个非常活跃的研究领域。探寻肿瘤发生发展的分子生物学和分子遗传学特征,发现早期敏感标记物和新型药物靶标,对有效防治恶性肿瘤及其预后评估、提高肿瘤病人的生存质量,具有重要的社会和科学意义。

去整合素-金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM)17, 又称肿瘤坏死因子 α 转换酶(tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE)是一种具有多功能

的细胞膜表面糖蛋白。ADAM17不仅可以切割多种跨膜蛋白的胞外域,使之脱落与相应配体结合从而激活信号通路,在细胞增殖、血管生成等过程中发挥作用;还可以通过降解细胞基底膜和细胞外基质,与肿瘤的侵袭、转移能力密切相关。正因如此,ADAM17被报道在许多恶性肿瘤中表达上调,如脑胶质瘤^[3]、肺癌^[4]、乳腺癌^[5]、肾透明细胞癌^[6]、上皮性卵巢癌^[7]等。本文就近年来有关ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的表达情况及其功能进行综述。

1 ADAM17的概述

1.1 ADAM17的发现 1988年,一些研究者在研究肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)时发现其是一种跨膜蛋白,需要被某种剪切酶作用后才能发挥生物活性。1994年,另一些研究者报道, TNF- α 过量释放可诱发感染性休克, 异羟肟酸酯作为TNF- α 剪切酶的抑制剂,恰好可以阻断这一疾病的发生。由此人们猜想, TNF- α 剪切酶是否可以作为疾病治疗的潜在靶点?这是一个值得深入研究的问题。1997年,有两个研究小组从小鼠和人类体内纯化出这种剪切酶(称为TACE),显示其是膜结合的整合素金属蛋白酶,是哺乳动物 adamalysins(或ADAMs)家族的新成员,也就是后来的ADAM17^[8]。

1.2 ADAM17的结构与功能 ADAM17主要以两种形式存在:前体形式(约100 kDa)和缺乏前结构域的活化形式(约80 kDa)。全长蛋白质(或前体形式)由824个氨基酸组成,其编码基因位于染色体2p25,长约50 kbp,包含19个外显子^[9]。该蛋白是一种含有8个结构域的I型跨膜蛋白,从外向内依次为N端信号域、前结构域、类金属蛋白酶域、整合蛋白功能域、半胱氨酸富集域、类表皮生长因子域、跨膜域和C末端胞质尾区^[10,11]。

类金属蛋白酶域和整合蛋白功能域是ADAM17主要的结构域。类金属蛋白酶域具有活性位点,在该位点, HExGHxxGxxHD基序与Zn²⁺结合,显示出具有蛋白酶活性,这也是ADAM17最突出的功能(图1)。ADAM17负责对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF- α 、白介素6(interleukin 6, IL-6)、CX3C趋化因子配体1等膜蛋白的细胞外功能区进行水解脱落,使之形成配体,而后通过自分泌或旁分泌与相应的受体结合,从而协调EGFR-PI3K-Akt途径、Notch信号通路、NF- κ B信号通路等信号转移,参与血管生成、细胞增殖、炎症反应等生物学过程。整合蛋白功能域可与整合蛋白结合并抑制其功能,由此影响细胞-细胞、细胞-基质之间的粘附,这有利于细胞的迁移浸润,因此赋予了恶性肿瘤的转移特性^[10-12]。

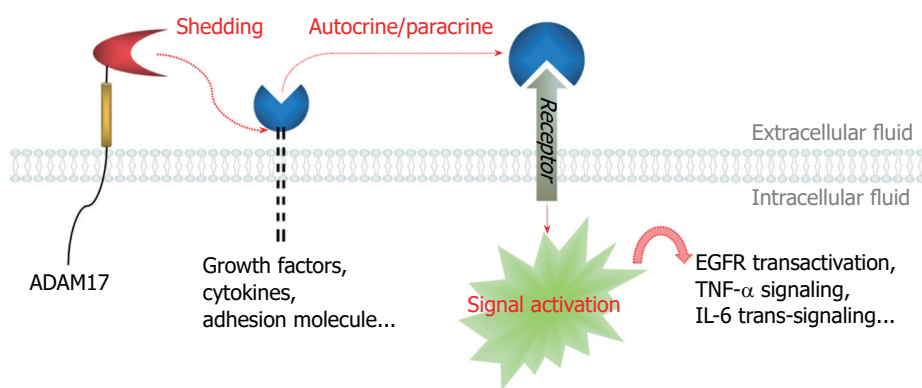


图1 去整合素-金属蛋白酶17功能示意图. ADAM17: 去整合素-金属蛋白酶17; EGFR: 表皮生长因子受体; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素.

此外, N端域起分子伴侣的作用; 前结构域介导ADAM17的成熟和正确折叠; 半胱氨酸富集域和类表皮生长因子域可能与ADAM17的底物识别有关; 胞质域可能参与胞外域信号分子事件的响应, 缺乏跨膜域和胞质域的ADAM17可以切割跨膜蛋白, 但效率不高^[8-10].

1.3 ADAM17活性的调节 由于涉及到复杂的生理、病理过程以及不同信号通路的耦合, ADAM17的活性受到多种方式严格调节, 包括磷酸化、各种构象变化以及内源性抑制剂. 例如C末端胞质域的Thr 735和Ser 819发生磷酸化, 可增强ADAM17脱落酶活性; 近膜端域的二硫键被蛋白质二硫键异构酶异构化, 导致开放构象转换为封闭构象, 这限制了磷脂酰丝氨酸的可及性, 磷脂酰丝氨酸可作为ADAM17的激活剂; ADAM17在稳态下以二聚体形式存在于细胞表面, 组织金属蛋白酶3抑制剂优先选择与二聚体构象的ADAM17结合, 从而抑制其活性. 另外, 非活性菱形蛋白(RHBDF1和RHBDF2)介导其从内质网向质膜转运, 被认为是ADAM17成熟的限速步骤^[8,10,12,13].

2 ADAM17与消化系统肿瘤的关系

2.1 食管癌 我国的食管癌病例93%以上为鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). Liu等^[14]通过RT-PCR检测50例癌及癌旁组织中ADAM17 mRNA的表达, 表达水平分别为 0.937 ± 0.241 和 0.225 ± 0.077 , 差异具有统计学意义($P < 0.01$). 采用免疫组化法检测80例癌及癌旁组织中ADAM17蛋白的表达情况, 阳性率分别为66.25%和6.25% ($P < 0.01$). ADAM17 mRNA和蛋白的表达与淋巴结转移和TNM分期有关($P < 0.05$), 而与性别、年龄或组织学分级无关($P > 0.05$), 且与患者的总体生存率有关. 结果表明, ADAM17 mRNA和蛋白在ESCC中高表达, 在肿瘤的侵袭、转移以及预后中具有重要作用.

与我国不同, 西方发达国家的食管癌病理类型多为腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC). Kauttu等^[15]报道,

在EAC组织和细胞系中, ADAM17 mRNA的表达水平均高于正常对照组, 而ADAM17蛋白的表达则无明显差异. 研究中还涉及到ADAMs家族的其他几个成员, 包括ADAM9、10、12、19, 结果显示这些分子表达的水平并不一致. 这可能与每个分子的异质性和独特性有关.

值得一提的是, 现有文献报道的ADAM17在食管癌中的研究仅限于定性研究, 体外细胞学以及体内实验尚未有人报道. ADAM17促进食管癌进展的具体机制尚不明确, 需要相关的实验数据来佐证.

2.2 GC Zhang等^[16]用RT-PCR和免疫组化法分别对20组和220组癌及癌旁组织进行ADAM17表达检测, 结果发现RT-PCR测得的阳性水平为 (0.88 ± 0.40) 和 (0.0 ± 0.03) , 免疫组化的阳性率为82.73%和20.45%, 且ADAM17的表达水平与肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期有关. 此外, 多因素分析表明ADAM17是GC的独立预后指标. 说明ADAM17表达的增加与GC侵袭性进展和不良预后相关.

上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)被认为与癌细胞的迁移和侵袭能力有关, 是癌症转移中的关键细胞过程, 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Notch、Wnt等已被证明是诱导EMT发生的重要的蛋白分子^[17]. 研究发现, ADAM17的表达与TGF- β 及p-Smad呈正相关, 提示ADAM17可通过TGF- β /Smad通路促进GC细胞的EMT^[18]. ADAM17还可通过Notch和Wnt信号通路促进GC转移和进展, 其基因沉默则降低了具有高转移潜能的SGC-7901细胞的活力和迁移能力^[19]. 除此以外, ADAM17还可通过EGFR和TNF- α /NF- κ B信号通路调节GC细胞增殖^[20]. 这些结果都提示ADAM17可作为GC治疗的靶标候选物, 在临床实践中有一定的应用前景.

2.3 CRC 许多研究已证实ADAM17可促进CRC细胞的恶性生物学行为, 阐明其中涉及的分子机制是CRC防治的关键. Pelullo等^[21]报道, 大约有50%的CRC病例存在

致癌性Ras突变, 在K-ras基因突变亚型细胞中, Jagged1配体被大量表达. 一方面, K-ras基因突变通过MEK/Erk通路调节ADAM17的活性和生长因子的释放, 参与肿瘤发生; 另一方面, Jagged1被ADAM17/PS- γ 分泌酶复合物加工成Jag1-ICD, 在Kras-MEK/Erk-ADAM17轴的触发下发生Jag1-ICD核蓄积, 核内的Jag1-ICD通过CSL/RBP-J调节snail1和snail2启动子活性进而诱发内在的反向信号传导, 维持肿瘤进展. Wang等^[22]证实, NADPH氧化酶1在CRC组织中高表达, 不仅在转录后调节ADAM17蛋白的表达水平, 还通过破坏ADAM17与潜在E3连接酶之间的相互作用而稳定ADAM17, 以激活ADAM17-EGFR-PI3K-Akt信号通路促进CRC细胞的增殖和侵袭. Park等^[23]发现, 在CRC细胞中脂多糖与Toll样受体4结合, 通过ERK信号传导促进ADAM10、ADAM17以及EMT相关细胞因子(包括IL-8和血管内皮生长因子)表达, ADAM10、ADAM17还可调节MMP2和MMP9的激活, 共同促进CRC细胞转移.

此外, ADAM17还与CRC的化疗耐药性有关. Chen等^[24]选用ADAM17高表达的SW480细胞株, 利用RNA干扰技术敲除ADAM17基因, 结果发现siRNA-ADAM17处理后的SW480细胞的迁移能力降低, 对西妥昔单抗诱导细胞凋亡的敏感性提高. 由此可见, ADAM17可以作为CRC耐药的一个治疗靶点.

2.4 肝癌 Ding等^[25]实验发现ADAM17 mRNA在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中显著表达, 且与肿瘤分化程度相关. 使用抑制性单克隆抗体或抑制剂靶向ADAM17可削弱肝癌细胞的增殖、转移能力, 提高对化疗药物如索拉非尼的敏感性^[26], 提示ADAM17在HCC进展中发挥了关键作用.

ADAM17可经多种途径促进HCC的发生. Li等^[27]发现ADAM17裂解Notch信号通路的配体, 通过Notch-1信号介导整合素 β 活化, 激活下游的FAK/PI3K-Akt通路, 有利于细胞存活及粘附转移. 另外, Notch信号还可通过Notch/Snail/E-cadherin通路调节EMT过程, 从而增强癌细胞的迁移和侵袭^[26]. Abo-El Fetoh^[28]还提出Ros/ADAM17/HB-EGF/EGFR/ERK信号级联的机制. 活性氧诱导ADAM17水解肝素结合表皮生长因子(heparin binding-epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF), 产生可溶性HB-EGF与EGFR结合, 激活ERK通路, 后者与致癌蛋白过度表达有关, 导致癌症进展. 以上信号通路都足以证明ADAM17在癌症治疗中可以成为新的靶点.

2.5 胰腺癌 胰腺上皮内瘤变是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)重要的癌前病变. Ringel等^[29]实验表明, ADAM17在胰腺高级别上皮内瘤变

及PDA组织中显著表达, 在PDA细胞系中也如此, 敲除ADAM17基因可降低PDA细胞的侵袭能力, 提示ADAM17参与PDA的发生发展. 进一步研究发现, K-ras基因突变驱动了PDA癌前病变的形成^[30]. K-ras基因突变诱导氧化应激, 激活Notch信号传导, 上调EGFR及其配体与ADAM17的表达, 使得腺泡细胞获得增殖与侵袭潜能. 最近有学者^[31]提出构建特异性抗ADAM17抗体, 即A9(B8)IgG, 不但可减少ADAM17底物配体脱落, 抑制PanIN向PDA转化, 而且能有效抑止EMT, 这为ADAM17的靶向治疗提供了理论和技术支持.

2.6 胆囊癌 Wu等^[32]通过ELISA和蛋白质印迹法分析表明, ADAM17表达水平的升高可发生在胆囊癌的早期临床阶段, 与肿瘤的组织学等级和pT分期密切相关, 可作为预测胆囊癌患者预后的独立因素. 然而, ADAM17参与胆囊癌发生发展的具体机制有待进一步研究.

3 讨论

ADAM17属于锌蛋白酶中的adamalysin蛋白家族, 从胚胎发育到成年, 在心脑血管、肾、睾丸、胎盘、卵巢、肺、脾、骨骼肌和中枢神经系统中广泛分布. ADAM17作为关键的裂解酶, 其底物覆盖了生长因子(如VEGF、EGF)、细胞因子(如TNF- α 、TGF- α 、IL-6)和黏附因子(如细胞间黏附分子ICAM-1、CX3CL-1)等80余种蛋白, 触发至少三条主要的信号传导途径, 即EGF受体、TNF α 受体或IL-6受体信号传导. 同时, 通过比较ADAM17与锌蛋白酶超家族另一成员——基质金属蛋白酶的结构, 发现两者结构基本相同, 因此ADAM17还能够降解细胞基底膜和细胞外基质, 以干预组织重建来促进肿瘤的局部浸润和远处转移. 事实证明, ADAM17不但是器官(包括心脏瓣膜、眼睛等)正常发育所必需的, 而且在肿瘤发生发展、炎症反应、动脉粥样硬化、高血压等病理过程中发挥重要作用^[9,33,34].

4 结论

目前, ADAM17已被证实在多种恶性肿瘤中表达上调, 与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭以及患者的预后密切相关. ADAM17有望成为恶性肿瘤新兴的分子标记物和独立预后指标. ADAM17在消化系统肿瘤中的实质性作用远未阐明. 进一步深入研究ADAM17在消化系统恶性肿瘤中的相关信号通路不仅有助于阐明ADAM17在肿瘤中发生发展的分子机制, 还会为消化系统恶性肿瘤的靶向治疗提供新的思路.

5 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of

- incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志* 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
- 3 Sun J, Li DM, Huang J, Liu J, Sun B, Fu DL, Mao GS. The correlation between the expression of ADAM17, EGFR and Ki-67 in malignant gliomas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 4595-4599 [PMID: 29131255]
- 4 Ni SS, Zhang J, Zhao WL, Dong XC, Wang JL. ADAM17 is overexpressed in non-small cell lung cancer and its expression correlates with poor patient survival. *Tumour Biol* 2013; 34: 1813-1818 [PMID: 23475633 DOI: 10.1007/s13277-013-0721-3]
- 5 Shen H, Li L, Zhou S, Yu D, Yang S, Chen X, Wang D, Zhong S, Zhao J, Tang J. The role of ADAM17 in tumorigenesis and progression of breast cancer. *Tumour Biol* 2016; Epub ahead of print [PMID: 27658778 DOI: 10.1007/s13277-016-5418-y]
- 6 Li G, Forest F, Feng G, Gentil-Perret A, Péoc'h M, Cottier M, Mottet N. A novel marker ADAM17 for clear cell renal cell carcinomas: implication for patients' prognosis. *Urol Oncol* 2014; 32: 1272-1276 [PMID: 24996774 DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.05.011]
- 7 Hedemann N, Rogmans C, Sebens S, Wesch D, Reichert M, Schmidt-Arras D, Oberg HH, Pecks U, van Mackelenbergh M, Weimer J, Arnold N, Maass N, Bauerschlag DO. ADAM17 inhibition enhances platinum efficiency in ovarian cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 16043-16058 [PMID: 29662625 DOI: 10.18632/oncotarget.24682]
- 8 Zunke F, Rose-John S. The shedding protease ADAM17: Physiology and pathophysiology. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864: 2059-2070 [PMID: 28705384 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.07.001]
- 9 Xu J, Mukerjee S, Silva-Alves CR, Carvalho-Galvão A, Cruz JC, Balarini CM, Braga VA, Lazartigues E, França-Silva MS. A Disintegrin and Metalloprotease 17 in the Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Front Physiol* 2016; 7: 469 [PMID: 27803674 DOI: 10.3389/fphys.2016.00469]
- 10 Duffy MJ, Mullooly M, O'Donovan N, Sukor S, Crown J, Pierce A, McGowan PM. The ADAMs family of proteases: new biomarkers and therapeutic targets for cancer? *Clin Proteomics* 2011; 8: 9 [PMID: 21906355 DOI: 10.1186/1559-0275-8-9]
- 11 Dusterhöft S, Babendreyer A, Giese AA, Flaschove C, Ludwig A. Status update on iRhom and ADAM17: It's still complicated. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 1567-1583 [PMID: 31330158 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.017]
- 12 Saad MI, Rose-John S, Jenkins BJ. ADAM17: An Emerging Therapeutic Target for Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1218 [PMID: 31438559 DOI: 10.3390/cancers11091218]
- 13 Lambrecht BN, Vanderkerken M, Hammad H. The emerging role of ADAM metalloproteinases in immunity. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 745-758 [PMID: 30242265 DOI: 10.1038/s41577-018-0068-5]
- 14 Liu HB, Yang QC, Shen Y, Zhu Y, Zhang XJ, Chen H. A disintegrin and metalloproteinase 17 mRNA and protein expression in esophageal squamous cell carcinoma, as well as its clinicopathological factors and prognosis. *Mol Med Rep* 2015; 11: 961-967 [PMID: 25351873 DOI: 10.3892/mmr.2014.2802]
- 15 Kauttu T, Mustonen H, Vainionpää S, Krogerus L, Ilonen I, Räsänen J, Salo J, Puolakkainen P. Disintegrin and metalloproteinases (ADAMs) expression in gastroesophageal reflux disease and in esophageal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 58-66 [PMID: 27026568 DOI: 10.1007/s12094-016-1503-3]
- 16 Zhang TC, Zhu WG, Huang MD, Fan RH, Chen XF. Prognostic value of ADAM17 in human gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2684-2690 [PMID: 22139867 DOI: 10.1007/s12032-011-0125-4]
- 17 张风波, 李玲丽, 江欣星, 马燕琳, 李崎. 上皮间质转化在干细胞诱导分化及肿瘤发生中的作用. *中国组织工程研究* 2017; 21: 2753-2758 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.17.021]
- 18 Xu M, Zhou H, Zhang C, He J, Wei H, Zhou M, Lu Y, Sun Y, Ding JW, Zeng J, Peng W, Du F, Gong A. ADAM17 promotes epithelial-mesenchymal transition via TGF- β /Smad pathway in gastric carcinoma cells. *Int J Oncol* 2016; 49: 2520-2528 [PMID: 27779657 DOI: 10.3892/ijo.2016.3744]
- 19 Li W, Wang D, Sun X, Zhang Y, Wang L, Suo J. ADAM17 promotes lymph node metastasis in gastric cancer via activation of the Notch and Wnt signaling pathways. *Int J Mol Med* 2019; 43: 914-926 [PMID: 30569104 DOI: 10.3892/ijmm.2018.4028]
- 20 Sun J, Jiang J, Lu K, Chen Q, Tao D, Chen Z. Therapeutic potential of ADAM17 modulation in gastric cancer through regulation of the EGFR and TNF- α signalling pathways. *Mol Cell Biochem* 2017; 426: 17-26 [PMID: 27878499 DOI: 10.1007/s11010-016-2877-9]
- 21 Pelullo M, Nardoza F, Zema S, Quaranta R, Nicoletti C, Besharat ZM, Felli MP, Cerbelli B, d'Amati G, Palermo R, Capalbo C, Talora C, Di Marcotullio L, Giannini G, Checquolo S, Screpanti I, Bellavia D. Kras/ADAM17-Dependent Jag1-ICD Reverse Signaling Sustains Colorectal Cancer Progression and Chemoresistance. *Cancer Res* 2019; 79: 5575-5586 [PMID: 31506332 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0145]
- 22 Wang HP, Wang X, Gong LF, Chen WJ, Hao Z, Feng SW, Wu YB, Ye T, Cai YK. Nox1 promotes colon cancer cell metastasis via activation of the ADAM17 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4474-4481 [PMID: 27874952]
- 23 Park GB, Kim D. TLR4-mediated galectin-1 production triggers epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells through ADAM10- and ADAM17-associated lactate production. *Mol Cell Biochem* 2017; 425: 191-202 [PMID: 27837433 DOI: 10.1007/s11010-016-2873-0]
- 24 Chen Y, Zheng K, Chen Z, Feng H, Fang W, Huang Z. [ADAM17 knockdown increases sensitivity of SW480 cells to cetuximab]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2018; 38: 1366-1371 [PMID: 30514687 DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2018.11.15]
- 25 Ding X, Yang LY, Huang GW, Wang W, Lu WQ. ADAM17 mRNA expression and pathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2735-2739 [PMID: 15309730 DOI: 10.3748/wjg.v10.i18.2735]
- 26 Lu HY, Chu HX, Tan YX, Qin XC, Liu MY, Li JD, Ren TS, Zhang YS, Zhao QC. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing epithelial-mesenchymal transition in vitro and in vivo. *Life Sci* 2020; 244: 117343 [PMID: 31978449 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117343]
- 27 Li Y, Ren Z, Wang Y, Dang YZ, Meng BX, Wang GD, Zhang J, Wu J, Wen N. ADAM17 promotes cell migration and invasion through the integrin β 1 pathway in hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res* 2018; 370: 373-382 [PMID: 29966664 DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.039]
- 28 Abo-El Fetoh ME, Helal GK, Saleh IG, Ewees M, ElShafey M, Elnagar MR, Akool ES. Cyclosporin A activates human hepatocellular carcinoma (HepG2 cells) proliferation: implication of EGFR-mediated ERK1/2 signaling pathway. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393: 897-908 [PMID: 31907582 DOI: 10.1007/s00210-019-01798-w]
- 29 Ringel J, Jesnowski R, Moniaux N, Lüttges J, Ringel J, Choudhury A, Batra SK, Klöppel G, Löhner M. Aberrant expression of a disintegrin and metalloproteinase 17/tumor necrosis factor-alpha converting enzyme increases the malignant potential in human pancreatic ductal

- adenocarcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 9045-9053 [PMID: 16982746 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-3287]
- 30 Liou GY, Döppler H, DelGiorno KE, Zhang L, Leitges M, Crawford HC, Murphy MP, Storz P. Mutant KRas-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Acinar Cells Upregulates EGFR Signaling to Drive Formation of Pancreatic Precancerous Lesions. *Cell Rep* 2016; 14: 2325-2336 [PMID: 26947075 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.029]
- 31 Ye J, Yuen SM, Murphy G, Xie R, Kwok HF. Anti-tumor effects of a 'human & mouse cross-reactive' anti-ADAM17 antibody in a pancreatic cancer model in vivo. *Eur J Pharm Sci* 2017; 110: 62-69 [PMID: 28554668 DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.057]
- 32 Wu K, Liao M, Liu B, Deng Z. ADAM-17 over-expression in gallbladder carcinoma correlates with poor prognosis of patients. *Med Oncol* 2011; 28: 475-480 [PMID: 20300969 DOI: 10.1007/s12032-010-9481-8]
- 33 Schumacher N, Rose-John S. ADAM17 Activity and IL-6 Trans-Signaling in Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1736 [PMID: 31694340 DOI: 10.3390/cancers11111736]
- 34 Hsia HE, Tüshaus J, Brummer T, Zheng Y, Scilabra SD, Lichtenthaler SF. Functions of 'A disintegrin and metalloproteases (ADAMs)' in the mammalian nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 3055-3081 [PMID: 31236626 DOI: 10.1007/s00018-019-03173-7]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系

方顺金, 刘超平

方顺金, 刘超平, 湖州市第三人民医院重症医学科 浙江省湖州市 313000

方顺金, 主治医师, 研究方向为重感染、营养.

作者贡献分布: 方顺金与刘超平对此文所作贡献均等; 此课题由方顺金与刘超平设计; 研究过程由方顺金与刘超平操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由方顺金与刘超平提供; 数据分析由方顺金与刘超平完成; 本文写作由方顺金完成.

通讯作者: 方顺金, 本科, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市苕溪东路2088号, 湖州市第三人民医院重症医学科. liaodui19650812@163.com

收稿日期: 2020-06-28

修回日期: 2020-08-20

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-10-08

Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis

Shun-Jin Fang, Chao-Ping Liu

Shun-Jin Fang, Chao-Ping Liu, Department of Critical Care Medicine, the Third People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shun-Jin Fang, Bachelor's Degree, Physician, Department of Critical Care Medicine, the Third People's Hospital of Huzhou, No. 2088 Tiaoxi East Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. liaodui19650812@163.com

Received: 2020-06-28

Revised: 2020-08-20

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-10-08

Abstract BACKGROUND

The dysfunction of the intestinal mucosal barrier plays an important role in the progression of severe acute pancreatitis (SAP), and immunosuppression and immune imbalance can lead to or exacerbate intestinal barrier dysfunction in this process. However, the relationship between various immune function factors and intestinal barrier function has not been characterized.

AIM

To explore the relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 and T cell subsets in patients with SAP.

METHODS

The clinical data of 52 patients with SAP diagnosed at our hospital were prospectively selected from January 2018 to January 2020. Plasma endotoxin and D-lactic acid levels, and urine lactulose/mannose (L/M) were detected on the first, second, third, and seventh days. Data on TLR9 levels, inflammation indicators [white blood cells (WBCs), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT)], and T cell subsets (CD_3^+ , CD_4^+ , and CD_8^+ T cell percentages) were collected. A healthy control group was also included to compare their TLR9 levels with those of SAP patients. The correlation between the intestinal mucosal barrier function and the expression levels of TLR9 and T cell subsets in SAP patients was analyzed.

RESULTS

According to DNA analysis of peripheral blood bacteria, the positive rate of bacteria in the 52 patients was 82.69%, including 87 DNA bands and 17 bacteria.

Escherichia coli and *Bacillus coagulans* accounted for the highest proportions (38.89% and 33.33%, respectively). The measurement of WBCs, CRP, and PCT in patients showed that WBC and CRP decreased with time, while PCT increased on the 1st to 3rd days, and decreased on the 7th day ($P < 0.05$). Serum TLR9 level was higher in SAP patients than in the healthy group, and it rose within 2-3 d after treatment, and decreased after 3 d. Endotoxin, L/M value, and D-lactic acid can well reflect the damage of the intestinal mucosa of patients. The degree of barrier damage after 3 d was lower than the measured value at 2 d. TLR9 was positively correlated with endotoxin ($r = 0.792$), L/M value ($r = 0.668$), and D-lactic acid ($r = 0.535$, $P < 0.05$). In SAP patients, the expression levels of T cell subgroups were different. The levels of CD_3^+ and CD_4^+ T cells showed an upward trend over time. CD_8^+ T cells declined slightly on the 2nd to 3rd days, and rose slightly after 3 d, showing a downward trend overall. There was a correlation between endotoxin and CD_3^+ ($r = 0.680$), CD_4^+ ($r = 0.612$), and CD_8^+ T cells ($r = 0.595$). The L/M value was significantly correlated with CD_3^+ ($r = 0.680$, $r = 0.585$), CD_4^+ ($r = 0.570$), and CD_8^+ T cells ($r = 0.534$). D-lactic acid was also significantly correlated with CD_3^+ ($r = 0.515$), CD_4^+ ($r = 0.586$), and CD_8^+ T cells ($r = 0.510$).

CONCLUSION

Serum level of TLR9 of SAP patients can reflect the changes in their conditions. The increase in serum TLR9 level indicates the degree of damage to the intestinal mucosal barrier of the patients, and there is a positive correlation between them, suggesting that serum level of TLR9 can be used as an indicator for clinical judgment of the injury of the intestinal mucosal barrier in SAP patients. The correlation between mucosal injury and T cell subsets is significant, which indicates that the suppression of T cell subsets is a protective immune index for SAP patients.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Intestinal mucosal barrier; Toll-like receptor; T cell subsets; Correlation; Mucosal damage

Citation: Fang SJ, Liu CP. Relationship between intestinal mucosal barrier function and TLR9 expression and T cell subsets in patients with acute severe pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(19): 992-998

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/992.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.992>

摘要

背景

肠黏膜屏障功能在急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者病情进展中具有重要作用,而在此

过程中,免疫抑制与免疫失衡可能导致或加重肠黏膜屏障功能异常,但免疫功能各因子与肠黏膜屏障功能之间的具体关系尚未清晰。

目的

探讨急性SAP患者的肠黏膜屏障功能与TLR9以及T细胞亚群的关系。

方法

前瞻性的选取本院2018-01/2020-01期间52例经确诊为SAP患者的临床资料,检测其第1、2、3、7天的血浆内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇(L/M)值并收集TLR9水平、炎症指标[白细胞(white blood cell, WBC), C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 原降钙素(procalcitonin, PCT)]及T细胞亚群(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 百分比), 设置健康组比较其与SAP组患者TLR9水平差异, 分别分析SAP患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群指标表达水平的相关性。

结果

SAP外周血细菌DNA分析, 52例患者细菌阳性率82.69%, 共87条DNA条带, 17种细菌, 以大肠杆菌、凝结芽孢杆菌占比最高, 分别为38.89%、33.33%; 患者炎症指标WBC、CRP、PCT经测量后显示, WBC、CRP随时间增加而下降, PCT在第1-3天上升, 第7天下降, $P < 0.05$; SAP患者血清TLR9水平相对于健康组较高, 且在治疗后第2-3天内有所上升, 在3 d后参数下降; 内毒素、L/M值与D-乳酸能很好地反映患者肠黏膜屏障受损的程度, 指标在3 d后均低于2 d时测量值, TLR9与内毒素呈正相关($r = 0.792$)、与L/M值呈正相关($r = 0.668$)、与D-乳酸呈正相关($r = 0.535$), $P < 0.05$; SAP患者体内的T细胞亚群表达水平有所不同, CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平随着时间呈现上升趋势, CD_8^+ 在第2~3天稍下降, 3 d后稍上升, 总体呈现下降趋势; T细胞亚群与肠黏膜屏障受损存在相关性, 内毒素与 CD_3^+ 相关性显著($r = 0.680$)、与 CD_4^+ 相关性显著($r = 0.612$)、与 CD_8^+ 相关性显著($r = 0.595$); L/M值与 CD_3^+ 相关性显著($r = 0.585$), 与 CD_4^+ 相关性显著($r = 0.570$)、与 CD_8^+ 相关性显著($r = 0.534$); D-乳酸与 CD_3^+ 相关性显著($r = 0.515$), 与 CD_4^+ 相关性显著($r = 0.586$), 与 CD_8^+ 相关性显著($r = 0.510$)。

结论

SAP患者血清中的TLR9水平可以反映其病情变化, 指数升高预示患者肠黏膜屏障受损程度, 两者之间存在正相关, 可以作为今后临床判断SAP患者肠黏膜屏障受损的参考依据; 且肠黏膜损伤与T细胞亚群的相关性显著, 预示抑制T细胞亚群是SAP患者的保护性免疫指标。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性重症胰腺炎; 肠黏膜屏障; Toll样受体; T细胞亚群; 相关性; 黏膜损伤

核心提要: 肠黏膜屏障与TLR9水平密切相关. 且在重症胰腺炎患者中, 以肠黏膜屏障损伤越严重其TLR9水平越高, 提示T细胞亚群可能参与了肠黏膜损伤过程.

文献来源: 方顺金, 刘超平. 急性重症胰腺炎患者肠黏膜屏障功能与TLR9及T细胞亚群的关系. 世界华人消化杂志 2020; 28(19): 992-998

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i19/992.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i19.992>

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是胰液对胰腺及其周围组织自身消化而引发的胰腺炎性损伤性疾病. SAP发病率快且进展速度惊人, 病情较为凶险^[1,2], 若治疗不当易引发脏器衰竭甚至致死, 另因其治疗时间长及治疗成本过高, 给多数患者家庭及社会造成严重负担^[3,4]. 目前对SAP的具体发生机制尚未完全清晰, 帮助临床医师从多方面认识SAP发生机制及提高对SAP的诊断效果也是当前学者研究的重点. SAP患者病发时体内的炎症因子会导致肠黏膜屏障受损, 严重则引起肠源性感染, 导致全身性炎症及多个器官功能受损. 而在此过程中, SAP患者的T细胞与肠黏膜功能障碍也存在相关性, 为TLR9能够介导SAP的发生与进展, 对其肠黏膜受损有一定的影响, 但目前此类研究较少. 因此, 笔者将52例SAP患者作为研究对象, 旨在探究TLR9及T细胞亚群与SAP患者肠黏膜功能障碍的相关性, 提高对于该疾病的相关诊断和认知, 为患者及临床提供更加科学的客观依据, 现将研究成果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性的选取2018-01/2020-01在我院诊断为SAP的52名患者作为研究对象. 其中男性29例, 女性23例, 年龄25-71岁, 平均年龄46.3岁±10.5岁. 纳入标准: (1)患者均符合2015年《重症急性胰腺炎的诊断标准》^[5]; (2)发病至入院24 h之内; (3)无恶性肿瘤及传染性疾病等; (4)无孕妇及哺乳期妇女; (5)近期末使用影响本文检测的药物; (6)临床资料齐全; (7)家属及患者均知情且同意. 选择同期来我院健康体检的31例志愿者为健康组, 男19例, 女12例, 年龄29-75岁, 平均42.6岁±9.8岁.

1.2 方法

1.2.1 血清TLR9检测: 分别在患者入院第1、2、3、7天使用促凝管抽取3 mL静脉血, 将其放置温室内静置1-2 h,

在4 °C下3000 r/min离心15 min, 而后放置零下80 °C冷冻保存. 采用酶联免疫吸附测试法测定TLR9水平, 试剂盒产自武汉贝茵莱公司, 操作过程按照说明书严格执行.

1.2.2 肠黏膜损伤参数检测: (1)外周血细菌DNA片段: 患者入院后抽取外周血, 制取血液样本冻存, 取血样本 invitrogen Trizol试剂盒(AMKCO, 中国)说明书提取总RNA, 以基因高变区通用引物上qPCR反应体系, 条件: 94 °C预变性、94 °C变性、62 °C退火、68 °C延伸, 12个循环; 94 °C变性、56 °C退火、68 °C延伸, 28个循环; (2)内毒素检测: 抽取患者外周血1 mL, 通过2000 r/min的离心10 min, 取上清液放置无热源冷凝管, 按1:10的比例加入100 μg肝素无热源热水稀释, 对显色底物进行鉴定, 各孔吸光度405, 在90 min内每隔30 s进行一次测试, 绘制标准曲线, 得出样本的相应内毒素浓度值; (3)乳果糖与甘露醇之比(L/M)检测: 使用离子色谱法检测L/M值, 将25 μL待检测液体注入高压液相色谱仪, 对色谱图形结果进行分析处理, 得出L/M参数值; (4)D-乳酸检测: 使用氢氧化钾及高锰酸钾对患者的血清样本进行中和反应, 对不含蛋白质的血浆使用酶促分光光度测试; (5)CRP及PCT检测: 抽取患者静脉血5 mL, 常温下自然凝固两小时后, 13.5 cm离心半径, 2000 r/min离心十五分钟, 取上层血清, 放置在-80 °C的冰箱保存, 另外使用乙二胺四乙酸真空采集患者外周静脉血2 mL, 参照上述过程备用检测WBC. CRP通过散射比浊法检测, 选用购自贝克曼库尔特公司的全自动特定蛋白分析仪器及配套试剂(CRM470); PCT通过免疫荧光法检测, 选用购自法国生物梅里埃公司的全自动酶联荧光分析仪器及配套的试剂(BCR4700); WBC采用计数检测, 选用购自Sysmex公司的血细胞分析仪器及配套试剂(产品编号: DWX-50107, DWX-50111, DWX-50112, DWX-50114).

1.2.3 T细胞亚群检测: 采用流式细胞术在患者入院第1、2、3、7天测定其体内T细胞亚群, 分析CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺水平的变化.

统计学处理 使用SPSS 22.0统计学软件进行分析处理, 计量资料通过mean±SD表示, 进行t检验; 采用Pearson相关性分析TLR9水平及T细胞亚群分别与SAP患者肠黏膜损伤的关系, 以P<0.05存在差异且具有统计学意义.

2 结果

2.1 SAP外周血细菌DNA分析 52例SAP患者中细菌DNA阳性43例, 阳性率82.69% (43/52), 其中34例可见1-2条DNA条带, 9例可见2-4条DNA条带, 共87条DNA条带, 17种细菌, 大肠杆菌(28条, 38.89%)、凝结芽孢杆菌(24条, 33.33%)、恶臭假单胞菌(10条, 13.89%)、铜绿假单

胞菌(7条, 9.72%)、肺炎克雷伯菌(3条, 4.17%)、肺炎链球菌(3条, 4.17%)、金黄色葡萄球菌(2条, 2.78%)及其他。

2.2 患者不同时点炎症指标比较 测量SAP患者WBC、CRP、PCT结果显示, WBC、CRP有随时间增加而下降的趋势, 且在第3-7天较为明显, PCT在1-3天上升, 在第7天下降, 组间差异均具有统计学意义($P<0.05$), 详见表1。

2.3 两组患者不同时点血清LIR9水平比较 血清TLR9检测结果显示, SAP组在第1、2、3、7天的指标均高于健康组, 且两组在第2-3天指标明显上升, 3-7 d间指标下降, 两组指标总体降低, 组间差异均具有统计学意义($P<0.05$), 详见表2。

2.4 SAP患者不同时点肠黏膜损伤参数比较 测量SAP患者肠黏膜受损各指标结果显示, 内毒素、L/M值与D-乳酸指标均在第2天上升, 在第3、4天有所下降, 第2天时均较第1天测量时低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 详见表3。

2.5 SAP患者T细胞亚群不同时点检测结果比较 测量SAP患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 百分比结果显示, CD_3^+ 、 CD_4^+ 随着时间的增加而呈现上升趋势, CD_8^+ 在第2-3天有所下降, 在第3-4天有所上升, 组间差异具统计学意义($P<0.05$), 详见表4。

2.6 SAP患者肠黏膜损伤与LIR9相关性分析 Person相关性结果显示, TLR9水平与患者内毒素、L/M值及D-乳酸水平均呈现显著正相关, 差异具有统计学上的意义($P<0.05$), 详见表5。

2.7 SAP患者肠黏膜损伤与T细胞亚群相关性分析 采用Person相关性结果表明, 肠黏膜损伤(内毒素、L/M值、D-乳酸)与T细胞亚群(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 百分比)相关性显著, 组间差异具统计学意义($P<0.05$), 详见表6。

3 讨论

SAP容易引发身体多器官损伤, 是消化系统中较为严重的疾病, 其表现为病情较严重、发病较急、进程较快、并发症较多且病死率高^[6-8]。要提高临床治疗效果, 在于尽早诊断并及时对症处理, 因此, 寻找合适的评估指标对于早期预测SAP患者的病情具有重要的临床价值^[9]。SAP患者在早期就会出现肠黏膜屏障受损的症状, 通过肠黏膜屏障受损程度可平局SAP病情。目前可用于评价其屏障功能的参数指标包括内毒素、L/M值及D-乳酸等, 当患者肠黏膜损伤之后, 肠道内细菌会使其指标水平升高, 故可以作为反映其损失程度的参考指标^[10]。T细胞作为肠道的免疫细胞, 已有多个研究表明^[11,12], T细胞对于维护肠黏膜内稳定有着重要作用, 且T细胞指标水平对于SAP患者的恢复有所帮助。

本研究结果显示, TLR9与肠黏膜损伤多个指标呈

现正相关性, 提示血清TLR9可能作为肠道屏障损害和感染的重要指标, 故今后临床中可以将此指标作为判断其病情的依据。严苹等^[13]在对急性胰腺炎患者血清中的TLR9等水平变化及意义的研究中表示, SAP患者在入院48 h时TLR9水平达到峰值, 在72 h下降, 其认为TLR9是一种促炎性细胞介质, 与SAP的肠黏膜屏障受损有关, 提示血清TLR9的表达水平与SAP严重程度相关; 另其研究表明TLR9水平与肠黏膜受损指标中的D-乳酸呈正相关, 表示其可以作为SAP患者肠黏膜损伤的参考指标, 与本文研究结果一致。肠黏膜受损是SAP的重要因素, 因此减轻其损伤程度对于临床治疗此疾病十分重要。

本研究中, CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 指标与肠黏膜损伤的指标都显著相关, 这可能是因为T细胞激活中需要 CD_4^+ 分子直接参与, 而 CD_8^+ 分子与SAP患者疾病的病情程度、病情及预后都有着密切的关系, 当其细胞百分比增大时, 反应机体免疫功能上升, 本研究结果说明SAP患者存在细胞免疫功能障碍, 容易增加患者全身感染的机会。通过观察T细胞中的这几项免疫指标能够很好地观察其损伤程度, 在今后对于SAP患者的肠黏膜屏障受损时, 调节T细胞能够一定程度上抑制免疫系统的活性, 对于早期治疗SAP患者的免疫功能具有调节作用, 对患者全身的抗炎有很好的效果, 进一步还能够减少细菌感染风险。徐娟等^[14]在对SAP患者的治疗效果及对免疫功能研究中表明, 细胞免疫主要是依靠T淋巴细胞发挥其免疫功能, 而 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 指标能够很好反应SAP患者的免疫功能, 通过营养治疗SAP能够增强患者机体免疫能力。杜姍等^[15]研究肠内营养治疗SAP患者的治疗结果中显示, 营养支持是目前治疗SAP患者最重要的方式, 对患者摄入充足的营养, 可以避免其体内环境的恶化, 最大程度上满足患者的机体需求, 其研究成果与本文一致。

4 结论

综上所述, SAP患者通过检测血清TLR9水平能反映其病况, 与肠黏膜屏障受损程度存在正相关, T细胞亚群是反映SAP患者的免疫功能指标, 与肠黏膜屏障受损程度显著相关, 在日后临床治疗时, 可以通过观察一系列指标更好了解患者病情, 为其预后良好提供科学参考。

文章亮点

实验背景

既往研究在动物模型、临床资料中均发现免疫系统的改变与急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情密切相关, 且认为免疫功能与肠道屏障功能障碍之间存在一定的关联性, 而TLR9激活固有免疫应答和适

表 1 患者不同时点炎症指标比较结果($n = 52$)

参数	第1天	第2天	第3天	第7天	$F_{\text{时点}}$	$P_{\text{时点}}$ 值
WBC	17.45 ± 3.09	17.24 ± 3.01	16.79 ± 2.78	14.88 ± 1.69	49.000	0.000
CRP	100.23 ± 6.09	80.27 ± 5.38	79.08 ± 5.17	58.28 ± 7.41	3178.783	0.000
PCT	4.09 ± 1.21	4.96 ± 1.57	5.21 ± 1.09	3.94 ± 0.79	6.182	0.016

WBC: 白细胞; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原.

表 2 两组患者不同时点血清TLR9水平结果

组别	n	第1天	第2天	第3天	第7天
SAP组	52	20.01 ± 1.12	24.74 ± 1.39	19.15 ± 1.00	19.01 ± 1.25
健康组	31	11.50 ± 1.04	11.67 ± 1.13	10.67 ± 0.51	10.23 ± 0.89
t 值		34.374	44.315	43.861	34.238
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

SAP: 急性重症胰腺炎.

表 3 急性重症胰腺炎患者不同时点肠黏膜损伤参数结果($n = 52$)

参数指标	第1天	第2天	第3天	第7天
内毒素	0.46 ± 0.09	0.47 ± 0.03	0.44 ± 0.08	0.41 ± 0.12
L/M	0.47 ± 0.11	0.48 ± 0.16	0.47 ± 0.10	0.43 ± 0.74
D-乳酸	4.17 ± 0.61	4.18 ± 0.82	4.06 ± 0.77	4.02 ± 0.84
F 值	1819.549	1021.332	1109.188	531.663
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 患者T细胞亚群不同时点检测结果($n = 52$)

参数	n	第1天	第2天	第3天	第7天
CD ₃ ⁺	52	60.41 ± 12.33	62.74 ± 10.24	68.39 ± 8.77	70.21 ± 9.37
CD ₄ ⁺	52	42.74 ± 7.69	44.18 ± 6.08	46.34 ± 8.11	49.66 ± 8.35
CD ₈ ⁺	52	27.09 ± 6.46	25.77 ± 5.13	26.53 ± 5.49	28.31 ± 5.71
F 值		171.421	317.024	395.795	360.172
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

应性免疫应答, 与自身免疫性疾病相关, 则TLR9可能与SAP肠道屏障功能障碍存在相关.

实验动机

目前已有研究对Th1/Th2比、免疫球蛋白等水平与SAP患者肠黏膜屏障功能之间的关系加以研究, 本研究则从TLR9水平出发, 以期为全面理解SAP发生、进展的发生机制.

实验目标

探究TLR9及免疫功能指标对SAP患者肠黏膜屏障功能

障碍的影响.

实验方法

前瞻性的选取符合入选标准SAP患者, 动态分析患者入院不同时点的肠黏膜屏障功能参数及免疫功能指标、TLR9水平, 并采用Pearson分析TLR9水平及免疫功能指标与肠黏膜屏障功能参数之间的关系.

实验结果

TLR9及免疫功能指标与SAP患者肠黏膜屏障受损程度显著相关, 且肠黏膜屏障障碍可能是多种细胞因子共同

表 5 急性重症胰腺炎患者肠黏膜损伤参数与TLR9相关性结果($n = 52$)

		TLR9	内毒素	L/M值	D-乳酸
TLR9	Pearson 相关性	1.000	0.792 ¹	0.668 ¹	0.535 ¹
	显著性(双尾)		0.000	0.000	0.000
内毒素	Pearson相关性	0.792 ¹	1.000	0.632 ¹	0.606 ¹
	显著性(双尾)	0.000		0.000	0.000
L/M值	Pearson相关性	0.668 ¹	0.632 ¹	1.000	0.427 ¹
	显著性(双尾)	0.000	0.000		0.002
D-乳酸	Pearson相关性	0.535 ¹	0.606 ¹	0.427 ¹	1.000
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.002	

¹在置信度(双测)为0.01时, 相关性是显著的。表 6 急性重症胰腺炎患者肠黏膜损伤与T细胞亚群相关性结果($n = 52$)

		内毒素	L/M值	D-乳酸	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺
内毒素	Pearson相关性	1	0.632 ¹	0.606 ¹	0.680 ¹	0.612 ¹	0.595 ¹
	显著性(双尾)		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
L/M值	Pearson相关性	0.632 ¹	1	0.427 ¹	0.585 ¹	0.570 ¹	0.534 ¹
	显著性(双尾)	0.000		0.002	0.000	0.000	0.000
D-乳酸	Pearson相关性	0.606 ¹	0.427 ¹	1	0.515 ¹	0.586 ¹	0.510 ¹
	显著性(双尾)	0.000	0.002		0.000	0.000	0.000
CD ₃ ⁺	Pearson相关性	0.680 ¹	0.585 ¹	0.515 ¹	1	0.596 ¹	0.577 ¹
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000
CD ₄ ⁺	Pearson相关性	0.612 ¹	0.570 ¹	0.586 ¹	0.596 ¹	1	0.484 ¹
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000
CD ₈ ⁺	Pearson相关性	0.595 ¹	0.534 ¹	0.510 ¹	0.577 ¹	0.484 ¹	1
	显著性(双尾)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	

¹在置信度(双测)为0.01时, 相关性是显著的。

作用下所导致的。

实验结论

结合前人经验, SAP患者肠黏膜屏障受损是在多种T细胞亚群下共同下所导致的结果, SAP患者免疫失衡可能与TLR9表达异常而影响抗自身DNA抗体、病理性免疫球蛋白及促炎性因子的产生, 这提示, 临床对于TLR9表达异常的患者, 可能通过干扰其信号通路使患者获益, 但这需要通过后续工作者严谨、可靠的动物模型及临床研究。

展望前景

SAP患者病情变化快是临床治疗的难点, 从多方面探讨其发病机制有利于临床医师更快的把握病情并及早做好预防措施, 除肠黏膜屏障外, 腹腔高压、全身炎症等都是临床研究的重点, 则TLR9是否参与了这些过程, 是今后的研究方向之一。

5 参考文献

- 李艳丽, 游丽, 李曦杨, 陈泽容, 梁立平, 张智荣, 黄媛. 早期免疫肠内营养支持在急性重症胰腺炎患者治疗中的应用研究. 实用医院临床杂志 2019; 16: 26-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2019.05.008]
- Kryvoruchko IA, Boyko VV, Honcharova NN, Taraban IA. Evaluation of Intestinal Barrier Biomarker I-FABP and Severity of Patients in Acute Pancreatitis. *Novosti Khirurgii* 2019; 27: 640-649 [DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.640]
- 路建荣, 陈喆, 张福全. 两种肠内营养方案对重症急性胰腺炎患者肠道菌群及预后的影响. 中国微生态学杂志 2019; 31: 66-70 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201901014]
- Simons-Linares CR, Chittajallu V, Sims A, Cuvillier C, Saleh MA, Simon R, Martin C, Stevens T, Walsh RM, Chaha PS. *u1459* predictors of mortality and morbidity in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2020; 158: S586-S587 [DOI: 10.1016/S0016-5085(20)32173-9]
- 中华医学会、中华医学会重症医学分会. 重症急性胰腺炎(SAP)的诊断标准. 中华医学会第二届重症心脏全国学术大会暨第三届西湖重症医学论坛、2015年浙江省重症医学学术年会论文汇编 2015; 3
- 陈炳勋, 李汉智, 王云龙, 李辰, 苟菲. 重症急性胰腺炎继发胰腺感染患者的临床特征和影响因素分析. 中华医院感染学杂志

- 2019; 29: 1069-1071+1075
- 7 Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffl W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore EE, Catena F. Executive summary: WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; **88**: 888-890 [PMID: 32459451 DOI: 10.1097/TA.0000000000002691]
- 8 Timmerhuis HC, Dijk SMV, Hollemans R, Boxhoorn L, Weiland CJ, Witteman B, Quispel R, Schwartz MP, Poley JW, Bruno M, Hooft JV, oermans R, Besselink M, Bollen T, Verdonk R, Santvoort HV. 115 disruption or disconnection of the pancreatic duct in patients with severe acute pancreatitis: a large prospective multi-center cohort. *Gastroenterology* 2020; **158**: S-19-S-20 [DOI: 10.1016/S0016-5085(20)30729-0]
- 9 覃敏珍, 姚敦卫, 唐国都. 血清C反应蛋白/白蛋白比值对重症急性胰腺炎的预测价值. *广西医学* 2019; **41**: 2576-2579 [DOI: 11675/j.issn.0253-4304.201920.07]
- 10 鲜黎明, 王秀蓉, 张巡. 血清HMGB1、TLR9与急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤的关系. *热带医学杂志* 2019; **19**: 1111-1115 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2019.09.012]
- 11 弥亮钰, 吴自谦, 潘新亭, 万有栋, 吕韶燕, 朱青云, 宋婧宇, 王芸芸, 林天娇. PARP-1通过NF- κ B信号通路对重症急性胰腺炎致肠黏膜屏障损伤的作用机制. *中华急诊医学杂志* 2020; **29**: 675-681 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.05.013]
- 12 李伟伟, 冯慧远, 田昭涛, 刘瑞瑞, 崔云亮. 早期肠内营养对急性重症胰腺炎肠黏膜屏障及炎症指标的影响. *实用医学杂志* 2018; **034**: 2722-2725 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.021]
- 13 严苹, 柏超, 周翔宇, 陈霞. 急性胰腺炎患者血清HMGB1、TLR4、TLR9、DAO水平变化及意义. *山东医药* 2019; **59**: 13-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.01.004]
- 14 徐娟, 王英. 综合营养干预对急性重症胰腺炎的治疗效果及对患者免疫功能的影响. *中国食物与营养* 2019; **25**: 70-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2019.03.017]
- 15 杜姗, 卜爱. 肠内营养治疗在重症监护室重症急性胰腺炎治疗中的临床研究. *陕西医学杂志* 2019; **48**: 913-915 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.07.028]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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.

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致谢中. 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 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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 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.

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



世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 10 月 28 日 第 28 卷 第 20 期 (Volume 28 Number 20)



20 / 2020

ISSN 1009-3079



20>

9 771009 307056

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



述评

- 999 胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展
李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰
- 1004 提高对胆石性肠梗阻的认识
孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦

基础研究

- 1009 内质网应激-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预
凌江红, 文一惠, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣

临床研究

- 1016 益生菌应用于重症急性胰腺炎治疗效果的Meta分析
陈炜, 谢思明, 龚菊, 徐若欣, 黄坚

文献综述

- 1025 生物节律与肝脏能量代谢
高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉
- 1036 胃底腺息肉的临床特征及其与结直肠肿瘤相关性的研究进展
杨雪梅, 徐红

临床实践

- 1042 增强CT与超声双重造影术前评估胃癌T分期的对比研究
沈伟芬, 周华玲, 李阳

病例报告

- 1048 失代偿期肝硬化合并感染性心内膜炎瓣膜穿孔1例
项艺, 王曦, 梅雪灿, 韩怡, 孔德润

消 息

- 1003 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1015 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1024 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1041 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

胥萍, 主任技师, 苏州市第五人民医院. 苏州大学硕士生导师, 中国医院协会传染病医院管理分会自身免疫肝病管理学组常委、江苏“卫生拔尖人才”, 苏州市姑苏卫生重点人才. 近年来承担各级自然科学基金20余项, 获省市科技奖项多次, 发明专利1项, 实用新型专利3项, 任《世界华人消化杂志》、《抗感染药理学》杂志编委, 以第一作者或通讯作者在国内外统计源期刊发表文章60余篇, SCI 30余篇. 主要从事临床医学检验工作, 主要研究方向为感染免疫(肝炎、结核、艾滋等)及细胞免疫治疗.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 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 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-10-28

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)

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 20 October 28, 2020

EDITORIAL

- 999 Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors

Li Y, An ZJ, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Zhao XF

- 1004 Focus on management of gallstone ileus

Song HW, Yan HF, Song PM, Cui Y

BASIC RESEARCH

- 1009 Reproduction of an SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy: Impact on interventional effect of Smilax China L

Ling JH, Wen YH, Zhou FM, Chen JM, Guo JR

CLINICAL RESEARCH

- 1016 Efficacy of probiotics for treatment of severe acute pancreatitis: A meta-analysis

Chen W, Xu RX, Gong J, Xie SM, Huang J

REVIEW

- 1025 Circadian clock and liver energy metabolism

Gao WK, Shu YY, Ye J, Pan XL

- 1036 Clinical features of fundic gland polyps and their correlation with colorectal tumors

Yang XM, Xu H

CLINICAL PRACTICE

- 1042 Contrast-enhanced CT vs double contrast-enhanced ultrasound for preoperative evaluation of T stage of gastric cancer

Shen WF, Zhou HL, Li Y

CASE REPORT

- 1048 Decompensated cirrhosis with valve perforation due to infective endocarditis: A case report

Xiang Y, Wang X, Mei XC, Han Y, Kong DR

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 20 October 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ping Xu, Full Senior Technologist, The Fifth People's Hospital of Suzhou. No. 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215137, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展

李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰

李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰, 河北医科大学第四医院普外科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献评价及主体论文撰写工作; 安昭杰、檀碧波、赵群、范立侨及赵雪峰负责本文的文献收集、英文摘要撰写及论文编辑工作。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院普外科. liyong1958@hebm.edu.cn

收稿日期: 2020-06-04

修回日期: 2020-06-29

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-10-28

Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors

Yong Li, Zhao-Jie An, Bi-Bo Tan, Qun Zhao, Li-Qiao Fan, Xue-Feng Zhao

Yong Li, Zhao-Jie An, Bi-Bo Tan, Qun Zhao, Li-Qiao Fan, Xue-Feng Zhao, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Corresponding author: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, No. 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. liyong1958@hebm.edu.cn

Received: 2020-06-04

Revised: 2020-06-29

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-10-28

Abstract

Targeted drug therapy is another effective treatment for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in addition to surgical treatment, which has significantly improved the

prognosis of GIST patients, but drug resistance in some patients is still a tough problem in clinical work. This article reviews the mechanism of primary and secondary drug resistance in first-line treatment of GIST patients and the progress of second-line and third-line treatment, and describes the current problems faced by drug-resistant GIST patients and the direction of future efforts.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Targeted therapy; Drug resistance; Imatinib

Citation: Li Y, An ZJ, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Zhao XF. Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 999-1003
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/999.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.999>

摘要

靶向药物治疗使胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)除手术治疗外的另一个有效治疗手段,使GIST患者的预后有了显著的改善,但部分患者的耐药仍是临床工作中的棘手问题。本文综述了GIST患者一线治疗原发和继发耐药的机制以及二线、三线治疗的进展情况,并对GIST耐药患者目前面临的问题及以后的努力方向进行了阐述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠间质瘤; 靶向治疗; 耐药; 伊马替尼

核心提要: 本文综述了胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)患者一线治疗原发和继发耐药的机制以及二线、三线治疗的进展情况,并对GIST耐药患者目前面临的问题及以后的努力方向进行了阐述。

文献来源: 李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立桥, 赵雪峰. 胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 999–1003

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/999.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.999>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)源于消化道的间叶组织,是具有多向分化潜能的原始间质干细胞及潜在恶性生物学行为的肿瘤,可以发生在消化的任何部位,但最常发生于胃.胃肠道间质瘤是一个随着病理临床技术发展而逐渐被认识的诊断概念,是消化道最常见的间叶源性肿瘤,组织学上富于梭形细胞、上皮样细胞、偶尔为多形性细胞,呈束状、弥漫状排列,具有非定向分化的特性.间质瘤危险分级标准基于肿瘤大小及核分裂数目.人们目前认为Cajal间质细胞以及肠壁神经丛的梭形细胞是GIST肿瘤细胞的来源细胞,而这两种细胞和GIST肿瘤细胞的一个最显著的共同点就是能被检测到高含量的C-Kit蛋白(CD117).在众多的实体肿瘤中人类对GIST的认知水平经历了从病理形态到蛋白质组学,再至分子机制层层深入的过程,并开展了针对特异分子靶点的靶向药物治疗,取得了举世瞩目的疗效,一举成为肿瘤靶向治疗界的标杆,得到了全世界肿瘤研究者的广泛关注.

1 靶向治疗的机制

人们从最初发现GIST到将其树立为肿瘤靶向治疗界的标杆,期间经历了一个漫长而复杂的过程. GITS在1960年最早被人们发现时是以“胃上皮样平滑肌瘤”的名称被命名的.随后在1962年, Stout指出这种所谓的“胃上皮样平滑肌瘤”应该被称作“奇异型平滑肌瘤”或“平滑肌母细胞瘤”;1969年,“上皮样平滑肌母细胞瘤”出现在世界卫生组织的肿瘤分类中^[1].随着电子显微镜技术以及免疫组化技术的发展, GIST在细胞水平的结构才最终被人类所揭晓.1983年, Mazur等^[2]借助电子显微镜观察到这种胃肠道间质肿瘤的细胞大多无平滑肌细胞的特征,不应被称作“上皮样平滑肌母细胞瘤”,故将这种胃肠道间叶源性肿瘤称为胃肠道间质瘤.此后,人类在真正意义上确认了GIST的名称.然而人们发现除手术治疗外, GIST对其它治疗手段(诸如放疗、化疗)效果的敏感性极低且具有相当高的转移率和复发率,预后较差.除手术治疗以外,人们对这种发病率最高的消化道间叶源性肿瘤的有效治疗手段一度遇到瓶颈.这个瓶颈直到GIST的发病机制被人们破译后才被突破.1998年, Kindblom等^[3]发现GIST的肿瘤细胞起源于胃肠道肌间神经丛周围的Cajal细胞,且高度表达

CD117及CD34. Hirota等^[4]研究发现大多数GIST肿瘤细胞中的C-Kit基因存在功能获得性突变,这种突变即为GIST发病过程的关键因素.自此,人类在真正意义上认识了GIST的发病机制,即KIT或PDGFRA基因突变导致KIT蛋白CD117表达异常,从而通过后续细胞传导信号的逐步活化导致了细胞周期的变化,细胞的增生越发活跃而凋亡水平不断下降,从而导致GIST的发生.随后针对抑制C-Kit的伊马替尼靶向治疗应运而生,人类终于找到了治疗GIST的另一个有效手段.伊马替尼靶向治疗GIST使得患者的预后得到了显著的改善,其所获得的成就跟以往相比有了长远的进步,因而成为了肿瘤靶向治疗的标杆.

跟其它实体肿瘤的药物化疗一样,即使身为肿瘤靶向治疗界的“明星”,GIST的伊马替尼治疗也同样要面对药物治疗的棘手问题-耐药.虽然伊马替尼能给约80%的无法切除或转移的GIST患者提供近3年的肿瘤控制时间,研究发现近一半的患者会在2年内出现继发耐药.即使这部分患者此后接受舒尼替尼与瑞戈非尼的二、三线治疗,其无进展生存期(progressionfree survival, PFS)也仅有24.1 wk^[5].况且仍有20%无法切除或转移的GIST患者无法从伊马替尼的靶向治疗中获益,故伊马替尼耐药依然是目前GIST治疗的主要难题.

2 一线治疗耐药

2.1 原发性耐药 原发性耐药是指GIST患者在接受伊马替尼治疗后疾病稳定(stable disease, SD)时间<6 mo或者疾病进展(progressive disease, PD),约有10%-14%的GIST患者为原发耐药.研究表明GIST患者对伊马替尼的敏感程度取决于其基因突变的类型,其中C-Kit基因11外显子突变的GIST患者应用伊马替尼的有效率最高,约为80%, 9外显子突变GIST患者的有效率则为40%,伊马替尼对野生型GIST患者有效率仅为14%,而在PDGFRA基因突变的GIST患者中(18外显子D842v突变除外)伊马替尼的有效率可达到66%^[6].故我们不难得出结论:存在C-Kit基因9外显子或PDGFRA基因的18外显子D842v突变的GIST患者以及基因检测结果为野生型GIST的患者对伊马替尼原发耐药的概率相对较大. Indio等^[7]的研究证实C-Kit基因外显子9突变使得受体激酶区结合同伊马替尼结合的紧密程度大大降低,故后续研究证实了对于此类GIST患者在应用伊马替尼治疗时提高其初始剂量能增加其对伊马替尼的敏感性.对于PDGFRA基因18外显子突变的GIST患者, Smrke等^[8]的研究发现了其耐药原因为D842V的点突变使得TK2的活化环得到了激活,从而使伊马替尼无法结合这种保持活性的KIT蛋白.而Hedenström等^[9]的研究报告显示一些PDGFRA基因18

外显子D842v突变的GIST患者对伊马替尼治疗敏感, 说明了PDGFR基因突变在GIST对伊马替尼原发耐药机制的调控中是极其复杂的。Kalfusova等^[10]发现了一部分野生型GIST患者的BRAF基因外显子15存在突变现象, 且此突变能过度活化RAS /MEK/ERK旁路从而作为野生型GIST的病因。Yan^[11]等在研究了部分野生型GIST患者的病例后发现很多肿瘤细胞中有高表达胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGFR)的现象, 并认为其为野生型GIST对伊马替尼原发耐药的原因。

2.2 继发性耐药 继发性耐药是指部分GIST患者在接受伊马替尼治疗后病情稳定6 mo后发生疾病进展, 一般继发耐药现象大多出现在GIST患者接受伊马替尼治疗2年后。在伊马替尼耐药的GIST患者中, 继发耐药的患者的比例为40%-50%, 所以继发耐药是伊马替尼治疗GIST失败的主要因素。继发突变是GIST肿瘤患者出现继发耐药的最主要原因, 而这种继发突变的现象在起初KIT基因突变患者中的发生率要明显高于起初PDGFR基因突变的患者。激酶区域的ATP结合位点或激酶的激活回路是GIST继发耐药患者基因技法突变的最常见部位, 不过这种继发突变尚未在野生型GIST继发耐药患者KIT或PDGFR基因中发现。人们在GIST患者复发灶组织行病理活检及突变分析后得到结果: 复发灶中的KIT或PDGFR突变大多呈多克隆起源, 且为各自不尽相同的突变。被专家定义为“守门人”突变的T670I是继发突变中最常见的类型。通常情况下苏氨酸670与KIT可以形成氢键, 而伊马替尼则可通过此种氢键的作用到达疏水位点。但是当结构相对较大的异亮氨酸与KIT作用时, 这种弄稳定伊马替尼的功能则无法实现, 故后续的细胞传导通路亦无法进行。654位置的缬氨酸被丙氨酸替代(Val654Ala)亦属于此类现象, 另一个阻碍伊马替尼的结合的KIT突变则是天门冬氨酸(Tyr823Asp)替代激酶激活回路中的酪氨酸。除此之外, 其它替代途径的激活和KIT的丢失、基因扩增导致的KIT过表达、功能性耐药亦有可能是GIST患者继发耐药的原因^[12]。

3 一线治疗耐药后治疗策略

目前根据GIST的诊疗共识^[13], 如果GIST患者在接受了伊马替尼一线治疗后发生了肿瘤的复发、转移或其它进展, 在排除了患者依从性因素后, 应根据不同的情况制定一线治疗耐药后的治疗策略。(1)局限性进展: 即为大部分病灶处于部分缓解和/或SD状态而只有个别病灶出现PD。此时可以行手术完整切除局部进展病灶后可根据患者情况继续原靶向治疗方案或做出调整; 若手术中无法将进展病灶完整切除, 后续治疗应遵从广泛性进

展的处理原则; (2)广泛性进展: 此类患者无法从手术中获益, 增加伊马替尼剂量和改用舒尼替尼二线治疗为此类患者的主要治疗策略。营养支持、对症治疗以及肝转移病灶的动脉栓塞与射频消融等姑息治疗亦能起到提高患者生活质量、延缓病情进展的作用^[14]。

4 二线治疗

舒尼替尼是目前伊马替尼一线治疗失败后GIST患者唯一的二线酪氨酸激酶抑制剂药物。舒尼替尼抑制酪氨酸激酶是通过降低KIT、PDGFR α 和PDGFR β 的活性实现的, 并且舒尼替尼还能够阻断Fms相关的酪氨酸激酶3受体和血管内皮生长因子。研究^[15]表明在接受伊马替尼一线治疗耐药的GIST患者中, KIT基因9外显子突变的患者用二线药物舒尼替尼治疗组比提高伊马替尼剂量组有明显更好的疗效, 而且舒尼替尼对这部分患者有很好的敏感性。故有部分专家建议对KIT基因9外显子突变的伊马替尼耐药患者尽早转用舒尼替尼治疗。另外, 实验数据表明野生型GIST患者也能从舒尼替尼的治疗中明显获益, 且舒尼替尼还对部分伊马替尼继发性耐药的GIST患者有效, 因此美国国家综合癌症网络和欧洲医学肿瘤学学会指南都把舒尼替尼作为GIST患者的二线治疗药物。值得注意的是, 与伊马替尼相比, 舒尼替尼的药物不良反应相对较大, 比如心脏病、难以控制的高血压和甲减症状等。因此, 接受舒尼替尼治疗的GIST患者若出现病情进展或不能耐受舒尼替尼的药物不良反应, 应及时更换治疗方案。

5 三线治疗

作为一种多靶点的靶向药物, 瑞戈非尼对KIT、PDGFR α 和VEGFR这三个靶点均有一定的抑制作用^[16], 且KIT外显子17继发性突变的GIST患者在服用瑞戈非尼后预后能获得一定的改善, 因此瑞戈非尼被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗接受伊马替尼和舒尼替尼治疗后病灶局部进展、不可切除或新发转移病灶的GIST患者。作为GIST标准的三线治疗方案可使上述类型患者在总生存期方面获益。越来越多的研究课题发现, 其它一些酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)如索拉菲尼^[17-19]、尼洛替尼^[20,21]、达沙替尼^[22,23]、帕唑帕尼^[24]等在伊马替尼和舒尼替尼耐药GIST患者的治疗亦有一定的效果。相信随着临床试验和治疗随访的不断跟进, 我们能越发探明这些新型靶向药物的疗效能并以此作为指导不断改进用药方案, 使越来越多的胃肠间质瘤耐药患者受益。

6 结论

综上所述, 靶向药物的出现极大的改变了胃肠道间肌

瘤的诊疗策略, 并使GIST患者从中获益颇深, 一些GIST病人通过靶向药物治疗达到长期生存甚至治愈。抑制C-Kit和手术依然是GIST的两大主要治疗手段。可切除GIST患者首选手术治疗, 而靶向治疗则是晚期、不可切除或转移性GIST患者的首选治疗策略。但随着GIST诊疗层次的不断深入, 肿瘤耐药问题已成为进一步提高GIST诊疗水平需要逾越的新山峰。目前基于循证医学证据支持, 美国FDA已经批准二线治疗方案舒尼替尼及三线治疗方案瑞格非尼的应用, 更多更新的分子靶向药物也在逐步进行临床探索和验证。目前, 对GIST病因学、发病机制、诊断、靶向治疗、耐药机制和预后判断的研究已经进入了一个相对成熟的阶段, 但在某些领域方面仍需我们不断努力探索。例如: 标准剂量一线治疗失败的GIST耐药患者在手术无法根治切除进展病灶的情况下, 对于伊马替尼增加剂量治疗还是换用舒尼替尼二线治疗的选择。对于原发KIT基因外显子9突变的中晚期GIST患者, 初次治疗时能否选用二、三线TKIs药物, 以免患者接受一线伊马替尼药物治疗后由于病情进展而失去接受二、三线药物治疗的机会。对于对伊马替尼耐药的大部分的继发耐药患者, 接受二、三线TKIs药物治疗的临床指南、试验规范、疗效数据以及深层分子机制还需进一步深入研究。对于二、三线药物靶向治疗耐药的研究还有待进展。相信随着外科、内科、病理、内镜、影像、介入等各相关科室的密切合作、不断进取, 我们将会为GIST患者制定出更加规范化、标准化、个体化、精准化的综合诊治方案, 让GIST患者能够从中获得更大的益处。

7 参考文献

- 1 Qiu HB, Chen G, Zhou ZW. Research progress in gastrointestinal stromal tumors. *Chinese Journal of General Surgery* 2017; 26: 406-411 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002]
- 2 Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519 [PMID: 6625048 DOI: 10.1097/00000478-198309000-00001]
- 3 Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269 [PMID: 9588894]
- 4 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580 [PMID: 9438854 DOI: 10.1126/science.279.5350.577]
- 5 Martin-Broto J, Moura DS. New drugs in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Oncol* 2020; 32: 314-320 [PMID: 32541319 DOI: 10.1097/CCO.0000000000000642]
- 6 Fan J, Yang M, Huang B, Wang Z, Luo D, Zhang J, Zhang P, Shi H, Li Y, Nie X. ALK expressed in a gastrointestinal stromal tumor harboring PDGFRA p. D842V mutation: a case report. *Diagn Pathol* 2020; 15: 8 [PMID: 32005261 DOI: 10.1186/s13000-020-0926-x]
- 7 Indio V, Astolfi A, Tarantino G, Urbini M, Patterson J, Nannini M, Saponara M, Gatto L, Santini D, do Valle IF, Castellani G, Remondini D, Fiorentino M, von Mehren M, Brandi G, Biasco G, Heinrich MC, Pantaleo MA. Integrated Molecular Characterization of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Harboring the Rare D842V Mutation in PDGFRA Gene. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 732 [PMID: 29510530 DOI: 10.3390/ijms19030732]
- 8 Smrke A, Gennatas S, Huang P, Jones RL. Avapritinib in the treatment of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32517495 DOI: 10.2217/fon-2020-0348]
- 9 Hedenström P, Andersson C, Sjövall H, Enlund F, Nilsson O, Nilsson B, Sadik R. Pretreatment Tumor DNA Sequencing of KIT and PDGFRA in Endosonography-Guided Biopsies Optimizes the Preoperative Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Mol Diagn Ther* 2020; 24: 201-214 [PMID: 32124386 DOI: 10.1007/s40291-020-00451-0]
- 10 Kalfusova A, Linke Z, Kalinova M, Krskova L, Hilska I, Szabova J, Vicha A, Kodet R. Gastrointestinal stromal tumors - Summary of mutational status of the primary/secondary KIT/PDGFRA mutations, BRAF mutations and SDH defects. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 152708 [PMID: 31708372 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152708]
- 11 Yan J, Chen D, Chen X, Sun X, Dong Q, Hu C, Zhou F, Chen W. Downregulation of lncRNA CCDC26 contributes to imatinib resistance in human gastrointestinal stromal tumors through IGF-1R upregulation. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e8399 [PMID: 31166382 DOI: 10.1590/1414-431x20198399]
- 12 Hsueh YS, Chang HH, Shan YS, Sun HS, Fletcher JA, Li CF, Chen LT. Nuclear KIT induces a NFkBIB-RELA-KIT autoregulatory loop in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2019; 38: 6550-6565 [PMID: 31363162 DOI: 10.1038/s41388-019-0900-9]
- 13 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会, 余一伟, 崔越宏, 刘天舒. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版). *肿瘤综合治疗电子杂志* 2018; 4: 31-43
- 14 Wang ZQ, Wen ZQ, Yang J, Zhang HB, Kou ZY, Zhou RZ, Li WL. Preoperative therapy with sunitinib malate in a patient with a gastrointestinal stromal tumor and liver metastases: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14222 [PMID: 31860943 DOI: 10.1097/MD.00000000000014222]
- 15 Den Hollander D, Van der Graaf WTA, Desar IME, Le Cesne A. Predictive factors for toxicity and survival of second-line sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Acta Oncol* 2019; 58: 1648-1654 [PMID: 31345082 DOI: 10.1080/0284186X.2019.1637017]
- 16 Miyake K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake M, Igarashi K, Zhang Z, Murakami T, Li Y, Nelson SD, Elliott I, Russell T, Singh A, Hiroshima Y, Momiyama M, Matsuyama R, Chishima T, Endo I, Eilber FC, Hoffman RM. Regorafenib regresses an imatinib-resistant recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) with a mutation in exons 11 and 17 of c-kit in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *Cell Cycle* 2018; 17: 722-727 [PMID: 29334307 DOI: 10.1080/15384101.2017.1423223]
- 17 Rutkowski P, Jagielska B, Andrzejuk J, Bylina E, Lugowska I, Switaj T, Kosela-Paterczyk H, Kozak K, Falkowski S, Klimczak A. The analysis of the long-term outcomes of sorafenib therapy in routine practice in imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Contemp Oncol (Pozn)* 2017; 21: 285-289 [PMID: 29416434 DOI: 10.5114/wo.2017.72393]
- 18 Brzozowska M, Wierzbza W, Szafraniec-Buryło S, Czech M, Polowinczak-Przybyłek J, Potemski P, Śliwczynski A. Real-

- World Evidence of Patient Outcome Following Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Imatinib, Sunitinib, and Sorafenib in Publicly Funded Health Care in Poland. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3846-3853 [PMID: 31121600 DOI: 10.12659/MSM.914517]
- 19 Franck C, Rosania R, Franke S, Haybaeck J, Canbay A, Venerito M. The BRAF Status May Predict Response to Sorafenib in Gastrointestinal Stromal Tumors Resistant to Imatinib, Sunitinib, and Regorafenib: Case Series and Review of the Literature. *Digestion* 2019; 99: 179-184 [PMID: 30179868 DOI: 10.1159/000490886]
 - 20 Sugase T, Takahashi T, Ishikawa T, Ichikawa H, Kanda T, Hirota S, Nakajima K, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Takiguchi S, Wakai T, Mori M, Doki Y. Surgical resection of recurrent gastrointestinal stromal tumor after interruption of long-term nilotinib therapy. *Surg Case Rep* 2016; 2: 137 [PMID: 27864817 DOI: 10.1186/s40792-016-0266-y]
 - 21 Alkeraye S, Dadban A, Lok C, Arnault JP, Chaby G. C-Kit non-mutated metastatic melanoma showing positive response to Nilotinib. *Dermatol Online J* 2016; 22: 13030/qt13s758x1 [PMID: 26990482]
 - 22 D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, Dickson MA, Gounder MM, Chi P, Loo JK, Gaffney L, Schneider L, Patel Z, Erinjeri JP, Bluth MJ, Sjöberg A, Streicher H, Takebe N, Qin LX, Antonescu C, DeMatteo RP, Carvajal RD, Tap WD. Combined KIT and CTLA-4 Blockade in Patients with Refractory GIST and Other Advanced Sarcomas: A Phase Ib Study of Dasatinib plus Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2972-2980 [PMID: 28007774 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2349]
 - 23 Dong Y, Liang C, Zhang B, Ma J, He X, Chen S, Zhang X, Chen W. Bortezomib enhances the therapeutic efficacy of dasatinib by promoting c-KIT internalization-induced apoptosis in gastrointestinal stromal tumor cells. *Cancer Lett* 2015; 361: 137-146 [PMID: 25737303 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.044]
 - 24 Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, Fisher GA, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, D'Adamo D, McMillan A, Demetri GD, George S. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014; 25: 236-240 [PMID: 24356634 DOI: 10.1093/annonc/mdt484]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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位胃肠病学和肝病学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学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、传递、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学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。

提高对胆石性肠梗阻的认识

孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦

孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦, 战略支援部队特色医学中心普通外科
北京市 100101

孙宏伟, 副主任医师, 主要从事消化外科的临床和基础研究工作。

作者贡献分布: 本课题由崔彦设计; 由孙宏伟、闫洪峰及孙培鸣共同收集资料和分析; 论文撰写由孙宏伟完成; 崔彦指导论文写作。

通讯作者: 崔彦, 博士, 教授, 主任医师, 100101, 北京市朝阳区安翔北里9号, 战略支援部队特色医学中心普通外科. dryancui@aliyun.com

收稿日期: 2020-05-22

修回日期: 2020-06-05

接受日期: 2020-07-05

在线出版日期: 2020-10-28

Focus on management of gallstone ileus

Hong-Wei Sun, Hong-Feng Yan, Pei-Ming Sun, Yan Cui

Hong-Wei Sun, Hong-Feng Yan, Pei-Ming Sun, Yan Cui, Department of General Surgery, Characteristic Medical Center of Chinese People's Liberation Army Strategic Support Force, Beijing 100101, China

Corresponding author: Yan Cui, PhD, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Characteristic Medical Center of Chinese People's Liberation Army Strategic Support Force, No. 9 Anxiang Beili, Chaoyang District, Beijing 100101, China. dryancui@aliyun.com

Received: 2020-05-22

Revised: 2020-06-05

Accepted: 2020-07-05

Published online: 2020-10-28

Abstract

Gallstone ileus is a rare form of intestinal obstruction and an uncommon complication of gallstone disease resulting from the impaction of one or more gallstones in the bowel owing to biliary intestinal fistula. The increasing incidence of gallstone ileus is related to

the high prevalence of cholelithiasis, the aging of the population, and the more sensitive diagnostic tools. The diagnosis is often delayed due to the lack of typical clinical manifestations. In this paper, we discuss the pathogenesis of gallstone ileus, factors that result in its diagnosis, and therapeutic strategies by performing a systematic review of the literature. We also emphasize the specificity and complexity of gallstone ileus. We suggest that on the basis of observing the basic principles, the management should be rationalized and individualized in clinical practice so as to improve the prognosis of gallstone ileus.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal obstruction; Gallstone ileus; Diagnosis; Management

Citation: Song HW, Yan HF, Song PM, Cui Y. Focus on management of gallstone ileus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1004-1008
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1004.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1004>

摘要

胆石性肠梗阻是一种少见的肠梗阻, 也是胆石病的一种严重并发症。该症的发病率上升与结石病发病率不断攀升、社会老龄化以及诊断技术水平提高等因素有关。该病缺乏典型的临床表现, 多数情况下病情复杂, 容易延误诊疗。本文复习相关文献, 重点阐述了胆石性肠梗阻的发病机制、延误因素和临床诊治策略, 强调在临床上应充分认识胆石性肠梗阻的特殊性和复杂性, 并在遵从基本原则的基础上进行合理化个案化诊疗, 以改善胆石性肠梗阻的预后。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠梗阻; 胆石性肠梗阻; 诊断; 治疗

核心提要: 本文复习相关文献, 综述了胆石性肠梗阻的临床研究进展, 重点阐述了胆石性肠梗阻的发病机制、延误因素和临床诊治策略, 强调在临床上应充分认识到胆石性肠梗阻的特殊性和复杂性, 并在遵从基本原则的基础上进行合理化个案化诊疗, 以改善胆石性肠梗阻的预后。

文献来源: 孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦. 提高对胆石性肠梗阻的认识. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1004-1008

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1004.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1004>

0 引言

胆石性肠梗阻是一种少见的肠梗阻, 也是胆石病的一种严重并发症。胆肠瘘并肠道胆石最早由Thomas Bartholin于1654年在尸检中发现。Courvoisier^[1]曾于1890年首先报道131例胆石性肠梗阻^[1,2]。近二三十年来的文献报道有所增加, 该症的其发病率也有上升趋势, 这可能与结石病发病率不断攀升、社会老龄化以及诊断技术水平的提高等因素有关^[3]。该病缺乏典型的临床表现, 多数情况下病情复杂, 确诊难度较大, 容易误诊, 并发症发生率及病死率居高不下, 手术方式和手术时机尚存争论, 临床上大多数医生对胆石性肠梗阻依然较为陌生。

1 发病特点

机械性肠梗阻由胆石引起者占1%-10%, 而在胆石病患者中, 约0.15%-3%的病人并发此症。发病年龄为13-92岁, 多见于50-75岁。女性多发, 尤其是老年女性, 男女比例为1: 1.1-1.2。死亡率可达发病患者的20%-44%^[2-5]。从上述发病特点看, 胆石性肠梗阻与胆石病的发病情况相吻合。

2 发病机制

胆石落入肠道有两条途径: 经胆肠内瘘和经胆总管下端括约肌松弛开口。前者包括胆囊十二指肠瘘、胆囊胃瘘、胆囊小肠瘘、胆囊结肠瘘、胆总管十二指肠瘘等, 其中胆囊十二指肠瘘是结石进入肠道的最主要途径。Bouveret于1896年描述了一种胆囊/胆总管与十二指肠/胃之间形成内瘘继而胆石嵌顿于十二指肠球部所致的胃流出道梗阻综合征, 后被命名为Bouveret综合征, 约占胆石性肠梗阻的3%^[4,6]。胆石是否经胆总管下端括约肌松弛开口排出而导致肠道梗阻, 尚未明了。有人认为所谓经乳头通道实际上是经其附近的内瘘。胆总管十二指肠瘘的发生率报道不一, 根据报道为0.5%-5.6%, 占胆总

管结石病人的14%左右^[4,5]。文献中也有因胆囊癌继发胆肠内瘘造成胆石性肠梗阻的报道^[7]。

显然, 各种类型的胆肠内瘘是造成结石性肠梗阻的主要原因。Gonzalez-Urquijo等^[8]研究2015-2018年连续3245例胆囊切除术病例, 发现15例存在胆肠内瘘, 占0.46%, 其中胆囊十二指肠瘘10例, 胆囊结肠瘘4例, 胆囊胃瘘1例; 5例发生胆石性肠梗阻, 经手术治愈。内镜逆行胆胰管造影、内镜胆总管下端括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, ES)和胆肠内引流术后胆道排石亦可引起肠梗阻。文献最早报道的2例胆总管结石患者, ES术后继发胆石性肠梗阻, 均为ES术中未取出胆石而引发肠梗阻, 并导致肠穿孔严重后果^[9,10]。姜皓等^[11]报道胆肠Roux-en-Y吻合术后胆石性肠梗阻2例, 结石梗阻部位不同, 症状各异, 均被误诊, 最后分别接受了空肠和回肠切开取石术以及进一步的胆道手术, 分析指出胆肠Roux-en-Y吻合术后胆石性肠梗阻可分为2种类型, I型结石梗阻于远端空、回肠内, II型结石梗阻于排外空肠内, 后者为闭襻性肠梗阻, 后果更为严重。

落入肠道的胆石可随粪便排出或经口吐出, 部分体积较大的结石, 以及原来体积较小, 进入肠道后由于肠管的痉挛、狭窄、炎症、动力障碍、新生物及肠内容物黏附而使体积变大的结石, 则容易嵌顿于肠腔某处而最终导致肠梗阻。梗阻于肠道内的结石最大直径达17.7 cm^[12]。一般认为, 结石直径超过2.5 cm时可阻塞肠道, 但也有报道肠梗阻由直径小于1.5 cm的胆石引起的病例。肠内结石的数量可为单个, 也可为多发, 后者比例约占10%-40%, 结石数量一般在2-12枚不等。胆石可嵌顿于肠道的任何水平, 多见于狭小、蠕动差以及有病变的部位, 例如回肠末端处的回盲瓣、空肠憩室处等, 其概率顺序依次为末端回肠50%-75%、空肠14%-27%、十二指肠1%-15%及乙状结肠2%-10%^[2-5,13,14]。

3 临床表现

胆石性肠梗阻尽管有其特殊性, 但仍具有机械性肠梗阻的一般特点, 包括恶心、呕吐、腹痛、腹胀等, 具体临床表现则取决于结石的大小和数量、肠管的病变程度、梗阻水平的高低以及胆道疾病的状态。嵌顿于肠腔内的结石能随肠管的蠕动而程度不同的移动, 因此, 造成的梗阻往往是间歇的、不完全性的和平面不固定的。部分患者会有突发腹痛、呕吐、自行缓解、再度发作的交替性变化特点, 即所谓“滚动性肠梗阻”。一旦结石完全嵌顿, 则表现为典型的肠梗阻征象。由于患者多为老年人, 合并胆道疾病及其他基础病, 病程常常迁延, 导致患者就医时多已出现较重的水电解质紊乱、感染及腹膜炎等, 给临床诊断和治疗带来一定困难。肠穿孔

是一个需要警惕的严重并发症, 穿孔可发生于先前结石嵌顿侵蚀肠壁的部位, 也可以继发于肠腔内压力过高的肠壁坏死. 原有的肠管憩室也可在胆石性肠梗阻的基础上继发穿孔^[2-5].

4 诊断

胆石性肠梗阻的临床表现很不典型, 仅仅依靠临床征象很难得以确诊. 仔细询问和全面了解患者的病史尤其重要. 随着人均寿命的延长、胆囊和胆管结石发病率的增高、以及胆总管下端括约肌内镜切开术的普遍开展, 胆石性肠梗阻有逐渐增多趋势, 临床医生必须提高对胆石性肠梗阻的认识. 凡机械性肠梗阻的病人, 须全面了解其是否存在胆道疾病, 并施以应有的检查. 对于明确有胆囊或胆管结石、内镜切开术后、以及未经治疗而结石消失不见者, 应高度怀疑胆石潜入肠道并引起梗阻的可能. 临床上, 肠梗阻的鉴别诊断中应包括胆石性肠梗阻.

影像学检查是胆石性肠梗阻最重要的诊断依据. 根据文献报道, 胆石性肠梗阻病人的术前确诊比例仅为30%-48%, 一半以上的病人是在术中经广泛探查后才明确诊断^[1-4]. 早在1941年Rigler等^[15]提出胆石性肠梗阻的腹部X线特征: (1)胆道积气; (2)肠管扩张并见气液平面; (3)异位结石影; (4)结石影位置不断变化和梗阻平面移动等. 后来的学者将前三项命名为Rigler三联征. Kasahara等^[5]分析53例胆石性肠梗阻患者的腹部平片, 具备上述3-4项标准者仅占9%, 2项以上者为40%, 22%的病例仅表现出其中1种征象, 另外的9%无任何重要改变根. 据综合文献报道, 床上具备Rigler三联征中2项者一般为20%-50%, 三项者为0%-87%^[2,4]. 上消化道造影检查对发现胆肠瘘和确定胆石嵌顿部位有一定价值, 钡灌肠对发现胆石结肠梗阻亦有帮助. 但这两种检查属于早年开展的临床诊断技术, 现已少用.

随着影像学技术的发展, 现代临床诊断规程发生了重要变化. 计算机断层扫描(computerized tomography, CT)已成为诊断胆石性肠梗阻的主要手段, 其具有成像快、组织分辨率高等优势, 诊断胆石性肠梗阻的敏感度、特异度和准确度可分别达到90%-93%、100%和99%^[2,3,16]. 虽然CT对胆囊内阴性结石的辨析度不是最高, 但结石进入肠道后组织对比发生变化, 再加上结石被肠道内的食糜和肠液等包裹后变得致密, 这些因素均能使肠道内的胆石在CT图像上清晰显影. 不过, 由于周围组织炎症的干扰以及CT本身的容积效应, 胆肠瘘口在CT图像上往往难以清晰显示. 胆石性肠梗阻在CT图像上较之X线平片上更能显示出典型的Rigler三联征或四联征(肠梗阻、胆道积气、异位结石、以及结石影位

置变化和梗阻平面移动)以及肠道胆石的Forchet征(蛇头样表现). CT不但有助于胆石性肠梗阻的诊断, 还能辨别胆道病变和胆肠瘘部位以及腹腔内情况, 这就从整体上对疾病判断和治疗方案拟定提供了重要信息和很大帮助, 已成为临床诊断胆石性肠梗阻的金标准^[2,3,16].

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在胆肠瘘口的显影上有一定优势, 能从多个角度和方位成像, 多序列联合应用, 提供更详细的影像信息. 有报道称Balance-SSFP序列和磁共振胰胆管造影术能清晰显示胆肠瘘的形态及瘘口周围的细节, 而且Balance-SSFP序列成像速度较快, 没有明显伪影, 能更清晰地显示胆肠瘘口的位置、大小及其周边组织情况^[3,17]. 不过, 由于MRI的结石成像效果不如CT, 成像速度较CT慢, 限制了MRI在胆石性肠梗阻诊断中的应用.

另外, 实验室检查、腹部超声检查、以及纤维内镜检查也能为诊断提供一定的信息. 超声检查对发现胆道基础病变包括胆管积气有重要价值, 同时可显示肠梗阻的一些征象, 但对后者的分辨率差、阳性率不高^[2,3,18]. 纤维内镜检查能观察到胃和十二指肠以及结肠部位的胆石及胆肠瘘口, 并可在直视下取出嵌顿的胆石, 这对胆石性肠梗阻的诊断和治疗均有一定帮助^[2,19].

5 治疗

胆石性肠梗阻的治疗原则是: 在纠正水电解质失衡和防治并发症的基础上, 行肠道取石或排石、瘘道修补以及胆道原发病根除. 一旦明确诊断, 行肠管切开取石(或肠段切除肠吻合)、解除肠道梗阻、合理处理胆道疾患是手术治疗的基本方法和要求, 可分为一期手术和二期手术, 可选择传统开腹手术和腹腔镜手术^[2-5,20]. 需要强调的是, 无论采用哪种方案, 必须重视全面探查, 防治遗漏多发胆石和多处病灶; 如遇小胆石可推挤过狭窄部位经由肛门排除, 但切忌硬性挤压, 避免损伤肠管. 有观点认为, 单纯肠管切开取石后, 由于胆道原发病没有根除, 容易复发及发生上消化道出血、胆囊癌、胆管癌等, 故主张首次手术病人恢复后尽早施行二期手术, 包括切除胆囊、清除胆管结石、解除胆道梗阻、修补内瘘等. 如果病人情况允许, 上述治疗步骤可以一次性完成^[2,4]. 另有学者指出, 胆石性肠梗阻病人多为年老体弱多病者, 如果胆道畅通, 结石已消除, 无需再次手术, 胆肠瘘会自行闭合, 即便不闭合, 其危害性也比再次手术的风险要小. 因而, 除非胆道疾病发作, 不主张二期手术^[2,5]. 还有学者提出“第三种方案”: 胆囊取石术, 认为在胆囊炎症重或病人条件差等情况下, 该术式可作为一种能预防胆石性肠梗阻再发的低风险疗法^[21]. 显然, 大家关注的焦点是病人条件和手术风险的问题. 随着检诊手段、外科手

术和麻醉技术的进步、以及围手术期管理水平的提高, 传统的一些临床诊治理念也随之发生改变。腹腔镜和内镜等微创技术的应用, 与传统治疗相比, 显著降低了手术风险, 降低了围手术期并发症发生率和死亡率, 提升了手术质量和效果, 加速了患者的康复^[19,20]。

保守治疗只适于少数患者, 必须强调在保守治疗过程中要重视病情监测, 如症状加重则及时调整治疗方案。如患者症状不重, 经胃肠减压、维持水电解质平衡及吞服油剂等处理, 较小结石可自行排出。严密观察下, 服用大承气汤通下排石亦有成功案例报道^[22]。Sackmann和Pezzoli等^[23,24]报道应用体外振波碎石并辅以内镜直视诊断和直接取石优势而成功治疗胆石嵌顿于小肠和结肠引起的肠梗阻。缘于内镜胆总管下端括约肌切开术的广泛应用, Bouveret综合征的发生率有明显上升趋势^[1,6]。Dumonceau等^[25]复习1978-2016年文献报道的61例Bouveret综合征, 经以内镜为主的综合处理, 52例完全治愈, 另外9例的胆石排往空肠而转外科手术治疗; 配合十二指肠镜的综合处理措施包括机械碎石占40%, 电动液压碎石占21%, 完整取石和激光碎石占15%, 体外振波碎石和十二指肠支架占4%; 认为内镜处理已成为Bouveret综合征的首选治疗方法, 藉此可避免Bouveret综合征手术疗法的一系列并发症和高死亡率。尽管如此, 笔者分析认为, 临床上通过体外碎石技术治疗结石性肠梗阻的应用很少, 不宜倡导, 主要因为其成功率低、容易损伤肠道且结石碎片容易在远端再度聚集而反复形成梗阻。

基于胆石性肠梗阻多见于老年人、常伴有多种基础病、临床表现不典型、诊治手段多元化且利弊并存等特点, 临床上在遵从基本治疗原则的同时, 可根据病人具体情况选择个体化方案。

6 结论

早期文献报道表明, 胆石性肠梗阻的手术治疗死亡率高达5%-24%, 而保守治疗的死亡率比手术治疗的死亡率高2倍。手术并发症发生率可高达45%-63%, 常见者为败血症、伤口感染、以及并存病恶化。约2%-20%的患者会再次出现胆石性肠梗阻, 有人报告甚至高达59%, 其中85%发生在半年之内^[2-5]。这是由于胆道疾病和胆肠瘘管没有根除, 胆石继续进入肠道; 另一重要的因素是术中未能仔细全面探查而遗漏胆石所致。

但在近一二十年来, 无论临床诊治手段、外科手术和麻醉技术, 还是围手术期管理水平在整体式均取得明显进步和提升, 使得以往被视为疑难疾病的胆石性肠梗阻的诊治情况有一定改善, 手术风险、以及围手术期并发症发生率和死亡率有所降低^[2,26]。尽管如此, 由于80%-

90%的病人患有多种病发病, 包括高血压、糖尿病、心脑血管疾病、以及肺部疾病等, 而且, 约10%-40%的胆肠瘘患者肠道胆石为多个多处^[2,4,26], 加之与患者年龄大、病情复杂、容易延误诊疗等, 临床上应充分认识到胆石性肠梗阻的特殊性和复杂性, 并在遵从基本原则的基础上进行合理化个案化诊疗, 以改善胆石性肠梗阻的预后。

7 参考文献

- 1 Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone Disease: Cholecystitis, Mirizzi Syndrome, Bouveret Syndrome, Gallstone Ileus. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 231-244 [PMID: 30846032 DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.006]
- 2 Nuño-Guzmán CM, Marín-Contreras ME, Figueroa-Sánchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 65-76 [PMID: 26843914 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i1.65]
- 3 Chang L, Chang M, Chang HM, Chang AI, Chang F. Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: a mini review. *Emerg Radiol* 2018; 25: 189-196 [PMID: 29147883 DOI: 10.1007/s10140-017-1568-5]
- 4 Inukai K. Gallstone ileus: a review. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6: e000344 [PMID: 31875141 DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000344]
- 5 Kasahara Y, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T, Sakata K, Kubota H. Gallstone ileus. Review of 112 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980; 140: 437-440 [PMID: 7425220 DOI: 10.1016/0002-9610(80)90185-3]
- 6 Ekström P, Ebbesson SO. The left habenular nucleus contains a discrete serotonin-immunoreactive subnucleus in the coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Neurosci Lett* 1988; 91: 121-125 [PMID: 3185952 DOI: 10.1016/0304-3940(88)90161-1]
- 7 Vaughan-Shaw PG, Talwar A. Gallstone ileus and fatal gallstone colitis: the importance of the second stone. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2012008008 [PMID: 23505272 DOI: 10.1136/bcr-2012-008008]
- 8 Gonzalez-Urquijo M, Rodarte-Shade M, Lozano-Balderas G, Gil-Galindo G. Cholecystoenteric fistula with and without gallstone ileus: A case series. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19: 36-40 [PMID: 31919039 DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.12.004]
- 9 Pittman MA, Heath D, McNair A. Gallstone ileus following endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 513-515 [PMID: 17219063 DOI: 10.1007/s10620-006-9588-0]
- 10 Despland M, Clavien PA, Mentha G, Rohner A. Gallstone ileus and bowel perforation after endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 886-888 [PMID: 1524599]
- 11 姜皓, 施维锦. 胆肠Roux-Y吻合术后胆石性肠梗阻的诊治. *肝胆胰外科杂志* 2005; 17: 218-220 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1954.2005.03.017]
- 12 VanLandingham SB, Broders CW. Gallstone ileus. *Surg Clin North Am* 1982; 62: 241-247 [PMID: 7071691 DOI: 10.1016/s0039-6109(16)42683-6]
- 13 van Hillo M, van der Vliet JA, Wiggers T, Obertop H, Terpstra OT, Greep JM. Gallstone obstruction of the intestine: an analysis of ten patients and a review of the literature. *Surgery* 1987; 101: 273-276 [PMID: 3547736]
- 14 徐荣楠, 谷新珠, 杨树高. 胆总管十二指肠乳头旁瘘的诊断和治疗. *中华外科杂志* 1984; 22: 672-673, 701
- 15 Rigler LG, Borman CN, Noble JF. Gallstone obstruction: pathogenesis and roentgen manifestations. *JAMA* 1941; 117:

- 1753-1759 [DOI: 10.1001/jama.1941.02820470001001]
- 16 Yu CY, Lin CC, Shyu RY, Hsieh CB, Wu HS, Tyan YS, Hwang JL, Liou CH, Chang WC, Chen CY. Value of CT in the diagnosis and management of gallstone ileus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2142-2147 [PMID: 15810081 DOI: 10.3748/wjg.v11.i14.2142]
- 17 Liang X, Li W, Zhao B, Zhang L, Cheng Y. Comparative analysis of MDCT and MRI in diagnosing chronic gallstone perforation and ileus. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1835-1842 [PMID: 26126939 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.06.009]
- 18 Buljevac M, Basic Z, Cabrijan Z. Sonographic diagnosis of gallstone ileus. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1395-1398 [PMID: 15448333 DOI: 10.7863/jum.2004.23.10.1395]
- 19 Oakland DJ, Denn PG. Endoscopic diagnosis of gallstone ileus of the duodenum. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 98-99 [PMID: 3940828 DOI: 10.1007/BF01347916]
- 20 Shiwani MH, Ullah Q. Laparoscopic enterolithotomy is a valid option to treat gallstone ileus. *JSLs* 2010; 14: 282-285 [PMID: 20932386 DOI: 10.4293/108680810X12785289144764]
- 21 Rabie MA, Sokker A. Cholecystolithotomy, a new approach to reduce recurrent gallstone ileus. *Acute Med Surg* 2019; 6: 95-100 [PMID: 30976433 DOI: 10.1002/ams2.404]
- 22 徐一宁, 赵有光, 上官步荣. 胆石性肠梗阻的分析和诊治. 现代中西医结合杂志 2002; 11: 999-1000 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2002.11.006]
- 23 Sackmann M, Holl J, Haerlin M, Sauerbruch T, Hoermann R, Heinkelein J, Paumgartner G. Gallstone ileus successfully treated by shock-wave lithotripsy. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1794-1795 [PMID: 1748051 DOI: 10.1007/BF01296628]
- 24 Pezzoli A, Maimone A, Fusetti N, Pizzo E. Gallstone ileus treated with non-surgical conservative methods: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 15 [PMID: 25971789 DOI: 10.1186/1752-1947-9-15]
- 25 Dumonceau JM, Devière J. Novel treatment options for Bouveret's syndrome: a comprehensive review of 61 cases of successful endoscopic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 1245-1255 [PMID: 27677937 DOI: 10.1080/17474124.2016.1241142]
- 26 Halabi WJ, Kang CY, Ketana N, Lafaro KJ, Nguyen VQ, Stamos MJ, Imagawa DK, Demirjian AN. Surgery for gallstone ileus: a nationwide comparison of trends and outcomes. *Ann Surg* 2014; 259: 329-335 [PMID: 23295322 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827eefed]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



内质网应激-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预

凌江红, 文一惠, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣

凌江红, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣, 上海健康医学院附属周浦医院中医科 上海市 200021

凌江红, 上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海市 200021

文一惠, 广西医科大学第一附属医院中医科 广西壮族自治区南宁市 530021

凌江红, 博士, 教授, 主要从事中医药防治消化系统疾病诊治研究.

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统重点学科建设项目, No. PWZxk2017-02; 国家自然科学基金资助项目, No. 81973774.

作者贡献分布: 凌江红与文一惠对此文所作贡献均等; 此课题由凌江红、周芬敏、陈珺明及郭锦荣设计; 研究过程由凌江红、文一惠、周芬敏、陈珺明及郭锦荣操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由凌江红提供; 数据分析由文一惠完成; 本论文写作由凌江红与文一惠完成.

通讯作者: 凌江红, 博士, 教授, 200021, 上海市浦东新区周园路1500号, 上海健康医学院附属周浦医院中医科. 459183870@qq.com

收稿日期: 2020-07-20

修回日期: 2020-08-18

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Reproduction of an SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy: Impact on interventional effect of Smilax China L

Jing-Hong Ling, Yi-Hui Wen, Fen-Min Zhou, Jun-Ming Chen, Jin-Rong Guo

Jing-Hong Ling, Fen-Min Zhou, Jun-Ming Chen, Jin-Rong Guo, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 200021, China

Jing-Hong Ling, Department of Gastroenterology, Shuguang

Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Yi-Hui Wen, Department of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Autonomous Region, China

Supported by: Shanghai Pudong New District Health System Key Subject Construction Project, No. PWZxk2017-02; National Natural Science Foundation of China, No. 81973774.

Corresponding author: Jing-Hong Ling, PhD, Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, No. 1500, Zhouyuan Road, Pudong New District, Shanghai 200021, China. 459183870@qq.com

Received: 2020-07-20

Revised: 2020-08-18

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract

BACKGROUND

Endoplasmic reticulum stress induced autophagy is a self-protective mechanism of liver cancer cells. The endoplasmic reticulum stress inducer dithiothreitol (DTT) can induce autophagy in liver cancer cells. Previous studies have confirmed that Smilax China L has the effect of inhibiting liver cancer cells, but it is not clear whether the endoplasmic reticulum stress induced autophagy of liver cancer cells affects the role of Smilax China L in inhibiting liver cancer cells.

AIM

To reproduce a SMMC-7721 liver cancer cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy and to explore the impact of endoplasmic reticulum stress induced autophagy on the interventional effect of Smilax China L.

METHODS

Different doses of dithiothreitol (DTT; 0, 50, 200, and 500 $\mu\text{mol/L}$) were used to treat SMMC-7721 cells for 24 h. Cells were then observed for autophagosomes by transmission electron microscopy. The expression of microtubule-associated protein 1 light chain 3-II (LC3-II) protein in each group was determined by Western blot. The effect of smilax China L on the survival rate of model SMMC-7721 cells was observed by dividing SMMC-7721 cells into the following groups: Control, smilax China L (JGT) alone, and DTT + JGT groups. The control and JGT groups were given blank serum and smilax China L containing serum, respectively. The DTT + JGT group was treated with DTT and smilax China L medicated serum. The CCK-8 method was used to detect the cell survival rate.

RESULTS

Autophagosomes can be seen in the cytoplasm of DTT (50, 200, and 500 $\mu\text{mol/L}$) treated cells. As the concentration of DTT increased, the number of autophagosomes gradually increased, with a large number of autophagosomes visible in the DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ group. Compared with the control group, the expression of autophagy-related protein LC3-II in DTT (50, 200, and 500 $\mu\text{mol/L}$) treated cells was significantly increased ($P < 0.05$ for all). Compared with the DTT 200 $\mu\text{mol/L}$ group, the expression of LC3-II protein in the DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ group was significantly increased ($P < 0.05$). The cell survival rates in the JGT and DTT + JGT groups were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The cell survival rate of the JGT group was significantly lower than that of the DTT + JGT group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

DTT can induce autophagy in SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells. Smilax China L can inhibit the survival rate of SMMC-7721 cells, but DTT-induced autophagy can resist the inhibitory effect of Smilax China L on SMMC-7721 cell survival rate.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Smilax China L; Hepatoma; Endoplasmic reticulum stress; Autophagy; cell; Proliferation

Citation: Ling JH, Wen YH, Zhou FM, Chen JM, Guo JR. Reproduction of an SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy: Impact on interventional effect of Smilax China L. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1009-1015

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1009.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1009>

摘要

背景

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)-

自噬是肝癌细胞一种自我保护性机制。内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激诱导剂二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)能诱导肝癌细胞ERS-自噬。课题组前期研究证实金刚藤具有抑制肝癌细胞的作用,那么肝癌细胞ERS-自噬是否影响金刚藤抑制肝癌细胞的作用尚不清楚。

目的

探讨ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预。

方法

ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制:采用不同剂量的DTT(50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)处理SMMC-7721细胞24 h,设DTT 0 $\mu\text{mol/L}$ 组为control组,透射电镜观察各模型组细胞自噬小体,运用western blot法测定各组细胞微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)蛋白的表达。金刚藤对ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞存活率的影响:将SMMC-7721细胞分为空白组(control组)、金刚藤组(JGT组)、DTT+JGT组,control、JGT组分别给予空白血清、金刚藤含药血清处理,DTT+JGT组给予DTT构建的ERS模型后给予金刚藤含药血清处理,采用CCK-8法检测细胞的存活率。

结果

DTT(50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)组细胞的细胞质内均可见自噬小体,随着DTT浓度的增加,自噬小体数量逐渐增加,DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ 组可见大量自噬小体;各模型组细胞LC3-II蛋白的表达:与control组比较,DTT(50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)组细胞中自噬相关蛋白LC3-II的表达均显著升高(P 均 < 0.05);与DTT 200 $\mu\text{mol/L}$ 组比较,500 $\mu\text{mol/L}$ 组LC3-II蛋白的表达显著升高($P < 0.05$)。金刚藤对ERS-自噬肝癌细胞模型存活率的影响:JGT、DTT+JGT组细胞存活率均显著低于control组(P 均 < 0.05);JGT组细胞存活率显著低于DTT+JGT组($P < 0.05$)。

结论

DTT可诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬;金刚藤可抑制SMMC-7721细胞的存活率,DTT诱导的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 金刚藤; 肝癌; 内质网应激; 自噬; 细胞增殖

核心提要:本研究证实了二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)能够诱导肝癌细胞内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)-自噬; DTT诱导的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

文献来源: 凌江红, 文一惠, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣. 内质网应激-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1009-1015

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1009.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1009>

0 引言

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是一个真核生物维持细胞生存的重要的呈网状结构的细胞器. 在某些生理及病理情况下, ER功能紊乱, 细胞为维持自身稳态, 发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[1], 进而激活自噬^[2]. ERS-自噬是一种重要的细胞自我保护机制, 维持细胞内环境的稳态, 能够促进细胞的生存, 增加肿瘤细胞对抗肿瘤药物的耐药性^[3-5]. 研究表明^[6], 肝癌细胞内存在ERS的活化. 金刚藤具有利湿去浊、祛风除痹、解毒散瘀的功效. 金刚藤对多种实体肿瘤具有一定疗效^[7,8], 课题组前期研究发现金刚藤具有良好的抗肝癌作用^[9]. 本研究运用ERS诱导剂二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)诱导人肝癌SMMC-772细胞ERS-自噬, 并观察金刚藤对DTT诱导的ERS-自噬SMMC-7721细胞增殖的影响, 旨在深入探讨金刚藤抗肝癌的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD大鼠购自上海杰思捷实验动物有限公司, 许可证编号为SCXK(沪)2018-0004, 雌雄不限, 鼠龄8-10 wk, 共8只. 大鼠适应性喂养7 d后用于实验, 喂养期间大鼠自由进食、水. 人肝癌SMMC-7721细胞株由上海中科院细胞库提供. 将SMMC-7721细胞按 1×10^6 个/板接种于含10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素双抗的DMEM培养基, 于37 °C、5%CO₂、恒温恒湿条件的细胞培养箱中培养, 1-2 d换液传代1次. 待细胞进入对数生长期后进行实验. 中药金刚藤购自广西民族医药研究所, 产地广西, 批号为161201, 由桂林鼎康中药饮片有限公司生产. DMEM培养基、青霉素-链霉素双抗混合液、胎牛血清购自美国GIBCO公司. DTT购自中国Solarbio公司. Apoptosis Detection Kit购自上海翊圣生物科技有限公司. 细胞微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)抗体购自英国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 复苏存活下来的SMMC-7721细胞培养于10 cm细胞培养皿中, 细胞接种 10^6 个/板. 培养基为DMEM+10%FBS+1%双抗, 37 °C、5%CO₂恒温恒湿的细胞培养箱中培养. 1-2 d换液传代备用.

1.2.2 ERS-自噬模型的建立: 实验分组及处理方

法: 取生长状态良好的SMMC-7721细胞按DTT不同浓度分为50、200、500 $\mu\text{mol/L}$ 组, 同时设DTT 0 $\mu\text{mol/L}$ 为control组, 将细胞按80%的汇合度接种到6孔板, 每孔2 mL, 细胞数量为 2×10^5 个/孔, 培养基为DMEM+10%FBS+1%PS, 每组3个复孔. 置于37 °C、5%的CO₂培养箱中培养过夜, 次日分别更换不同浓度(0、50、200、500 $\mu\text{mol/L}$)培养基稀释的DTT, 置于37 °C、5%的CO₂培养箱中继续培养24 h.

Western blot法检测各组细胞LC3-II蛋白表达: 将上述细胞去除培养基, PBS清洗两遍, 去除PBS后, 加入100 μL 含PMSF的裂解液, 4 °C裂解30 min. 裂解完后, 12000 r/min、4 °C离心10 min, 取上清, 用BCA法测定蛋白浓度. 以20 μg 总蛋白上样, 行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电泳结束后转移蛋白至PVDF膜, 用含5%脱脂奶粉封闭1 h. 置于1×TBST缓冲液中, 于摇床上缓慢洗涤3次, 5 min/次. 然后移入一抗 β -actin (1:5000)、LC3-II (1:1000), 置于4 °C孵育过夜. 次日洗膜后加入二抗(羊抗兔1:50000)中, 室温摇床孵育2 h. PBST洗3次, 每次5 min, 显色. 用Image软件对每个条带灰度值进行分析.

1.2.3 透射电镜观察自噬小体: 将细胞离心弃上清, 加入电镜固定液固定, 50%、70%、80%、90%乙醇梯度脱水, 丙酮置换, 浸渍、包埋、切片, 用醋酸双氧铀染色10 min后清洗, 用透射电镜检测.

1.2.4 金刚藤对ERS-自噬肝癌细胞模型增殖能力的影响: 金刚藤水煎液及含药血清的制备: (1)金刚藤水煎液的制备: 200 g金刚藤饮片, 加水至高出药物表面2 cm处, 浸泡2 h武火煮沸后改用文火煎煮30 min, 冷却, 过滤取汁(滤液1), 滤渣如上法再煎2次, 得到滤液2, 滤液3, 混合3次得到的药液, 浓缩至100 mL, 得到2 g/mL的药液, 4 °C保存备用; (2)含药血清的制备: SPF级SD大鼠8只, 随机分为空白组(control组)、金刚藤组(JGT组)、每组4只; JGT组以2 g/mL的金刚藤水煎液灌胃4 mL, control组给予等体积生理盐水灌胃, 每天灌胃2次、间隔12 h, 连续给药3 d; 末次给药1 h后以CO₂窒息法处死小鼠, 心脏取血, 静置后离心15 min取血清, 合并同组血清, 过滤、灭活除菌后得到含药血清, -80 °C冻存备用.

实验分组及给药方法: 取对数生长期SMMC-7721细胞分为control组、JGT-L组、DTT+JGT组, 用DMEM培养液调整细胞浓度为 1×10^5 个/mL, 加入96孔培养板、每孔0.1 mL, 在37 °C、5%CO₂培养箱中过夜, 待细胞贴壁70%-80%时, 弃去细胞培养液. Control、JGT组分别加入空白含药血清和金刚藤含药血清分别培养12 h. DTT+JGT组则予DTT 500 $\mu\text{mol/L}$ 孵育24 h后更换金刚藤含药血清继续培养12 h.

CCK-8法检测各组细胞的存活率: 每组重复6个

副孔, 每孔分别加入10 μ L的CCK-8, 继续置于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中孵育3 h. 用酶标仪测定450 nm波长处各孔的光密度值(OD值), 计算细胞的存活率, 存活率 = (实验组OD值/对照组OD值) \times 100%.

统计学处理 统计学方法采用SPSS21.0统计软件. 计量资料以mean \pm SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SMMC-7721细胞ERS模型的建立

2.1.1 各组SMMC-7721细胞LC3-II蛋白的表达: 与control组比较, 各浓度处理组细胞中自噬相关蛋白LC3-II的表达均显著升高(P 均 < 0.05). 与200 μ mol/L组比较, 500 μ mol/L组LC3-II蛋白的表达显著升高($P < 0.05$, 表1, 图1).

2.1.2 各组细胞自噬小体的检测: DTT干预各组细胞内均可见自噬小体(如箭头所示), 并且随着DTT浓度的增加, 自噬小体数量逐渐增加, DTT 500 μ mol/L组可见大量自噬小体(图2).

2.2 金刚藤对ERS肝癌细胞模型存活率的影响

JGT、DTT+JGT组细胞存活率均显著低于control组($P < 0.05$); JGT组细胞存活率显著低于DTT+JGT组($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

ER是存在于真核生物细胞内的网状结构, 具有调控细胞生理功能和维持细胞生存的作用, 是细胞对蛋白质合成后进行正确折叠和翻译后修饰的重要细胞器, 维持着细胞生存及功能, 在某些情况下, 如钙稳态失衡、氧化应激、感染等导致ER功能紊乱, 致未折叠或错误折叠的蛋白堆积, 则引发ERS^[10]. 研究表明, 在多种实体肿瘤中, 肿瘤细胞快速增殖, 使得肿瘤细胞在生长的过程中, 普遍存在缺血、缺氧的情况^[11]; 此外, 肿瘤细胞的快速增殖, 需要合成大量蛋白质, 这便可能有部分蛋白质折叠错误或者未折叠产生并堆积^[12]. 有研究发现, 肝癌患者肝癌细胞ERS是被激活的^[6]. DTT是一种ERS诱导剂, 可阻止蛋白质中的半胱氨酸残基的氧化, 干扰蛋白二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)在蛋白质二硫键形成中的催化作用, 导致错误折叠的蛋白大量堆积, 从而诱发ERS^[13]. Cheng等^[14]成功利用DTT复制癌细胞ERS模型. 严冬梅等^[15]等运用DTT诱导SMMC-7721细胞ERS, 并观察了SMMC-7721细胞ERS状态下组蛋白的表达.

自噬系统是真核生物细胞蛋白质降解系统之一^[16]. ERS可诱导自噬的发生^[2,17]. 本研究发现, 不同浓度



图1 各组SMMC-7721细胞微管相关蛋白1轻链3-II的表达. LC3-II: 微管相关蛋白1轻链3-II.

DTT(50、200、500 μ mol/L)处理SMMC-7721细胞24 h后, 细胞中的自噬小体增多, 以DTT 500 μ mol/L组更为明显. 微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3), 参与了自噬体的形成. 自噬时, 微管相关蛋白1轻链3-I (microtubule-associated protein 1 light chain 3-I, LC3-I)转变为LC3-II, LC3-II附着在自噬体膜上, 是自噬体结构蛋白, 蛋白活性与细胞自噬水平呈正相关, 是自噬发生的标志^[18]. 本研究运用不同浓度DTT处理SMMC-7721细胞24 h, 观察到DTT可显著上调SMMC-7721细胞中自LC3-II蛋白的表达, 随着DTT浓度的增加, LC3-II蛋白的表达增加, DTT 500 μ mol/L组LC3-II蛋白的表达最高, 与Control组比较, 差异具有统计学意义. 由此可见, DTT可诱导SMMC-7721细胞ERS-自噬的发生.

无限增殖是恶性肿瘤细胞的重要特征之一, 许多抗癌药物都是通过抑制肿瘤细胞增殖来发挥抗肿瘤作用. 课题组前期用MMT法检测10种壮药含药血清对SMMC-7721细胞生长的抑制情况, 观察到金刚藤、藤梨根、叶下珠、半枝莲的含药血清具有较好的抑制肝癌细胞生长及增殖的作用, 其中金刚藤对SMMC-7721细胞抑制作用最强^[9], 课题组另一项研究表明金刚藤能够诱导肝癌细胞凋亡, 将其阻滞于S期, 机制可能与下调癌基因POLD1的表达有关^[19]. 本研究选用CCK-8法检测金刚藤对SMMC-7721细胞增殖的影响, 观察到金刚藤可以抑制SMMC-7721细胞增殖, 与课题组前期研究结果相一致. 有研究表明^[5], ERS-自噬对细胞的保护作用, 是肿瘤细胞化疗药物耐药的重要原因之一. ERS-自噬可抑制化疗药物顺铂抗人肝癌HepG2细胞的作用^[20]. 本研究结果显示, DTT+JGT组对SMMC-7721细胞抑制作用较Control组强($P < 0.05$), 但较JGT组弱($P < 0.05$), 提示DTT诱导的ERS-自噬, 增加了SMMC-7721细胞对金刚藤的抵抗性, 使SMMC-7721细胞在金刚藤的干预下细胞存活率的抑制作用减弱.

4 结论

综上所述, DTT可诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬, 金刚藤可抑制SMMC-7721细胞的存活率, DTT诱导的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率. 由此推测, 抑制ERS-自噬在化疗药物耐药方面可能

表 1 各组SMMC-7721细胞微管相关蛋白1轻链3-II的表达(mean \pm SD, $n = 3$)

组别	LC3-II
Control	1.000 \pm 0.126
50 μ mol/L	1.670 \pm 0.073 ^a
200 μ mol/L	1.863 \pm 0.065 ^a
500 μ mol/L	1.992 \pm 0.129 ^{a,c}

^a $P < 0.05$ vs Control组; ^c $P < 0.05$ vs 500 μ mol/L组. LC3-II: 微管相关蛋白1轻链3-II.

表 2 各组SMMC-7721细胞存活率的比较(mean \pm SD, $n = 3$)

组别	存活率(%)
Control	100 \pm 5.533
JGT	28.107 \pm 3.863 ^a
DTT+JGT	79.882 \pm 2.607 ^{a,c}

^a $P < 0.05$ vs Control组; ^c $P < 0.05$ vs JGT组. DTT: 二硫苏糖醇; JGT: 金刚藤.

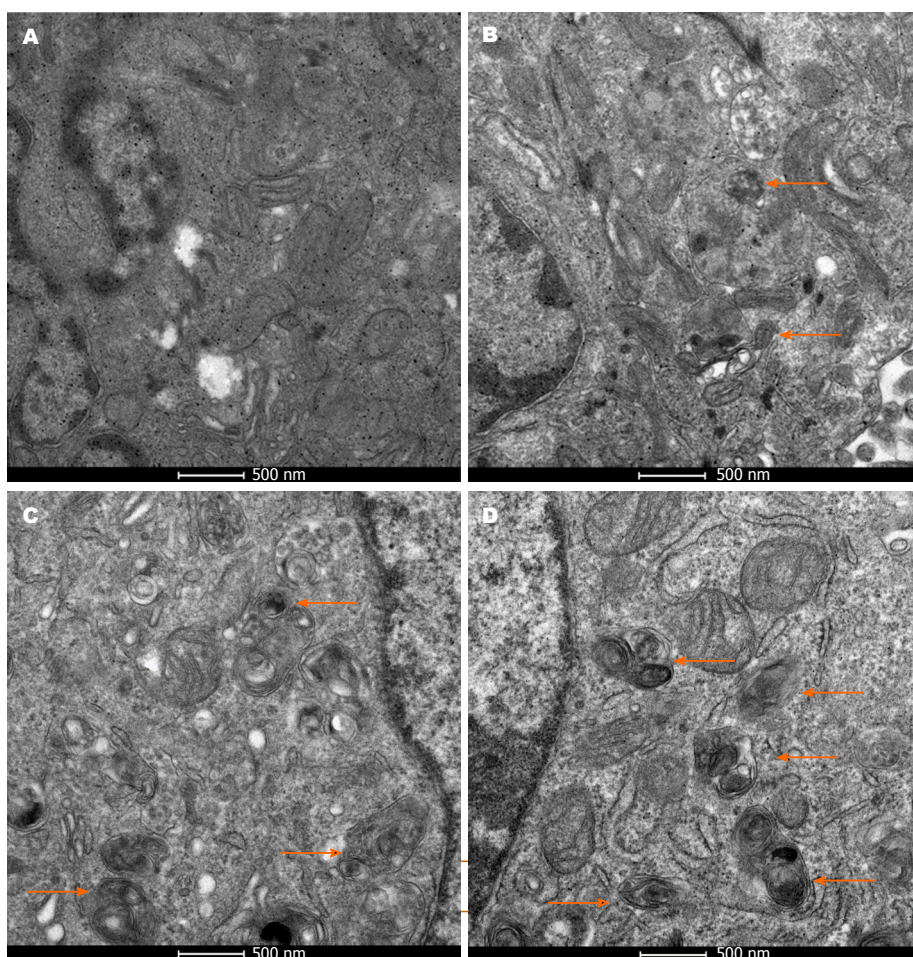


图 2 各二硫苏糖醇处理组SMMC-7721细胞的自噬情况. A: Control组; B: DTT 50 μ mol/L组; C: DTT 200 μ mol/L组; D: DTT 500 μ mol/L组. DTT: 二硫苏糖醇.

具有潜在的应用价值。

文章亮点

实验背景

肝癌是常见的消化道恶性肿瘤, 死亡率位居世界第2位。金刚藤具有抑制肝癌细胞的作用, 而内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)-自噬的保护作用能够促进肝癌细胞生存, 因而探寻肝癌细胞ERS-自噬对金刚藤抑制肝癌细胞作用的影响具有重要意义。

实验动机

临床治疗肝癌主要采用手术及化疗的方法, 但大部分确诊患者已失去手术机会, 而化疗存在副作用大且易产生耐药性。中医药治疗肝癌具有疗效稳定且副作用小的特点, 因而探寻金刚藤抗肝癌细胞的深层机制对于其临床运用及新的研究方向具有重要指导意义。

实验目标

探讨二硫苏糖醇(Dithiothreitol, DTT)诱导SMMC-7721细胞ERS-自噬及金刚藤的干预。

实验方法

ERS-自噬模型的复制: DTT处理SMMC-7721细胞, 采用透射电镜观察自噬小体和Western blot法检测微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)蛋白的表达。金刚藤的干预: 运用金刚藤干预ERS-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型, 采用CCK-8法检测细胞的存活率。

实验结果

DTT能够诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬; DTT诱导肝癌SMMC-7721细胞的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

实验结论

DTT可诱导肝癌SMMC-7721细胞ERS-自噬, 且DTT诱导肝癌细胞的ERS-自噬可抵抗金刚藤抑制SMMC-7721细胞的存活率。

展望前景

抑制ERS-自噬在化疗药物耐药方面可能具有潜在的应用价值。

5 参考文献

- 1 Liu MQ, Chen Z, Chen LX. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37: 425-443 [PMID: 26838072 DOI: 10.1038/aps.2015.145]

- 2 Yin XM, Ding WX, Gao WT. Autophagy in the liver. *Hepatology* 2008; 47: 1773-1785 [PMID: 18393362 DOI: 10.1002/hep.22146]
- 3 Sun WL, Chen J, Wang YP, Zheng H. Autophagy protects breast cancer cells from epirubicin-induced apoptosis and facilitates epirubicin-resistance development. *Autophagy* 2011; 7: 1035-1044 [PMID: 21646864 DOI: 10.4161/auto.7.9.16521]
- 4 Song B, Bian Q, Shao CH, Li G, Liu AA, Jing W, Liu R, Zhang YJ, Zhou YQ, Hu XG, Jin G. Ulinastatin reduces the resistance of liver cancer cells to epirubicin by inhibiting autophagy. *PLoS One* 2015; 10:e0120694 [PMID: 25815885 DOI: 10.1371/journal.pone.0120694]
- 5 TTavernier Q, Legras A, Didelot A, Normand C, Gibault L, Badoual C, Le Pimpec-Barthes F, Puig PL, Blons H, Pallet N. High expression of spliced X-Box Binding Protein 1 in lung tumors is associated with cancer aggressiveness and epithelial-to-mesenchymal transition. *Sci Rep* 2020; 10: 10188 [PMID: 32576923 DOI: 10.1038/s41598-020-67243-8]
- 6 Luo C, Xiong H, Chen L, Liu X, Zou S, Guan J, Wang K. GRP78 Promotes Hepatocellular Carcinoma proliferation by increasing FAT10 expression through the NF-κB pathway. *Exp Cell Res* 2018; 365: 1-11 [PMID: 29458176 DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.02.007]
- 7 王静, 刘静, 曲红卫, 慕建宁, 卢占斌. 复方菝葜颗粒联合髂内动脉栓塞灌注化疗治疗局部晚期宫颈癌临床研究. *陕西中医* 2018; 39: 1122-1125 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2018.08.040]
- 8 尹天雷, 朱立华, 肖娟, 陈莎, 增锦宁. 复方菝葜颗粒治疗晚期非小细胞肺癌30例临床观察. *湖南中医杂志* 2018; 34: 1-3 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.12.001]
- 9 张子涵, 曹波, 张钰琴, 凌江红. 10种壮药含药血清抗人肝癌细胞的实验研究. *广西中医药* 2015; 38: 41-44
- 10 Nagelkerke A, Bussink J, Sweep FC, Span PN. The unfolded protein response as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1846: 277-284 [PMID: 25069067 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.07.006]
- 11 Ruan K, Song G, Ouyang G. Role of hypoxia in the hallmarks of human cancer. *J Cell Biochem* 2009; 107: 1053-1062 [PMID: 19479945 DOI: 10.1002/jcb.22214]
- 12 Feldman DE, Chauhan V, Koong AC. The unfolded protein response: a novel component of the hypoxic stress response in tumors. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 597-605 [PMID: 16317085 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0221]
- 13 Wilkinson B, Gilbert HF. Protein disulfide isomerase. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1699: 35-44 [PMID: 15158710 DOI: 10.1016/j.bbapap.2004.02.017]
- 14 Cheng Z, Rendleman J, Vogel C. Time-course proteomics dataset monitoring HeLa cells subjected to DTT induced endoplasmic reticulum stress. *Data in Brief* 2016; 8: 1168-1172 [PMID: 27547793 DOI: 10.1016/j.dib.2016.07.038]
- 15 严冬梅, 刘友平, 代荣阳, 段春燕, 陈绍坤. 肝癌细胞蛋白质组在DTT诱导内质网应激条件下的表达. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1331-1335 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i13.1331]
- 16 孙小霞, 姜昕. 泛素-蛋白酶体系统和自噬之间的关系. *中国医药科学* 2015; 5: 42-44
- 17 Ni Z, Gong Y, Dai X, Ding W, Wang B, Gong H, Qin L, Cheng P, Li S, Lian J, He F. AU4S: a novel synthetic peptide to measure the activity of ATG4 in living cells. *Autophagy* 2015; 11: 403-415 [PMID: 25831015 DOI: 10.1080/15548627.2015.1009773]
- 18 Yu L, McPhee CK, Zheng L, Mardones GA, Rong Y, Peng J, Mi N, Zhao Y, Liu Z, Wan F, Hailey DW, Oorschot V, Klumperman J, Baehrecke EH, Lenardo MJ. Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR. *Nature* 2010; 465: 942-946 [PMID: 20526321 DOI: 10.1038/nature09076]
- 19 Cao B, Zhang Z, Zhang Y, Li J, Liang G, Ling J. Effect of Smilax china L.-containing serum on the expression of POLD1 mRNA in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1070-1076 [PMID: 24137319 DOI: 10.3892/etm.2013.1264]

20 Zhang LJ, Li ZQ, Yang YP, Li XW, Ji JF. Tunicamycin suppresses cisplatin-induced HepG2 cell apoptosis via

enhancing p53 protein nuclear export. *Mol Cell Biochem* 2009; 327: 171-182 [PMID: 19242657 DOI: 10.1007/s11010-009-0055-z]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

益生菌应用于重症急性胰腺炎治疗效果的Meta分析

陈 炜, 谢思明, 龚 菊, 徐若欣, 黄 坚

陈炜, 谢思明, 徐若欣, 黄坚, 苏州大学附属第一医院急诊内科 江苏省苏州市 215006

龚菊, 常熟市第二人民医院重症医学科 江苏省常熟市 215500

陈炜, 研究生, 主要从事急性胰腺炎研究.

基金项目: 苏州市科教兴卫青年科技项目, No. KJXW2017064.

作者贡献分布: 本文写作由陈炜完成; 文献检索和排除由谢思明、龚菊及徐若欣完成; 文章修改由黄坚完成.

通讯作者: 黄坚, 博士, 主任医师, 215006, 江苏省苏州市姑苏区十梓街188号, 苏州大学附属第一医院急诊内科. huangjian1997@163.com

收稿日期: 2020-07-02

修回日期: 2020-09-07

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Efficacy of probiotics for treatment of severe acute pancreatitis: A meta-analysis

Wei Chen, Ruo-Xin Xu, Ju Gong, Si-Ming Xie, Jian Huang

Wei Chen, Ruo-Xin Xu, Si-Ming Xie, Jian Huang, Department of Emergency Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Ju Gong, Department of Intensive Medicine, Second People's Hospital of Changshu City, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Supported by: Suzhou Science and Education Youth Science and Technology Project, No. KJXW2017064.

Corresponding author: Jian Huang, PhD, Chief Physician, Department of Emergency Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, No. 188 Shizi Street, Gusu District, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. huangjian1997@163.com

Received: 2020-07-02

Revised: 2020-09-07

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract BACKGROUND

In this study, we performed a meta-analysis to comprehensively evaluate both domestic and foreign randomized controlled trials (RCTs) related to the treatment of severe acute pancreatitis with probiotics published between 2005 and 2019 to clarify if probiotic treatment has a positive impact on patients' hospital stay, duration of abdominal pain, death, secondary infection, multiple organ failure, and other prognostic-related indicators.

AIM

To evaluate the clinical efficacy of probiotics in the treatment of SAP.

METHODS

RCTs evaluating the effectiveness of probiotic therapy in SAP patients were searched in databases such as CNKI, Wanfang Med Online, VIP, PubMed, and Cochrane. The quality of the included articles was assessed and possible biases among them were analyzed. We performed all statistical analyses with Revman 5.3 software.

RESULTS

A total of 14 trials with 921 patients were involved in the study. Meta-analysis showed that there were significant differences in secondary infection ($P < 0.0001$), mean hospital stay ($P < 0.0001$), mean time to abdominal pain relief ($P < 0.0001$), mortality ($P = 0.03$), and the incidence of secondary multiorgan failure ($P = 0.01$) between the study group and control group.

CONCLUSION

According to this meta-analysis, probiotic treatment

could significantly shorten the length of hospital stay, alleviate abdominal pain, and reduce the risk of secondary infection, death, and secondary multiple organ failure.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; Severe acute pancreatitis; Clinical effectiveness; Meta-analysis

Citation: Chen W, Xu RX, Gong J, Xie SM, Huang J. Efficacy of probiotics for treatment of severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1016-1024
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1016.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1016>

摘要

背景

本研究采用Meta分析的方法对国内外2005-2019年发表的有关益生菌治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行综合分析,以明确益生菌治SAP对患者的住院时间,痛持续时间,死亡,继发感染,多器官功能衰竭等预后相关指标是否有积极的统计学意义。

目的

评价益生菌制剂治疗SAP的临床疗效。

方法

在CNKI, 万方全文数据库, 维普中文期刊, PubMed, Cochrane等文献数据库中检索益生菌治疗SAP的临床RCTs。评价符合纳入标准的文献的文献质量, 分析文献是否存在偏倚, 用Review Manager 5.3进行统计学分析。

结果

14项RCTs, 共921 ($n = 921$)名患者纳入研究, 分析结果显示, 益生菌治疗SAP的治疗过程中继发感染($^bP < 0.05$)、平均住院时间($^dP < 0.05$)、平均腹痛缓解时间($^cP < 0.05$)、死亡($^fP < 0.05$)、SAP继发性多器官功能障碍($^iP < 0.05$)等方面治疗组较对照组均有统计学意义。

结论

益生菌可减少患者住院时间以及腹痛时间以及继发感染的风险, 减少患者的死亡以及继发性多器官功能衰竭的发生。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 益生菌; 重症急性胰腺炎; 临床疗效; Meta分析

核心提要: 本研究发现益生菌治疗重症急性胰腺炎在减少患者住院时间, 缩短患者的腹痛时间, 减少患者继发感染的发生, 减少患者死亡率, 继发多器官功能障碍发生率方面有统计学意义, 这与国内已有Meta分析结论有部分差异, 本研究通过分析差异产生的原因并得出积极的结论。

文献来源: 陈炜, 谢思明, 龚菊, 徐若欣, 黄坚. 益生菌应用于重症急性胰腺炎治疗效果的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(20): 1016-1024

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1016.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1016>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急诊内科常见的消化系统急症, 常见的病因有: 胆道疾病、酒精、胰管阻塞、十二指肠降段疾病、手术与创伤、代谢障碍等。随着我国人民生活水平的提高以及饮食结构的改变, 急性胰腺炎的发病率逐年上升, 且发病年龄有年轻化趋势。虽然急性胰腺炎整体死亡率在3%-6%, 但患者在住院过程中可有继发感染, 继发多器官功能衰竭等严重并发症, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)死亡率可以高达约30%^[1]。因此, 临床医生和医学工作者十分重视AP的治疗研究, 已有证据显示SAP的治疗在禁食、抑酸抑酶、补液, 器官功能维护的传统治疗基础上应早期开放肠内营养, 早期肠内营养能显著减少患者的死亡率和继发感染并发症的发生^[2]。益生菌是指当有足够数量时给宿主带来益处的活菌的统称, 常来源于正常人肠道的共生菌群, 所以益生菌能模仿正常人肠道菌群的稳态效应, 有助于保护肠黏膜屏障及减少菌群异位, 从而降低感染及其他严重并发症的风险^[3-5]。近年来, 大量临床医生和研究人员进行了相关的试验和临床研究来评价益生菌应用于SAP的疗效, 但是却没有得出统一的结论。本研究通过分析近年间益生菌用于治疗急性胰腺炎的临床试验, 为益生菌的临床应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索: 本Meta分析依照PRISMA声明进行研究^[6], 以“益生菌”、“重症急性胰腺炎”为关键词检索中国知网学术文献库, 万方全文数据库, 维普中文等数据库, 以“probiotic”或者“prebiotics”和“acute pancreatitis”或“acute edematous pancreatitis”或“Pancreatic Parenchyma with Edema”或“Pancreatic Parenchymal Edema”或“Pancreatitis, Acute”或“Pancreatitis, Acute Edematous”或“Peripancreatic Fat Necrosis”为规范主题词, 以“probiotics”或

“prebiotics”和“acute pancreatitis”自由词搜索PubMed、Cochrane等英文数据库。文献检索时间范围为2005-01/2019-12, 文献语种限定为英语和中文。

1.1.2 纳入标准: (1)研究对象为有典型腹痛症状, 血清淀粉酶升高3倍以上, CT表现为AP典型影像学改变, 经临床诊断为SAP的患者; (2)研究类型为临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 无论是否采用盲法; (3)研究内容为益生菌治疗急性胰腺炎患者, 文献能提供相关数据(死亡率、病程时间、继发感染情况等)进行分析; (4)试验干预措施为在常规治疗基础上, 试验组早期开放肠内营养, 加用益生菌; 对照组为单用常规治疗联合早期肠内营养, 加用安慰剂。

1.1.3 排除标准: (1)非RCTs(综述、动物试验、其他Meta分析、系统回顾等); (2)文献无相关试验数据可供分析; (3)重复文献。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选和数据提取: 由2名独立的研究员严格按照文献纳入和排除标准进行文献筛选、数据提取, 如遇分歧则通过组内会议讨论或参考第三名研究员的选择意见综合考虑。文献内容包括作者的姓名、文献的发表时间、治疗组和对照组的基本信息、具体干预措施以及结局指标。

1.2.2 文献质量评价: 采用Cochrane文献偏倚评价工具评价文献质量, 评价内容包括: (1)是否采用随机分配; (2)有无隐藏方案或描述具体细节; (3)是否采用盲法; (4)结果数据是否完整, 有无失访或数据缺失; (5)是否存在发表偏倚; (6)其他偏倚的来源。基于以上6项指标, 将文献分为三个质量等级: 低度偏倚: 完全满足以上的内容, 提示存在偏倚的可能性小; 中度偏倚: 部分满足以上的内容, 说明可能存在偏倚; 高度偏倚: 完全不满足以上的内容, 说明极有可能存在相应偏倚。

统计学处理 使用Cochrane网提供的Revman 5.3软件对所提取数据进行统计分析。分类变量的统计选择相对危险度(risk ratio, RR)为合并统计量, 数值变量的统计选择加权均数差(weighted mean difference, WMD)为合并统计量, 所有合并统计量均计算95%CI。异质性检验采用P值和 I^2 作为判断标准, 当 $P>0.1$ 和 $I^2<50\%$ 时, 提示纳入的数据来源存在同质性, 选择固定效应模型进行分析; 当 $P\leq 0.1$ 和 $I^2\geq 50\%$, 提示纳入数据来源存在异质性, 应先从试验设计, 具体实施方案等方面进行亚组分析, 分析异质性的可能来源, 若亚组分析后各组之间仍具有异质性, 才可选择随机效应模型来进行统计量合并; 绘制漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果和相关研究的基本信息 根据检索方

法, 初步检索到相关文献202篇, 其中中文77篇, 英文125篇, 最终纳入14^[7-20]个研究, 合计921例急性重症胰腺炎患者, 其中试验组有461例, 对照组有460例。具体文献信息见表1。

2.2 纳入文献的质量评价 纳入文献的质量评价详见图1。

2.3 疗效评价

2.3.1 住院时间: 共对8组试验^[9,10,14-16,18-20]进行分析(图2), 异质性检验显示8组试验存在异质性($P=0.005$, $I^2=65\%$), 将纳入研究按照给药频次不同分为2次/日(bis in die, BID)组^[10,20]和3次/日(ter in die, TID)^[14-16,18,19]组进行亚组分析, 分析不同给药频次是否是异质性的来源。将2个BID频次给药的试验分为一个亚组, 结果显示[WMD = -1.48, 95%CI = (-3.36, 0.40), $P=0.89$, $I^2=0\%$](图3), 不存在异质性, 但是无统计学意义; 将5组TID频次给药的试验分为一个亚组, 结果显示[WMD = -7.10, 95%CI = (-10.25, -3.94), $P=0.04$, $I^2=60\%$](图3), 仍有异质性, 故选择随机效应模型进行统计量合并分析, 有统计学意义($P<0.05$)。漏斗图显示无明显发表偏倚(图4)。

2.3.2 死亡: 共有8个试验^[7-10,12,14,19,20]对胰腺炎患者的死亡人数进行了统计。首先进行异质性检验, 结果显示试验结果不存在异质性($P=0.99$, $I^2=0\%$), 选择固定效应模型进行统计, 结果显示差异具有统计学意义[RR = 0.51, 95%CI (0.27, 0.94), $P<0.05$](图5)。

2.3.3 继发感染: 共有6个试验^[8,10,11,14,15,18]对胰腺炎患者的继发感染情况进行了分析。经过异质性检验, 结果显示各项试验数据不存在异质性($P=0.99$, $I^2=0\%$), 选择固定效应模型合并统计量, 结果显示试验组和对照组的继发感染情况差异有显著统计学意义[RR = 0.47, 95%CI (0.33, 0.67), $P<0.05$](图6)。

2.3.4 多器官功能衰竭: 共有3个试验^[7,8,14]对SAP患者继发多器官功能衰竭进行了描述。异质性检验结果显示数据来源不存在异质性($P=0.98$, $I^2=0\%$, 图7), 采用固定效应模型, 合并统计结果显示[RR = 0.46, 95%CI (0.25, 0.84), $P<0.05$], 差异有统计学意义。

2.3.5 腹痛持续时间: 共有5个试验^[10,15,16,18,19]对胰腺炎患者的腹痛持续时间进行了统计。先进行异质性检验, 结果显示数据来源存在异质性($P<0.05$, $I^2=96\%$, 图8), 需进行亚组分析, 按照给药频率分为两组: BID组^[10]和TID组^[15,16,18,19], 结果显示两个亚组仍存在异质性(图9), 选择随机效应模型进行合并统计, 结果显示[WMD = -5.97, 95%CI (-8.85, -3.09), $P<0.05$], 有统计学意义。

2.4 敏感性分析和偏倚分析 敏感性分析采用选择模型分析法, 将上述试验数据分别进行固定, 随机效应模型统计分析, 结果都相同。剔除各疗效评价内的低质量文献, 重新估计分析后提示, 住院时间, 继发感染, 继发多

表 1 纳入文献的基本信息

Ref.	时间	试验组人数	对照组人数	干预药物	用药剂量	结局指标
Karakan等 ^[7]	2007	15/	15	益生菌	24 g	住院时间, ICU治疗时间, 死亡, 多器官功能衰竭等
Oláh等 ^[8]	2007	33	29	益生菌	不清楚	继发感染, 多器官功能衰竭, 住院时间, 死亡等
Sharma等 ^[9]	2011	24	26	四联益生菌	不清楚	IgG, IgM, 腹痛缓解时间, 住院时间, ICU治疗时间, 死亡, 多器官功能衰竭等
杨涛等 ^[10]	2019	27	24	培菲康	420 mg	腹痛时间, 继发感染, 死亡, 住院时间, C反应蛋白等
王凯等 ^[11]	2018	100	100	双歧三联益生菌胶囊	2粒	C反应蛋白, TNF- α , IL-6, IL-10, 白蛋白等
王杨周等 ^[12]	2018	28	29	贝飞达	0.63 g	继发感染, ICU治疗时间, 死亡等
顾慧媛等 ^[13]	2017	17	17	培菲康	2粒	C反应蛋白, TNF- α , IL-6等
徐洪根等 ^[14]	2017	34	34	双歧三联活菌胶囊	420 mg	继发感染, 多器官功能衰竭, 死亡, 住院时间等
张俊烁等 ^[16]	2015	25	25	培菲康	2粒	住院时间, 腹痛缓解时间, 白蛋白, C反应蛋白等
卢世云等 ^[15]	2015	48	48	金双歧	2 g	住院时间, 腹痛缓解时间, 继发感染, C反应蛋白恢复正常值时间等
朱豫萌等 ^[17]	2014	20	19	米雅	2片	继发感染, ICU治疗时间, 引流率, 肠缺血率等
董文舒等 ^[18]	2014	52	52	四联益生菌制剂	270 g	住院时间, 腹痛缓解时间, 继发感染
徐敏等 ^[19]	2012	18	17	常美安	500 mg	腹痛缓解时间, 住院时间, CRP恢复时间, 死亡, 手术率等
崔立红等 ^[20]	2009	20	25	培菲康	420 mg	死亡, 胰周感染和胰周脓肿, 住院时间, 肾功能衰竭等

ICU: 重症监护室; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL: 白细胞介素; CRP: C反应蛋白。

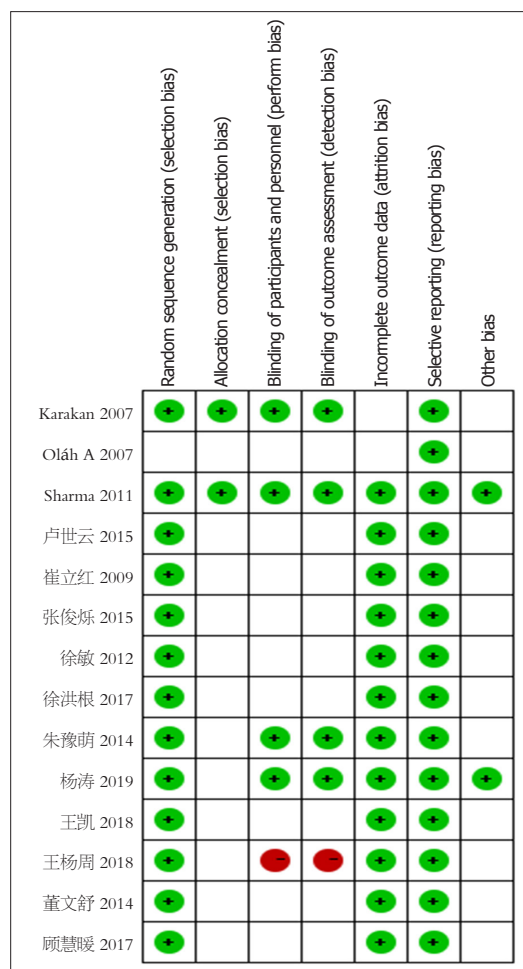


图 1 纳入文献质量评价。

器官功能衰竭与原分析结果变化不大, 说明敏感性低, 结果较为稳健可信; 急性胰腺炎患者死亡、治疗后腹痛持续时间出现较大差异, 提示敏感性较高, 结果稳健性较低。住院时间分析、死亡分析、继发感染分析、继发多器官功能衰竭漏斗图提示无明显发表偏倚, 腹痛时间分析漏斗图提示有发表偏倚。试验数据样本量小, 所有试验均未描述退出试验的详细信息, 未描述具体盲法措施可能是存在偏倚的原因。

3 讨论

本Meta分析结果显示: 早期开放肠内营养合并使用益生菌可有效减少SAP患者的住院时间, 降低患者的死亡率, 减少SAP继发感染的发生率, 降低多器官衰竭的发生以及缩短患者的腹痛时间。

2015年牛天天等^[21]发表的Meta分析显示, SAP益生菌试验组与安慰剂对照组在病死率, 多器官衰竭发生率, 继发感染发生率方面没有统计学意义, 与本Meta分析结果有较大分歧。本Meta分析共纳入14篇中外文献, 其中2015年后发表的文献有7篇^[10-16], 牛天天等纳入的文献为7篇中外文献, 且纳入一篇争议较大的大样本随机对照试验^[22], 2010年《The Lancet》发表了荷兰卫生保健监察局对该试验进行的调查结果^[23], 调查发现该试验设计, 准入原则以及试验的实施均有重大缺陷。将Besselink等^[22]的试验结果纳入本Meta分析的相关文献进行敏感性分析, 结果显示: 试验组与对照组患者的死

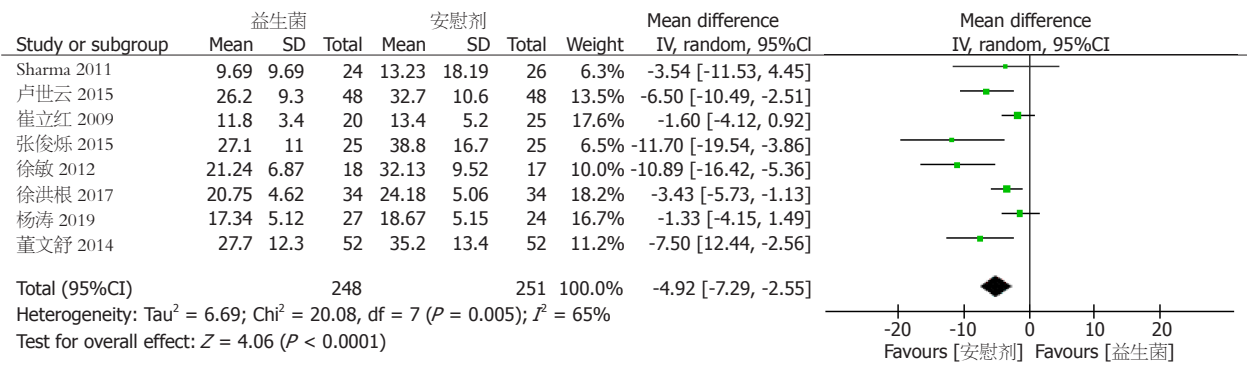


图 2 疗效评价: 住院时间异质性检验.

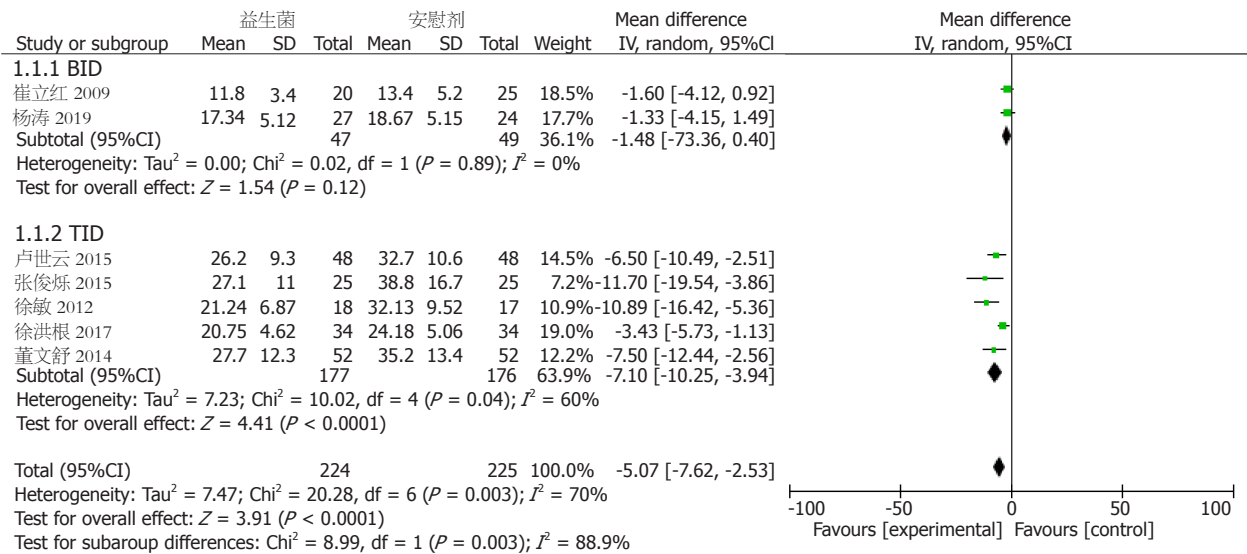


图 3 疗效评价: 住院时间2次/日组和3次/日组亚组分析及随机效应模型分析结果.

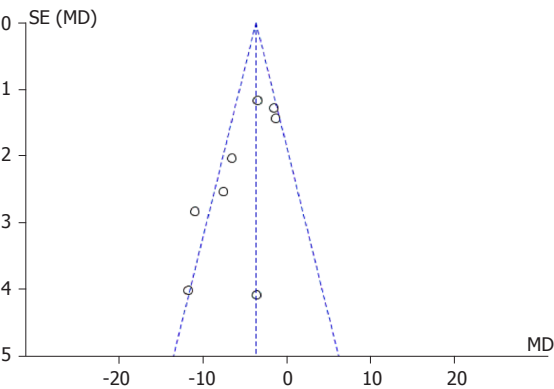


图 4 住院时间偏倚分析漏斗图.

亡率无统计学意义, 继发多器官功能衰竭发生率无统计学意义, 提示该文献敏感性高, 纳入后产生较大偏倚, 故本Meta分析予以剔除.

胃肠道周围分布着丰富的黏膜相关淋巴组织 (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), MALT在肠道黏膜形成免疫屏障, 是黏膜免疫防御功能的最关键部

分. MALT中存在着大量的B细胞可产生分泌免疫球蛋白-A (secretory immunoglobulin-A, SIgA), SIgA与相应的病原体(细菌, 病毒等)结合, 可阻止病原体黏附到细胞表面, 从而发挥抗感染作用. 正常情况下人体消化道内存在由多种细菌, 病毒等微生物组成的菌群, 正常的消化道菌群与消化道黏膜之间形成复杂的, 平衡的微生态系统, 有助于消化道黏膜屏障功能的形成. SAP患者病程中发生全身炎症反应综合征, 大量炎症介质释放后肠道微循环改变, 导致肠黏膜细胞发生萎缩甚至坏死, 破坏肠道的免疫屏障功能, 增加肠黏膜通透性; 同时, 由于长期禁食、抗生素的过度应用、休克等多种情况, 极易造成肠道菌群紊乱, 进而导致肠道菌群移位, 引起全身感染. Kadiyala等^[24]和Choi等^[25]认为感染和多器官功能障碍是影响SAP预后的独立危险因素. Singh等^[26]和Erickson等^[27]认为益生菌应用后直接增加了肠道正常菌群数量, 促使SAP患者肠道菌群趋于稳定; 同时, 益生菌代谢过程中产生多种酸性代谢产物, 降低肠道Ph, 抑制腐败菌生长; 最主要的是, 益生菌能促进肠黏膜生长, 刺

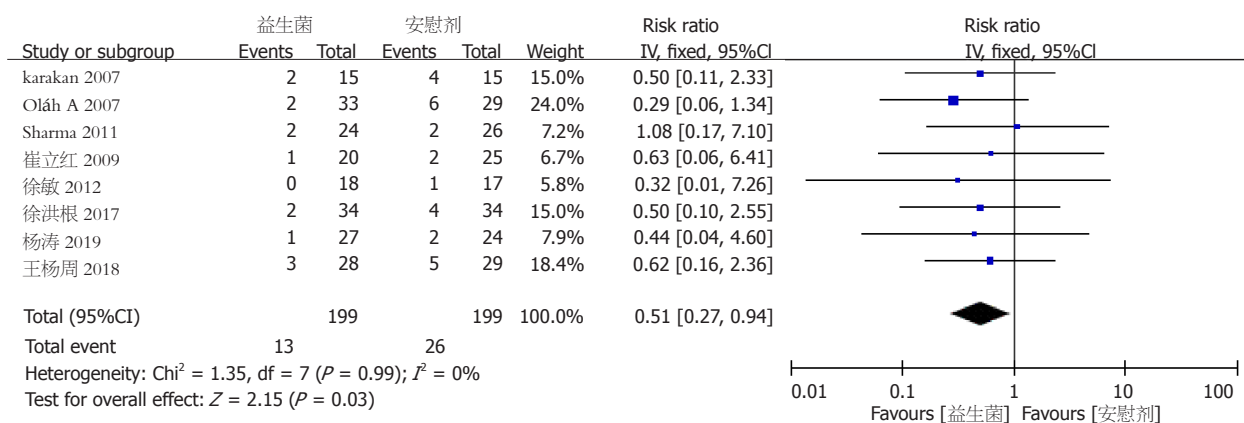


图 5 疗效评价: 异质性检验及固定效应模型分析结果.

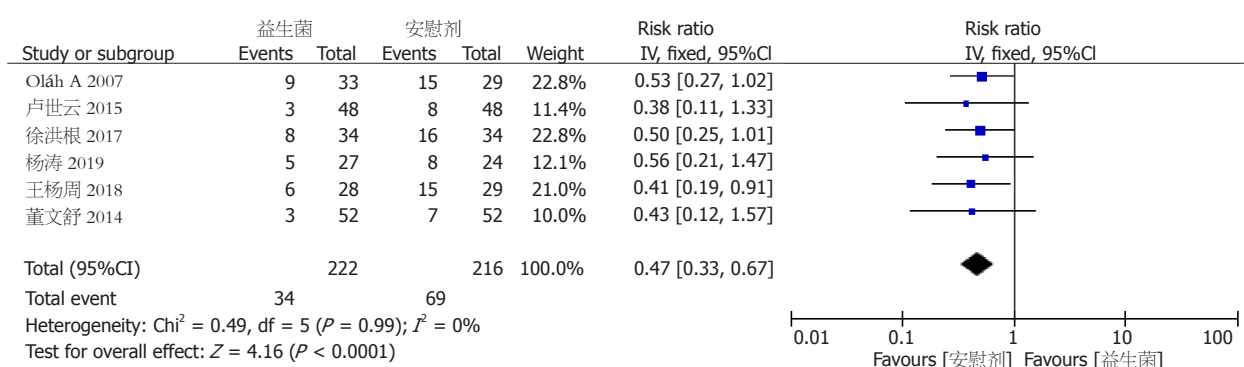


图 6 疗效评价: 继发感染异质性分析及固定效应模型分析结果.

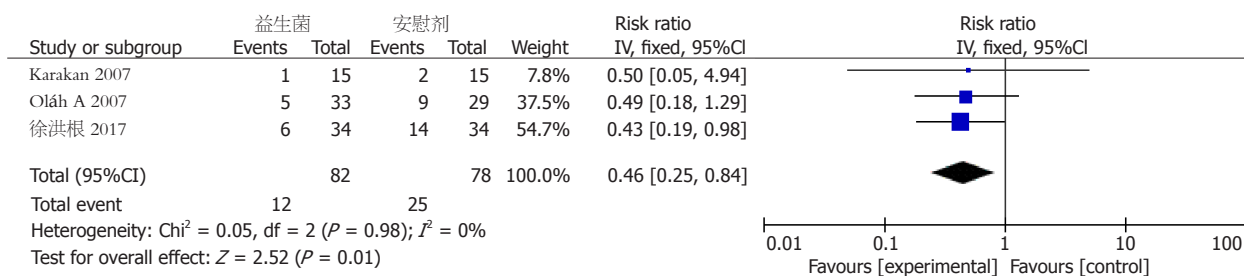


图 7 疗效评价: 多器官功能衰竭异质性分析及固定效应模型分析结果.

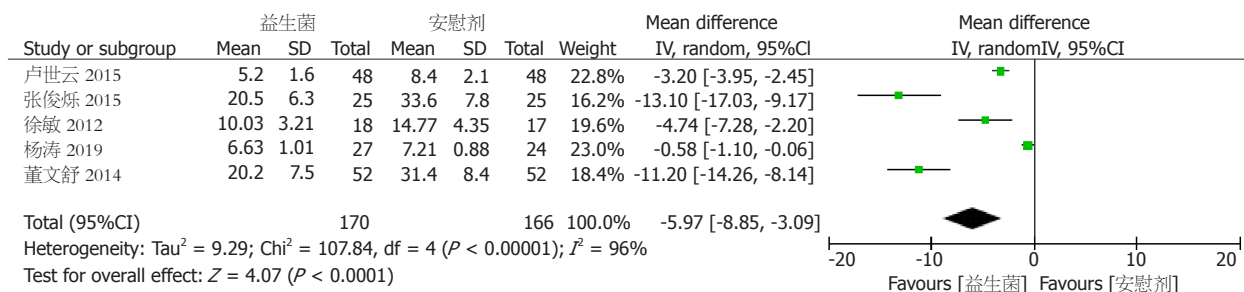


图 8 疗效评价: 腹痛持续时间异质性分析.

激黏液素的分泌, 修复肠道免疫屏障, 降低肠道通透性, 从而有效防止肠道细菌穿透肠壁导致菌群移位.

4 结论

综上所述, 早期应用益生菌治疗SAP的疗效优于常规治

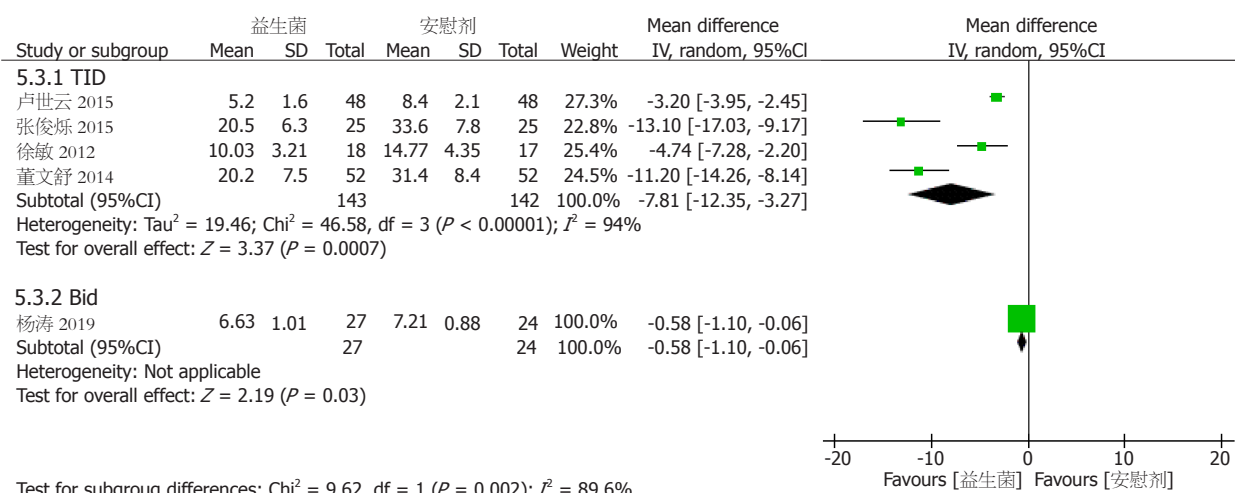


图9 疗效评价: 腹痛持续时间2次/日组和3次/日组亚组分析及随机效应模型分析结果。

疗治疗组, 根据本Meta分析的结果, 益生菌值得在临床推广, 同时针对研究中出现的问题, 以后还需进行大样本, 多中心随机双盲临床试验加以证明益生菌治疗SAP的疗效。

文章亮点

实验背景

与轻症急性胰腺炎提倡禁食不同, 重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的治疗应当早期开放肠内营养(24-72 h之内), 有助于保护肠粘膜屏障以及减少肠道菌群移位, 从而降低SAP相关并发症的风险。益生菌是一类来源于正常人肠道的共生菌群制剂, 在肠道内能产生正常肠道菌群效应, 纠正肠道菌群紊乱, 维持肠道微环境的平衡, 外源性地保护肠黏膜屏障, 从而改善SAP的预后。近年来国内外学者开展了多项益生菌治疗SAP的随机对照试验, 但是由于各个独立研究样本量小, 试验设计不统一, 观察指标不一致, 最终都没有得出一个益生菌治疗SAP的指导性意见。

实验动机

本研究通过大量收集国内外益生菌治疗SAP的随机对照试验数据并加以分析, 用多个指标来综合评价疾病的预后, 从而得出益生菌用于SAP治疗的是否有效的结果, 为临床使用益生菌治疗SAP提供理论依据, 从而有效地减轻患者痛苦, 减少患者住院时间, 降低患者的死亡率等具有重要意义。

实验目标

本研究目标是通过Meta分析的方法, 合并统计多个独立的随机对照试验结果, 增加统计学检验效能, 分析试

验组和对照组SAP患者的住院时间, 腹痛持续时间, 继发感染, 继发多器官功能障碍以及死亡率, 得出试验组较对照组在缩短住院时间、腹痛持续时间, 降低继发感染, 继发多器官功能衰竭, 降低死亡率方面部分或全部有统计学意义, 证明益生菌较安慰剂有积极治疗效果。为临床推广益生菌应用治疗SAP, 改善患者预后有着积极的意义。

实验方法

本研究通过检索2005-2019年国内外发表的益生菌治疗SAP的随机对照试验, 按照严格的纳入和排除标准, 共纳入14项符合标准的试验, 经过精读文献, 收集住院时间(mean±SD), 腹痛持续时间(mean±SD), 继发感染(n), 继发多器官功能衰竭(n), 死亡(n)等数据, 使用Revman 5.3软件进行合并统计分析, 得出合并P值并分析试验组和对照组的差异是否有统计学意义。

实验结果

本实验通过综合分析14项临床对照试验的研究结果, 最终得出结论: 益生菌治疗组的住院时间, 腹痛持续时间, 继发感染率, 继发多器官功能发生率以及死亡率与安慰剂对照组的差异均有统计学意义。证明了益生菌治疗SAP能改善患者的预后, 为益生菌广泛应用于临床治疗SAP提供了证据支持, 为更多的SAP患者提供新的, 有效的, 温和的治疗手段, 减轻患者痛苦, 降低并发症的风险。

实验结论

本研究发现: 纳入Besselink等的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的试验数据, 分析结果中的死亡率以及多器官功能衰竭发生率在试验组和对照组之间无统计学意义, 排除该文献后重新计算, 试验

组和对照组的死亡率和多器官功能发生率的差异有统计学意义, 提示该文献的敏感性较高, 且再次检索相关文献, 发现该试验的设计及实施有缺陷, 纳入分析该文献必然会导致较大的偏倚出现。故本研究排除了该文献, 得出与其他类似的Meta分析不同的结论, 本研究认为, 益生菌治疗SAP有显著的疗效。通过精读文献, 归纳分析益生菌产生治疗效果的基本原理: 维持肠道菌群稳定; 改变肠道微环境, 抑制病原菌过度增殖; 修复肠道黏膜屏障。本研究的结论为推广益生菌治疗SAP提供理论支持, 改善SAP患者的预后, 减少患者的死亡, 为临床治疗SAP提供新方法。

展望前景

经验教训: 文献检索: 本研究在检索外文文献时单纯搜索自由词“probiotics”或“prebiotics”和“acute pancreatitis”, 搜出的文献数量多, 符合纳入指标的文献少, 效率低下。通过学习规范词搜索和高级检索, 快速、准确地搜索出符合纳入标准的文献, 再通过精读文献, 选择最终纳入的RCTs。未来的研究方向: 抗炎症因子抗体治疗SAP的研究。最佳方法: 细胞实验, 动物实验, 临床随机对照试验。

5 参考文献

- Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 354 [PMID: 28208708 DOI: 10.3390/ijms18020354]
- Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; 23: 336-44; discussion 344-5 [PMID: 17164546 DOI: 10.1159/000097949]
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳). *中华胰腺病杂志* 2019; 19: 321-331 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]
- Sanders ME. Probiotics in 2015: Their Scope and Use. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 Suppl 1: S2-S6 [PMID: 26447958 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000350]
- Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 769-782 [PMID: 29173520 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.003]
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097 [PMID: 19621072 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097]
- Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2733-2737 [PMID: 17569144 DOI: 10.3748/wjg.v13.i19.2733]
- Oláh A, Belágyi T, Pótó L, Romics L Jr, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 590-594 [PMID: 17523328]
- Sharma B, Srivastava S, Singh N, Sachdev V, Kapur S, Saraya A. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 442-448 [PMID: 21135704 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318201f9e2]
- 杨涛. 益生菌联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎的疗效观察. 郑州市: 郑州大学 2019
- 王凯, 周仁正, 宫健康. 益生菌联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者血清炎症因子水平的影响研究. *川北医学院学报* 2018; 33: 888-890+902 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2018.06.022]
- 王杨周, 高艳芳, 成亚东, 王爱文, 董鹏刚. 益生菌对重症急性胰腺炎患者感染发生率的影响. *当代医学* 2018; 24: 45-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.19.017]
- 顾慧媛, 高欣, 钱丽娟, 许春芳. 益生菌联合早期肠内营养治疗对重症急性胰腺炎患者血清炎症因子、肠黏膜屏障功能的影响. *海南医学* 2017; 28: 3793-3795 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.23.003]
- 徐洪根. 益生菌联合早期肠内营养辅助治疗重症急性胰腺炎的疗效. *中国现代医生* 2017; 55: 59-61+64
- 卢世云, 林志辉, 潘秀珍. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的临床效果. *中国微生态学杂志* 2015; 27: 1170-1173 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201510015]
- 张俊烁, 周家德, 彭淮都, 蔡楚东, 方喜. 益生菌联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的疗效探讨. *中外医疗* 2015; 34: 76-77+80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2015.06.039]
- 朱豫萌, 林姝, 党晓卫, 王满, 李莉, 孙荣青, 陈香宇. 益生菌在重度急性胰腺炎治疗中的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5013-5017 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i32.5013]
- 董文舒, 范旻, 姚俊英, 陶应龙. 益生菌肠内营养治疗重症急性胰腺炎临床效果分析. *现代医药卫生* 2014; 30: 664-665+667 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2014.05.010]
- 徐敏, 郭继中, 王磊. 益生菌在重症急性胰腺炎中的应用. *齐齐哈尔医学院学报* 2012; 33: 2369-2370 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2012.17.055]
- 崔立红, 王少鑫, 王晓辉, 浦江, 刘超群, 付山峰, 于兰. 早期应用微生态制剂对急性重症胰腺炎患者血清炎症介质水平的影响. *中国新药杂志* 2009; 18: 1854-1857
- 牛天天, 唐红卫. 益生菌用于重度急性胰腺炎治疗的Meta分析. *武警医学* 2015; 576-579 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2015.06.012]
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659 [PMID: 18279948 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X]
- Expression of concern--Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 875-876 [PMID: 20226971 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60360-1]
- Kadiyala V, Suleiman SL, McNabb-Baltar J, Wu BU, Banks PA, Singh VK. The Atlanta Classification, Revised Atlanta Classification, and Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis: Which Is Best at Stratifying Outcomes? *Pancreas* 2016; 45: 510-515 [PMID: 26474431 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000477]
- Choi JH, Kim MH, Cho DH, Oh D, Lee HW, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Revised Atlanta classification

and determinant-based classification: Which one better at stratifying outcomes of patients with acute pancreatitis? *Pancreatology* 2017; 17: 194-200 [PMID: 28117219 DOI: 10.1016/j.pan.2017.01.004]

26 Singh VP, Sharma J, Babu S, Rizwanulla, Singla A. Role of

probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 253-257 [PMID: 23894906]

27 Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 2000; 130: 403S-409S [PMID: 10721915 DOI: 10.1093/jn/130.2.403S]

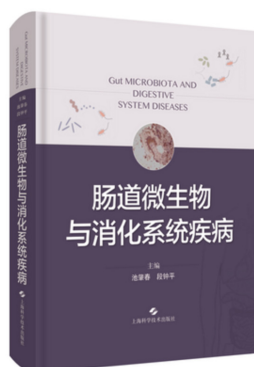
科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系统肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

生物节律与肝脏能量代谢

高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉

高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

高文康, 在读硕士研究生, 研究方向为肝病学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81770582.

作者贡献分布: 本综述由高文康完成; 舒艳芸协助本文撰写; 潘晓莉审核.

通讯作者: 潘晓莉, 博士, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. pxiaoli@hotmail.com

收稿日期: 2020-07-13

修回日期: 2020-08-13

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Circadian clock and liver energy metabolism

Wen-Kang Gao, Yan-Yun Shu, Jin Ye, Xiao-Li Pan

Wen-Kang Gao, Yan-Yun Shu, Jin Ye, Xiao-Li Pan, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81770582.

Corresponding author: Xiao-Li Pan, PhD, Attending Doctor, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277, Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. pxiaoli@hotmail.com

Received: 2020-07-13

Revised: 2020-08-13

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract

Circadian rhythm, generated by the circadian clock, is an internal rhythm that the body evolved to adapt to the

diurnal changes in the external environment. Under its influence, mammals have distinct feeding and fasting cycles, which cause rhythmic changes in nutrient supply and demand. In recent years, many studies have shown that biorhythms are closely related to body metabolism. The liver, as the metabolism center of the body, is affected by circadian rhythm. However, with the acceleration of the pace of modern life and the change of life styles, the body's original rhythm is disrupted, resulting in a significant increase in the incidence of liver related metabolic diseases. Meanwhile, the disorder of circadian rhythm can also promote the occurrence and development of these diseases, and affect their prognosis and outcome. This paper reviews the relationship between the function of liver clock genes and the metabolism of liver glucose, lipids, bile acids, protein, etc.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circadian rhythms; Clock gene; Liver energy metabolism; Metabolic disorders

Citation: Gao WK, Shu YY, Ye J, Pan XL. Circadian clock and liver energy metabolism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1025-1035

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1025.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1025>

摘要

生物节律起源于生物钟, 是机体为适应外界环境的昼夜变化而进化成的一种内在变化节律. 在其影响下, 哺乳动物具有了明显的进食和禁食周期, 产生了营养物质供需的节律性变化. 近年来, 大量研究表明生物节律与机体代谢有着紧密联系, 而肝脏作为机体的代谢中枢, 其功能必然受到昼夜节律的影响. 随着现代社会节奏的加快, 熬夜、轮班、快餐等生活方式打乱了机体原本节律, 导致肝脏相关的代谢性

疾病发病率大大增加, 而昼夜节律的紊乱又可促进这些疾病的发生、发展, 并影响其预后和转归。本文就肝脏生物钟基因的功能与糖、脂质、胆汁酸、蛋白质等代谢物质间的关系展开综述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 昼夜节律; 生物钟基因; 肝脏能量代谢; 代谢障碍

核心提要: 肝脏作为全身新陈代谢的枢纽, 其功能包括调节碳水化合物、脂肪、蛋白质的代谢, 胆汁合成, 造血凝血及解毒等多个方面。近年来研究证实, 肝脏内进行的各色生理活动几乎都受到生物钟的控制, 而生物节律的紊乱则会引起肝脏新陈代谢及相应功能的紊乱, 严重时可为代谢性疾病。随着现代生活节奏加快, 工作休息节律与生理节律的去同步化已成常态, 相关代谢疾病的发病率逐年攀升并呈年轻化趋势, 故深入研发生物节律与肝脏代谢显得十分必要。本文结合近几年的相关科学报道, 主要介绍了肝脏生物节律的来源和调控机制, 总结了生理和病理条件下肝脏生物节律的变化, 重点阐述了他们在调节葡萄糖、脂质、胆汁酸等代谢过程中所发挥的作用以及对某些疾病发生发展的潜在影响。

文献来源: 高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉. 生物节律与肝脏能量代谢. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1025-1035

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1025.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1025>

0 引言

自生命诞生以来, 生物体便开始不断进化以适应地球自转导致的环境改变, 尤其是阳光和温度的日变化^[1]。而生命体的功能也表现出以24 h为周期的节律性波动, 比如清晨心率血压升高, 夜晚逐渐下降, 我们把这些生理活动的改变称为昼夜节律, 它起源于一种内源性计时系统(即生物钟)^[2]。机体内诸如睡眠-觉醒周期、体温、血压、激素和代谢等都受到昼夜节律调节^[3,4]。

肝脏作为全身新陈代谢的枢纽, 其功能包括调节碳水化合物、脂肪、蛋白质的代谢, 胆汁合成, 造血凝血及解毒等多个方面^[5]。研究证实, 肝脏内进行的各色生理活动几乎都受到生物钟的控制, 而生物节律的紊乱则会引起肝脏新陈代谢及相应功能的紊乱, 严重时可为代谢性疾病^[6-9]。随着现代生活节奏加快, 工作休息节律与生理节律的去同步化已成常态, 相关代谢疾病的发病率逐年攀升并呈年轻化趋势^[9], 故深入研发生物节律与肝脏代谢显得十分必要。本文结合近几年的相关科学报道, 主要介绍了肝脏生物节律的来源和调控机制, 总结了生理和病理条件下肝脏生物节律的变化, 重点阐述

了他们在调节葡萄糖、脂质、胆汁酸等代谢过程中所发挥的作用以及对某些疾病发生发展的潜在影响。

1 生物节律的产生及分子机制

哺乳动物的生活几乎无时无刻地受到生物节律的调控, 譬如睡眠觉醒周期^[10,11]。它使机体适应白天和黑夜, 让不同的组织器官在不同的时间段上发挥着各自的功能, 那么机体是如何被赋予时间特性的呢?

早在20世纪60年代, 时间生物学创始人之一Colin Pittendrigh就曾假设昼夜节律系统是由光敏感的“起搏器”时钟和外周从属的振荡器所组成^[12], 后来的研究也证实这一观点。哺乳动物视网膜感光器(视杆细胞和视锥细胞)将光能转化为电脉冲, 并通过视网膜神经节细胞将其传递至大脑, 表达光色素黑素的视网膜神经节细胞的子细胞对可见光谱具有特定的敏感性, 并直接将光信号传递到下丘脑区域, 即视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)。之后通过体液和神经调节, SCN将“时间信息”(也称为“给时器”)传递给其他组织器官以及细胞, 从而实现外周组织时间上的同步化^[13]。因此, 从解剖学上讲, 哺乳动物产生昼夜节律的系统是分级的, 通常将受光照限制的SCN称为核心生物钟, 它为机体内所有其他外围时钟设定了基线时间。最近几年, SCN的网络拓扑结构和其功能已成为人们日益关注的话题。已知人类的SCN大约由100000个神经元组成, 密布在SCN的中心和外周区域, 它们具有不同的联系方式, 神经递质谱和昼夜节律相位, 但是, 不同类型的神经元在SCN中如何分布, 相互之间如何识别以及对昼夜节律产生中所发挥的功能作用尚未可知, 有待研究^[14]。

生物钟是一种细胞自主的分子机制, 在分子水平上也是有层次的运行。细胞节律震荡使大量基因有节律地表达, 导致机体生理和行为的明显改变^[15]。研究发现人体所有细胞中的昼夜节律振荡依赖由生物钟基因组成的转录-翻译反馈环^[16]的调控(图1)。其中一条研究较为清楚的反馈环路涉及时钟基因(Period, Per)和隐花色素基因(Cryptochrome, Cry), 他们由转录激活因子CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput), NPAS2 (neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 2)和ARNT1 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocatorlike protein 1, 也称为BMAL1)激活, 形成CLOCK-BMAL1和NPAS2-BMAL1异二聚体, 这些复合物与启动子区的E-box元件(E-box elements)结合, 激活Per和Cry基因的转录, 其翻译得到的Per和Cry蛋白又被导入细胞核并抑制自身基因的转录^[16-18], 随后新的昼夜节律周期开始。第二个反馈环路则使得振荡机制更加稳固, 它由核受体亚家族1D (nuclear receptor subfamily 1 group D member, NR1D, 亦

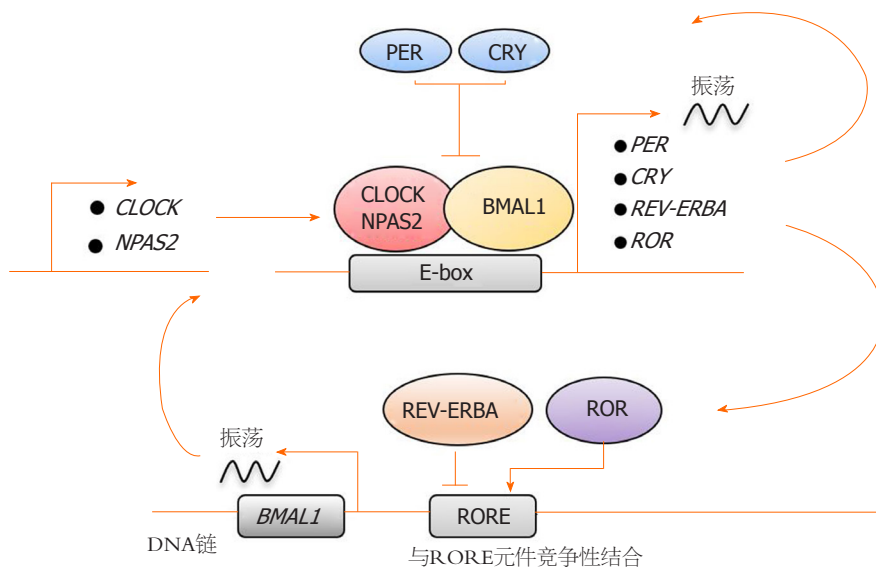


图1 核心时钟中典型的转录反馈回路. CLOCK-BMAL1和NPAS2-BMAL1异二聚体可激活PER, CRY, REV-ERBA, ROR基因的转录. PER和CRY蛋白反过来抑制CLOCK-BMAL1和NPAS2-BMAL1所依赖的转录. REV-ERBA和ROR蛋白可竞争性结合RORE以调控BMAL1基因的节律转录. PER: 周期基因; CRY: 隐花色素基因; REV-ERBA: 核受体亚家族1D; ROR: RAR相关的孤儿受体; RORE: ROR反应元件结合位点; CLOCK: 时钟基因; NPAS2: 神经元PAS结构域蛋白2; BMAL1: 芳烃受体核转位蛋白1.

称为REV-ERBA)与RAR相关的孤儿受体(RAR related orphan receptor, ROR)家族组成, 它们同样由核心时钟激活, 并竞争性结合ROR反应元件结合位点(ROR response element binding sites, RORE), 以调控BMAL1基因的节律性表达. 其中, REV-ERBA的结合抑制BMAL1转录, 属于负调控因子; 而ROR结合启动子区域可促进BMAL1的转录^[19]. 此外, 最近研究还发现DECs的表达发挥了时钟基因的功能, 并且DECs可以通过与BMAL1结合或与CLOCK-BMAL1竞争结合E-box位点来抑制自身转录^[20], 这形成了第三条自主反馈环路. 总之, 这些复杂的反馈回路产生了大约24 h的周期节律^[21], 我们称之为昼夜节律.

2 生物节律参与调控肝脏功能

核心钟基因可控制器官特异性的转录因子的节律性表达, 再通过这些特异性转录因子控制主要代谢调节因子及相关酶的表达^[5]. 肝脏在维持全身代谢机能中发挥着不可替代的作用, 于是生物钟与肝脏功能的关系受到广泛关注. 研究人员通过对小鼠进行一些高通量的生物节律过程研究, 以明确生物钟是否参与调节肝脏生理功能. 这些研究涉及了顺反组^[22-25]、转录组^[26,27]、蛋白质组^[28-30]和脂质组^[31,32]等多个方面. 其中, 顺反组分析^[22-25]显示这两个不同的mRNA谱系来源于昼夜节律振荡器, 可以定期募集或移除转录因子和共调节因子, 通过表观遗传修饰改变生物钟钟控基因(clock-controlled gene, CCG)的染色质状态, 从而调控基因转录以控制生物体节律. 转录组分析揭示了肝脏中两个明显的转录峰, 它

们分别与休息期和活动期相对应^[33-37], 这很可能反应机体高度不同的生理需求, 比如肝脏介导的能量代谢和解毒活动. DNA修复, 核糖体生物发生, 自噬和内质网应激等细胞过程也受到昼夜调节, 一般集中在翻译后水平^[28-30]. 总而言之, 这些研究大体揭示了生物钟对肝脏功能生理水平上的调控, 而调节失控则表现出有助于非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及其他代谢疾病发展的势头.

3 生物节律与肝脏葡萄糖代谢

肝脏是哺乳动物调节糖代谢的主要器官, 并与脑、胰腺、骨骼肌等器官协同维持体内血糖水平稳定^[5]. 虽然直接的葡萄糖信号是机体适应血糖快速变化的关键, 但是生物钟似乎为此提供了有节奏的基线调节. 譬如, 夜间饥饿后的食物摄取^[38]. 研究表明, 生物钟通过同步各组织相关的糖代谢活动来维持葡萄糖稳态, 其中大脑中的中枢生物钟控制着休息-活动及饮食-禁食的节律, 产生节律性的营养吸收和信号传递, 而肝脏外周生物钟的作用可能是缓冲由这些节律性行为所引起血糖水平的周期性波动^[39].

在机体活动期, 葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, Glut)和胰岛素受体的表达水平达到峰值^[27,40], 以应对摄食引起的血糖升高. 在葡萄糖进入肝细胞后, 即被磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-Phosphate, G6P), 该产物可通过糖酵解或磷酸戊糖旁路被消耗掉, 当葡萄糖摄入过量时也可以通过糖原复合物的形式储存起来, 生物钟可调控上述所有过程^[34,41]. 进入休息期, 体内葡萄

糖水平下降, 通常糖皮质激素可以刺激糖异生以产生葡萄糖维持机体所需, 而Cry可通过蛋白质间的相互作用抑制糖皮质激素受体来调控这一过程^[42,43]。此外, 隐花色素进一步调控糖异生以及胰高血糖素受体的信号转导, 主要机制如下: 胰高血糖素受体激活后通过G蛋白异源三聚体传递信号, 刺激环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生, cAMP可介导环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的节律性磷酸化及转录活性^[44], 进而CREB调节糖异生的关键酶——磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK1)的表达^[45]。隐花色素因负调控G蛋白异源三聚体从而抑制cAMP的积累, 间接降低了PCK1的表达(图2)。

另外, 葡萄糖代谢还受到核受体REV-ERBA的调控^[46]。REV-ERBA是核心生物钟的组分之一, 并且是肝生物钟及机体代谢的中央调节器^[47]。REV-ERBA通过CLOCK-BMAL1依赖的转录激活而有节奏的表达, 它与ROR α 和ROR γ 竞争结合时钟基因启动子区域中的RORE和DevDR2元件, 以反馈调控核心钟基因的表达^[48]。此外, REV-ERBA在靶基因启动子区的结合位点与肝特异性转录因子——肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF) 4 α 或HNF6结合, 通过组蛋白去乙酰基酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)及其他共阻遏物调节转录基因代谢, 例如, 长链脂肪酸延长酶5(Elongation of very long chain fatty acids protein 5, ELOVL5)或酰基辅酶A合成酶短链家族成员3(acyl-CoA synthetase short chain family member 3, ACS3)^[49]。由此可见, 肝脏生物钟通过多种机制协同维持生理状态下的葡萄糖水平。

我们知道, 机体内葡萄糖水平与胰岛素密切相关, 而胰岛素抵抗是2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病中关键的病理生理过程, 所以不难得到这样的假设, 即生物节律的紊乱可能是导致胰岛素抵抗的重要因素。其中, 最早的证据出现在上个世纪60年代, 人们发现2型糖尿病患者糖耐量日节律的改变^[50]。随后的研究表明时钟基因突变小鼠会患代谢综合征^[51], 非正常时间段(睡眠阶段)摄食会导致小鼠肥胖^[52], 昼夜节律失调导致人糖耐量下降^[53]等, 这些结论促生了昼夜节律假说的提出, 尤其对小鼠组织(如肝脏^[38,54]、胰腺^[55-57]、肌肉^[58,59]等)特异性基因敲除模型的研究进一步支持该假说。最近几年实验还观察到夜间光线暴露对葡萄糖代谢的影响。比如夜间昏暗的光线可以扰乱小鼠日常进食和行为活动节律, 导致其肥胖和糖耐量降低, 但在大鼠中尚未发现^[60-62]; 2017年一项对大鼠的研究报告发现环境光的波长会对葡萄糖耐量产生影响: 白光, 绿光可以降低糖耐量而非蓝光, 红光^[63]; 人类的观察结果与啮齿类动物

实验一致, 如明亮的环境光可直接降低健康个体胰岛素敏感性^[64]; 健康受试者在夜间保持清醒时, 明亮的光线会增加其血浆葡萄糖水平^[65]; 另外, 睡眠障碍, 社交时差及轮班工作等常见的可引起人类节律紊乱的原因也被证实会增加代谢性疾病的风险。如节律性睡眠障碍患者的睡眠不足可导致其糖耐量降低和高血糖^[66]; 轮班工人罹患2型糖尿病的风险增加, 增加程度与上夜班的次数相关^[67]; 昼夜节律失调降低了非轮班工人和慢性轮班工人的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[68-70]。综上可见, 无论何种原因导致的时钟节律紊乱均在组织水平上促进了胰岛素抵抗, 也促进了相关代谢性疾病的发生发展。对于胰岛素抵抗的治疗, 一方面人们试图通过改善光照, 调节睡眠时间等恢复机体正常的节律, 另一方面也期待可以找到提高生物钟基因表达量的分子来降低血糖水平并减轻饮食诱导的肥胖^[71]。就目前而言, REV-ERB α 激动剂SR9011及REV-ERB β 激动剂SR9009是具有希望的药物, 此外ROR激动剂和CRY稳定剂也被证明对治疗代谢性疾病有一定作用^[72-74], 它们在人体I期药物研究值得期待。

4 生物节律与肝脏胆汁酸代谢

肝脏是胆固醇转化为胆汁酸(bile acids, BAs)的主要场所, 肝细胞合成的胆汁酸主要促进肠道营养吸收, 此外它还是一种重要的信号分子^[75,76], 具有旁分泌和内分泌功能^[77]。譬如它是法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)以及G蛋白偶联受体TGR5(G-protein-coupled receptor TGR5)的生理性配体, 能激活一些信号通路(如丝裂原活化蛋白激酶通路^[75,76])。通过调节这些不同的信号网络, 胆汁酸不但能调节自身水平, 也能调控甘油三酯, 胆固醇和葡萄糖水平^[75,76]。

研究发现, 胆汁酸的合成, 调节胆汁酸的关键酶以及核受体均随昼夜节律而发生明显改变^[78-80]。其中, 胆汁酸合成主要受转录反馈环的调控, 该环路主要组分包括核受体FXR, SHP(small heterodimer partner)^[81]以及肠成纤维细胞生长因子15(intestinal fibroblast growth factor 15, FGF15, 在人类中是FGF19)^[82,83], 生物钟均参与调控上述组分^[84], 并共同驱使胆汁酸经典合成通路中的限速酶——胆固醇7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, Cyp7a1)的节律性转录。但FXR的节律对调节肝脏胆汁酸稳态贡献度大小仍然存在争议, 譬如在FXR缺失的小鼠和肠道特异性FXR^{-/-}小鼠中, 无法检测到FGF15和有机溶质转运体 α (organic solute transporter alpha, OST α)^[84,85], 但是Cyp7a1表达的昼夜节律在这两种模型中并没有改变。推测除FXR外, 可能存在其他途径参与胆汁酸稳态的调节。此外, Cyp7a1的表达还受到生物钟基因的调控。如肝

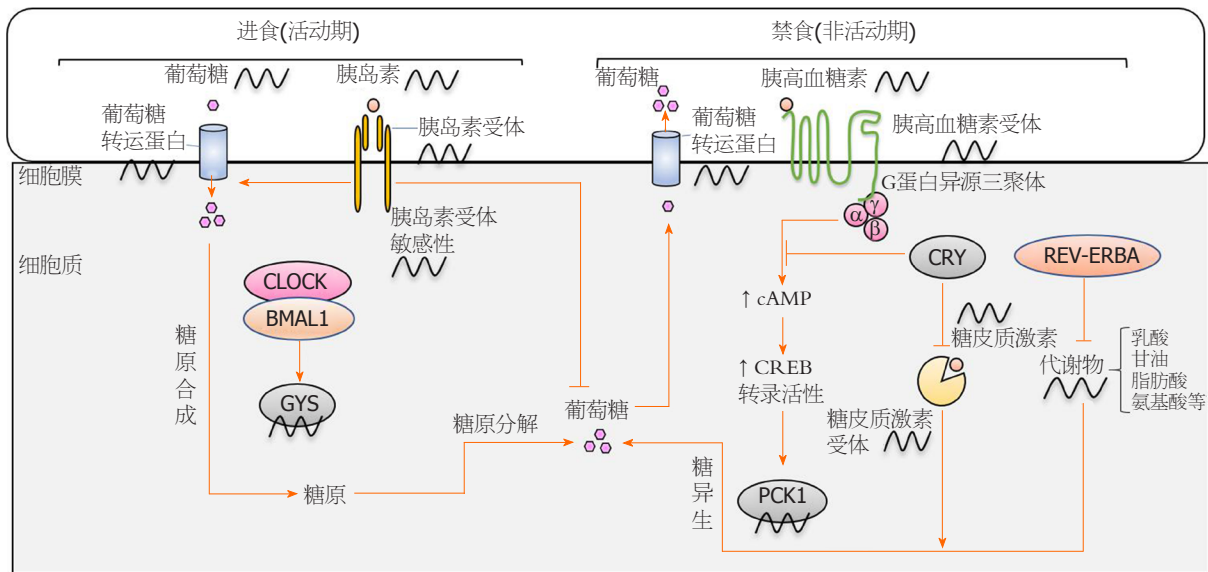


图 2 细胞内葡萄糖的昼夜节律代谢. GLUT是昼夜节律性表达的,在活动阶段可以有效的吸收葡萄糖,在休息阶段可释放葡萄糖.胰岛素信号可进一步刺激葡萄糖摄取.胰岛素受体的表达和敏感性受生物钟的调节.肝细胞和肌肉中的葡萄糖可有效地储存为糖原,该反应限速酶糖原合成酶2(glycogen synthase, GYS2)也处于节律控制之下. PCK1具有节律性,它受胰高血糖素调控,而胰高血糖素信号受到CRY蛋白的负调控.糖皮质激素可刺激糖异生,CRY蛋白可以抑制糖皮质激素受体影响上述过程.葡萄糖也可以由其他代谢物合成,这些代谢物在糖异生过程中受REV-ERBA的节律性调节. GLUT: 葡萄糖转运蛋白; GYS2: 糖原合成酶2; PCK1: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1; CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; cAMP: 环磷酸腺苷; CLOCK: 时钟基因; BMAL1: 芳烃受体核转位蛋白1; CRY: 隐花色素基因; REV-ERBA: 核受体亚家族1D.

脏CLOCK调控的,富含脯氨酸和酸性氨基酸(proline and acidic amino acid rich, PAR)的碱性亮氨酸拉链转录因子DBP控制着Cyp7a1的转录,在时间上限制其表达^[80]. REV-ERB α 也是调节胆固醇和胆汁酸代谢的关键因子,在REV-ERB α 缺乏的小鼠中, Cyp7a1的节律表达受到抑制^[86,87],其机制可能是通过调节E4bp4和Shp基因的转录,来调控Cyp7a1的表达^[86].最近的研究发现胆汁酸还是潜在的时间生物学信号,可以反过来影响生物钟分子.如2016年Govindarajan等^[88]人发现非结合胆汁酸显著改变了回结肠以及肝脏生物钟基因的表达水平,其中肝脏的昼夜节律调节器(如DBP)和相关基因(如Per2, Per3和Cry2)的表达发生了显著改变.随后人们又发现进食可诱导胆汁酸池组分的变化进而影响生物钟分子^[89].总之,这些机制共同作用使得机体在胆汁酸水平上产生了昼夜节律^[90].

昼夜节律调节胆汁酸稳态对于实现机体生理平衡至关重要,一旦失调(如限制进食、睡眠剥夺)就很可能导致胆汁淤积和代谢性疾病的发生^[91].有研究发现,限时喂养(time-restricted feeding, TRF)可以扰乱肝脏Cyp7a1 mRNA的节律表达,诱导血浆胆汁酸水平和组成的改变,影响脂质代谢,并导致代谢紊乱的发生^[89,92].而睡眠中断会诱导脂质蓄积和动员的失调,破坏胆汁酸稳态,增加诸如肥胖、胰岛素抵抗等代谢障碍的风险^[93].尽管越来越多的证据证实胆汁酸水平具有昼夜节律,但究其运输节律及诱导代谢性疾病的分子机理上

(尤其是时间病理学)仍然需要更多研究.

5 生物节律与肝脏脂质代谢

肝脏主要通过调节脂肪酸从头合成及氧化、脂蛋白合成、脂质吸收转化来参与脂质代谢.由Turek等^[51]人开创性研究显示:生物钟基因突变的小鼠,血液中胆固醇和甘油三酯含量升高.此后,人们对小鼠模型进行了大量有关生物钟的实验.

针对小鼠CLOCK基因的研究发现其可以影响肝脏脂质的代谢. CLOCK突变(Clock^{mt/mt})小鼠高表达微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal-triglycerid transfer protein, MTP),其机制主要是由于CLOCK蛋白能够上调小异源二聚体伴侣SHP以负向调控MTP的表达,其中SHP通过与MTP启动子上的HNF4 α /肝核受体同源物1(liver nuclear receptor homolog 1, LRH-1)结合以抑制MTP的表达^[94].此外,在Clock^{mt/mt}小鼠中参与脂质吸收的基因其表达并未显示昼夜节律,对限制喂养也没有反应^[94,95],而表现出与甘油三酯合成和脂解相关基因节律性表达的改变^[96-98].

针对小鼠体内BMAL1的研究发现其也可调节脂肪的合成、分解、储存及利用.缺乏BMAL1的小鼠表现如下:(1)血浆甘油三酯的日节律紊乱^[99];(2)几种关键的成脂因子表达降低^[100],如PPAR γ 、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白2(adipocyte fatty acid-binding protein 2, aP2)、CCAAT/增强子结合蛋白 α [CCAAT/enhancer-binding

protein α , (C/EBP) α]、SREBP-1a和FAS; (3)脂肪组织未表现出脂解基因相关的节律振荡, 如Hsl和Atgl, 表明BMAL1参与脂解过程^[97]; (4)脂肪储存和利用方面的损害, 如循环中游离脂肪酸水平增加, 诱导肝脏和骨骼肌中异位脂肪的形成。此外, 缺乏BMAL1的小鼠呼吸商很高, 意味着BMAL1在利用脂肪参与能量代谢上面发挥了作用^[101]。

针对小鼠体内BMAL1主要抑制因子REV-ERB α 的研究发现, 缺乏REV-ERB α 的小鼠表现出脂质代谢和胆汁酸代谢受损^[102,103]。其中, REV-ERB α 的调节功能受核受体辅助抑制因子1 (nuclear receptor co-repressor 1, NCoR1)的控制, 它通过激活HDAC3的一个亚基来抑制目标基因(如BMAL1等)的转录^[104]。REV-ERB α 和NCoR1募集与HDAC3募集同步, 其中HDAC3的募集在明暗时期分别具有高低效率^[100]。在暗期, 低浓度的REV-ERB α 降低了HDAC3与肝脏代谢基因的关联, 有利于脂质的生物合成和储存。在光期, 高水平的REV-ERB α 增加了HDAC3与肝脏代谢基因的关联, 从而减少了脂质的生物合成。一旦小鼠肝脏中REV-ERB α 或HDAC3的缺失, 则会导致高甘油三酯血症和肝脏脂肪变性^[105]。

Per和Cry基因也参与调节脂质代谢, 如缺乏Per1和/或Per2的小鼠血浆甘油三酯水平降低^[32,106]。对Per2敲除小鼠的研究表明, Per2可以阻断PPAR γ 招募启动子而对其发挥抑制作用^[106]。Cry基因缺乏会增加饮食诱导肥胖的易感性, 如高脂饮食的Cry1/2^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比更快且更容易出现肥胖, 且其白色脂肪组织中脂质摄取和脂肪生成相关基因的表达上调, 如Fas, Acc1, Acs14, Dgat1, Dgat 2等^[107]。

以上这些实验均发现了脂肪酸、甘油三酯及胆固醇的水平可由生物钟组分的突变而发生改变, 也证实了生物钟基因是脂质代谢的关键调节剂^[106,108,109]。不难发现, 一旦机体昼夜节律紊乱, 必然导致脂质代谢失调从而加速肥胖甚至代谢性疾病的发生发展^[9,110-112], 这一观点已在动物身上得到验证。如CLOCK突变和BMAL1敲除的小鼠都表现出葡萄糖耐量下降, 胰岛素分泌减少, 高脂饮食的敏感度增加, 食欲亢进并且超重^[55,113]。Per突变的果蝇可检测到脂质代谢中间体的变化(如二酰甘油和酰基肉碱)以及饥饿敏感性的增加^[111]。此外对于人类而言, 还有其他证据暗示上述观点。如长期夜间光照导致节律紊乱的患者可伴有脂质代谢紊乱^[114]。吃夜宵的频率与肥胖和体重指数(body mass indexes, BMI)的升高呈正相关^[115]。还有因社交时差导致节律紊乱者, 其平均BMI更高, 脂肪含量也更高^[116]。反过来, 肥胖患者的BMAL1, Cry1, Cry2和Per2基因在明(昼)相表达显著增加, 暗(夜)相表达显著下调, 提示生物钟基因及其下游

通路的表达也受到脂质代谢紊乱的反馈影响^[117]。目前对于改善生物节律, 减轻脂肪蓄积降低, 患病风险的策略有如下几点: 首先是限制进食时间, 如对生物钟基因突变小鼠限时喂养(在活动阶段10 h可以进食)可以恢复其新陈代谢节律, 保护其免于肥胖^[118]。其次是营养调节, 改变膳食比例。如投喂蛋白含量较高, 碳水化合物含量较低的食物可以促进小鼠肝肾多个时钟基因的表达节律, 增加了BMAL1和Cry1的平均表达量^[119]。减少饱和脂肪酸(SFA)的摄入或者增加多不饱和脂肪酸(PUFA)的摄入, 比如Omega-3 PUFA, 它甚至被建议作为NAFLD的潜在治疗剂^[120]。还有最近的DHA^[121,122], 它可以克服由高脂饮食引起的小鼠脂质代谢昼夜节律紊乱^[123]。此外, 人为补充一些激素可能具有效果, 如褪黑素可以改善高脂喂养小鼠肠道菌群的昼夜节律^[124], 具有一定抗肥胖功效。不过遗憾的是, 上述种种有前景的措施, 其潜在机制尚未明确, 应用人体效果如何仍需进一步研究。

6 生物节律与肝脏蛋白质代谢

饮食摄入的蛋白质通常在小肠中被降解为氨基酸, 并被吸收运输到肝脏^[125]。氨基酸可用于糖异生, 合成蛋白质, 生成活性分子(如甲硫氨酸腺苷酸化所产生的SAM)以及降解释放出氨参与尿素循环, 所以细胞中的氨基酸很少在保持游离状态。在进食状态下, 胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)下游激酶AKT激活mTOR-S6激酶途径以促进蛋白质翻译, AKT或S6K1还可以使BMAL1磷酸化, 并将其招募到翻译复合物中, 促进复合物的活性^[126,127]。由于核糖体生物合成^[128]和mRNA特定亚组的优先翻译^[129]是受昼夜节律调控的, 所以蛋白质合成也具有普遍节律, 尤其在合成体内许多重要分泌蛋白上(如白蛋白, 视黄醇结合蛋白, 甲状腺素运载蛋白等), 它们对肝脏功能而言特别重要。

在夜间禁食期间, 肌肉和肝细胞中的转录因子KLF15可以介导下游酶的节律表达, 这些酶参与了肌肉中氨基酸的动员, 并在肝脏中用于糖异生和尿素循环中氨的再利用^[130]。因此, 血浆中总氨基酸, 支链氨基酸和尿素的水平在人体中表现出昼夜节律, 并在夜间达到峰值^[130]。当给予KLF15^{-/-}小鼠富含蛋白质饮食时, 它们出现了急性代谢紊乱(如低血糖, 高氨血症和尿素生成受损), 从而证明了对氨基酸代谢的重要性^[130]。此外, 最近研究发现支链氨基酸可通过PI3K-AKT途径负调控KLF15表达^[131], 提示了氨基酸在调节代谢方面的潜在机制。

7 结论

过去二十年, 人们对昼夜节律, 能量代谢和激素稳态之间关系的认识逐步增加, 进而揭示了核心生物钟在协调

周围器官生物钟的作用, 并且还发现了既与昼夜节律相关又与代谢调节相关的若干基因. 可以肯定, 昼夜节律是人类生理平衡的重要组分, 而任何串扰都可能打破这种微妙的平衡, 甚至导致严重的病理改变. 即使目前已证实昼夜节律失调与某些疾病发生率攀升有关, 却也很难评估昼夜节律紊乱在这些疾病发展中所占的比重. 因此, 我们需要更多的研究去深入了解生物节律参与代谢、致病过程的分子途径, 这不仅为治疗提供靶点, 还为预防代谢性疾病创造了机遇, 也有益于改善公众健康, 合理指导疾病的预防和健康保健.

8 参考文献

- Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 581-591 [PMID: 21320597 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.02.003]
- Rana S, Mahmood S. Circadian rhythm and its role in malignancy. *J Circadian Rhythms* 2010; 8: 3 [PMID: 20353609 DOI: 10.1186/1740-3391-8-3]
- Caufriez A, Leproult R, Copinschi G. Circadian profiles of progesterone, gonadotropins, cortisol and corticotropin in cycling and postmenopausal women. *Chronobiol Int* 2018; 35: 72-79 [PMID: 29111782 DOI: 10.1080/07420528.2017.1381971]
- Daut RA, Hartsock MJ, Tomczik AC, Watkins LR, Spencer RL, Maier SF, Fonken LK. Circadian misalignment has differential effects on affective behavior following exposure to controllable or uncontrollable stress. *Behav Brain Res* 2019; 359: 440-445 [PMID: 30312639 DOI: 10.1016/j.bbr.2018.10.013]
- Reinke H, Asher G. Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. *Gastroenterology* 2016; 150: 574-580 [PMID: 26657326 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.043]
- Wayland J, Shah F, Samuels K, Seward T, Schroder E, Delisle BP. Disrupting the Circadian Clock Mechanism in Cardiomyocytes Exacerbates the LQT3-related Phenotype in Scn5a(Delta KPQ/+) Mice. *Biophys J* 2020; 118: 103a-a
- Allen NC, Philip NH, Hui L, Zhou X, Franklin RA, Kong Y, Medzhitov R. Desynchronization of the molecular clock contributes to the heterogeneity of the inflammatory response. *Sci Signal* 2019; 12 [PMID: 30837303 DOI: 10.1126/scisignal.aau1851]
- Kuehn BM. Resetting the Circadian Clock Might Boost Metabolic Health. *JAMA* 2017; 317: 1303-1305 [PMID: 28296999 DOI: 10.1001/jama.2017.0653]
- Hernández-García J, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Alterations of circadian rhythms and their impact on obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60: 1038-1047 [PMID: 30633544 DOI: 10.1080/10408398.2018.1556579]
- Czeisler CA. SLEEP. Measuring the passage of brain time. *Science* 2016; 353: 648-649 [PMID: 27516585 DOI: 10.1126/science.aah5402]
- Potter GD, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev* 2016; 37: 584-608 [PMID: 27763782 DOI: 10.1210/er.2016-1083]
- PITTENDRIGH CS. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1960; 25: 159-184 [PMID: 13736116 DOI: 10.1101/sqb.1960.025.01.015]
- Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 551-577 [PMID: 20148688 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919]
- Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. The Mammalian Circadian Timing System and the Suprachiasmatic Nucleus as Its Pacemaker. *Biology (Basel)* 2019; 8 [PMID: 30862123 DOI: 10.3390/biology8010013]
- Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med* 2015; 277: 513-527 [PMID: 25599827 DOI: 10.1111/joim.12347]
- Schibler U. Oxidation of CLOCK boosts circadian rhythms. *Nat Cell Biol* 2019; 21: 1464-1465 [PMID: 31768047 DOI: 10.1038/s41556-019-0430-2]
- Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941 [PMID: 12198538 DOI: 10.1038/nature00965]
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 764-775 [PMID: 18802415 DOI: 10.1038/nrg2430]
- Guillaumond F, Dardente H, Giguère V, Cermakian N. Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 391-403 [PMID: 16267379 DOI: 10.1177/0748730405277232]
- Sato F, Kohsaka A, Bhawal UK, Muragaki Y. Potential Roles of Dec and Bmal1 Genes in Interconnecting Circadian Clock and Energy Metabolism. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29518061 DOI: 10.3390/ijms19030781]
- Gooley JJ. Circadian regulation of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* 2016; 75: 440-450 [PMID: 27225642 DOI: 10.1017/S0029665116000288]
- Koike N, Yoo SH, Huang HC, Kumar V, Lee C, Kim TK, Takahashi JS. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science* 2012; 338: 349-354 [PMID: 22936566 DOI: 10.1126/science.1226339]
- Rey G, Cesbron F, Rougemont J, Reinke H, Brunner M, Naef F. Genome-wide and phase-specific DNA-binding rhythms of BMAL1 control circadian output functions in mouse liver. *PLoS Biol* 2011; 9: e1000595 [PMID: 21364973 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000595]
- Cho H, Zhao X, Hatori M, Yu RT, Barish GD, Lam MT, Chong LW, DiTacchio L, Atkins AR, Glass CK, Liddle C, Auwerx J, Downes M, Panda S, Evans RM. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature* 2012; 485: 123-127 [PMID: 22460952 DOI: 10.1038/nature11048]
- Fang B, Everett LJ, Jager J, Briggs E, Armour SM, Feng D, Roy A, Gerhart-Hines Z, Sun Z, Lazar MA. Circadian enhancers coordinate multiple phases of rhythmic gene transcription in vivo. *Cell* 2014; 159: 1140-1152 [PMID: 25416951 DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.022]
- Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schultz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-320 [DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00722-5]
- Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002; 417: 78-83 [PMID: 11967526 DOI: 10.1038/nature744]
- Robles MS, Cox J, Mann M. In-vivo quantitative proteomics reveals a key contribution of post-transcriptional mechanisms to the circadian regulation of liver metabolism. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004047 [PMID: 24391516 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004047]
- Mauvoisin D, Wang J, Jouffe C, Martin E, Atger F, Waridel P,

- Quadroni M, Gachon F, Naef F. Circadian clock-dependent and -independent rhythmic proteomes implement distinct diurnal functions in mouse liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 167-172 [PMID: 24344304 DOI: 10.1073/pnas.1314066111]
- 30 Wang J, Mauvoisin D, Martin E, Atger F, Galindo AN, Dayon L, Sizzano F, Palini A, Kussmann M, Waridel P, Quadroni M, Dulić V, Naef F, Gachon F. Nuclear Proteomics Uncovers Diurnal Regulatory Landscapes in Mouse Liver. *Cell Metab* 2017; 25: 102-117 [PMID: 27818260 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.003]
- 31 Aviram R, Manella G, Kopelman N, Neufeld-Cohen A, Zwighaft Z, Elimelech M, Adamovich Y, Golik M, Wang C, Han X, Asher G. Lipidomics Analyses Reveal Temporal and Spatial Lipid Organization and Uncover Daily Oscillations in Intracellular Organelles. *Mol Cell* 2016; 62: 636-648 [PMID: 27161994 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.04.002]
- 32 Adamovich Y, Roussio-Noori L, Zwighaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, Kraut-Cohen J, Wang M, Han X, Asher G. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab* 2014; 19: 319-330 [PMID: 24506873 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.016]
- 33 Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab* 2011; 13: 125-137 [PMID: 21284980 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.01.006]
- 34 Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013; 93: 107-135 [PMID: 23303907 DOI: 10.1152/physrev.00016.2012]
- 35 Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature* 2012; 491: 348-356 [PMID: 23151577 DOI: 10.1038/nature11704]
- 36 Feng D, Lazar MA. Clocks, metabolism, and the epigenome. *Mol Cell* 2012; 47: 158-167 [PMID: 22841001 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.06.026]
- 37 Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 2015; 161: 84-92 [PMID: 25815987 DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.015]
- 38 Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15172-15177 [PMID: 18779586 DOI: 10.1073/pnas.0806717105]
- 39 Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab* 2014; 3: 372-383 [PMID: 24944897 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.03.002]
- 40 Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schultz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-320 [PMID: 12015981 DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00722-5]
- 41 Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science* 2016; 354: 1008-1015 [PMID: 27885007 DOI: 10.1126/science.aah4967]
- 42 Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, Barish GD, Uhlenhaut NH, Jonker JW, Downes M, Evans RM. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature* 2011; 480: 552-556 [PMID: 22170608 DOI: 10.1038/nature10700]
- 43 So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 17582-17587 [PMID: 19805059 DOI: 10.1073/pnas.0909733106]
- 44 Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthi SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 21453-21458 [PMID: 19940241 DOI: 10.1073/pnas.0909591106]
- 45 Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nusinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M, Kay SA. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 2010; 16: 1152-1156 [PMID: 20852621 DOI: 10.1038/nm.2214]
- 46 Yin L, Wu N, Curtin JC, Qatanani M, Szwergold NR, Reid RA, Waitt GM, Parks DJ, Pearce KH, Wisely GB, Lazar MA. Rev-erb α , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science* 2007; 318: 1786-1789 [PMID: 18006707 DOI: 10.1126/science.1150179]
- 47 Yin L, Wu N, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erb α : a heme receptor that coordinates circadian rhythm and metabolism. *Nucl Recept Signal* 2010; 8: e001 [PMID: 20414452 DOI: 10.1621/nrs.08001]
- 48 Preitner N, Brown S, Ripperger J, Le-Minh N, Damiola F, Schibler U. Orphan nuclear receptors, molecular clockwork, and the entrainment of peripheral oscillators. *Novartis Found Symp* 2003; 253: 89-99; discussion 99-109 [PMID: 14712916]
- 49 Zhang Y, Fang B, Emmett MJ, Damle M, Sun Z, Feng D, Armour SM, Remsberg JR, Jager J, Soccio RE, Steger DJ, Lazar MA. GENE REGULATION. Discrete functions of nuclear receptor Rev-erb α couple metabolism to the clock. *Science* 2015; 348: 1488-1492 [PMID: 26044300 DOI: 10.1126/science.aab3021]
- 50 Jarrett RJ, Keen H. Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969; 2: 341-344 [PMID: 5768458 DOI: 10.1136/bmj.2.5653.341]
- 51 Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043-1045 [PMID: 15845877 DOI: 10.1126/science.1108750]
- 52 Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 2100-2102 [PMID: 19730426 DOI: 10.1038/oby.2009.264]
- 53 Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4453-4458 [PMID: 19255424 DOI: 10.1073/pnas.0808180106]
- 54 Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK, Unluturk U, Li X, Kong X, Hyde AL, Gangl MR, Mair WB, Lee CH. Hepatic Bmal1 Regulates Rhythmic Mitochondrial Dynamics and Promotes Metabolic Fitness. *Cell Metab* 2015; 22: 709-720 [PMID: 26365180 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.006]
- 55 Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010; 466: 627-631 [PMID: 20562852 DOI: 10.1038/nature09253]
- 56 Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM, Schipma MJ, Hutchison AL, Taguchi A, Peek CB, Hong H, Huang W, Omura C, Allred AL, Bradfield CA, Dinner AR, Barish GD, Bass J. Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science* 2015; 350: aac4250 [PMID: 26542580 DOI: 10.1126/science.aac4250]
- 57 Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia* 2011; 54: 120-124 [PMID: 20890745 DOI: 10.1007/s00125-010-1920-8]
- 58 Harfmann BD, Schroder EA, Kachman MT, Hodge BA, Zhang X, Esser KA. Muscle-specific loss of Bmal1 leads to

- disrupted tissue glucose metabolism and systemic glucose homeostasis. *Skelet Muscle* 2016; 6: 12 [PMID: 27486508 DOI: 10.1186/s13395-016-0082-x]
- 59 Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Bienes RS, Tagliazucchi GM, Patel VR, Forcato M, Paz MI, Gudiksen A, Solagna F, Albiero M, Moretti I, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P, Rizzuto R, Biciato S, Pilegaard H, Blaauw B, Schiaffino S. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Mol Metab* 2014; 3: 29-41 [PMID: 24567902 DOI: 10.1016/j.molmet.2013.10.005]
 - 60 Stenvers DJ, van Dorp R, Foppen E, Mendoza J, Opperhuizen AL, Fliers E, Bisschop PH, Meijer JH, Kalsbeek A, Deboer T. Dim light at night disturbs the daily sleep-wake cycle in the rat. *Sci Rep* 2016; 6: 35662 [PMID: 27762290 DOI: 10.1038/srep35662]
 - 61 Fonken LK, Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev* 2014; 35: 648-670 [PMID: 24673196 DOI: 10.1210/er.2013-1051]
 - 62 Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, Nelson RJ. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18664-18669 [PMID: 20937863 DOI: 10.1073/pnas.1008734107]
 - 63 Opperhuizen AL, Stenvers DJ, Jansen RD, Foppen E, Fliers E, Kalsbeek A. Light at night acutely impairs glucose tolerance in a time-, intensity- and wavelength-dependent manner in rats. *Diabetologia* 2017; 60: 1333-1343 [PMID: 28374068 DOI: 10.1007/s00125-017-4262-y]
 - 64 Cheung IN, Zee PC, Shalman D, Malkani RG, Kang J, Reid KJ. Morning and Evening Blue-Enriched Light Exposure Alters Metabolic Function in Normal Weight Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0155601 [PMID: 27191727 DOI: 10.1371/journal.pone.0155601]
 - 65 Albreiki MS, Middleton B, Hampton SM. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocr Connect* 2017; 6: 100-110 [PMID: 28270559 DOI: 10.1530/EC-16-0097]
 - 66 Toyoura M, Miike T, Tajima S, Matsuzawa S, Konishi Y. Inadequate sleep as a contributor to impaired glucose tolerance: A cross-sectional study in children, adolescents, and young adults with circadian rhythm sleep-wake disorder. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 557-564 [PMID: 32134542 DOI: 10.1111/pedi.13003]
 - 67 Vetter C, Dashi HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, Saxena R, Scheer FAJL. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care* 2018; 41: 762-769 [PMID: 29440150 DOI: 10.2337/dc17-1933]
 - 68 Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 2014; 63: 1860-1869 [PMID: 24458353 DOI: 10.2337/db13-1546]
 - 69 Qian J, Dalla Man C, Morris CJ, Cobelli C, Scheer FAJL. Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2481-2485 [PMID: 29862620 DOI: 10.1111/dom.13391]
 - 70 Wefers J, van Moorsel D, Hansen J, Connell NJ, Havekes B, Hoeks J, van Marken Lichtenbelt WD, Duez H, Phielix E, Kalsbeek A, Boekschoten MV, Hooiveld GJ, Hesselink MKC, Kersten S, Staels B, Scheer FAJL, Schrauwen P. Circadian misalignment induces fatty acid metabolism gene profiles and compromises insulin sensitivity in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 7789-7794 [PMID: 29987027 DOI: 10.1073/pnas.1722295115]
 - 71 Chen Z, Yoo SH, Takahashi JS. Development and Therapeutic Potential of Small-Molecule Modulators of Circadian Systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018; 58: 231-252 [PMID: 28968186 DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052645]
 - 72 He B, Nohara K, Park N, Park YS, Guillory B, Zhao Z, Garcia JM, Koike N, Lee CC, Takahashi JS, Yoo SH, Chen Z. The Small Molecule Nobletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2016; 23: 610-621 [PMID: 27076076 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.007]
 - 73 Humphries PS, Bersot R, Kincaid J, Mabery E, McCluskie K, Park T, Renner T, Riegler E, Steinfeld T, Turtle ED, Wei ZL, Willis E. Carbazole-containing sulfonamides and sulfamides: Discovery of cryptochrome modulators as antidiabetic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2016; 26: 757-760 [PMID: 26778255 DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.12.102]
 - 74 Humphries PS, Bersot R, Kincaid J, Mabery E, McCluskie K, Park T, Renner T, Riegler E, Steinfeld T, Turtle ED, Wei ZL, Willis E. Carbazole-containing amides and ureas: Discovery of cryptochrome modulators as antihyperglycemic agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2018; 28: 293-297 [PMID: 29292223 DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.12.051]
 - 75 Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 678-693 [PMID: 18670431 DOI: 10.1038/nrd2619]
 - 76 Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 1679-1694.e3 [PMID: 28214524 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.055]
 - 77 Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 227-241 [PMID: 30635659 DOI: 10.1038/s41580-018-0096-9]
 - 78 Duane WC, Gilbertstadt ML, Wiegand DM. Diurnal rhythms of bile acid production in the rat. *Am J Physiol* 1979; 236: R175-R179 [PMID: 426094 DOI: 10.1152/ajpregu.1979.236.3.R175]
 - 79 Bookout AL, Jeong Y, Downes M, Yu RT, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell* 2006; 126: 789-799 [PMID: 16923397 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.049]
 - 80 Lavery DJ, Schibler U. Circadian transcription of the cholesterol 7 alpha hydroxylase gene may involve the liver-enriched bZIP protein DBP. *Genes Dev* 1993; 7: 1871-1884 [PMID: 8405996 DOI: 10.1101/gad.7.10.1871]
 - 81 Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006; 126: 801-810 [PMID: 16923398 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.050]
 - 82 Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 181-205 [PMID: 26667070 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331]
 - 83 Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy. *Liver Res* 2017; 1: 3-9 [PMID: 29104811 DOI: 10.1016/j.livres.2017.05.001]
 - 84 Stroeve JH, Brufau G, Stellaard F, Gonzalez FJ, Staels B, Kuipers F. Intestinal FXR-mediated FGF15 production contributes to diurnal control of hepatic bile acid synthesis in mice. *Lab Invest* 2010; 90: 1457-1467 [PMID: 20531290 DOI: 10.1038/labinvest.2010.107]
 - 85 Zhang YK, Guo GL, Klaassen CD. Diurnal variations of mouse plasma and hepatic bile acid concentrations as well as expression of biosynthetic enzymes and transporters. *PLoS One* 2011; 6: e16683 [PMID: 21346810 DOI: 10.1371/journal.

- pone.0016683]
- 86 Duez H, van der Veen JN, Duhem C, Pourcet B, Touvier T, Fontaine C, Derudas B, Baugé E, Havinga R, Bloks VW, Wolters H, van der Sluijs FH, Vennström B, Kuipers F, Staels B. Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α . *Gastroenterology* 2008; 135: 689-698 [PMID: 18565334 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.035]
 - 87 Zhang T, Zhao M, Lu D, Wang S, Yu F, Guo L, Wen S, Wu B. REV-ERB α Regulates CYP7A1 Through Repression of Liver Receptor Homolog-1. *Drug Metab Dispos* 2018; 46: 248-258 [PMID: 29237721 DOI: 10.1124/dmd.117.078105]
 - 88 Govindarajan K, MacSharry J, Casey PG, Shanahan F, Joyce SA, Gahan CG. Unconjugated Bile Acids Influence Expression of Circadian Genes: A Potential Mechanism for Microbe-Host Crosstalk. *PLoS One* 2016; 11: e0167319 [PMID: 27907092 DOI: 10.1371/journal.pone.0167319]
 - 89 Eggink HM, Oosterman JE, de Goede P, de Vries EM, Foppen E, Koehorst M, Groen AK, Boelen A, Romijn JA, la Fleur SE, Soeters MR, Kalsbeek A. Complex interaction between circadian rhythm and diet on bile acid homeostasis in male rats. *Chronobiol Int* 2017; 34: 1339-1353 [PMID: 29028359 DOI: 10.1080/07420528.2017.1363226]
 - 90 Duane WC, Levitt DG, Mueller SM, Behrens JC. Regulation of bile acid synthesis in man. Presence of a diurnal rhythm. *J Clin Invest* 1983; 72: 1930-1936 [PMID: 6417166 DOI: 10.1172/JCI111157]
 - 91 Li T, Franc JM, Boehme S, Ochoa A, Zhang Y, Klaassen CD, Erickson SK, Chiang JY. Glucose and insulin induction of bile acid synthesis: mechanisms and implication in diabetes and obesity. *J Biol Chem* 2012; 287: 1861-1873 [PMID: 22144677 DOI: 10.1074/jbc.M111.305789]
 - 92 Chaix A, Zarrinpar A. The effects of time-restricted feeding on lipid metabolism and adiposity. *Adipocyte* 2015; 4: 319-324 [PMID: 26451290 DOI: 10.1080/21623945.2015.1025184]
 - 93 Husse J, Hintze SC, Eichele G, Lehnert H, Oster H. Circadian clock genes Per1 and Per2 regulate the response of metabolism-associated transcripts to sleep disruption. *PLoS One* 2012; 7: e52983 [PMID: 23285241 DOI: 10.1371/journal.pone.0052983]
 - 94 Pan X, Zhang Y, Wang L, Hussain MM. Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP. *Cell Metab* 2010; 12: 174-186 [PMID: 20674862 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.05.014]
 - 95 Pan X, Hussain MM. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *J Lipid Res* 2009; 50: 1800-1813 [PMID: 19387090 DOI: 10.1194/jlr.M900085-JLR200]
 - 96 Kudo T, Tamagawa T, Kawashima M, Mito N, Shibata S. Attenuating effect of clock mutation on triglyceride contents in the ICR mouse liver under a high-fat diet. *J Biol Rhythms* 2007; 22: 312-323 [PMID: 17660448 DOI: 10.1177/0748730407302625]
 - 97 Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes* 2013; 62: 2195-2203 [PMID: 23434933 DOI: 10.2337/db12-1449]
 - 98 Tsai JY, Kienesberger PC, Puliniikunnil T, Sailors MH, Durgan DJ, Villegas-Montoya C, Jahoor A, Gonzalez R, Garvey ME, Boland B, Blasier Z, McElfresh TA, Nannegari V, Chow CW, Heird WC, Chandler MP, Dyck JR, Bray MS, Young ME. Direct regulation of myocardial triglyceride metabolism by the cardiomyocyte circadian clock. *J Biol Chem* 2010; 285: 2918-2929 [PMID: 19940111 DOI: 10.1074/jbc.M109.077800]
 - 99 Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, Fitzgerald GA. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004; 2: e377 [PMID: 15523558 DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377]
 - 100 Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418 Pt 1: 74-88 [PMID: 25662277 DOI: 10.1016/j.mce.2015.01.024]
 - 101 Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, Ichihashi Y, Nakadaira Y, Kobayashi M, Tezuka M, Kosuge Y, Ishige K, Ito Y, Komiyama K, Okamatsu-Ogura Y, Kimura K, Saito M. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One* 2011; 6: e25231 [PMID: 21966465 DOI: 10.1371/journal.pone.0025231]
 - 102 Fontaine C, Dubois G, Duguay Y, Helledie T, Vu-Dac N, Gervois P, Soncin F, Mandrup S, Fruchart JC, Fruchart-Najib J, Staels B. The orphan nuclear receptor Rev-Erb α is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003; 278: 37672-37680 [PMID: 12821652 DOI: 10.1074/jbc.M304664200]
 - 103 Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, Moschetta A, Schibler U. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol* 2009; 7: e1000181 [PMID: 19721697 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000181]
 - 104 Alenghat T, Meyers K, Mullican SE, Leitner K, Adeniji-Adele A, Avila J, Bucan M, Ahima RS, Kaestner KH, Lazar MA. Nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 govern circadian metabolic physiology. *Nature* 2008; 456: 997-1000 [PMID: 19037247 DOI: 10.1038/nature07541]
 - 105 Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, Liu XS, Lazar MA. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science* 2011; 331: 1315-1319 [PMID: 21393543 DOI: 10.1126/science.1198125]
 - 106 Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH, Granneman JG, Piomelli D, Leff T, Sassone-Corsi P. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metab* 2010; 12: 509-520 [PMID: 21035761 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.10.005]
 - 107 Barclay JL, Shostak A, Leliavski A, Tsang AH, Jöhren O, Müller-Fielitz H, Landgraf D, Naujokat N, van der Horst GT, Oster H. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E1053-E1063 [PMID: 23531614 DOI: 10.1152/ajpendo.00512.2012]
 - 108 Paschos GK, Ibrahim S, Song WL, Kunieda T, Grant G, Reyes TM, Bradfield CA, Vaughan CH, Eiden M, Masoodi M, Griffin JL, Wang F, Lawson JA, Fitzgerald GA. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl. *Nat Med* 2012; 18: 1768-1777 [PMID: 23142819 DOI: 10.1038/nm.2979]
 - 109 Bugge A, Feng D, Everett LJ, Briggs ER, Mullican SE, Wang F, Jager J, Lazar MA. Rev-erba and Rev-erb β coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev* 2012; 26: 657-667 [PMID: 22474260 DOI: 10.1101/gad.186858.112]
 - 110 Villanueva JE, Livelio C, Trujillo AS, Chandran S, Woodworth B, Andrade L, Le HD, Manor U, Panda S, Melkani GC. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun* 2019; 10: 2700 [PMID: 31221967 DOI: 10.1038/s41467-019-10563-9]
 - 111 Schäbler S, Amatobi KM, Horn M, Rieger D, Helfrich-Förster C, Mueller MJ, Wegener C, Fekete A. Loss of function in the Drosophila clock gene period results in altered intermediary lipid metabolism and increased susceptibility to starvation. *Cell Mol Life Sci* 2020 [PMID: 31960114 DOI: 10.1007/s00018-

- 019-03441-6]
- 112 Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, Wolfe L, Siddique J, Santostasi G, Zee PC. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 203-209 [PMID: 27795550 DOI: 10.1038/ijo.2016.194]
 - 113 Meyer-Kovac J, Kolbe I, Ehrhardt L, Leliavski A, Husse J, Salinas G, Lingner T, Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Hepatic gene therapy rescues high-fat diet responses in circadian *Clock* mutant mice. *Mol Metab* 2017; 6: 512-523 [PMID: 28580282 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.03.008]
 - 114 Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci* 2017; 173: 94-106 [PMID: 28214594 DOI: 10.1016/j.lfs.2017.02.008]
 - 115 Nedeltcheva AV, Scheer FA. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 293-298 [PMID: 24937041 DOI: 10.1097/MED.0000000000000082]
 - 116 Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, Caspi A. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 842-848 [PMID: 25601363 DOI: 10.1038/ijo.2014.201]
 - 117 Tahira K, Ueno T, Fukuda N, Aoyama T, Tsunemi A, Matsumoto S, Nagura C, Matsumoto T, Soma M, Shimba S, Matsumoto Y. Obesity alters the expression profile of clock genes in peripheral blood mononuclear cells. *Arch Med Sci* 2011; 7: 933-940 [PMID: 22328874 DOI: 10.5114/aoms.2011.26603]
 - 118 Yasumoto Y, Hashimoto C, Nakao R, Yamazaki H, Hiroshima H, Nemoto T, Yamamoto S, Sakurai M, Oike H, Wada N, Yoshida-Noro C, Oishi K. Short-term feeding at the wrong time is sufficient to desynchronize peripheral clocks and induce obesity with hyperphagia, physical inactivity and metabolic disorders in mice. *Metabolism* 2016; 65: 714-727 [PMID: 27085778 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.02.003]
 - 119 Lewis P, Oster H, Korf HW, Foster RG, Erren TC. Food as a circadian time cue - evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 213-223 [PMID: 32055029 DOI: 10.1038/s41574-020-0318-z]
 - 120 Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, Garg ML, Caterson ID, George J, Johnson NA. Effect of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 30813440 DOI: 10.3390/nu11020475]
 - 121 Gui L, Chen S, Wang H, Ruan M, Liu Y, Li N, Zhang H, Liu Z. ω -3 PUFAs Alleviate High-Fat Diet-Induced Circadian Intestinal Microbes Dysbiosis. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63: e1900492 [PMID: 31533200 DOI: 10.1002/mnfr.201900492]
 - 122 Liu Y, Li Q, Wang H, Zhao X, Li N, Zhang H, Chen G, Liu Z. Fish oil alleviates circadian bile composition dysregulation in male mice with NAFLD. *J Nutr Biochem* 2019; 69: 53-62 [PMID: 31055233 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.005]
 - 123 Chen R, Zuo Z, Li Q, Wang H, Li N, Zhang H, Yu X, Liu Z. DHA substitution overcomes high-fat diet-induced disturbance in the circadian rhythm of lipid metabolism. *Food Funct* 2020; 11: 3621-3631 [PMID: 32292967 DOI: 10.1039/c9fo02606a]
 - 124 Yin J, Li Y, Han H, Ma J, Liu G, Wu X, Huang X, Fang R, Baba K, Bin P, Zhu G, Ren W, Tan B, Tosini G, He X, Li T, Yin Y. Administration of Exogenous Melatonin Improves the Diurnal Rhythms of the Gut Microbiota in Mice Fed a High-Fat Diet. *mSystems* 2020; 5 [PMID: 32430404 DOI: 10.1128/mSystems.00002-20]
 - 125 Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. *Curr Protein Pept Sci* 2019; 20: 145-154 [PMID: 29756574 DOI: 10.2174/1389203719666180514145437]
 - 126 Dang F, Sun X, Ma X, Wu R, Zhang D, Chen Y, Xu Q, Wu Y, Liu Y. Insulin post-transcriptionally modulates Bmal1 protein to affect the hepatic circadian clock. *Nat Commun* 2016; 7: 12696 [PMID: 27576939 DOI: 10.1038/ncomms12696]
 - 127 Lipton JO, Yuan ED, Boyle LM, Ebrahimi-Fakhari D, Kwiatkowski E, Nathan A, Güttler T, Davis F, Asara JM, Sahin M. The Circadian Protein BMAL1 Regulates Translation in Response to S6K1-Mediated Phosphorylation. *Cell* 2015; 161: 1138-1151 [PMID: 25981667 DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.002]
 - 128 Jouffe C, Cretenet G, Symul L, Martin E, Atger F, Naef F, Gachon F. The circadian clock coordinates ribosome biogenesis. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001455 [PMID: 23300384 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001455]
 - 129 Atger F, Gobet C, Marquis J, Martin E, Wang J, Weger B, Lefebvre G, Descombes P, Naef F, Gachon F. Circadian and feeding rhythms differentially affect rhythmic mRNA transcription and translation in mouse liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E6579-E6588 [PMID: 26554015 DOI: 10.1073/pnas.1515308112]
 - 130 Jeyaraj D, Scheer FA, Ripperger JA, Halder SM, Lu Y, Prosdocimo DA, Eapen SJ, Eapen BL, Cui Y, Mahabeshwar GH, Lee HG, Smith MA, Casadesus G, Mintz EM, Sun H, Wang Y, Ramsey KM, Bass J, Shea SA, Albrecht U, Jain MK. Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis. *Cell Metab* 2012; 15: 311-323 [PMID: 22405069 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.01.020]
 - 131 Liu Y, Dong W, Shao J, Wang Y, Zhou M, Sun H. Branched-Chain Amino Acid Negatively Regulates KLF15 Expression via PI3K-AKT Pathway. *Front Physiol* 2017; 8: 853 [PMID: 29118722 DOI: 10.3389/fphys.2017.00853]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 刘继红



胃底腺息肉的临床特征及其与结直肠肿瘤相关性的研究进展

杨雪梅, 徐红

杨雪梅, 徐红, 吉林大学第一医院内镜中心 吉林省长春市 130021

杨雪梅, 在读研究生, 消化系统疾病内镜微创诊治的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由杨雪梅完成; 徐红审校.

通讯作者: 徐红, 博士, 教授, 主任医师, 130021, 吉林省长春市朝阳区新民大街71号, 吉林大学第一医院内镜中心. chxuhong@163.com

收稿日期: 2020-06-24

修回日期: 2020-09-11

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-10-28

Clinical features of fundic gland polyps and their correlation with colorectal tumors

Xue-Mei Yang, Hong Xu

Xue-Mei Yang, Hong Xu, Endoscopy Center, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Corresponding author: Hong Xu, PhD, Professor, Chief Physician, Endoscopy Center, The First Hospital of Jilin University, No. 71 Xinmin Street, Chaoyang District, Changchun 130021, Jilin Province, China. chxuhong@163.com

Received: 2020-06-24

Revised: 2020-09-11

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-10-28

Abstract

Fundic gland polyps (FGPs) are multiple, sessile polypoid bumps formed by the gastric mucosa of the fundus and body, which are the most common type of gastric polyps and generally tend to be benign. Studies have shown that patients with FGPs have a higher risk of developing

colorectal tumors (adenoma and cancer) than the general population, but their correlation is still controversial. This article is aimed to review the clinical features of FGPs and their correlation with colorectal tumors.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric fundus polyps; Colorectal tumors; Clinical feature; Correlation

Citation: Yang XM, Xu H. Clinical features of fundic gland polyps and their correlation with colorectal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1036-1041

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1036.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1036>

摘要

胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)系胃底胃体黏膜形成的多发性广基息肉状隆起, 是胃息肉最常见的类型, 一般倾向于良性. 有研究表明, FGPs患者发生结直肠肿瘤(腺瘤和癌)的风险较一般人群高, 但也存在争议. 本文旨在结合国内外研究现状, 对FGPs及其与结直肠肿瘤之间的相关性予以综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃底腺息肉; 结直肠肿瘤; 临床特征; 相关性

核心提要: 胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)是最常见的胃息肉类型, 随着对其研究的逐渐深入, 有学者发现FGPs发生结直肠肿瘤的风险高. 本文综述了FGPs的临床特征, 探讨其与结直肠肿瘤的相关性及可能机制, 旨在为临床FGPs患者的诊治的提供参考.

文献来源: 杨雪梅, 徐红. 胃底腺息肉的临床特征及其与结直肠肿瘤相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1036-1041

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1036.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1036>

0 引言

结直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 其发病率位居全球恶性肿瘤的第3位, 死亡率居全球第2位, 且我国近10年的发病率和死亡率总体呈现上升趋势^[1]. 研究表明, 结直肠病变遵循公认的息肉-腺瘤-癌的发展规律, 结直肠腺瘤为结直肠癌的癌前病变, 内镜下早期治疗, 可有效的预防结直肠癌的发生. 我国目前结肠肿瘤的检出率较前明显提高, 但仍较低. 加之其具有潜伏周期长, 无明显特异性症状及表现等特点, 临床诊断也更加困难.

随着消化内镜的逐渐普及, 胃息肉的检出率较前大大提高, 最常见的息肉类型也由增生性息肉逐渐转变为胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)^[2]. 由于其发病机制尚不明确, FGPs逐渐成为当今临床研究的重点及难点. 有多项临床研究称FGPs与结直肠肿瘤的发生风险密切相关^[3-10], 并有研究提出对内镜下发现FGPs的患者应尽早行结肠镜检查排除结直肠肿瘤, 但也有学者认为两者并无相关性^[11,12]. 目前对于两者相关的机制尚无明确解释, 本文就FGPs的临床特征及与结直肠肿瘤的相关性及可能机制予以综述, 旨在为FGPs和结直肠肿瘤的诊治提供更多的思路.

1 FGPs概述

1.1 FGPs的组织学表现及分型 胃息肉是指突出于胃黏膜表面的良性隆起型病变, 较小可无症状, 常于行胃镜检查时偶然发现^[13]. 其中FGPs是最常见的类型, 我国学者通过对2004-2013年行胃镜检查的157902例患者回顾性分析, 发现FGPs占有所有胃息肉类型的77%^[2]. 与传统分类的增生性息肉和腺瘤性息肉不同, FGPs为胃底腺的腺上皮增生所致, 本质是被覆单层腺窝上皮, 内含有壁细胞、主细胞与黏液颈细胞的囊肿, 故又名Elster氏囊肿^[5].

FGPs可分为散发性和家族性腺瘤性息肉综合征(familial adenomatous polyposis, FAP)相关的FGPs^[13]. 散发性FGPs多见于40-60岁女性, FAP为常染色体显性遗传病, 常见于30-40岁人群, 男女发生率无显著差异^[14]. 散发性FGPs恶性潜能很低, 异型增生的发生率小于1%, 而FAP相关的FGPs异型增生的比例可达40%以上^[15]. 目前内镜下尚无法确切的区分FAP相关的和散发性FGPs, 对年龄<40岁、多发FGP(通常>20个)、伴异型增生及十二指肠腺瘤者, 建议行结肠镜检查排除FAP^[13].

1.2 FGPs形态学表现及发病机制 据文献报道FGPs通常发生在正常的、非萎缩的胃黏膜^[16]. 多见于胃底或胃体、以山田 I 型和 II 型为主、可为单发或多发、体积较小, 一般直径<5 mm, 内镜下常表现为光滑、充血、半透明的广基息肉, 常合并有反流性食管炎、消化性溃疡、胆汁反流及胃黏膜异位等^[5,6,15,17,18], 见图1.

关于FGPs的发病机制尚不清楚, 研究发现FAP相关的FGPs与APC基因突变有关, 散发性FGPs与 β -catenin激活有关^[15]. 目前临床研究表明散发性FGPs的发生与质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的长期应用(≥ 12 mo)及幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染率低相关^[19,20]. 在此基础上有研究进一步发现, 随着*H.pylori*感染, FGPs开始消退^[21]. PPI相关的FGPs停用PPI后, FGPs可明显缩小, 甚至消失^[22].

1.3 FGPs与胃癌 2010年世卫组织在消化系统肿瘤分类中, 将FGPs归于肿瘤性息肉, 但既往研究认为不伴有FAP的FGPs几乎不会发生癌变, 近年也出现关于FGPs癌变的病例报道. Jeong等^[23]报道1例多发FGP的患者, 其中1枚表面发红伴糜烂的FGP诊断为印戒细胞癌. Togo等^[24]报道了2例发生癌变(高分化腺癌)的FGP病例, 这2例息肉在普通胃镜和放大色素内镜(magnifying endoscopy with narrow band imaging, ME-NBI)下均呈发红外观. Nawata等^[25]报道了1例15 mm表面发红的胃腺癌, 被认为起源于FGP. 提示表面发红及伴糜烂需警惕FGP癌变的可能. 目前虽无其发生癌变的危险因素的相关研究报道, 但我们仍要充分认识到该疾病, 及时发现癌前病变, 以减少胃腺癌的发生.

1.4 FGPs的管理 我国尚无FGPs相关的诊治指南, 2015年美国消化内镜学会指南建议^[26]: (1)所有单发息肉均应进行活检或切除; (2)切除 ≥ 1 cm FGPs; (3)对于多发息肉, 建议活检或切除最大者, 并从其他息肉中选取有代表性的取活检; (4)对FAP患者进行活检, 并在可行的情况下切除较大息肉, 确认组织学类型和评估异型增生. 2019年英国胃肠病学会指南建议^[13]: (1)具有典型FGPs外观无需内镜下活检; (2)散发性FGPs无需切除; (3)对于>1 cm、胃窦部、伴溃疡或外观异常者应切除, 而未经内镜下切除需再次行靶向活检; (4)长期接受PPI治疗的患者需重新评估PPI使用的适应症、剂量及寻求替代治疗. 根据英美国国家相关指南^[13,26]建议, 对FGPs患者无需随访. 考虑到西方国家的指南推荐并不能完全适用于我国国情. 何金龙等^[17]指出: 强烈建议对>60岁男性患者行息肉活检. 由于内镜下活检产生额外费用会加重患者的经济负担, 覃姝媚等^[27]指出对于具有典型FGPs外观及有长期PPI使用史的小息肉, 可不必活检. 因此临床中是否有必要对所有FGPs进行活检或切除治疗,

应结合内镜下FGPs具体的表现及临床特征和患者的意愿综合判断。

2 FGPs与结直肠肿瘤的关系

虽然大量研究结果表明FGPs倾向于良性, 极少发生恶变, 但随着人们对FGPs研究的逐渐深入, 有学者发现FGPs患者伴发结直肠肿瘤的风险高于一般人群, 部分学者还提出可通过对FGPs患者行结肠镜检查来提高结直肠肿瘤的检出率。目前关于两者之间相关性的争论颇多, 且临床上对FGPs患者是否需行结肠镜检查, 也存在争议。

2.1 FGPs与结直肠肿瘤有相关 一些学者认为FGPs合并结直肠肿瘤的风险高, 应接受结肠镜检查。2002年, Jung等^[3]在一项前瞻性研究纳入了64例FGPs患者, 发现FGPs有29例(45.3%)合并结直肠肿瘤, 而64例无FGPs的患者中有6例(9.3%)合并结直肠肿瘤。2008年, Teichmann等^[4]对500例患者进行回顾性分析, 结果发现250例FGPs患者中有39例(15.5%)发现结直肠肿瘤, 对照组250例中有23例(9.2%)发现结直肠肿瘤。由此作者认为FGPs的患者发生结直肠肿瘤的风险较高, 应接受诊断性结肠镜检查。

2009年, Genta等^[5]在此基础上进行了一项大型队列研究, 纳入6081例FGPs患者, 发现女性FGPs患者发生结直肠腺瘤的风险高于无FGPs女性(OR = 1.43; 95%CI: 1.26-1.63; $P < 0.001$), 而男性FGPs患者未见类似结果。我国的黄尔炯等^[6]和郝月茗等^[8]及丁敏等^[10]的三项病例对照研究结果均表明FGPs患者无论男女结直肠肿瘤的检出率均高于对照组, 但女性FGPs患者结直肠肿瘤检出率的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因此, 作者认为FGPs患者尤其是女性, 应接受结肠镜检查。但目前对FGPs患者发生结直肠肿瘤在性别上表现出的差异尚没有合理的机制解释。

流行病学调查显示, 与世界其他国家相同, 中国结直肠癌发病率和死亡率在50岁以后增长迅速, 且其发病率随年龄的增加而上升^[28]。我国指南推荐对50-75岁的低风险人群行结肠癌的筛查, 那么对于FGPs患者是否需降低结肠镜开始筛查的年龄也是临床研究的重点。2016年, 韩国的一项回顾性研究, Lee等^[7]纳入了128例FGPs患者, 研究发现年龄>50岁的FGPs患者发生结直肠癌的风险是对照组的4.1倍(OR = 4.10; 95%CI: 1.16-14.45; $P = 0.04$)。随后我国的两项回顾性研究证实了Lee的结论^[8,10]。Lee等^[7]的研究还发现男性(OR = 4.83; 95%CI: 1.23-18.94; $P = 0.02$)和年龄>50岁(OR = 9.90; 95%CI: 1.21-81.08; $P = 0.03$)是FGPs组发生进展期结直肠肿瘤的危险因素。最近我国的一项多中心前瞻性横断

面研究纳入1546名患者, 发现年龄>40岁胃息肉组患者结直肠肿瘤的检出率高于无胃息肉的患者^[9]。作者建议对胃息肉患者最早在40岁开始进行结肠镜检查, 特别是在FGPs患者中。但在黄尔炯等^[6]的研究中我们发现, 年龄<50岁及≥50岁FGPs患者其结直肠肿瘤的检出率虽高于对照组, 但年龄≥50岁组的差异无统计学意义, 结合上述研究推测可能与该研究纳入样本量(65例FGPs)有限有关(表1)。

2.2 FGPs与结直肠肿瘤无相关 虽有文献报道FGPs与结直肠肿瘤的发生呈正相关, 但仍有少数学者认为FGPs与结直肠肿瘤的发生相关性不大。韩国学者^[11]的一项回顾性研究纳入158例FGPs患者, 发现FGPs与结直肠肿瘤的相关性无统计学意义, 但该研究纳入的样本均来自于健康促进中心, 存在选择偏倚, 导致其结果可能存在一定的局限性。Cimmino等^[12]在研究中也发现FGPs与结直肠肿瘤的发生无关。目前发表的关于FGPs与结直肠肿瘤不相关的研究均为回顾性病例对照研究, 虽有严格的纳入排除标准, 但不可避免地存在一些混杂因素的影响。同时我们认为导致两者无相关性的原因还可能与纳入的样本量、地域差异以及结肠镜的普及率等有关(表2)。

3 相关性可能的机制

有关FGPs合并结直肠肿瘤的发病机制尚不清楚, 有假说认为两者之间的关联机制可能与基因和(或)环境因素有关。目前文献报道的可能性机制如下:

3.1 基因因素 (1)Wnt/ β -catenin是Wnt信号通路中的经典信号途径, 参与细胞的增殖、分化、凋亡。 β -catenin是该信号通路的关键蛋白, 存在于正常结直肠细胞膜, 在胞浆和胞核内少见。且 β -catenin基因突变在结直肠肿瘤发生中的作用已证实^[29]。Mcduffie等^[30]研究发现FGPs与结肠息肉均有 β -catenin、ki67、p53表达增加。由于共同通路的存在, β -catenin在胞质内积聚, 并进入细胞核内与Tcf/Lef结合引起靶基因的转录, 引起细胞异常增生、组织结构异常, 导致患结直肠肿瘤风险增加^[6,31]; (2)APC基因编码的氨基酸序列与 β -catenin一样, 同属于Wnt信号通路的关键蛋白。APC基因突变所编码的蛋白在Wnt信号通路中起负调控作用, 也参与到细胞迁移、粘附、转录激活和凋亡中。APC基因失活性突变导致 β -catenin在胞质内积聚, 并进入细胞核内参与结直肠肿瘤的发生^[31]。APC基因缺陷导致FAP, 通常易发生癌变, 文献报道有30%-88%的FAP患者伴有FGPs^[14]。尽管上述临床研究已排除FAP, 但部分FAP患者可能已有FGPs却未表现出结直肠多发息肉, 从而导致FAP漏诊^[6]。对这部分患者可行APC基因检测明确; (3)环氧化酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素内氧化酶还原酶, 是催化花生四

表 1 胃底腺息肉与结直肠肿瘤存在相关性的研究

Ref.	年份	国家	样本量(E/C)	研究类型	分析因素	相关性结果
Jung等 ^[3]	2002年	德国	64/64	前瞻性	/	/
Teichmann等 ^[4]	2008年	德国	250/250	回顾性	/	/
Genta等 ^[5]	2009年	美国	6081/72797	回顾性	2	女性
黄尔炯等 ^[6]	2015年	中国	65/130	回顾性	1, 2	女性、年龄<50岁
Lee等 ^[7]	2016年	韩国	128/276	回顾性	1-6	年龄>50岁
郝月茗等 ^[8]	2017年	中国	243/486	回顾性	1, 2	女性、年龄≥50岁
Zhang等 ^[9]	2019年	中国	770/776	前瞻性	1, 2	年龄>40岁
丁敏等 ^[10]	2020年	中国	100/200	回顾性	1, 2	女性、年龄≥50岁

C: 对照组; E: 实验组; 1: 年龄; 2: 性别; 3: FGP数量; 4: FGP直径; 5: 糖尿病; 6: 高血压。

表 2 胃底腺息肉与结直肠肿瘤无相关性的研究

Ref.	年份	国家	样本量(E/C)	研究类型	分析变量
Hwang等 ^[11]	2010年	韩国	158/2356	回顾性	1, 2
Cimmino等 ^[12]	2011年	阿根廷	78/169	回顾性	/

C: 对照组; E: 实验组; 1: 年龄; 2: 性别。

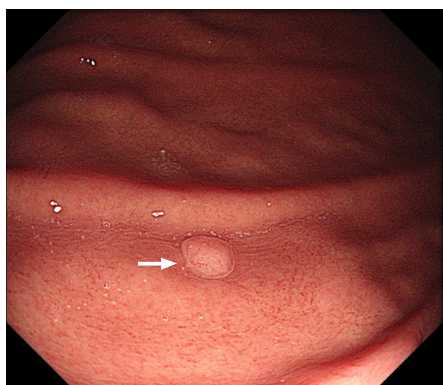


图 1 白色箭头所示为胃底腺息肉。

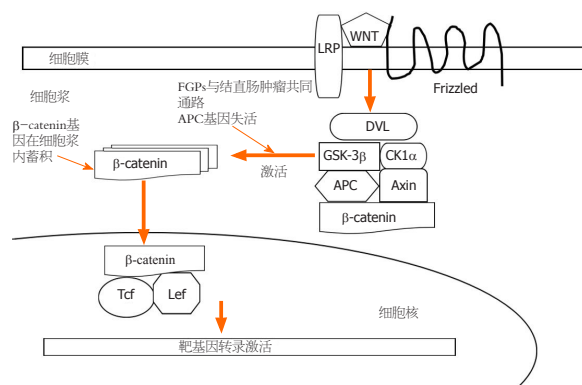


图 2 WNT信号转导通路。FGPs: 胃底腺息肉。

烯酸转化为前列腺素的关键酶, 包括COX-1和COX-2。COX-2是一种膜结合蛋白, 在人体正常组织中低表达。而在炎症、肿瘤等病理状态下受炎性刺激物、损伤和致癌物质等促炎介质诱导后, 呈表达增高趋势, 进而参与多种病理生理过程。既往研究证明COX-2在结直肠肿瘤中异常高表达^[32], 且结直肠癌中β-catenin异常表达与COX-2表达之间呈正相关。曹海龙等^[18]研究发现FGPs患者中COX-2染色阳性率很高(9/12)。因此COX-2是否在FGPs合并结直肠肿瘤的发生中起作用, 目前国内外对此均无报道, 这无疑对FGPs的研究与认识提供了新思路, 有待于我们进一步的临床研究(图2)。

3.2 环境因素 (1)高胃泌素血症: 胃泌素是胃肠道细胞分泌的胃肠激素, 在胃癌的发生中扮演着重要角色。研究

表明, 高胃泌素血症与结直肠肿瘤的发生密切相关^[21]。PPI、胆汁反流等可通过抑制胃酸分泌诱导高胃泌素血症, 胃泌素作为生长因子, 对生长因子依赖的信号转导通路产生刺激, 形成自分泌环, 进而参与结直肠肿瘤的发生^[33]; (2)胃酸屏障破坏: Sonnenberg等^[34]发现FGPs可通过破坏胃酸屏障, 促进细菌侵入下消化道, 引起下消化道菌群失调, 导致结直肠肿瘤。

4 结论

综上所述, FGP与结直肠肿瘤的相关性的研究受到学者们的广泛关注, 虽然研究结果存在差异, 但多数研究支持FGPs与结直肠肿瘤发生具有相关性的结论。然而目前关于两者并发的机制并不明确, 仍需要进一步的临

床及分子生物学研究探讨.我国指南建议对低风险人群50岁开始结肠癌筛查,但根据我国的国情及结肠镜的普及率,效果并不理想.因此笔者建议对胃镜检查发现FGPs的患者(特别是 ≥ 50 岁及女性)需行结肠镜检查,提高结直肠肿瘤的检出率.但我们仍有必要进行相关的临床研究,进一步分析FGPs发生结直肠肿瘤的危险因素,旨在精细化管理FGPs患者.我国对于FGPs的诊治缺乏相应指南,可参考西方国家的指南,但又应符合我国国情,做到个体化.

5 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Fan NN, Yang J, Sun G, Lu ZS, Ling Hu EQ, Wang XD, Yang YS. Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9758-9764 [PMID: 26361423 DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9758]
- Jung A, Vieth M, Maier O, Stolte M. Fundic gland polyps (Elster's cysts) of the gastric mucosa. A marker for colorectal epithelial neoplasia? *Pathol Res Pract* 2002; 198: 731-734 [PMID: 12530575 DOI: 10.1078/0344-0338-00328]
- Teichmann J, Weickert U, Riemann JF. Gastric fundic gland polyps and colonic polyps - is there a link, really? *Eur J Med Res* 2008; 13: 192-195 [PMID: 18559299]
- Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 849-854 [PMID: 19465154 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.015]
- 黄尔炯, 洪万东, 黄智铭. 胃底腺息肉与结直肠肿瘤关系的病例对照研究. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 825-827 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.12.011]
- Lee HS, Choi Y, Jung JY, Sung YJ, Ahn DW, Jeong JB, Kim BG, Lee KL, Koh SJ, Kim JW. Do we need colonoscopy verification in patients with fundic gland polyp? *Intest Res* 2016; 14: 172-177 [PMID: 27175118 DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.172]
- Hao YM, Li J, Liu WQ, Meng XW. Correlation between fundic gland polyps and colorectal neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i7.610]
- Zhang S, Zheng D, Yang Z, Hong L, Ng SC, Li M, Huang S, Wang S, Li L, Li M, Zhang H, Lin J, Zhong B, Cui Y, Chen M. Patients with Gastric Polyps need Colonoscopy Screening at Younger Age: A Large Prospective Cross-Sectional Study in China. *J Cancer* 2019; 10: 4623-4632 [PMID: 31528226 DOI: 10.7150/jca.32857]
- 丁敏, 徐峰. 胃底腺息肉与结直肠息肉的相关性分析. *河南医学研究* 2020; 29: 2523-2525 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.14.009]
- Hwang SM, Kim BW, Chae HS, Lee BI, Choi H, Ji JS, Choi KY, Chung IS, Maeng LS. Gastric fundic gland polyps and their relationship to colorectal neoplasia in Koreans: a 16-year retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 20-24 [PMID: 21778799 DOI: 10.4166/kjg.2011.58.1.20]
- Cimmino DG, Mella JM, Luna P, González R, Pereyra L, Fischer C, Mohaidle A, Vizcaino B, Medrano MA, Hadad A, Pedreira S, Boerr L. Risk of colorectal polyps in patients with sporadic gastric polyps: A case-control study. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 240-245 [PMID: 23678377 DOI: 10.4253/wjge.v5.i5.240]
- Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, Uedo N, Bhandari P, Pritchard DM, Kuipers EJ, Rodriguez-Justo M, Novelli MR, Ragnunath K, Shepherd N, Dinis-Ribeiro M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019; 68: 1545-1575 [PMID: 31278206 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318126]
- Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, Lai J, Guzman MA. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1382-1398 [PMID: 31070935 DOI: 10.5858/arpa.2018-0570-RA]
- Group of Digestive Diseases of Chinese Society of Pathology. Consensus on pathological diagnosis of gastrointestinal adenoma and benign epithelial polyps. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: 3-11 [PMID: 31914527 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.01.002]
- Jeong CY, Kim N, Lee HS, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim JW, Lee DH. Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study. *Korean J Gastroenterol* 2019; 74: 17-29 [PMID: 31344769 DOI: 10.4166/kjg.2019.74.1.17]
- 何金龙, 陈磊, 代剑华, 张昊翔, 冯吉, 魏周玲, 房殿春. 10137例胃息肉的临床及病理特征分析. *第三军医大学学报* 2018; 40: 248-254 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201709178]
- 曹海龙, 王邦茂, 姜葵, 刘文天. 胃底腺息肉的临床特征分析. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 569-571 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.10.009]
- Huang CZ, Lai RX, Mai L, Zhou HL, Chen HJ, Guo HX. Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1217-1221 [PMID: 25187299 DOI: 10.1097/MEG.000000000000199]
- Zhang R. Clinical features of fundic gland polyps and relationship between fundic gland polyps and Helicobacter pylori infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22: 1127-1130 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i8.1127]
- Samarasam I, Roberts-Thomson J, Brockwell D. Gastric fundic gland polyps: a clinico-pathological study from North West Tasmania. *ANZ J Surg* 2009; 79: 467-470 [PMID: 19566871 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.04948.x]
- Hamada K, Takeuchi Y, Akasaka T, Iishi H. Fundic Gland Polyposis Associated with Proton-Pump Inhibitor Use. *Eur J Case Rep Intern Med* 2017; 4: 000607 [PMID: 30755947 DOI: 10.12890/2017_000607]
- Jeong YS, Kim SE, Kwon MJ, Seo JY, Lim H, Park JW, Kang HS, Moon SH, Kim JH, Park CK. Signet-ring cell carcinoma arising from a fundic gland polyp in the stomach. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18044-18047 [PMID: 25548505 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18044]
- Togo K, Ueo T, Yonemasu H, Honda H, Ishida T, Tanabe H, Yao K, Iwashita A, Murakami K. Two cases of adenocarcinoma occurring in sporadic fundic gland polyps observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9028-9034 [PMID: 27833394 DOI: 10.3748/wjg.v22.i40.9028]
- Nawata Y, Ichihara S, Hirasawa D, Tanaka I, Unno S, Igarashi K, Matsuda T. A case of gastric adenocarcinoma considered to originate from a sporadic fundic gland polyp in a Helicobacter pylori-uninfected stomach. *Clin J Gastroenterol* 2020 [PMID: 32468503 DOI: 10.1007/s12328-020-01139-y]
- ASGE Standards of Practice Committee., Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, Foley K, Hwang JH, Jue TL, Lightdale JR, Pasha SF, Sharaf R, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in the management of premalignant and

- malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1-8 [PMID: 25935705 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1967]
- 27 Qin S, Xu Y. Progress in clinical diagnosis and treatment for gastric polyps. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 45: 74-78 [PMID: 32132301 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.180521]
- 28 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 郑荣寿, 王少明, 陈茹, 张思维, 施燕, 魏文强, 付晨, 赫捷. 2015年中国结直肠癌发病和死亡情况分析. *中国癌症杂志* 2020; 30: 241-245 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001]
- 29 Kim S, Jeong S. Mutation Hotspots in the β -Catenin Gene: Lessons from the Human Cancer Genome Databases. *Mol Cells* 2019; 42: 8-16 [PMID: 30699286 DOI: 10.14348/molcells.2018.0436]
- 30 McDuffie LA, Sabesan A, Allgäuer M, Xin L, Koh C, Heller T, Davis JL, Raffeld M, Miettinen M, Quezado M, Rudloff U. β -Catenin activation in fundic gland polyps, gastric cancer and colonic polyps in families afflicted by 'gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach' (GAPPS). *J Clin Pathol* 2016; 69: 826-833 [PMID: 27406052 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203746]
- 31 Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J* 2012; 31: 2714-2736 [PMID: 22617422 DOI: 10.1038/emboj.2012.150]
- 32 Negi RR, Rana SV, Gupta V, Gupta R, Chadha VD, Prasad KK, Dhawan DK. Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1675-1681 [PMID: 31244287 DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1675]
- 33 Lei WY, Wang JH, Yi CH, Liu TT, Hung JS, Wong MW, Bair MJ, Vaezi MF, Orr WC, Chen CL. Association between use of proton pump inhibitors and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020 [PMID: 32224118 DOI: 10.1016/j.clinre.2020.02.017]
- 34 Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM. Associations between gastric histopathology and the occurrence of colonic polyps. *Colorectal Dis* 2020; 22: 814-817 [PMID: 31953982 DOI: 10.1111/codi.14968]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《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一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.

增强CT与超声双重造影术前评估胃癌T分期的对比研究

沈伟芬, 周华玲, 李 阳

沈伟芬, 杭州市余杭区第一人民医院放射科 浙江省杭州市 311100

周华玲, 李阳, 嘉兴市第二医院超声科 浙江省嘉兴市 314000

沈伟芬, 副主任技师, 主要从事放射技术专业工作.

作者贡献分布: 此课题由沈伟芬设计; 研究过程由沈伟芬、周华玲及李阳共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周华玲提供; 数据分析及论文写作由沈伟芬完成.

通讯作者: 周华玲, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院超声科. a2018tomato@163.com

收稿日期: 2020-08-24

修回日期: 2020-10-11

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-10-28

Contrast-enhanced CT vs double contrast-enhanced ultrasound for preoperative evaluation of T stage of gastric cancer

Wei-Fen Shen, Hua-Ling Zhou, Yang Li

Wei-Fen Shen, Department of Radiology, The First People's Hospital Of Yuhang, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Hua-Ling Zhou, Yang Li, Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hua-Ling Zhou, Physician, Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, No. 1518 Huancheng North Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. a2018tomato@163.com

Received: 2020-08-24

Revised: 2020-10-11

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-10-28

Abstract

BACKGROUND

Double contrast-enhanced ultrasound (DCEUS) is a new method of gastrointestinal examination. On the basis of

oral contrast agent for gastric window to clearly show the lesions, intravenous contrast-enhanced ultrasound is used to quantitatively analyze the blood perfusion state of the lesions. According to the characteristics of gastric cancer in the arterial phase and venous phase and the scope of enhancement, T staging can be performed.

AIM

To evaluate the T stage of gastric cancer by DCEUS before operation and to explore its clinical value.

METHODS

Fifty-nine patients with gastric cancer confirmed by endoscopic pathology were selected for the study. Gastric DCEUS and abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) were performed in all patients within 3 d before operation. The T stages were recorded and compared with the postoperative pathological results.

RESULTS

The overall accuracy of T staging of gastric cancer by DCEUS was 64.41% (38/59); the accuracy was 93.33% (14/15) for T1 stage, 77.78% (7/9) for T2 stage, 70.00% (7/10) for T3 stage, and 58.82% (10/17) for T4 stage. The overall accuracy of T staging of gastric cancer by contrast-enhanced CT was 66.10% (39/59); the accuracy was 60% (9/15) for T1 stage, 66.67% (6/9) for T2 stage, 80.00% (8/10) for T3 stage, and 94.12% (16/17) for T4 stage. The accuracy of DCEUS in evaluating T1 stage was significantly higher than that of contrast-enhanced CT ($P < 0.05$). The accuracy of contrast-enhanced CT in evaluating T4 stage was significantly higher than that of DCEUS ($P < 0.05$). DCEUS prevailed in T1 and T2 stages, and contrast-enhanced CT prevailed in T3 and T4. The overall accuracy of T staging of gastric cancer by DCEUS combined with enhanced CT was 76.27% (45/59).

CONCLUSION

DCEUS can effectively evaluate the T stage of gastric cancer before operation, and it has advantages over

contrast-enhanced CT. The combination of the two is helpful to improve the accuracy of T staging and has high application value.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Computed tomography; Gastric cancer; Tumor; T staging

Citation: Shen WF, Zhou HL, Li Y. Contrast-enhanced CT vs double contrast-enhanced ultrasound for preoperative evaluation of T stage of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1042-1047
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1042.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1042>

摘要

背景

超声双重造影(double contrast-enhanced ultrasound, DCEUS)是一种全新的胃肠道检查手段, 在口服胃窗造影剂清晰显示病灶基础上, 运用静脉超声造影定量分析病灶的血流灌注状态, 根据胃癌组织动脉期、静脉期的显影特点以及显影范围进行T分期。

目的

运用DCEUS术前评估胃癌T分期状态, 探讨其临床应用价值。

方法

选取经内镜病理证实的59例胃癌患者作为研究对象。所有患者均于术前3 d内行胃部DCEUS和腹部增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 分别记录T分期, 并与术后病理结果比较分析。

结果

DCEUS术前评估胃癌T分期的总准确率为64.41% (38/59), 各期准确率分别为其中T1期: 93.33%(14/15)、T2期: 77.78%(7/9)、T3期70.00%(7/10)、T4期58.82%(10/17)。增强CT术前评估胃癌T分期的总准确率为66.10%(39/59), 各期准确率为T1期60%(9/15)、T2期66.67%(6/9)、T3期80.00%(8/10)、T4期94.12%(16/17)。DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT, 差异有统计学意义($P<0.05$)。增强CT评估T4期的准确率高于DCEUS, 差异有统计学意义($P<0.05$)。T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, DCEUS联合增强CT判定T分期的总准确率为76.27%(45/59)。

结论

DCEUS能有效术前评估胃癌T分期状态, 其与增强CT比较各具优势, 两者联合有助于提高T分期准确率, 具有较高应用价值。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 计算机断层摄影术; 胃癌; 肿瘤; T分期

核心提要: 超声双重造影不仅能清晰显示胃癌病灶, 而且能反映病灶组织血流灌注范围, 可为临床判定胃癌T分期提供参考依据。

文献来源: 沈伟芬, 周华玲, 李阳. 增强CT与超声双重造影术前评估胃癌T分期的对比研究. *世界华人消化杂志* 2020; 28(20): 1042-1047

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1042.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1042>

0 引言

胃癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 在我国有着较高发病率及病死率, 对人们的生命健康构成严重威胁^[1]。术前准确分期有助于治疗方案制定以及预后评估。增强CT作为一项胃癌围手术期检查的重要影像学方法, 可为临床术前评估胃癌提供丰富的影像学信息^[2]。超声双重造影(double contrast-enhanced ultrasound, DCEUS)通过口服胃窗造影剂清晰显示病灶的同时, 予以静脉超声造影可实时动态显示病灶血流灌注状态, 为术前胃癌分期提供形态学及血流动力学信息^[3]。本研究运用DCEUS术前评估胃癌T分期状态, 并与增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及术后病理结果比较, 旨在探讨其临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-06/2020-07期间, 在我院经内镜活检病理证实的59例胃癌患者作为研究对象。其中男45例, 女14例, 年龄34-67岁, 平均年龄51.41岁±10.67岁。所有患者均于术前3 d内行胃部DCEUS和腹部增强CT检查, 对胃癌分别行T分期, 并与术后病理结果比较。

1.2 方法

1.2.1 DCEUS检查: 嘱患者禁食8 h, 检查前15 min, 肌注20 mg山莨菪碱。首先行常规超声检查, 观察肿瘤位置, 形态, 大小, 边界, 回声及周围组织等一般情况。然后嘱患者口服500-800 mL胃窗造影剂。根据病灶位置, 让患者调整合适体位, 获取满意超声图像后局部放大图像。经肘部浅静脉团注2.4 mL超声造影剂(声诺维), 尾随5 mL生理盐水冲管, 同步计时存储图像。由一名经验丰富的高年资超声科医生分析诊断。

1.2.2 增强CT检查: 使用西门子64排螺旋CT检查。嘱患者禁食6 h, 检查前15 min, 肌注山莨菪碱20 mg。检查前嘱患者饮1500 mL温开水以充分扩张胃腔。扫描参数设

表 1 超声双重造影判定胃癌T分期 (n)

病理分期	DCEUS分期				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1 (15)	14	1	0	0	93.33
T2 (9)		7	2		77.78
T3 (10)		1	7	2	70.00
T4 (17)			7	10	58.82

DCEUS: 超声双重造影.

表 2 增强CT判定胃癌T分期 (n)

病理分期	增强CT分期				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1 (15)	9	6			60.00
T2 (9)	1	6	2		66.67
T3 (10)		2	8		80.00
T4 (17)			1	16	94.12

CT: 电子计算机断层扫描.

置如下: 管电压: 120 kV, 管电流: 300 mAs, 层厚: 5 mm, 层间距: 5 mm. 对比剂采用碘海醇(370 mgI/mL), 经肘部浅静脉注射, 注射速度3-4 mL/s, 总剂量80-100 mL. 患者取仰卧位, 皮质期扫描为注射后25-30 s, 扫描整个胃腔, 实质期扫描为注射后60-90 s, 扫描膈顶-全腹部. 采用多平面重组技术处理图像并存储. 由一名经验丰富的高年资放射科医生分析诊断.

1.2.3 判断标准: DCEUS判定T分期标准^[4]: 超声下正常胃壁结构分5层. 第1层:黏膜层, 第2层: 黏膜肌层, 第3层: 黏膜下层, 第4层: 固有肌层, 第5层: 浆膜层. T1期: 病灶局限于黏膜下层. T2期: 病灶累及固有肌层, 浆膜层完整. T3期: 病灶累及浆膜层, 但浆膜外脂肪正常. T4期: 肿瘤累及浆膜外脂肪, 甚至邻近器官, 见图1-4.

增强CT判定T分期标准^[5]: T1期: 局部胃壁内层强化, 仅黏膜下层见低密度影. T2期: 胃壁增厚、明显强化, 外层结构消失但边缘清晰完整. T3期: 病灶外层边缘模糊, 但与邻近脏器脂肪分隔清晰. T4期: 病灶累及浆膜层外, 周围脂肪层消失, 邻近脏器受累(图1-4).

DCEUS与增强CT联合的诊断标准: T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准.

以手术后病理结果作为判定T分期的“金标准”.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件处理数据. 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验. 运用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析各方法的诊断效能. $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后病理结果 59例胃癌患者均顺利完成手术切除治疗. 术后病理T分期结果显示: 15例T1期, 9例T2期, 10例T3期, 17例T4期.

2.2 DCEUS判定结果 DCEUS判定胃癌T分期: 以手术后病理结果作为“金标准”, DCEUS术前评估胃癌T分期的总准确率为64.41% (38/59), 各期准确率分别为T1期: 93.33%(14/15)、T2期: 77.78% (7/9)、T3期70.00% (7/10)、T4期58.82% (10/17)(表1).

2.3 增强CT判定结果 增强CT判定胃癌T分期: 以手术后病理结果作为“金标准”, 增强CT术前评估胃癌T分期的总准确率为66.10% (39/59), 各期准确率分别为T1期60.00% (9/15)、T2期66.67% (6/9)、T3期80.00% (8/10)、T4期94.12% (16/17)(表2).

2.4 两种方法的应用价值比较 DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.658, P = 0.031$). 增强CT评估T4期的准确率高于 DCEUS, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.885, P = 0.015$). T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, 两者联合判定T分期的总准确率为76.27% (45/59), 各期准确率分别为T1期: 93.33% (14/15)、T2期: 77.78% (7/9)、T3期80.00% (8/10)、T4期94.12% (16/17)(表3).

2.5 ROC曲线分析 独立采用DCEUS判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.724. 独立采用增强CT判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.753. 联合两种方法判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.872.

表 3 两者联合判定胃癌T分期 (n)

病理分期	增强CT分期				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1 (15)	14	1	0	0	93.33
T2 (9)		7	2		77.78
T3 (10)		2	8		80.00
T4 (17)			1	16	94.12

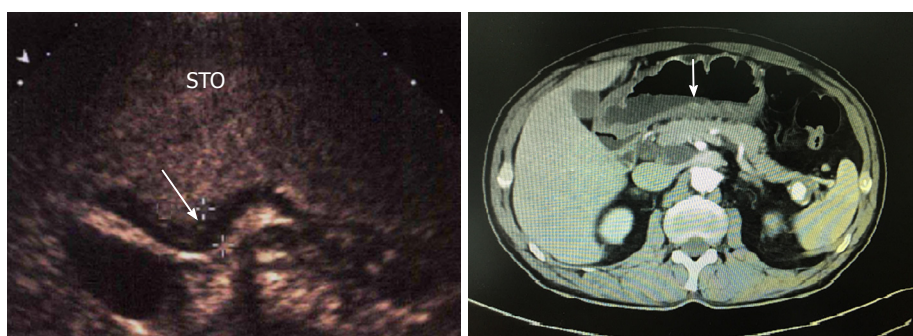


图 1 T1期胃癌, 病灶局限于黏膜下层. STO: 胃腔.

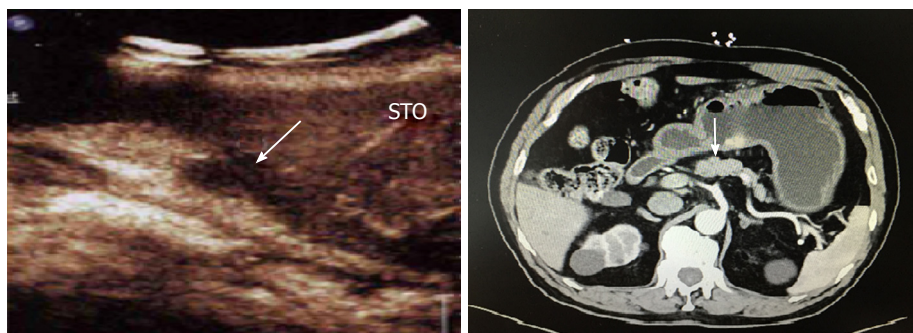


图 2 T2期胃癌, 病灶累及固有肌层, 浆膜层完整. STO: 胃腔.

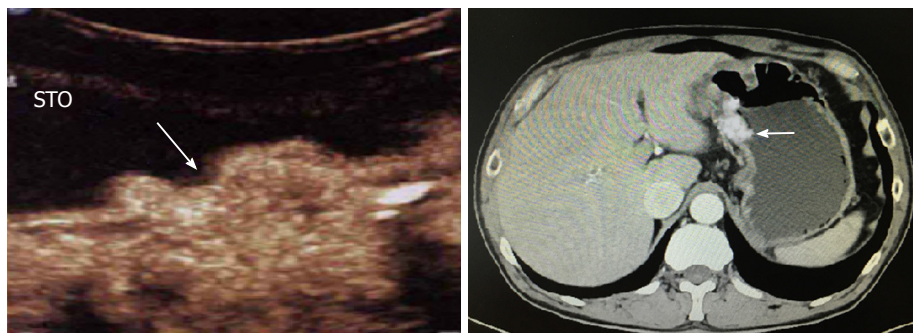


图 3 T3期胃癌, 病灶累及浆膜层. STO: 胃腔.

3 讨论

胃癌是一种常见消化道恶性肿瘤, 目前临床越来越注重其个体化治疗方案, 特别是术前新辅助化疗、腹腔镜治疗、内镜治疗等新技术的广泛应用, 术前准确的胃癌分期对治疗的顺利实施、改善预后、降低手术风险显得

尤为重要^[6].

目前, 增强CT、超声造影等影像学技术在胃癌筛查诊断中的应用越来越受到临床重视, 并发挥着重要作用. 本研究结果显示, 增强CT术前评估胃癌T分期的总准确率为66.10%, 各期准确率为T1期60.00%、T2期

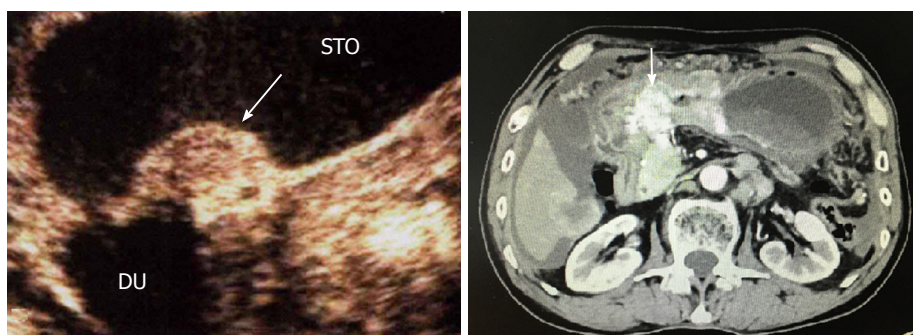


图 4 T4期胃癌, 病灶累及邻近脏器. STO: 胃腔; DU: 十二指肠.

66.67%、T3期80.00%、T4期94.12%. 证实了增强CT能有效术前评估胃癌T分期, 尤其在T3、T4期中的应用具有较大优势. 本研究结果中, 增强CT在评估T1、T2期中的准确率偏低, 提示增强CT在评估胃癌T分期时存在局限性. 原因可能是: 增强CT分辨率以及扫描参数关系, 病灶较小时图像显示效果不满意; 周围组织炎性水肿, 脂肪组织沉积而影响判定.

DCEUS是在口服胃窗造影基础上行静脉超声造影的一种全新超声造影新技术^[7]. 通过口服胃窗造影剂可将胃腔充分扩张, 减少胃内气体干扰以及超声伪影, 清晰显示病灶. 静脉超声造影即能实时动态显示病灶微循环血流灌注状态以及新生血管网分布特点, 利用病灶“快进快退”增强特征, 直观反映病灶浸润深度及范围^[8]. 本次研究结果显示, DCEUS术前评估胃癌T分期的总准确率为64.41%, 各期准确率分别为T1期: 93.33%、T2期: 77.78%、T3期70.00%、T4期58.82%. 提示DCEUS在术前评估胃癌T分期方面具有较高效能, 其诊断能力不亚于增强CT, 尤其在T1、T2期中优势明显. 但值得指出的是: DCEUS在评估T3、T4期中的准确率下降, 提示DCEUS在术前评估胃癌T分期时存在不足. 原因可能与超声造影容易受检查深度、邻近肠道气体干扰影响有关.

本研究结果显示, 增强CT评估T4期的准确率高于DCEUS ($P<0.05$), 而DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT ($P<0.05$). 提示两种方法各具优势, 将两者联合起来, 若T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, 我们发现两者联合判定胃癌T分期的总准确率为76.27%. 提示通过DCEUS联合增强CT评估胃癌T分期, 可使两种方法充分互补, 有助于提高胃癌T分期的准确率. 本研究ROC曲线分析显示: 独立采用DCEUS判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.724, 而独立采用增强CT判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.753. 联合两种方法判定胃癌T分期的ROC曲线下面积为0.872. 进一步提示两者联合应用具有较高的诊断效能, 优于单一诊

断方法, 能进一步提高胃癌T分期的准确率.

4 结论

综上所述, DCEUS能有效术前评估胃癌T分期状态, 其与增强CT比较各具优势, 两者联合有助于提高T分期准确率, 具有较高应用价值.

文章亮点

实验背景

超声双重造影(double contrast-enhanced ultrasound, DCEUS)不仅能清晰显示胃癌病灶, 而且能直观反映胃癌病灶的微循环血流分布, 有助于临床准确判定其浸润范围, 为T分期提供依据.

实验动机

运用DCEUS分析胃癌的微循环灌注, 评估其进展状态, 以期临床无创性判定胃癌T分期提供血流动力学信息.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是采用DCEUS评估胃癌T分期状态, 并与增强CT及病理结果进行比较, 探讨其临床应用价值. 结果显示DCEUS能有效评估胃癌T分期, 其与增强CT比较各具优势, 两者联合能进一步提高T分期准确率.

实验方法

本篇论文运用DCEUS判定胃癌T分期, 并与增强CT及术后病理结果比较. DCEUS是一种能清晰显示胃癌病灶, 同时能客观反映胃癌组织血流灌注的超声新技术.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示DCEUS评估T1期的准确率高于增强CT, 而增强CT评估T4期的准确率高于DCEUS ($P<0.05$). DCEUS联合增强CT判定

T分期的总准确率为76.27%。本研究结果说明DCEUS可有效评估胃癌T分期,若能联合增强CT可进一步提高T分期准确率。

实验结论

胃癌T分期中, DCEUS和增强CT各具优势。T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, DCEUS联合增强CT判定胃癌T分期,能充分发挥各自优势提高T分期准确率。DCEUS观察胃癌病灶的微循环血流,分析其灌注分布区域,继而评估胃癌T分期。DCEUS和增强CT判定胃癌T分期各具优势,若能有机联合能有效提高T分期准确率。DCEUS联合增强CT能有效提高胃癌T分期的准确率。T1、T2期以DCEUS为准, T3、T4期以增强CT为准, DCEUS联合增强CT无创性评估胃癌T分期。DCEUS判定T1、T2期的准确率更高,增强CT判定T3、T4期的准确率更高。DCEUS联合增强CT评估胃癌T分期,能充分发挥各自优势,提高胃癌T分期的准确率。DCEUS联合增强CT是一种能有效提高胃癌T分期准确率的影像学方法。

展望前景

病灶位置较深,影响DCEUS图像质量,从而影响判断结果,可通过改变患者体位或加压以缩短探头与病灶间的距离。DCEUS定量分析胃癌的整体血流灌注量以及病

理分化程度。DCEUS联合增强MRI评估胃癌T分期状态。

5 参考文献

- 1 刘云昊, 王乾, 张泳, 任占良. RAP1B与肿瘤及胃癌关系的研究进展. 临床误诊误治 2019; 32: 109-112 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2019.04.026]
- 2 孙留洋. CT增强扫描在进展期胃癌术前TNM分期及对手术的指导作用. 现代医用影像学 2019; 28: 2036-2037
- 3 倪倩倩, 黄晓宇, 倪翠, 周妮, 陈华芳, 张宏伟, 施龙, 易汪洋, 陈美芹. 双重超声造影定量评价胃癌术前微循环状态的临床研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 74-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.01.022]
- 4 Kang SK, Hoffman D, Ferket B, Kim MI, Braithwaite RS. Risk-stratified versus Non-Risk-stratified Diagnostic Testing for Management of Suspected Acute Biliary Obstruction: Comparative Effectiveness, Costs, and the Role of MR Cholangiopancreatography. *Radiology* 2017; 284: 468-481 [PMID: 28301778 DOI: 10.1148/radiol.2017161714]
- 5 Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005; 236: 879-885 [PMID: 16020558 DOI: 10.1148/radiol.2363041101]
- 6 张得君. 老年胃癌患者手术治疗风险与肿瘤分期、术前合并症数、手术根治性及术后并发症数等疗效评价研究. 系统医学 2017; 2: 99-101 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2017.12.099]
- 7 王金宏, 许映斌, 林腾, 郑宝群. 双重超声造影在评价胃癌血管生成中的应用价值. 中国医师杂志 2018; 6: 812-815 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.06.004]
- 8 吴玮, 阳建军, 范慧慧, 施林枫, 莫丹绯, 胡明芳. 超声双重造影在胃癌肝转移新辅助化疗疗效评估中的应用价值. 中国医药导报 2019; 16: 142-145

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



失代偿期肝硬化合并感染性心内膜炎瓣膜穿孔1例

项 艺, 王 曦, 梅雪灿, 韩 怡, 孔德润

项艺, 王曦, 梅雪灿, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022

韩怡, 安徽医科大学附属阜阳市医院消化内科 安徽省阜阳市 236000

项艺, 研究生, 主要研究肝硬化门脉高压.

基金项目: 安徽省转化医学研究院科研基金项目, No. 2017zhhyx18; 安徽省科技厅: 2018年度重点研究与开发计划项目, No. 1804h08020260.

作者贡献分布: 病例收集由梅雪灿与项艺共同完成; 论文写作与修改由项艺、王曦完成; 韩怡与孔德润负责论文指导及审校.

通讯作者: 孔德润, 博士, 教授, 237000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化科. kongderun168@163.com

收稿日期: 2020-07-20

修回日期: 2020-08-04

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-10-28

Decompensated cirrhosis with valve perforation due to infective endocarditis: A case report

Yi Xiang, Xi Wang, Xue-Can Mei, Yi Han, De-Run Kong

Yi Xiang, Xi Wang, Xue-Can Mei, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 237000, Anhui Province, China

Yi Han, Department of Gastroenterology, the Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Fuyang 236000, Anhui Province, China

Supported by: the research fund project of the Anhui Provincial Institute of Translational Medicine, No. 2017zhhyx18; the Anhui Science and Technology Department: 2018 Key Research and Development Plan Projects, No. 1804h08020260.

Corresponding author: De-Run Kong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 237000, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2020-07-20

Revised: 2020-08-04

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-10-28

Abstract BACKGROUND

Bacterial infection is one of the main reasons for increased mortality of patients with cirrhosis, and patients with decompensated cirrhosis is more likely to be infected than those with compensated cirrhosis. The most common and life-threatening infection in cirrhosis is spontaneous bacterial peritonitis, followed by urinary tract infections, pneumonia, endocarditis, and skin and soft tissue infections. However, except spontaneous bacterial peritonitis, the incidence of other infections is low and little is known on them.

CASE SUMMARY

This paper reports a patient with recurrent spontaneous peritonitis in the decompensated stage of liver cirrhosis at our hospital, who eventually developed infective endocarditis (IE) that was cured by surgery.

CONCLUSION

The prognosis of cirrhosis complicated with IE is poor. Early detection and timely intervention can improve survival rate. In cirrhotic patients with recurrent bacterial peritonitis and unexplained chest tightness, dyspnea, or unexplained recurrent fever, the possibility of IE should be considered.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Endocarditis; Fever

Citation: Xiang Y, Wang X, Mei XC, Han Y, Kong DR. Decompensated cirrhosis with valve perforation due to infective endocarditis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 1048-1052

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1048.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.1048>

摘要

背景

细菌感染是增加肝硬化患者病死率的主要原因之一, 失代偿期肝硬化比代偿期肝硬化更容易发生感染。肝硬化中最常见和威胁生命的感染是自发性细菌性腹膜炎, 其次是尿路感染、肺炎、心内膜炎以及皮肤和软组织感染。然而, 除了自发性细菌性腹膜炎外, 其他感染发生率较低, 认识也少。

病例简介

本文报道我院1例肝硬化失代偿期自发性腹膜炎反复发作, 最终发生感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)的病例, 经过积极手术治愈。

结论

肝硬化合并IE预后较差, 早期发现、并及时干预, 以提高生存率。在肝硬化患者出现反复发作的细菌性腹膜炎, 并存在不能解释的胸闷、呼吸困难等症状, 或者原因不明的反复发热症状, 应考虑到合并IE的可能。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 心内膜炎; 瓣赘生物; 发热

核心提要: 感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)为心脏内膜表面的微生物感染, 伴赘生物形成。慢性肝病增加了IE的易感性, 但因为其体征和症状可能会被肝病引起的全身表现恶化所混淆, 除非强烈怀疑IE, 否则极易漏诊。如肝硬化病人出现不明原因的长期发热或败血症、难以解释的顽固性腹水, 则需要高度警惕IE可能。

文献来源: 顶艺, 王曦, 梅雪灿, 韩怡, 孔德润. 失代偿期肝硬化合并感染性心内膜炎瓣膜穿孔1例. 世界华人消化杂志 2020; 28(20): 1048–1052

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/1048.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.1048>

0 引言

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)为心脏内膜表面的微生物感染, 伴赘生物形成。慢性肝病增加了IE的易感性, 但因为其体征和症状可能会被肝病引起的全身表现恶化所混淆, 除非强烈怀疑IE, 否则极易漏诊^[1]。如肝硬化病人出现不明原因的长期发热或败血症、难以解释的顽固性腹水, 则需要高度警惕IE可能。

1 病例简介

男性, 55岁。因“腹痛腹胀伴发热1月余”于2019-12-12入院, 1月余前患者受凉后出现腹胀腹痛, 伴发热, 体温

最高38.5℃, 就诊当地医院, 予以抗感染等对症治疗后症状好转, 后仍间断发热, 腹胀较前明显加重, 伴双下肢水肿, 予以对症治疗后症状缓解不明显。遂就诊我科, 胸、腹、盆腔CT平扫诊断肝硬化, 腹、盆腔大量积液, 积液量较上次检查增加; 网膜浑浊, 考虑腹膜炎(图1)。胃镜提示食管残留曲张静脉, 择期内镜下治疗(图2)。按照自发性腹膜炎、肝硬化失代偿期, 予以抗感染、利尿、输蛋白等处理, 腹胀及双下肢浮肿缓解出院。既往有酒精性肝硬化伴食管静脉曲张病史7年, 于2018-04-10因消化道出血在全麻下行“肠黏连松解+全胃切除+食道-食管-空肠Roux-en-Y吻合+脾切除术”, 既往行食管静脉曲张套扎治疗2次(具体不详); 查体: 体温36.9℃, 脉搏97次/分, 呼吸20次/分, 血压104/37 mmHg, 体重70 kg。皮肤巩膜轻度黄染, 有肝掌蜘蛛痣, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 双肺呼吸音清, 两肺未闻及干湿性啰音, 腹膨隆, 质软, 无压痛反跳痛, 肝肋下未及, 脾缺如, 移动性浊音可疑, 肠鸣音不亢, 双下肢中度水肿。辅助检查: 血常规: WBC $6.49 \times 10^9/L$, N 52.70%, Hb 68 g/L, RBC $3.19 \times 10^{12}/L$, PC $281 \times 10^9/L$; BNP 2157.32 pg/mL; 肝功能: TP 60.9 g/L, A 26.3 g/L, A/G 0.76, STB 26.52 $\mu\text{mol/L}$, CB 6.66 $\mu\text{mol/L}$, UCB 19.86 $\mu\text{mol/L}$, Cr 45.0 $\mu\text{mol/L}$; cTnI 0.100 ng/mL。止凝血(六项): PT-SEC 17.5s, PT-% 60.00%, PT-INR 1.42, APTT_SE 45.2s, AT-III 44.0%, D-D 5.30 $\mu\text{g/mL}$, FDP 15.12 $\mu\text{g/mL}$ 。胸(腹)水生化: CL 121.8 mmol/L, G 7.92 mmol/L, P 5.3 g/L, LDH 38 U/L; 腹水常规: 颜色淡黄色, 透明度微浑, pH值7.0, 李凡他试验阴性, WBC $129.00 \times 10^6/L$, 单个核细胞绝对值 $103.0 \times 10^6/L$, 单个核细胞百分比79.80%, 多个核细胞绝对值 $26.0 \times 10^6/L$, 多个核细胞百分比20.2%; ECG: (1)窦性心律; (2)室性早搏(成对); (3)ST-T改变; (4)低电压。入院辅检示心律失常、肌钙蛋白升高, 完善超声心动图: 提示主动脉瓣赘生物形成伴穿孔, 建议经食管TEE检查, 主狭(轻度)主闭伴中重度瓣口返流, 肺动脉高压(中度)少量, 轻中度二尖瓣返流, 轻度三尖瓣返流, 心包积液, 肺动脉高压中度, LA: 5.54 LVD: 7.25 EF: 59%(图3)。诊断: (1)IE; (2)主动脉瓣赘生物伴穿孔; (3)肝硬化失代偿期(酒精性); (4)门静脉高压; (5)门静脉血栓形成; (6)脾术后; (7)胃术后; (8)贫血; (9)肾错构瘤(可能); (10)肾上腺肿瘤(腺瘤可能)。当日患者诉胸闷加重, 可能与主动脉瓣膜异常有关, 主动脉瓣膜赘生物形成伴穿孔, 转入心脏外科, 于2020-01-14在全麻下行主动脉瓣机械瓣置换术(21#Regent双叶进口机器瓣)。术中视野可见: 主动脉瓣无冠瓣脱垂, 其上可见絮状漂浮物, 主动脉瓣整体增厚。术前血培养阴性, 肝功能: A 32.8 g/L, A/G 1.00, STB 46.38 $\mu\text{mol/L}$, CB 12.46 $\mu\text{mol/L}$, UCB 33.92 $\mu\text{mol/L}$ 。

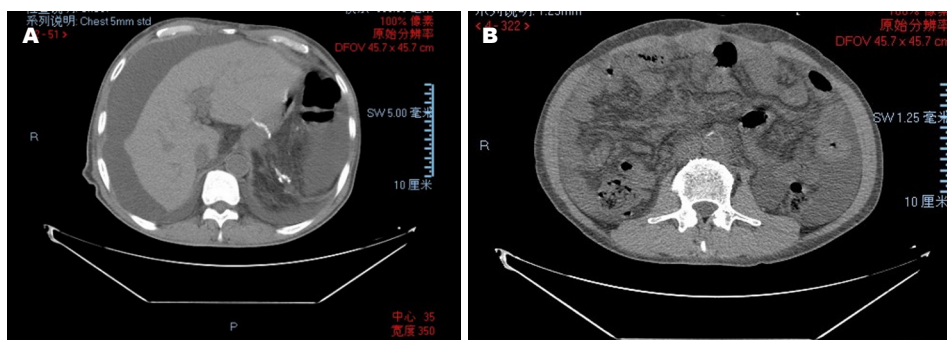


图1 胸、腹、盆腔CT平扫诊断肝硬化。A: 肝硬化, 腹、盆腔大量积液; B: 网膜浑浊, 考虑腹膜炎。

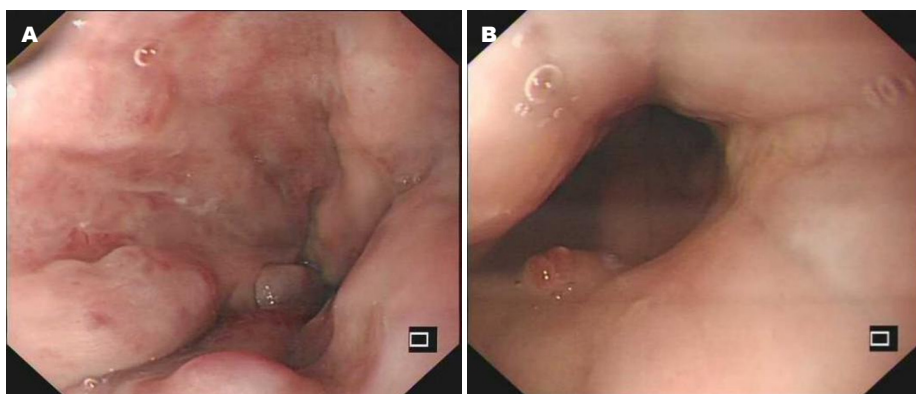


图 2 提示食道静脉曲张(残留)(A, B).

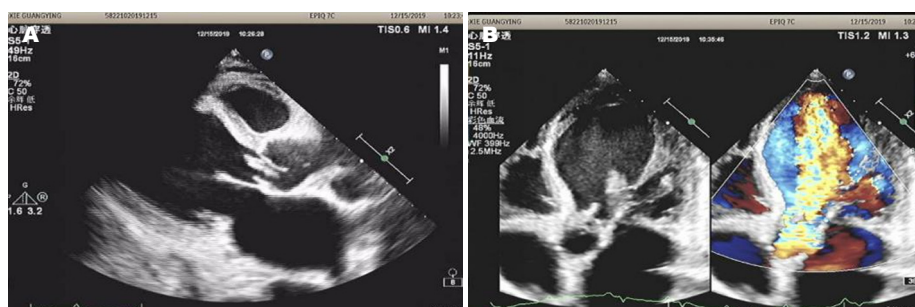


图 3 超声心动图。A: 心超赘生物动图提示主动脉瓣赘生物形成伴穿孔, 建议经食管TEE检查; B: 反流动图主狭(轻度)主闭伴中重度瓣口返流, 肺动脉高压(中度)少量, 轻中度二尖瓣返流, 轻度三尖瓣返流, 心包积液, 肺动脉高压中度。LA: 5.54; LVD: 7.25; EF: 59%。

L, AST 48 U/L, LDH 571 U/L, CKMB 52 U/L, Cr 53.7 μ mol/L.术中送病理示: (主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性(图4). 术后1 wk后复查心脏彩超示: 主动脉瓣置换术后改变, 主动脉不增宽, 置换主动脉瓣形态活动正常, 据CW Doppler测及主动脉瓣跨瓣压差为38 mmHg, Doppler测及轻度主动脉瓣反流.

2 最终诊断

IE性赘生物、主动脉瓣狭窄伴有关闭不全、主动脉瓣赘生物伴穿孔、肺动脉高压中度、贫血、肝硬化、脾术后、胃术后(胃大切).

3 治疗

首先予以抗感染等对症治疗后症状好转, 后仍间断发热, 腹胀较前明显加重, 伴双下肢水肿, 予以对症治疗后症状缓解不明显。患者诉胸闷加重, 可能与主动脉瓣膜异常有关, 主动脉瓣膜赘生物形成伴穿孔, 转入心脏外科, 于2020-01-14在全麻下行主动脉瓣机械瓣膜置换术(21#Regent双叶进口机器瓣)。术中视野可见: 主动脉瓣无冠瓣脱垂, 其上可见絮状漂浮物, 主动脉瓣整体增厚。术中送病理示: (主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性(图4)。

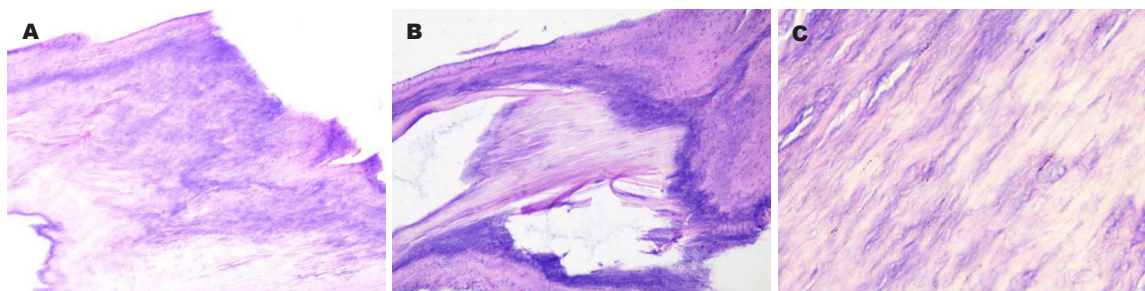


图 4 提示(主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性(A, B, C). C: $\times 400$ 倍.

4 结果和随访

术后常规营养支持, 于术后16 d康复出院, 术后随访3 mo无特殊.

5 讨论

现行的Duke标准是在1994年提出的诊断标准基础上经过多次修改的, 是诊断IE的金标准^[2,3]. 据修改后的Duke标准, 本例患者心脏彩超发现主动脉瓣赘生物形成、穿孔, 伴发热, 术中可见主动脉瓣上絮状漂浮物, 主动脉瓣整体增厚, 病理回报: (主动脉瓣)镜检示瓣膜纤维组织黏液样变性, 诊断IE.

细菌感染在肝硬化病例中很常见, 病死率是普通人群的3.75倍^[4]. IE越来越被认为是一种与健康相关的疾病, 通常与慢性疾病如肾功能衰竭、糖尿病或癌症有关^[5]. 最近, 肝硬化已被列入IE的危险因素, 其发展与免疫系统的损伤有关, 免疫系统随着时间的推移而恶化, 并与疾病的进展有关. 与肝硬化感染相关的危险因素是严重肝功能衰竭、静脉曲张出血、低腹水蛋白水平和既往自发性细菌性腹膜炎发作^[6]. 肝脏在抵御细菌感染方面起着重要作用, 而肝硬化则会增加对感染的易感性, 这里有许多不同的原因, 如黏膜屏障功能障碍, 免疫球蛋白和补体成分的相对缺乏, 以及网状内皮系统的功能障碍等^[7]. 肝硬化患者容易发生细菌感染, 原因是细菌移位(门静脉高压症、肠道微生物群改变和屏障完整性)和免疫功能障碍(由于与肠道细菌的长期相互作用而精疲力竭, 免疫细胞脾脏聚集, 肝脏营养因子合成受损)引起的慢性炎症^[4,8]. 炎症反应后的组织破坏会影响瓣膜和瓣膜周围组织, 使瓣膜组织变弱, 最后演变为撕裂或穿孔, 导致瓣膜返流(图3, Video 1和Video 2). 细菌清除率降低以及肠黏膜的结构和功能改变导致对细菌及其衍生产物的通透性增加. 这有利于细菌移位, 从而增加感染的易感性, 特别是自发性细菌性腹膜炎. C3和C4的缺乏, 巨噬细胞Fc γ 受体介导的抗体包被细菌清除的损害, 以及单核细胞人类白细胞抗原DR表达的下调, 也可能是导致这种防御变化的原因^[9]. 本例患者自

发性细菌性腹膜炎的反复发作, 肝功能差, 即使感染消退后也会严重影响预后.

肝硬化感染经常产生菌血症, 可能发展为心内膜炎, 及时诊断和治疗这些菌血症可以预防不可逆的瓣膜损伤, 如瓣膜穿孔^[7]. 在Hung等^[5]的研究中, 在近10%的IE中观察到肝硬化病史, 而在肝硬化患者中有45%的IE是医院获得性IE, 这明显高于没有肝硬化的心内膜炎患者. 肝硬化患者发生IE的风险很高, 临床医生应重视肝硬化患者的IE, 而IE的主要病变是引起栓塞和破坏的瓣膜和(或)瓣膜周围组织的赘生物, 导致一系列瓣膜及瓣膜周围病变, 瓣膜损伤(穿孔或撕裂)和瓣膜周围(脓肿)是微生物和炎症细胞释放的蛋白水解酶破坏细胞外基质的后果^[10]. 肝硬化在严重的细菌感染中可能会出现非特异性的临床症状, 使得细菌性心内膜炎早期诊断变得困难, 且肝硬化合并IE预后较差, 早期发现、并及时干预, 有利于提高患者生存率. 本文的报道以期提高临床医生对该病的认识与重视. 本例出现间断发热、腹水及双下肢浮肿加重, 按照肝硬化自发性腹膜炎治疗疗效差, 特别是心功能不全症状的出现, 提示心脏累及损害, 由此进一步抽丝剥茧诊断IE. 文献认为, 慢性肝病是IE不良预后的独立预测因素, 有肝病的IE患者的长期死亡风险增加了大约2.5倍, 进一步提该患者其预后不良^[1].

心脏手术是IE治疗的重要手段之一, 特别在瓣膜关闭不全、持续性脓毒症或严重栓塞引起的顽固性心力衰竭的情况下, 应该立即手术^[11]. 在普通人群中, 25%-30%的急性期患者和20%-40%的感染后期患者接受手术, 其10年存活率可达到61%^[12]. 虽然肝硬化合并IE接受心脏换瓣手术可能有更高的风险性, 但Allaire等^[13]发现, 肝硬化术后病死率在10%以下. 本例患者的诊治过程也是一个例证.

6 结论

肝硬化合并IE预后较差, 早期发现、并及时干预, 以提高生存率. 在肝硬化患者出现反复发作的细菌性腹膜炎, 并存在不能解释的胸闷、呼吸困难等症状, 或者原因不明的反复发热症状, 应考虑到合并IE的可能.

7 参考文献

- de Isla LP, Zamorano JL, Almería C, Rodrigo JL, Piedra I, Aubele A, Mataix L, Herrera D, Macaya C. Endocarditis infecciosa en pacientes con hepatopatía crónica: valoración clínica y pronóstica [Infective endocarditis in patients with chronic liver disease: clinical and prognostic assessment]. *Revista española de cardiología* 2003; 56: 794-800 [DOI: 10.1016/s0300-8932(03)76959-0]
- Büchi A, Hoffmann M, Zbinden S, Atkinson A, Sendi P. The Duke minor criterion "predisposing heart condition" in native valve infective endocarditis - a systematic review. *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14675 [PMID: 30440064 DOI: 10.4414/smww.2018.14675]
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638 [PMID: 10770721 DOI: 10.1086/313753]
- Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Garioud A, Heng R, Dao T, Cadranel JD. Infectious endocarditis in the case of cirrhosis: where do we stand? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1406-1410 [PMID: 30085963 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001211]
- Hung TH, Hsieh YH, Tseng KC, Tsai CC, Tsai CC. The risk for bacterial endocarditis in cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e391-e393 [PMID: 23352807 DOI: 10.1016/j.ijid.2012.12.009]
- Bunchoontavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol* 2016; 8: 307-321 [PMID: 26962397 DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.307]
- Ruiz-Morales J, Ivanova-Georgieva R, Fernández-Hidalgo N, García-Cabrera E, Miró JM, Muñoz P, Almirante B, Plata-Ciésar A, González-Ramallo V, Gálvez-Acebal J, Fariñas MC, Bravo-Ferrer JM, Goenaga-Sánchez MA, Hidalgo-Tenorio C, Goikoetxea-Agirre J, de Alarcón-González A; Spanish Collaboration on Endocarditis Group-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis en España (GAMES); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Left-sided infective endocarditis in patients with liver cirrhosis. *J Infect* 2015; 71: 627-641 [PMID: 26408206 DOI: 10.1016/j.jinf.2015.09.005]
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024]
- Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5: 16-25 [PMID: 23383362 DOI: 10.4254/wjh.v5.i1.16]
- Iung B. [Infective endocarditis. Epidemiology, pathophysiology and histopathology]. *Presse Med* 2019; 48: 513-521 [PMID: 31056234 DOI: 10.1016/j.lpm.2019.04.009]
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, DelZotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-3128
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016; 387: 882-893
- Allaire M, Cadranel JF, Bureau C, Zerkly S, Thévenot T, Garioud A, et al. Severe liver failure rather than cirrhosis is associated with mortality in patients with infectious endocarditis: a retrospective case control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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.

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致谢中. 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》要求所有署名人名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 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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 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。

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



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 11 月 8 日 第 28 卷 第 21 期 (Volume 28 Number 21)



21 / 2020

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056



述评

- 1053 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信

- 1059 针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望

贾延芳, 郑健, 高英堂

临床研究

- 1068 大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性

赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟

文献综述

- 1076 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂

- 1084 cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国

- 1090 析述泄泻的“同病异治”

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进

临床实践

- 1096 CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情

沈伟芬, 徐洪高, 张心荣

病例报告

- 1102 内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例

马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林

消 息

- 1075 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1083 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1101 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1106 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

许建新, 福建省莆田市第一医院胸心外科副主任医师, 福建医科大学硕士生导师, 莆田学院副教授, 福建省抗癌协会肺癌专业委员会青年委员, 福建省医学会胸外科分会食管学组委员, 福建省中西医结合学会胸外科分会委员, 福建省胸外科内镜质量控制中心委员, 福建省海医会胸部肿瘤分会理事. 2014年北京大学访问学者, 赴北京大学人民医院胸外科访问进修一年, 师从王俊院士. 主持福建省卫生厅及莆田市科技计划项目课题, 任《世界华人消化杂志》编委, 在《中华胸心血管外科杂志》等国内核心期刊杂志上发表论文10余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 21 November 8, 2020

EDITORIAL

- 1053 Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice
Liu JY, Chen HY, Zhang GX.
- 1059 Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases
Jia YF, Jian Z, Gao YT

CLINICAL RESEARCH

- 1068 Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of colorectal polyps
Zhao HB, Wu XJ, Yang Y, Ge ZM, Wang HW

REVIEW

- 1076 Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection
Zhao YZ, You J, Liu HE
- 1084 Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer
Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG
- 1090 Analysis of "treating the same disease with different therapies" in patients with diarrhea
Li YL, Wu Y, Yuan ZY, Tan ZJ

CLINICAL PRACTICE

- 1096 Contrast-enhanced ultrasound severity index vs CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis
Shen WF, Xu HG, Zhang XR

CASE REPORT

- 1102 Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases
Ma HW, Zhang JH, Ding XP, Yu GW, Ma WJ, Yang J, Ma WL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 21 November 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Xin Xu, Associate Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Putian, Teaching Hospital, Fujian Medical University. No. 449 Nanmenxi Street, Chengxiang District, Putian 351100, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han 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 November 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信, 大连医科大学中西医结合临床重点学科实验室 辽宁省大连市 116044

张桂信, 大连医科学附属第一医院普外三科 辽宁省大连市 116011

张桂信, 主任医师, 主要从事腹部急症外科疾病的研究。

基金项目: 辽宁省中医药临床重点学科能力提升建设项目, No. LNZYXZK201903; 辽宁省重点研发指导计划项目, No. 2019JH 8/10300028.

作者贡献分布: 本文由刘嘉悦、陈海洋在张桂信教授的指导下完成; 刘嘉悦负责资料整理与文章撰写; 陈海洋负责资料收集; 张桂信教授负责论文框架构思与修订工作。

通讯作者: 张桂信, 博士, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科学附属第一医院普外三科. zgxm0109@126.com

收稿日期: 2020-05-18

修回日期: 2020-07-31

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-11-08

Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice

Jia-Yue Liu, Hai-Yang Chen, Gui-Xin Zhang

Jia-Yue Liu, Hai-Yang Chen, Gui-Xin Zhang, Laboratory of Clinical Key Disciplines of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Gui-Xin Zhang, Department of Acute Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: The Key Discipline of Liaoning Traditional Chinese Medicine Clinical Ability Promote Construction Project, No. LNZYXZK201903; Development Guidance Plan Projects in Liaoning Province, No. 2019JH 8/10300028.

Corresponding author: Gui-Xin Zhang, PhD, Professor, Chief

Physician, Department of Acute Abdominal Surgery, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. zgxm0109@126.com

Received: 2020-05-18

Revised: 2020-07-31

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-11-08

Abstract

GPBAR1 is the first confirmed G protein coupled bile acid membrane receptor, which is widely expressed in the liver, gallbladder, kidney, intestine, and the nervous and cardiovascular systems. During the development of obstructive jaundice (OJ), GPBAR1 is activated by bile acid signal and mediates different signal transduction pathways, thus playing a corresponding role in the pathogenesis of OJ. GPBAR1 may be a potential therapeutic target for the treatment of OJ by controlling inflammation, regulating the function of bile duct epithelial barrier, inhibiting renal oxidative stress, and regulating intestinal mucosal barrier and intestinal flora, pruritus and sensory disturbance, and cardiovascular function. This article reviews the role and significance of GPBAR1 in the pathogenesis of OJ.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile acid; Membrane receptor; GPBAR1; TGR5; M-BAR; Obstructive jaundice

Citation: Liu JY, Chen HY, Zhang GX. Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1053-1058

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1053.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1053>

摘要

Gpbar1是第一个被证实的G蛋白偶联胆汁酸膜受体, 其广泛表达于体内肝、胆、肾、肠、神经与心血管系统等. 梗阻性黄疸发生时, Gpbar1被胆汁酸信号激活, 介导不同的信号转导通路, 从而在梗阻性黄疸的发病过程中发挥着相应的病理生理功能. Gpbar1通过控制炎症、调节胆管上皮屏障功能、抑制肾脏氧化应激、调节肠粘膜屏障与肠道菌群、调控瘙痒与感觉障碍、调控心血管功能等, 可能是梗阻性黄疸的潜在治疗靶点. 本文对Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展进行了综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆汁酸; 膜受体; Gpbar1; TGR5; M-BAR; 梗阻性黄疸

核心提要: 胆汁酸膜受体Gpbar1被胆汁酸激活后, 通过介导不同的信号转导通路, 在梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)的发生发展过程中发挥着控制炎症、调节胆管上皮屏障功能、抑制肾脏氧化应激、调节肠粘膜屏障与肠道菌群、调控瘙痒与感觉障碍和调控心血管功能等作用. 深入研究其调控机制, 有望为OJ的治疗提供新的靶点.

文献来源: 刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信. 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展. 世界华人消化杂志. 2020; 28(21): 1053-1058

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1053.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1053>

0 引言

梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)是一种常见的临床症状, 常表明可能有一个重要的潜在疾病的过程^[1]. 它可由炎症、结石、肿瘤等多种原因引起, 在其发生、发展的过程中, 亦常伴有全身各个系统器官的生理病理改变, 如在围手术期易发生感染、败血症、多器官功能障碍综合征等多种并发症, 严重影响患者的预后. 尤其是在恶性OJ发生时, 如未进行及时的临床干预, 患者的平均生存期不会超过3 mo^[2]. 近些年, 重要的胆汁酸信号机制及其在OJ中作用的发现, 增加了人们对胆汁酸(bile acid, BA)及胆汁酸受体研究的兴趣.

胆汁酸是胆固醇的最终代谢产物, 也是一种信号分子, 它可以激活胆汁酸受体, 具有调节胆汁酸、葡萄糖、脂质稳态和能量消耗的作用. 已经发现了两种主要的胆汁酸受体: 胆汁酸核受体—法尼酯衍生物X受体和胆汁酸膜受体—Gpbar1^[3]. Gpbar1是G蛋白偶联受体

(G protein-coupled receptor, GPCR)超家族的成员, 也被称为GPCR19或TGR5, 于2002年发现并首次报道. 当BA信号与Gpbar1结合时, 他能诱导cAMP的产生, 将信号传至胞内. 已证实, GPCR家族通过激活多种效应途径将细胞外信号转导至胞内并激活下游级联反应, 因此很多新的药物均将它作为潜在的治疗靶点^[4]. Gpbar1在机体内几乎无处不在, 并已在人类和啮齿动物肝脏的不同非实质细胞中检测到. Gpbar1的mRNA和蛋白质还在多种组织中被检测到, 包括肝脏、胆囊、胰腺、肠道和脂肪组织, 以及中枢、外周神经系统和肾脏等^[5-8]. Gpbar1在不同器官细胞的表达不同, 引起不同的临床症状. 本文就Gpbar1在OJ的发病机制中的意义及研究进展进行综述.

1 Gpbar1抑制OJ引起的炎症反应, 发挥免疫调节的作用

胆汁酸介导的受体信号转导激活与炎症的控制密切相关. OJ发生时, 常伴随着对细菌感染的高度敏感性. 报道显示, 单核细胞和巨噬细胞会抑制吞噬活性并抑制炎性细胞因子的产生, 这表明BA通过Gpbar1发挥免疫调节作用^[9,10]. 在胆汁淤积条件下, 胆汁酸通过Gpbar1介导巨噬细胞向调节性巨噬细胞转化, 是机体自我保护反馈回路的一部分, 它保护肝脏组织在炎症反应过程中免受巨噬细胞的过度活化^[11]. Kupffer细胞是位于肝窦内的巨噬细胞, 它作为抗原呈递细胞, 产生许多内毒素相关的炎症介质, 在OJ的发病机制中发挥重要作用. 当胆道处于梗阻状态时, 肠粘膜屏障功能受损, 肠道细菌移位, Kupffer细胞吞噬和清除能力降低, 导致内毒素又名脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)大量产生. 在关于胆汁酸对NLRP3炎性小体的相关研究^[12]中表明, 与野生型小鼠相比, 经过LPS处理的Gpbar1^{+/+}和NLRP3^{+/+}的小鼠, 使用Gpbar1激动剂INT-777后显著降低了小鼠血清的IL-1 β 和IL-18, 而对Gpbar1^{-/-}和NLRP3^{-/-}小鼠几乎无作用, 说明BA可通过Gpbar1信号减轻全身炎症反应并促进NLRP3的磷酸化和泛素化. 该实验证明了胆汁酸通过Gpbar1-cAMP-PKA信号轴抑制NLRP3炎性体的活化, 减轻炎症反应. Kawamata等^[13]的研究也发现, 胆汁酸可由Gpbar1介导增加cAMP产量, 从而抑制巨噬细胞的功能和LPS刺激的细胞因子的产生. 此外, Gpbar1还是核因子 κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)介导的炎症的负调节剂. Gpbar1的激活可抑制I κ B α 的磷酸化、p65的易位、NF- κ B DNA结合活性及其转录活性^[14]. 也有研究显示, Gpbar1通过JNK依赖性途径介导了BA诱导的小鼠Kupffer细胞中炎性细胞因子表达改变^[15].

Gpbar1可能通过cAMP-PKA、NF- κ B与JNK信号转导通路, 参与OJ生理病理中的炎症调节反应, 抑制细胞因子的过量产生, 从而减轻肝损伤^[16].

2 Gpbar1调节OJ胆管上皮屏障功能, 介导胆管细胞的增殖与抗凋亡的作用

Gpbar1在肝脏细胞中表达很低, 但是在胆管细胞中高度富集^[17]. 其分别在胆管细胞的纤毛、质膜、细胞内空间、囊泡和内质网等亚细胞定位中被检测到, 具有控制氯化物分泌、胆管细胞增殖与胆囊充盈的作用. 这就决定了胆管细胞对胆汁酸受体Gpbar1介导的信号通路具有功能性反应^[18]. 在胆总管结扎小鼠模型中, Gpbar1通过调节胆管细胞旁通透性, 保护肝实质免受胆汁对胆管上皮的渗透, 以此来减轻胆汁淤积对肝实质细胞的损伤^[19]. Merlen等^[20]分别通过体内和体外研究表明: BA通过Gpbar1介导的信号途径影响结合粘附分子A(junctional adhesion molecule A, JAMA-A)的表达和磷酸化, 保护肝脏免受实验性OJ造成的胆汁的渗漏. 这说明JAMA-A是Gpbar1依赖的BA信号通路的下游效应因子, Gpbar1通过靶向调控胆管细胞的紧密连接的表达, 调节胆管上皮的屏障功能.

胆管细胞增殖是OJ发生时的一个重要标志. Reich等^[21]的研究显示: BA喂养对野生型小鼠的胆管细胞增殖有诱导作用, 而对Gpbar1^{-/-}小鼠(Gpbar1敲除小鼠)无诱导作用. 在结扎胆总管后, 与Gpbar1^{-/-}小鼠相比, 野生型小鼠的胆管细胞具有更明显的增殖反应. 这可能与Gpbar1介导cAMP水平升高和蛋白激酶A-Src-MEK-ERK1/2信号级联激活有关^[21]. 而牛磺胆酸和牛磺胆酸作为有效的Gpbar1激动剂, 均可促进胆管细胞的增殖^[22]. 进一步证明了Gpbar1是BA诱导的体内和体外胆管细胞增殖的重要介质. 这些机制可以在胆汁淤积条件下保护胆管细胞免受BA毒性的影响.

此外, Gpbar1还具有控制胆囊平滑肌收缩和胆囊充盈的功能. 当胆囊平滑肌功能障碍, 胆囊扩张, 胆汁淤积, 导致了胆结石的形成与发展, 而胆结石可加重胆道的梗阻状态, 进一步加剧OJ的发展. 疏水性胆盐可激活胆囊平滑肌上的Gpbar1, 从而激活cAMP/PKA通路, 打开K(ATP)通道, 使膜发生超极化, 从而降低胆囊平滑肌的活性^[23]. 李婷婷等^[24]的实验表明: Gpbar1^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比, 胆汁流动减少; 而在静脉、腹腔或口服Gpbar1激动剂INT-777时, 胆汁流量明显增加. 这在一定程度上也说明了Gpbar1还发挥着调节胆汁分泌的作用.

3 Gpbar1抑制线粒体氧化应激, 减轻OJ肾脏损伤

肾脏损伤是OJ的主要并发症, 严重者可引起肾功能衰竭和慢性肾病. 张洋等^[25]的实验结果证实: 大鼠在胆总管结扎14 d后会致肾脏损伤的发生, Gpbar1在肾脏的表达明显减少. 说明胆汁酸受体Gpbar1在OJ大鼠肾脏中的表达变化与OJ导致的肾脏损伤程度呈负相关^[25]. 近

年来, 线粒体的损伤与功能障碍被认为急性肾损伤发病机制的中心环节, 可引起肾脏细胞的损伤、凋亡甚至坏死. Yang等^[26]的研究结果显示: Gpbar1可明显减轻线粒体的氧化应激, 减轻肾脏的炎症和纤维化. 当使用中药茵陈蒿汤与清热利胆汤进行干预后, 促进了Gpbar1在OJ大鼠中的表达, 抑制了肾脏线粒体氧化应激, 减弱了肾脏的损伤程度^[27]. 总之, 从胆汁酸受体Gpbar1角度出发, 可为OJ肾损伤的治疗和预防提供潜在的治疗策略与靶点.

4 Gpbar1减轻OJ肠粘膜屏障损伤, 调节肠道菌群变化

OJ发生时, 肠腔内胆汁减少或消失. 肠粘膜屏障受损, 肠通透性增强, 肠内细菌和内毒素转位进入血液, 引起严重的细菌血症和内毒素血症. 这是导致OJ的主要死亡原因. 这与肠上皮细胞增殖受损、凋亡增加、氧化应激增强和紧密连接损伤密切相关. 体内研究表明, 与野生型大鼠相比, Gpbar1^{-/-}大鼠在肠内皮中紧密连接蛋白封闭蛋白的表达降低, ZO-1的定位发生改变, 从而导致肠道通透性增加, 肠屏障功能受损^[28]. 而肠上皮细胞在牛磺胆酸盐(Gpbar1激动剂)的生理浓度下生长的肠上皮细胞在体外表现出增加的增殖活性^[29]. Ji等^[30]的研究进一步证实了这一点. 通过建立胆管结扎(bile duct ligation, BDL)大鼠动物模型和LPS诱导的细胞模型, 并使用鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)喂养, CDCA可减轻BDL大鼠的肠道损伤, 上调Gpbar1在BDL大鼠的表达, 减弱LPS诱导的增殖抑制, 而当Gpbar1缺失时则相反. 这一发现说明CDCA可通过上调OJ中Gpbar1的表达来促进肠上皮细胞增殖并减少粘膜损伤. 因此, 肠腔中胆汁的存在有利于正常的肠道粘膜屏障功能. Gpbar1作为胆汁酸的膜受体, 可促进肠道细胞的增殖, 在OJ引起的肠粘膜损伤的恢复中起作用, 可将其作为新的治疗靶点.

很多研究证实肠道菌群平衡在OJ的重要作用. 当胆道处于梗阻状态, 胆汁无法进入肠道, 肠道致病菌繁殖, 菌群失调, 肠粘膜屏障功能受损, 继而引发多种生理功能障碍. 相关研究已证明, 通过肠内输送的胆汁酸对肠道菌群进行外源调节后, 肝脏和肠道病理学会有所改善. 当使用牛黄去氧胆酸治疗BDL大鼠发生的细菌移位, 有利于保护肠粘膜的完整性. 说明胆汁酸对肠道菌群具有抗菌和调节作用^[31]. Jain等^[32]的研究显示: 齐墩果酸(Gpbar1激动剂)可通过调节肠道Gpbar1受体并调节肠道生物的多样性. Cipriani等^[28]通过的研究也进一步证明了Gpbar1通过调节宿主的免疫系统, 以此来改变肠道菌群的结构. 总之, 通过靶向调节Gpbar1信号, 调节肠道微生物群的稳态, 为纠正OJ时的肠道病理损伤提供了新

的思路。

5 Gpbar1调节OJ引起的瘙痒和感觉功能障碍

部分OJ病人还伴有瘙痒和痛觉改变的临床表现, 一般认为是胆汁中的胆汁酸的浓度过高进入循环和组织造成的。研究发现, Gpbar1介导了BA诱导瘙痒和痛觉缺失。Gpbar1由传递瘙痒和疼痛的感觉神经元表达, 它通过增强神经元兴奋性, 刺激背部神经节和脊髓的肽能神经元释放胃泌素释放肽和亮氨酸脑啡肽, 痒和疼痛的调节剂。在Gpbar1功能丧失的小鼠中, BA诱导的瘙痒和镇痛反应减弱或缺失, 而在Gpbar1功能恢复的小鼠中, 抓痒反应加剧^[33,34]。因此, BA可激活感觉神经上的Gpbar1, 从而刺激脊髓中传递痒和痛觉缺失的神经肽释放。进一步的研究^[35]发现, Gpbar1与瞬时受体电位离子通道蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)在皮肤的初级传入神经元群体中共表达, Gpbar1可通过Gβγ和蛋白激酶C介导的机制激活HEK293细胞中的TRPA1, TRPA1对于BA诱发脊髓中的致敏神经肽释放, 激活脊髓神经元和抓挠行为是必需的。该研究^[36]还报道了, 在胆汁淤积小鼠模型中, 当胆汁酸与Gpbar1结合, 其以阿片样物质依赖性的方式引起由Gpbar1受体介导的抓挠行为。这可能是Gpbar1介导的瘙痒行为的又一潜在机制。此外, Robering等^[37]的研究还表明, Gpbar1和溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)受体的双重表达可能允许胆汁盐调节LPA反应。LPA水平及其形成酶自分泌运动蛋白水平升高, 与瘙痒严重程度和治疗反应相关。它可激活神经胶质细胞, 调节神经元反应性和瘙痒和疼痛等感觉。为了进一步减轻这种临床表现, Hussain等^[38]还通过使用紫外线光疗的方法, 增加胆盐的尿排泄水平, 改变胆盐的分布, 降低总血清胆盐水平, 减少对Gpbar1的活化, 从而减少瘙痒症状。这些研究成果均揭示了Gpbar1在介导小鼠BA诱导的瘙痒和感觉功能障碍中的新作用。

6 Gpbar1调节OJ时的心血管功能

近年来, BA对心血管功能的调节作用已被相关学者报道。BA可通过调节窦房和心室心肌细胞的通道电导和钙动力学来降低心率, 并通过内皮依赖性和非依赖性机制调节血管紧张度。一般认为, 当OJ发生时, 血清BA升高, 改变了血管动力学, 这是导致心血管疾病发展的又一原因。在妊娠肝内胆淤积症中, BA引起的心律不齐引起了胎儿发病和子宫内猝死。当使用胆汁酸牛黄胆酸盐刺激大鼠心肌细胞后, 可以急剧改变心肌细胞收缩的速率和节律并引起异常的单个细胞Ca²⁺动态的变化^[39]。最近的研究^[40]显示, 心肌细胞特异性Gpbar1缺失的小鼠

在横断主动脉缩窄后损害了运动耐力, 并增加了死亡率和收缩衰竭。此外, BA对Gpbar1的激活还参与了心肌细胞中从脂肪酸到葡萄糖氧化的新陈代谢转换^[41]。Ibrahim等^[42]的研究结果显示: 虽然升高的未结合胆汁酸浓度会导致Gpbar1介导的cAMP在心肌细胞中释放, 但这与收缩速率的改变无关。因此, Gpbar1可能参与胆汁淤积状态下在心肌细胞的表达与调控, 但是其确切机制尚待进一步研究。

7 结论

Gpbar1作为重要的胆汁酸膜受体, 广泛表达于全身各个组织与器官中, 具有重要作用与意义。近年来, 关于Gpbar1在OJ中的研究逐渐增多, 其在OJ发病过程中不同组织与器官中的表达, 引起相应的生理病理变化。Gpbar1通过对各种初级与次级胆汁酸的应答, 介导不同的信号转导通路, 从而在OJ的发病过程中发挥着不同的生理功能。在肝巨噬细胞中, 它具有抗炎作用, 导致趋化因子和细胞因子表达减少, 发挥免疫调节的作用; 在胆道与胆囊中, 它通过调节胆道上皮的屏障功能, 促进胆管细胞的增殖与抗凋亡的作用, 并具有调节控制胆囊平滑肌的收缩与胆囊的充盈功能; 在肾脏中, 它通过抑制线粒体氧化应激, 减轻肾脏损伤并发症的发生; 在肠道中, 具有调节肠粘膜屏障和肠道菌群的功能, 减轻肠道病理性损伤; 此外, 其还同诱发瘙痒、调节感觉功能障碍等有关。总之, Gpbar1在OJ发病机制和病理改变中发挥重要作用, 深入研究其调控机制, 有望为疾病的治疗提供新靶点。

8 参考文献

- Roy SK, Lambert A. Obstructive jaundice: a clinical review for the UK armed forces. *J R Nav Med Serv Spring*; 103: 44-48 [PMID: 30088740]
- 金龙, 邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿引流及支架植入术专家共识(2018). *临床肝胆病杂志*; 2019; 35: 504-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.010]
- Herman-Edelstein M, Weinstein T, Levi M. Bile acid receptors and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 56-62 [PMID: 29045336 DOI: 10.1097/MNH.0000000000000374]
- 高雅卿, 石亚男, 刘巍. TGR5基本性质及其功能研究进展. *新医学* 2018; 49: 150-154 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.03.002]
- Zhang X, Sui Z, Kauffman J, Hou C, Chen C, Du F, Kirchner T, Liang Y, Johnson D, Murray WV, Demarest K. Evaluation of anti-diabetic effect and gall bladder function with 2-thio-5-thiomethyl substituted imidazoles as TGR5 receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27: 1760-1764 [PMID: 28285911 DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.02.069]
- Chiang JY, Pathak P, Liu H, Donepudi A, Ferrell J, Boehme S. Intestinal Farnesoid X Receptor and Takeda G Protein Couple Receptor 5 Signaling in Metabolic Regulation. *Dig Dis* 2017; 35: 241-245 [PMID: 28249273 DOI: 10.1159/000450981]
- Chen X, Lou G, Meng Z, Huang W. TGR5: a novel target for weight maintenance and glucose metabolism. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 853501 [PMID: 21754919 DOI:

- 10.1155/2011/853501]
- 8 Yanguas-Casás N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M, Romero-Ramírez L. TUDCA: An Agonist of the Bile Acid Receptor GPBAR1/TGR5 With Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells. *J Cell Physiol* 2017; 232: 2231-2245 [PMID: 27987324 DOI: 10.1002/jcp.25742]
- 9 Haselow K, Bode JG, Wammers M, Ehlting C, Keitel V, Kleinebrecht L, Schupp AK, Häussinger D, Graf D. Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 1253-1264 [PMID: 23990628 DOI: 10.1189/jlb.0812396]
- 10 Perino A, Pols TW, Nomura M, Stein S, Pellicciari R, Schoonjans K. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation. *J Clin Invest* 2014; 124: 5424-5436 [PMID: 25365223 DOI: 10.1172/JCI76289]
- 11 Haselow K, Bode JG, Wammers M, Ehlting C, Keitel V, Kleinebrecht L, Schupp AK, Häussinger D, Graf D. Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 1253-1264 [PMID: 23990628 DOI: 10.1189/jlb.0812396]
- 12 Guo C, Xie S, Chi Z, Zhang J, Liu Y, Zhang L, Zheng M, Zhang X, Xia D, Ke Y, Lu L, Wang D. Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity* 2016; 45: 944 [PMID: 27760343 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.009]
- 13 Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, Harada M, Yoshida H, Miwa M, Fukusumi S, Habata Y, Itoh T, Shintani Y, Hinuma S, Fujisawa Y, Fujino M. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 9435-9440 [PMID: 12524422 DOI: 10.1074/jbc.m209706200]
- 14 Wang YD, Chen WD, Yu D, Forman BM, Huang W. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1421-1432 [PMID: 21735468 DOI: 10.1002/hep.24525]
- 15 Lou G, Ma X, Fu X, Meng Z, Zhang W, Wang YD, Van Ness C, Yu D, Xu R, Huang W. GPBAR1/TGR5 mediates bile acid-induced cytokine expression in murine Kupffer cells. *PLoS One* 2014; 9: e93567 [PMID: 24755711 DOI: 10.1371/journal.pone.0093567]
- 16 Keitel V, Donner M, Winandy S, Kubitz R, Häussinger D. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 78-84 [PMID: 18468513 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.171]
- 17 Reich M, Klindt C, Deutschmann K, Spomer L, Häussinger D, Keitel V. Role of the G Protein-Coupled Bile Acid Receptor TGR5 in Liver Damage. *Dig Dis* 2017; 35: 235-240 [PMID: 28249265 DOI: 10.1159/000450917]
- 18 Masyuk AI, Huang BQ, Radtke BN, Gajdos GB, Splinter PL, Masyuk TV, Gradilone SA, LaRusso NF. Ciliary subcellular localization of TGR5 determines the cholangiocyte functional response to bile acid signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G1013-G1024 [PMID: 23578785 DOI: 10.1152/ajpgi.00383.2012]
- 19 Péan N, Doignon I, Garcin I, Besnard A, Julien B, Liu B, Branchereau S, Spraul A, Guettier C, Humbert L, Schoonjans K, Rainteau D, Tordjmann T. The receptor TGR5 protects the liver from bile acid overload during liver regeneration in mice. *Hepatology* 2013; 58: 1451-1460 [PMID: 23686672 DOI: 10.1002/hep.26463]
- 20 Merlen G, Kahale N, Ursic-Bedoya J, Bidault-Jourdainne V, Simerabet H, Doignon I, Tanfin Z, Garcin I, Péan N, Gautherot J, Davit-Spraul A, Guettier C, Humbert L, Rainteau D, Ebnet K, Ullmer C, Cassio D, Tordjmann T. TGR5-dependent hepatoprotection through the regulation of biliary epithelium barrier function. *Gut* 2020; 69: 146-157 [PMID: 30723104 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316975]
- 21 Reich M, Deutschmann K, Sommerfeld A, Klindt C, Kluge S, Kubitz R, Ullmer C, Knoefel WT, Herebian D, Mayatepek E, Häussinger D, Keitel V. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut* 2016; 65: 487-501 [PMID: 26420419 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309458]
- 22 Keitel V, Häussinger D. TGR5 in the biliary tree. *Dig Dis* 2011; 29: 45-47 [PMID: 21691103 DOI: 10.1159/000324127]
- 23 Lavoie B, Balemba OB, Godfrey C, Watson CA, Vassileva G, Corvera CU, Nelson MT, Mawe GM. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol* 2010; 588: 3295-3305 [PMID: 20624794 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.192146]
- 24 Li T, Holmstrom SR, Kir S, Umetani M, Schmidt DR, Klierer SA, Mangelsdorf DJ. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 1066-1071 [PMID: 21454404 DOI: 10.1210/me.2010-0460]
- 25 张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨. FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1234-1240 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i20.1234]
- 26 Yang Z, Xiong F, Wang Y, Gong W, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. TGR5 activation suppressed SIP/SIP2 signaling and resisted high glucose-induced fibrosis in glomerular mesangial cells. *Pharmacol Res* 2016; 111: 226-236 [PMID: 27317945 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.05.035]
- 27 张洋, 赵金龙, 李诗洁, 张桂信. FXR、Gpbar1在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达及清热利湿中药干预作用. 第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议. 中国山东济南, 2019. p. 2 [DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.016554]
- 28 Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, Distrutti E, Renga B, Bifulco G, Baldelli F, Donini A, Fiorucci S. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS One* 2011; 6: e25637 [PMID: 22046243 DOI: 10.1371/journal.pone.0025637]
- 29 Yamaguchi J, Toledo A, Bass BL, Celeste FA, Rao JN, Wang JY, Strauch ED. Taurodeoxycholate increases intestinal epithelial cell proliferation through c-myc expression. *Surgery* 2004; 135: 215-221 [PMID: 14739857 DOI: 10.1016/j.surg.2003.08.025]
- 30 Ji CG, Xie XL, Yin J, Qi W, Chen L, Bai Y, Wang N, Zhao DQ, Jiang XY, Jiang HQ. Bile acid receptor TGR5 overexpression is associated with decreased intestinal mucosal injury and epithelial cell proliferation in obstructive jaundice. *Transl Res* 2017; 182: 88-102 [PMID: 28034761 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.12.001]
- 31 Hatipoğlu AR, Oğuz S, Gürcan S, Yalta T, Albayrak D, Erenoglu C, Sağiroğlu T, Sezer YA. Combined effects of tauroursodeoxycholic Acid and glutamine on bacterial translocation in obstructive jaundiced rats. *Balkan Med J* 2013; 30: 362-368 [PMID: 25207142 DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7785]
- 32 Jain AK, Sharma A, Arora S, Blumenkamp K, Jun IC, Luong R, Westrich DJ, Mittal A, Buchanan PM, Guzman MA, Long J, Neuschwander-Tetri BA, Teckman J. Preserved Gut Microbial Diversity Accompanies Upregulation of TGR5 and Hepatobiliary Transporters in Bile Acid-Treated Animals Receiving Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 198-207 [PMID: 27503935 DOI: 10.1177/0148607116661838]

- 33 Alemi F, Kwon E, Poole DP, Lieu T, Lyo V, Cattaruzza F, Cevikbas F, Steinhoff M, Nassini R, Materazzi S, Guerrero-Alba R, Valdez-Morales E, Cottrell GS, Schoonjans K, Geppetti P, Vanner SJ, Bunnett NW, Corvera CU. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *J Clin Invest* 2013; 123: 1513-1530 [PMID: 23524965 DOI: 10.1172/JCI64551]
- 34 Cipriani S, Renga B, D'Amore C, Simonetti M, De Tursi AA, Carino A, Monti MC, Sepe V, Zampella A, Fiorucci S. Impaired Itching Perception in Murine Models of Cholestasis Is Supported by Dysregulation of GPBAR1 Signaling. *PLoS One* 2015; 10: e0129866 [PMID: 26177448 DOI: 10.1371/journal.pone.0129866]
- 35 Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, Poole DP, Jensen D, Grace M, McIntyre P, Bron R, Wilson YM, Krappitz M, Haerteis S, Korbmacher C, Steinhoff MS, Nassini R, Materazzi S, Geppetti P, Corvera CU, Bunnett NW. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice. *Gastroenterology* 2014; 147: 1417-1428 [PMID: 25194674 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.042]
- 36 Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: From bile acids to opiate agonists: Relevant after all these years. *Med Hypotheses* 2018; 110: 86-89 [PMID: 29317077 DOI: 10.1016/j.mehy.2017.11.002]
- 37 Robering JW, Gebhardt L, Wolf K, Kühn H, Kremer AE, Fischer MJM. Lysophosphatidic acid activates satellite glia cells and Schwann cells. *Glia* 2019; 67: 999-1012 [PMID: 30637823 DOI: 10.1002/glia.23585]
- 38 Hussain AB, Samuel R, Hegade VS, Jones DE, Reynolds NJ. Pruritus secondary to primary biliary cholangitis: a review of the pathophysiology and management with phototherapy. *Br J Dermatol* 2019; 181: 1138-1145 [PMID: 30920648 DOI: 10.1111/bjd.17933]
- 39 Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, Koralage D, Lab M, de Swiet M, Korchev Y, Williamson C. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 191-200 [PMID: 12149111 DOI: 10.1042/cs1030191]
- 40 Desai Moreswar S, Eblimit Z, Karpen Saul J, Moore David D, Penny Daniel J. Abstract 18219: TGR5 - a Novel Membrane Receptor for Bile Acids Regulates Myocardial Response to Exercise, Catecholamine and Pressure Overload Induced Stress. *Circulation* 2014; 130: A18219-A18219 [DOI: 10.1161/circ.130.suppl_2.18219]
- 41 Watanabe M, Houten SM, Matak C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-489 [PMID: 16400329 DOI: 10.1038/nature04330]
- 42 Ibrahim E, Diakonov I, Arunthavarajah D, Swift T, Goodwin M, McIlvrde S, Nikolova V, Williamson C, Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep* 2018; 8: 7110 [PMID: 29740092 DOI: 10.1038/s41598-018-25569-4]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁



针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望

贾延芳, 郑健, 高英堂

贾延芳, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

郑健, 天津市第一中心医院检验科 天津市 300192

高英堂, 天津市第三中心医院, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所 天津市 300170

贾延芳, 天津医科大学2019级硕士研究生, 主要从事乙肝病毒感染及其相关肝病的转化医学研究。

基金项目: 天津市科技局项目, Nos.17JCYBJC26100, 19ZXDBSY00030.

作者贡献分布: 本文由贾延芳与郑健查阅文献, 整理并完成初稿; 高英堂教授审校。

通讯作者: 高英堂, 博士, 研究员, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所. gaoyt816@163.com

收稿日期: 2020-05-30

修回日期: 2020-08-27

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-11-08

Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases

Yan-Fang Jia, Zheng Jian, Ying-Tang Gao

Yan-Fang Jia, Tianjin Medical University Third Center Clinical College, Tianjin 300170, China

Zheng Jian, Department of Clinical Laboratory Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Ying-Tang Gao, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China

Supported by: Tianjin Science and Technology Plan Project, No. 17JCYBJC26100 and No. 19ZXDBSY00030.

Corresponding author: Ying-Tang Gao, PhD, Researcher, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal

Life Support for Critical Diseases, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, No. 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2020-05-30

Revised: 2020-08-27

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-11-08

Abstract

In recent years, there have been several outbreaks of infectious diseases around the world, including severe acute respiratory syndrome, Ebola virus disease, Middle East respiratory syndrome, and corona virus disease 2019. Experience suggests that the detection and research of emergent infectious diseases play a crucial role in the process of responding to the epidemic, which also brings great challenges to biosafety laboratories. In the face of unknown biological risk factors, the non-standard biosafety protection measures have a serious impact on the life safety of laboratory staff and the research of infectious diseases, which stresses the necessity of safety protection in biosafety laboratories. This article will briefly review the current status and future prospect of management of biosafety laboratories both in China and other countries in terms of safety protection measures during new sudden infectious disease incidents.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biosafety laboratory; Public health emergency; Emerging infectious disease; Biosafety; Management status; COVID-19

Citation: Jia YF, Jian Z, Gao YT. Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1059-1067

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1059.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1059>

摘要

近年来,全球爆发了多起新发传染病事件,包括重症急性呼吸综合征、埃博拉病毒病、中东呼吸综合征和新型冠状病毒肺炎。经验表明,新发传染病的检测和研究在应对疫情过程中发挥着至关重要的作用,这也给生物安全实验室带来巨大的挑战。面对未知的生物危险因子,不规范的生物安全防护措施对实验室人员的生命健康以及传染病的研究造成严重影响,这足以表明生物安全实验室重视安全防护的必要性。本文将针对新发传染病事件中,国内外生物安全实验室在安全防护措施方面的管理以及展望进行简要述评。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 生物安全实验室; 突发公共卫生事件; 新发传染病; 生物安全; 管理现状; 新型冠状病毒肺炎

核心提要: 面对新发传染病事件,生物安全实验室在检测和研究未知新型生物危险因子时,要吸取以往经验教训,开发创新性途径,积极采取措施,避免生物安全防护不足而导致的实验室感染。

文献来源: 贾延芳, 郑健, 高英堂. 针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1059-1067

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1059.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1059>

0 引言

近年来全球爆发了多起大规模的新发传染病: 2002-11/2003年春夏之交,在我国爆发严重急性呼吸系统综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)^[1]; 2009年爆发甲型H1N1流感^[2]; 始于2012年的中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)^[3,4]; 2014年,西非多国爆发的埃博拉出血热(ebola virus disease, EVD)^[5]; 2019年出现的COVID-19^[6,7]。以COVID-19为例,2019年底在中国武汉首次发现,目前已涉及全球绝大多数国家^[8,9]。报道显示,尽管新冠疫情在我国、韩国等少数国家得到有效控制,但在欧美等国家仍呈上升趋势。新发传染病传播速度之迅猛、死亡率之高以及波及范围之广给全世界各个国家的公共卫生防疫工作带来巨大挑战。研究表明,预防或延缓新发传染病大流行的有效措施,在一定程度上取决于准确的预测及诊断筛查能力^[10]。因此,面对新型未知生物危险因子,生物安全实验室管理和检测能力的高效性和准确性,在应对突发性公共卫生事件中发挥着至关重要的作用。然而就目前现状而言,对于新型未知生物危险因子的感染方式、传播途

径、致病剂量以及对生物安全实验室的要求都处于探索阶段。在此期间,生物安全实验室工作人员的安全防护对于避免发生实验室获得性感染起到关键性作用。

近几年连续爆发的全球性新发传染病,促使实验室生物安全成为全社会关注的焦点,这也是目前全球面临的重大公共卫生问题之一。实验室各相关工作人员要基于以往生物安全实验室在应对新发传染病时的经验,充分完善、不断创新安全防护措施。本文就相关领域的主要研究进展进行简要述评。

1 生物安全实验室的分级与规范

世界卫生组织(world health organization, WHO)《实验室生物安全手册(第三版)》表述:“实验室生物安全”一词用于描述为防止无意暴露于病原体和毒素或其意外释放而实施的遏制原则、技术和做法^[11]。换言之,“实验室生物安全”是指旨在防止病原体和毒素丢失、被盗、误用、转移或故意释放的机构和个人的安全措施^[11]。其主要目的是保护工作人员避免感染危险生物因子,保护公众健康和生存环境不受污染,并且不改变试验对象原有性质^[12]。

美国疾病控制与预防中心(chinese center for disease control and prevention, CDC)《微生物和生物医学实验室的生物安全(第五版)》将生物安全实验室分为四级,即 Biological Safety Level-1-4 (BSL-1-4)。国内病原微生物实验室依据其承担的检测工作在生物安全方面具有不同的规范要求,在实验室选址、设计建造、安全设备、个人防护和环境保护等方面均有明确的指南或准则。参考我国国家卫生和计划生育委员会《病原微生物实验室生物安全通用准则》(WS 233—2017)及相关文献^[12-15],总结BSL-1-4实验室的简要特征见表1。

2 实验室生物安全管理现状与不足

规范的生物安全管理是实现实验室安全运行的重要保障。我国国家卫生和计划生育委员会《临床实验室生物安全指南》(WS/T 442-2014)指出,实验室生物安全管理包括实验室硬件(设施设备)、软件(管理体系)和工作人员的管理。

2.1 实验室管理现状 2004年以来,我国先后颁布《病原微生物实验室生物安全管理条例》(国务院令第424号)、《实验室生物安全通用要求》(GB 19489—2004)等一系列法律法规及标准规范,推动生物安全实验室相关防护意识和水平的提高^[16,17]。通过公布病原微生物分类和实验室生物安全等级规范,进一步完善实验室生物安全管理标准化,并规定实验室人员职业暴露以及生物危险因子泄露时的应急报告和控制时限^[17]。自此以后,

表 1 生物安全实验室适用范围和简要特征

实验室等级	适用范围	安全设备和个人防护	特殊要求
一级生物安全实验室 (BSL-1)	在通常情况下不会引起人类或者动物疾病的微生物	实验台面应防水, 并能耐受中等程度的热、有机溶剂、酸碱等化学剂; 操作中穿工作服	洗手池宜设置在靠近出口处; 若涉及使用有毒、刺激性、挥发性物质, 应配备适当的排风柜(罩), 30 m内设洗眼装置
二级生物安全实验室 (BSL-2)	能够引起人类或者动物疾病, 但在一般情况下对人、动物或者环境不构成严重危害, 传播风险有限, 具备有效治疗和预防措施的微生物	符合BSL-1的要求; 设置Ⅱ级生物安全柜; 安全柜外处理感染性材料必须使用面部保护装置(护目镜、面罩等)	主入口的门应有进入控制措施; 应包含缓冲间和核心工作间; 消毒、灭菌设备应以风险评估为依据; 核心工作间内送风口和排风口的布置应符合定向气流的原则; 核心工作间气压相对于相邻区域应为负压, 压差宜不低于10 Pa
三级生物安全实验室 (BSL-3)	能够引起人类或者动物严重疾病, 比较容易直接或者间接在人与人、动物与人、动物与动物间传播的微生物	符合BSL-2的要求; 必须安装Ⅱ级或Ⅱ级以上生物安全柜; 所有操作应在生物安全柜中进行; 在缓冲间更换防护服; 实验室配备应急药品	应在建筑物中自成隔离区或为独立建筑物; 明确区分辅助工作区和防护区; 设置自控、监视与报警系统、通讯系统以及门禁管理系统; 送风应经过初效、中效过滤器和HEPA过滤器过滤, 在生物安全柜操作面或其他有气溶胶发生地点的上方不得设送风口; 安装独立送排风系统, 气流由低向高风险区流动, HEPA过滤后排出; 防护区下水系统, 应与建筑物的下水系统完全隔离
四级生物安全实验室 (BSL-4)	能够引起人类或者动物非常严重疾病的微生物, 我国尚未发现或者已经宣布消灭的微生物	符合BSL-3的要求; BSL-4分为正压负压型实验室和安全柜型实验室; 所有操作均在Ⅲ级生物安全柜中进行; 进入实验室必须换上全套防护服, 离开前均须在更衣室脱下; 在正压型实验室中, 工作人员必须穿着特殊的正压服式保护服装	应在建筑物中自成隔离区或为独立建筑物; 防护区应至少包括核心工作间、缓冲间、外防护服更换间; 辅助工作区应包括监控室、清洁衣物更换间等; 设置化学淋浴消毒装置; 防护区内所有区域的室内气压应为负压; 实验室的排风应经过两级HEPA过滤器处理后排放; 应具备与安全隔离装置配套的物品传递设备以及生物安全型压力蒸汽灭菌器

改编自《微生物和生物医学实验室的生物安全(第五版)》、《病原微生物实验室生物安全通用准则》和参考文献[12-15]。

我国实验室生物安全在管理规范化、队伍建设、人员培训、技术研发和应急管理等方面取得了阶段性的进步, 为新发传染病的防控提供了可靠的支持^[17]。

如今, 随着现代科技的发展, 生物安全管理中信息技术的应用日益增多, 提高了生物安全实验室信息化管理水平和备案时效, 使得实验室管理更加便捷、规范和高效, 一定程度上减少了由于管理者失误造成的实验室生物安全事故隐患^[18]。例如, 国内一些专家利用信息技术将电子芯片RFID技术与GPS、ZigBee等技术相结合, 研发出生物安全实验室实时监测管理系统, 实现菌(毒)种的安全保存、实时定位和防窃等功能, 使相关管理部门可以及时监测、准确掌握菌(毒)种的动态信息, 更高效地对实验室生物安全进行管理^[12]。

2.2 实验室管理不足之处 尽管生物安全管理在制定规范和监督检查等方面取得长足进步, 但实验室在相关规范具体落实和人员培训等诸多方面仍有欠缺^[19]。近几年, 多次爆发的新发传染病暴露出实验室生物安全管理的不足之处, 特别是广泛分布于医疗机构的BSL-2实验室。

2.2.1 管理体系、组织制度不完善, 生物安全自查工作不规范: 就国内而言, 生物安全实验室的各项管理规定大多属于纲领性的文件, 对操作规范只作宏观指导, 具体操作性的要求较少, 而且监督管理制度不完善^[20]。大多数医疗机构实验室的生物安全管理主要依赖于医院内的感染管理制度, 但后者难以有效预防、控制实验室感染, 总之, 医院院内感染管理制度不能代替实验室

生物安全管理制度^[21]。此外,部分医疗机构实验室没有设置生物安全实验室检查和生物安全柜等设施的检测记录^[21]。但近些年,这种情况在国内三甲医院得到一定程度的改善,现阶段更需要注意的是自查工作在不同医疗机构重视程度的差异。

2.2.2 实验室的硬件设施达不到管理要求:一些低资源地区的医疗卫生机构,由于经济落后,对实验室生物安全管理的重视程度不够,实验室硬件设施距离实际需求及国际标准还有一定差距,在一定程度上降低了实验室生物安全的保障系数^[22,23]。

2.2.3 实验室工作人员缺乏安全意识、应急处理能力不足:实验室工作人员的生物安全素质是实验室生物安全的基本保障,然而生物安全实验室中仍然存在漠视生物安全、不按照规范操作的问题,为生物安全事故埋下了隐患。有研究表明,若实验室工作人员不熟悉本实验室的意外事件应急处理程序,出现意外事件时就不能迅速准确应对,甚至发生因处理不及时或处理不当导致事件进一步恶化^[24]。这与实验室工作人员面对实验室生物安全防护主观意识不强、缺乏底线思维以及实验室管理者对工作人员意外事故应急培训与演练的不足有直接关系^[25]。

2.2.4 样本存储与处理、危险废弃物处置不当:调查发现,个别医疗机构的实验室存在样本、试剂混放现象,且未对冰箱设置防护^[2]。实验室生物废弃物往往含有致病性危险生物因子,有些实验室存在对其处置不当的现象,易造成环境污染,甚至导致实验室工作人员发生实验室获得性感染,进而造成致病性危险生物因子的传播^[26]。

2.2.5 实验室备案不足:经调查显示,实验室中的各项生物安全设施与《人间传染的病原微生物名录》中的相关规定存在一定差距,并且部分实验设施未符合《实验室生物安全通用要求》以及《生物实验室建筑技术》的要求^[21]。实验室因各种原因不能向卫生主管部门主动备案,导致相关部门不能及时对实验室实施审查和规范,为发生实验室感染等事件埋下隐患。

3 生物安全实验室出现危险暴露的后果及预防措施

忽视实验室生物安全管理,可能会造成实验人员或社会人群感染危险致病因子甚至死亡的严重后果。由于生物感染往往具有隐蔽性,感染后不易觉察等特点,因此易造成群体性感染事故^[26]。实验室感染存在多个途径,如图1所示,处理病原微生物和细胞培养占比超过六成^[26-28]。实验室处理病原体样本的现代诊断方法通常是从病人的血液、拭子或其他组织、体液中提取核酸或蛋白,进行核酸检测和血清抗体检测^[29]。在操作过程中,

如果不遵守实验室生物安全的严格规定,可能造成实验室获得性感染。调查分析显示,人为失误占实验室获得性感染的比例非常高^[13,28,30],图2列出了常见的实验室获得性感染事故类型,其中半数以上事故由感染性物质溅出或喷洒以及针头刺伤引起。研究人员未能规范使用个人防护设备是导致感染的关键因素^[31]。然而,并非所有接触病原体都必然导致感染和疾病。感染是否发生取决于以下几个因素:特定病原体、病原体暴露量、剂量-反应关系和传播途径等^[27,32]。因此,首先要确定所考虑的特定病原体是否可以在人与人之间传播;其次,对于可传播的病原体,评估可能导致的暴发规模和范围^[32]。值得注意的是,人类并不是生物危害的唯一潜在受害者。2007年,英国爆发了口蹄疫,后来怀疑是由于附近两个研究这种病毒的实验室管道破裂所致^[28]。

考虑到对人类的致病作用和对环境的潜在危害,应采取并遵循最大限度的遏制措施和程序,以减少这类风险的发生^[27]。实验室降低风险的常规预防措施包括:出入控制、防护装备、生物安全柜、定向气流、净化程序和设备、人员培训、紧急事故响应和报告系统、安全、密封的环境等^[32]。

4 实验室针对检测和研究新发传染病的措施

新型病原体的出现和流行病的演变对各级公共卫生系统提出了复杂的新挑战^[33]。对于新出现或重新出现的病毒,如SARS-CoV,实验室操作常常伴随着高病毒载量和高毒力^[31]。新发传染病流行的早期阶段,通常对这些病原体的传播动力学以及微生物特性知之甚少^[34]。实验室工作人员接触病原体的强度和深度、以及所遇到的病原体浓度和受侵袭概率比在常规环境中要高^[31]。经验表明,在识别和分离一种新的病原体时,往往会导致由该新分离物引起的实验室获得性感染^[13]。临床实验室处于检测新发传染病的前沿,这些实验室应对疫情的能力对于感染控制和预防至关重要^[27,33]。正因为如此,实验室需要制定适当的生物安全防护措施,以保护实验室工作人员免受感染,降低实验室获得性感染发生率^[27]。建议实验室内安装监控摄像头,实验室管理人员可以实时监控,并实现实验室工作人员安全便捷的交流^[35]。此外,有专家建议在常规基础上进行健康检测和实验性疫苗接种,以及做好疫苗接种后的不良反应和相关症状检查^[27]。BSL-4实验室处理的大多数病毒在亚洲、南美和非洲的发展中国家引起过暴发,这些国家利用流动实验室提供早期诊断,从而避免了样品在运输过程中发生生物危险因子泄露事件^[35]。2014-09,中国派出一个移动生物安全三级实验室(MBSL-3实验室)和一个训练有素的诊断小组前往塞拉利昂^[36]。新型冠状病毒肺炎时期,中国疾

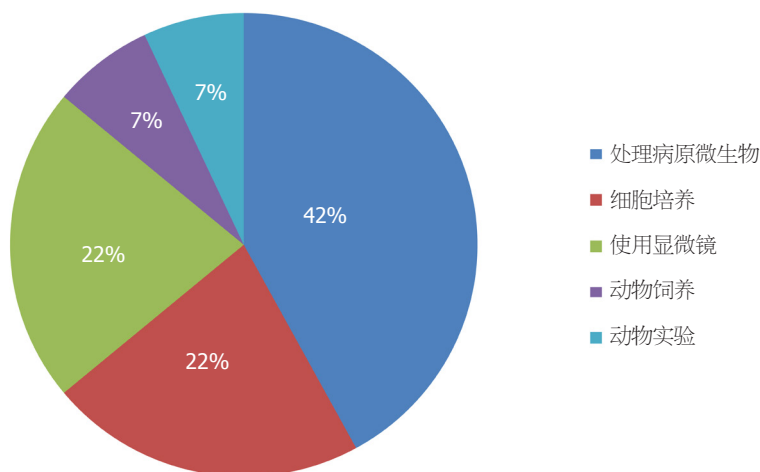


图 1 实验室感染的来源. 引自参考文献[27,28].

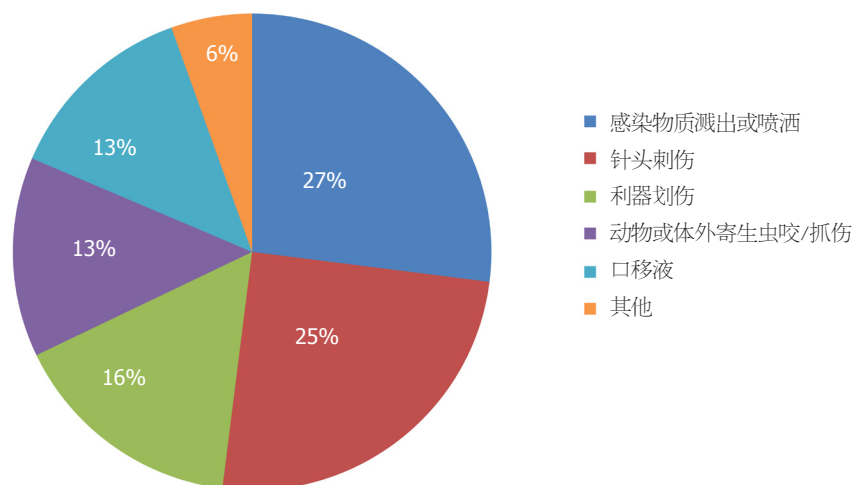


图 2 导致实验室获得性感染的实验室事故类型. 引自参考文献[13].

疾病预防控制中心也紧急出动MBSL-3实验室驰援湖北武汉。因此, 确定适宜的生物安全管理措施在应对紧急公共卫生事件时将会发挥重要作用。

4.1 SARS 2003年SARS的流行体现了核酸检测在数周内识别、分离和鉴定一种未知病毒病原体的能力^[37,38]。疫情初期, 鉴于该病毒有可能通过飞沫感染和污染物传播, 加上其较高的病死率(10%-20%), 专家建议, 针对该未知病毒的生物安全措施从SARS爆发初期就开始实施, 涉及SARS-CoV复制的任何程序都要在BSL-3实验室进行^[38,39]。在处理疑似或潜在的SARS-CoV标本时, 要确保最严格的防护措施^[38]。对于要保留的病原体样本, 根据样本类别, 储存在BSL-3实验室或带有门禁系统的BSL-2实验室^[39]。除此之外, 建立数据库, 维护和更新这些样本的信息, 只允许指定的工作人员访问数据库, 以确保数据库信息的安全^[39]。SARS爆发期间, 世界卫生组织SARS反应小组负责人表示: “每个

政府都应该充分了解其国家所有的生物安全实验室, 以确保他们有适当的设施; 要完全阻断动物与人之间的传播仍然很困难, 但我们应该遵循适当的程序, 避免SARS的实验室传播”^[40]。对于在BSL-3实验室工作的人来说, 要实施更为严格的生物安全培训^[39]。此次SARS的流行在一定程度上改善了生物安全实验室的管理防护措施^[38]。

4.2 MERS 2012年, 一种新型SARS样冠状病毒在中东的出现引起了国际社会对可能发生的传染病大流行的担忧^[3,41]。MERS的爆发比预期更严重, 医院和公众之间在感染控制和预防方面面临很多困难^[33]。2015年, 韩国疫情初期, 为了应对MERS爆发造成的实验室生物安全威胁, 尽管临床实验室配备了二级生物安全柜, 但是尚不具备诸如负压痰液收集和预处理室等高端设施^[33]。公共卫生机构要及时规范用于检测、研究MERS-CoV的生物安全实验室设施配备标准。临床实验室主要负责测试

样本以支持临床决策,通常拥有可快速检测的病原体样本,因此,面对新发传染病,临床实验室更要重视实验室生物安全相关事项^[33]。

4.3 EVD 2013-12/2016-03, 西非爆发了迄今为止最大规模的EVD^[42,43]。EVD是由埃博拉病毒引起的一种出血热,此种病毒具有高度传染性,可通过感染性体液或分泌物传播^[5,44-46]。风险评估是制定埃博拉病毒实验计划的关键要素^[47]。疫情爆发期间,没有针对人类的疫苗、有效的治疗方法和暴露后预防。因此,埃博拉病毒的培养和检测必须在BSL-4实验室进行^[44,45]。实验室始终是高度接触BSL-4病毒病原体的潜在场所,尽管保护标准很高,但实验室工作人员感染埃博拉病毒的风险依然很高^[45,48]。实验室人员在指定用于埃博拉病毒检测的空间内进行常规技能训练和相关系统运行的测试控制,以培养肌肉记忆^[47]。针对新型病原体实施新的诊断方法时,要进行专门培训^[49]。除此之外,还要在实验室设备方面进行相应的建设,并长期致力于有效监督和质量改进^[49]。在疫情结束时,欧洲实验室对埃博病毒疫情进行了评估,包括针对实验室的诊断、生物安全管理等方面,其回顾性评估有助于查明当前操作程序中的瓶颈,并改进生物安全实验室应对措施^[42]。

4.4 COVID-19 新型冠状病毒是一种人畜共患的病毒,主要通过呼吸道飞沫和接触传播,引起人发热、乏力、干咳,甚至急性呼吸窘迫等肺炎,该病于2019-12在中国武汉地区爆发,世界卫生组织将其命名为COVID-19^[50-52]。在COVID-19大流行期间,采用严格的实验室规范和准则对于建立和维持安全的工作环境至关重要^[9]。实验室严格遵守世界卫生组织的《实验室生物安全手册》和国家相关部门制定的实验室生物安全规范等^[53]。通过评估病原体毒力、感染后果、流行潜力、感染所需剂量、感染途径或传播方式、宿主谱和病原体在实验室环境中的生存能力,以采取适当的实验室安全管理措施^[13]。

报道显示,COVID-19患者的咽拭子、下呼吸道分泌物、肺泡灌洗液、血浆或粪便等标本携带病毒核酸,具有传染性,而疫情前期,实验室工作人员无法评估这些样本是否来源于SARS-CoV-2潜伏期或无症状感染者,故对工作人员自身安全具有潜在威胁^[51]。为了解决这些与病原体有关的重要问题,研究人员将新型冠状病毒的基因组序列与SARS-CoV和MERS-CoV进行了比较,以探索它们之间的关联性^[54]。在此期间,任何处理、加工和测试潜在SARS-CoV-2感染样本的实验室操作都需要由具备资质的技术人员在符合要求的BSL-2或BSL-3实验室进行^[53]。

在中国,样本采集人员为疑似或确诊COVID-19患者采集样本前,必须经过生物安全培训且具备相应的操作技能,个人防护标准按三级生物安全执行^[51]。在包装疑似或确诊为COVID-19患者样本时,将已贴好患者信息条码的样本装入密封袋,由专人运送^[51]。样本接收与处理采用与临床一体化的、无纸化办公信息系统^[51]。国家卫生健康委办公厅《新型冠状病毒实验室生物安全指南(第二版)》(<2020>70号)规定:病毒培养以及动物感染实验应当在生物安全三级实验室操作;未经培养的感染性材料的操作,在生物安全二级实验室进行,同时采用生物安全三级实验室的个人防护;灭活材料的操作可以在生物安全一级实验室进行。当生物安全柜的操作台面被SARS-CoV-2或其他潜在感染性材料污染时使用新鲜配制的有效氯含量为0.55%消毒液进行消毒。当含病毒的器皿碎裂或倾覆造成实验室污染时应保持实验室空间密闭,避免污染物扩散,使用0.55%有效氯消毒液的毛巾覆盖污染区;清理污染物严格遵循活病毒生物安全操作要求,采用压力蒸汽灭菌处理,并进行实验室换气等,防止次生危害,疫情期间的微生物平皿和样本均当日销毁^[51]。在疫情期间,做好实验室工作人员的安全防护培训,充分利用实验室现有的防护设备,保障实验室人员自身的安全。

在意大利,COVID-19患者的血液样本在BLS-2实验室处理,该实验室配备有二级生物安全柜(BSC),任何可能被污染的生物材料都会被丢弃^[53]。所有实验室工作人员必须穿戴个人防护装备,以防止液滴扩散引发的实验室获得性感染或无症状感染时的传播^[53]。在进行实验操作时,实验室的门都必须是关闭的,实验室内人员之间保持至少1 m的距离,避免让两个实验人员同时使用相同的仪器^[53]。此外,意大利研究机构为检测SARS-CoV-2感染患者的组织学和细胞学样本制定了一个内部方案,目的是确保经过培训的实验室人员安全,以确保生物安全实验室风险控制措施实施到位^[9]。

5 实验室生物安全管理的建议与展望

在经历了几次全球新发传染病以后,各国公共卫生机构都应该积极完善实验室生物安全管理体系,对此可将以下几个环节落实、监管到位:(1)借鉴先进的生物安全管理经验,根据生物安全实验室的实际工作情况,制定相应的实验室生物安全管理体系,强化防护综合措施^[12,26],可以保护实验室工作人员不受实验对象的伤害,保护样品不交叉传染及不污染周围环境;(2)实验室管理人员和技术人员必须定期接受生物安全知识培训,加强应急演练,一旦出现意外事件能快速准确地做出反

应^[12,26]. 实验室的管理负责人在员工培训和监督管理方面采取合理措施^[55]. 最直接接触危险生物因子的实验室人员所佩戴的防护用具, 可以利用新型材料研制, 降低防护成本, 有利于实验室生物安全防护用具的普及, 提高利用率; (3)安全措施的选择取决于感知到的风险, 风险分析基于病原体的危险等级和在特定实验室进行的详细操作^[56]. 执行风险评估时, 首先最重要的是, 必须确定与实验室及其活动相关的风险, 以及其可能造成的潜在的人类健康威胁或不利于环境的影响^[32]. 当风险已经被定义和评估时, 可以采取适当的措施将其最小化^[32]. 一个适当执行的风险评估是确保每个相关人员和公众得到充分保护的关键步骤, 实验室的工作才能以安全可靠的方式进行^[32,55]; (4)实验室网络在促进实验室科学交流、培训和信息资源共享方面体现着独有的价值. 实验室响应网络旨在确保实验室对公共卫生威胁作出高度优先的有效反应, 实验室响应网络参与新出现的传染病的反应程度取决于公共卫生威胁的规模和后果^[57]. 如今, 随着生物信息技术的发展和大数据时代的到来, 5G通讯工程、远程操控以及人工智能等为生物安全实验室安全防护措施的发展提供了新颖的途径, 可以大大降低实验室人员暴露在未知病原体下的风险; (5)前线医院以及生物安全实验室在疫情应对中发挥着关键作用, 应将实验室、临床和公共卫生相互结合起来^[58]. 《全球卫生安全议程》呼吁结束孤立思维, 鼓励采用综合卫生安全方法^[19]. 需要在全球范围内, 特别是在低资源环境下, 建立创新的实验室能力, 并确保生物材料的安全处理^[19].

6 结论

面对新发传染病的检测和研究, 保护实验室工作人员的安全、避免危险生物因子泄漏导致的实验室获得性感染和环境污染、获得准确的研究结果是实验室生物安全管理的最重要目标. 随着人类活动对野生动物生存环境的破坏以及生物危险因子的不断变异, 未来也许依然会有新发传染病的爆发, 实验室生物安全仍然面临着诸多挑战, 各国政府和卫生行政部门应该高度重视生物安全问题, 不断更新和完善生物安全实验室标准化管理体系, 使生物安全管理更加规范化. 而对于病原体的泄露最重要的还是人为因素, 要增强实验人员的安全意识、规范实验人员的行为, 以逐步实现实验室生物安全防护水平的提升. 此外, 要充分利用新型科技手段, 不断创新实验室设施设备, 利用科学技术促进实验室生物安全防护的发展. 公共卫生机构应该积极开展管理指标体系的研究以及生物安全信息化管理的创新型设计, 应用新技术、新手段积极探索. 这些将在新发传染病爆发时, 为生物安全管理带来崭新的工作模式, 有效促进实验室生

物安全防护的发展.

7 参考文献

- Jernigan JA, Low DE, Hefland RF. Combining clinical and epidemiologic features for early recognition of SARS. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:327-333 [PMID: 15030706 DOI: 10.3201/eid1002.030741]
- De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, Quach C, Skowronski D, Flamand L, Boulianne N, Li Y, Carboneau J, Bourgault A, Couillard M, Charest H, Boivin G. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:783-788 [PMID: 20409367 DOI: 10.3201/eid1605.091894]
- Saeed AA, Abedi GR, Alzahrani AG, Salameh I, Abdirizak F, Alhakeem R, Algarni H, El Nil OA, Mohammed M, Assiri AM, Alabdely HM, Watson JT, Gerber SI. Surveillance and Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, Saudi Arabia, April 2015-February 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:682-685 [PMID: 28322710 DOI: 10.3201/eid2304.161793]
- Harvey R, Mattiuzzo G, Hassall M, Sieberg A, Müller MA, Drost C, Rigsby P, Oxenford CJ; study participants. Comparison of Serologic Assays for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2019; 25:1878-1883 [PMID: 31423969 DOI: 10.3201/eid2510.190497]
- Ka D, Fall G, Diallo VC, Faye O, Fortes LD, Faye O, Bah EI, Diallo KM, Balique F, Ndour CT, Seydi M, Sall AA. Ebola Virus Imported from Guinea to Senegal, 2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:1026-1028 [PMID: 28518019 DOI: 10.3201/eid2306.161092]
- Ayukekbong JA, Ntemgwia ML, Ayukekbong SA, Ashu EE, Agbor TA. COVID-19 compared to other epidemic coronavirus diseases and the flu. *World J Clin Infect Dis* 2020; 10: 1-13 [DOI: 10.5495/wjcid.v10.i1.1]
- 李翠翠, 王荣福. 2019新型冠状病毒肺炎的挑战和机遇——对新型冠状病毒肺炎的认识及防治思考. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 275-279 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i8.275]
- Osman EEA, Toogood PL, Neamati N. COVID-19: Living through Another Pandemic. *ACS Infect Dis* 2020 [PMID: 32388976 DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00224]
- Rossi ED, Fadda G, Mule A, Zannoni GF, Rindi G. Cytologic and histologic samples from patients infected by the novel coronavirus 2019 SARS-CoV-2: An Italian institutional experience focusing on biosafety procedures. *Cancer Cytopathol* 2020 [PMID: 32259373 DOI: 10.1002/cncy.22281]
- Lipsitch M. Why Do Exceptionally Dangerous Gain-of-Function Experiments in Influenza? *Methods Mol Biol* 2018; 1836: 589-608 [PMID: 30151594 DOI: 10.1007/978-1-4939-8678-1_29]
- Pastorino B, de Lamballerie X, Charrel R. Biosafety and Biosecurity in European Containment Level 3 Laboratories: Focus on French Recent Progress and Essential Requirements. *Front Public Health* 2017; 5: 121 [PMID: 28620600 DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121]
- 马雪娇, 卢耀勤, 刘涛. 实验室生物安全管理研究进展. *中国预防医学杂志* 2018; 19: 238-240 [DOI:10.16506/j.1009-6639.2018.03.012]
- Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 389-405 [PMID: 7553572]
- Ta L, Gosa L, Nathanson DA. Biosafety and Biohazards: Understanding Biosafety Levels and Meeting Safety Requirements of a Biobank. *Methods Mol Biol* 2019; 1897:213-225 [PMID: 30539447 DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_19]
- Byrum R, Keith L, Bartos C, St Claire M, Lackemeyer MG, Holbrook MR, Janosko K, Barr J, Pusch D, Bollinger L, Wada J, Coe L, Hensley LE, Jahrling PB, Kuhn JH, Lentz MR. Safety Precautions and Operating Procedures in an (A)BSL-

- 4 Laboratory: 4. Medical Imaging Procedures. *J Vis Exp* 2016; 116: 53601 [PMID: 27768056 DOI: 10.3791/53601]
- 16 张建华, 熊林平. 病原微生物实验室生物安全管理现状. *解放军医院管理杂志* 2018; 25: 858-860 [DOI:10.16770/J.cnki.1008-9985.2018.09.019]
- 17 Zhang EM, Wang JQ, Gao LD, Zhan ZF, Zhang H, Hu YH, Wei JC, Liang XD, Wan KL, Wei Q. Emergency Response for a Laboratory Biosafety Incident. *Biomed Environ Sci* 2019; 32: 231-233 [PMID: 30987699 DOI: 10.3967/bes2019.032]
- 18 陈皎菁, 袁正宏. 实验室生物安全备案及管理系统模型的建立与应用研究. *微生物与感染* 2009; 4: 59-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2009.01.013]
- 19 Dickmann P, Sheeley H, Lightfoot N. Biosafety and Biosecurity: A Relative Risk-Based Framework for Safer, More Secure, and Sustainable Laboratory Capacity Building. *Front Public Health* 2015; 3: 241 [PMID: 26539427 DOI: 10.3389/fpubh.2015.00241]
- 20 严冬丽. 浅谈病原微生物实验室生物安全. *中国地方病防治杂志* 2014; 9: 355
- 21 李慧. 病原微生物实验室生物安全管理分析. *医疗装备* 2019; 23: 203-204
- 22 徐丹, 梁明春, 陈玉凤. 医疗机构病原微生物实验室生物安全管理现状与对策. *疾病监测与控制* 2014; 8: 338-339
- 23 刘小丽, 梁建生, 许慧琼, 邓兵, 徐桂兰, 朱军生. 武汉市医疗卫生机构生物安全实验室管理现状调查. *中国消毒学杂志* 2016; 33: 141-143
- 24 刘晓宇, 李思思, 荣蓉, 赵赤鸿, 王子军. 全国生物安全三级实验室建设与管理现状调查及分析. *疾病监测* 2014; 29: 415-419 [DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2014.05.020]
- 25 Chamberlain AT, Burnett LC, King JP, Whitney ES, Kaufman SG, Berkelman RL. Biosafety Training and Incident-reporting Practices in the United States: A 2008 Survey of Biosafety Professionals. *Appl Biosaf* 2009; 14: 135-143 [PMID: 20890389 DOI: 10.1177/153567600901400305]
- 26 刘闯. 高校生物安全实验室管理现状与对策研究. *教育教学论坛* 2019; 33: 262-263
- 27 Peng H, Bilal M, Iqbal HMN. Improved Biosafety and Biosecurity Measures and/or Strategies to Tackle Laboratory-Acquired Infections and Related Risks. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 [PMID: 30501091 DOI: 10.3390/ijerph15122697]
- 28 Wurtz N, Papa A, Hukic M, Di Caro A, Leparç-Goffart, Leroy E, Landini MP, Sekeyova Z, Dumler JS, Bădescu D, Busquets N, Calistri A, Parolin C, Palù G, Christova I, Maurin M, La Scola B, Raoult D. Survey of laboratory-acquired infections around the world in biosafety level 3 and 4 laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1247-58 [PMID: 27234593 DOI: 10.1007/s10096-016-2657-1]
- 29 Weidmann M, Avsic-Zupanc T, Bino S, Bouloy M, Burt F, Chinikar S, Christova I, Dedushaj I, El-Sanousi A, Elaldi N, Hewson R, Hufert FT, Humolli I, Jansen van Vuren P, Koçak Tufan Z, Korukluoglu G, Lyssen P, Mirazimi A, Neyts J, Niedrig M, Ozkul A, Papa A, Paweska J, Sall AA, Schmaljohn CS, Swanepoel R, Uyar Y, Weber F, Zeller H. Biosafety standards for working with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol* 2016; 97: 2799-2808 [PMID: 27667586 DOI: 10.1099/jgv.0.000610]
- 30 Muriithi B, Bundi M, Galata A, Miringu G, Wandera E, Kathiiko C, Odoyo E, Kamemba M, Amukoye E, Huqa S, Shah M, Inoue S, Ichinose Y. Biosafety and biosecurity capacity building: insights from implementation of the NUTM-KEMRI biosafety training model. *Trop Med Health* 2018; 46:30 [PMID: 30116141 DOI: 10.1186/s41182-018-0108-7]
- 31 Pedrosa PB, Cardoso TA. Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e366-76 [PMID: 21497126 DOI: 10.1016/j.jiid.2011.03.005]
- 32 Patterson A, Fennington K, Bayha R, Wax D, Hirschberg R, Boyd N, Kurilla M. Biocontainment laboratory risk assessment: perspectives and considerations. *Pathog Dis* 2014; 71:102-108 [PMID: 24591404 DOI: 10.1111/2049-632X.12162]
- 33 Lee MK, Kim S, Kim MN, Kweon OJ, Lim YK, Ki CS4, Kim JS, Seong MW, Sung H4, Yong D, Lee H, Choi JR, Kim JH; MERS-CoV Laboratory Response Task Force of The Korean Society for Laboratory Medicine. Survey of Clinical Laboratory Practices for 2015 Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea. *Ann Lab Med* 2016; 36:154-161 [PMID: 26709263 DOI: 10.3343/alm.2016.36.2.154]
- 34 Yarbrough ML, Kwon JH, Wallace MA, Hink T, Shupe A, Fraser VJ, Dubberke ER, Burnham CA. Frequency of Instrument, Environment, and Laboratory Technologist Contamination during Routine Diagnostic Testing of Infectious Specimens. *J Clin Microbiol* 2018; 56 [PMID: 29563204 DOI: 10.1128/JCM.00225-18]
- 35 Nisii C, Castilletti C, Raoul H, Hewson R, Brown D, Gopal R, Eickmann M, Gunther S, Mirazimi A, Koivula T, Feldmann H, Di Caro A, Capobianchi MR, Ippolito G. Biosafety Level-4 laboratories in Europe: opportunities for public health, diagnostics, and research. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003105 [PMID: 23349630 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003105]
- 36 Zhang Y, Gong Y, Wang C, Liu W, Wang Z, Xia Z, Bu Z, Lu H, Sun Y, Zhang X, Cao Y, Yang F, Su H, Hu Y, Deng Y, Zhou B, Zhao Z, Fu Y, Kargbo D, Dafaie F, Kargbo B, Kanu A, Liu L, Qian J, Guo Z. Rapid deployment of a mobile biosafety level-3 laboratory in Sierra Leone during the 2014 Ebola virus epidemic. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11:e0005622 [PMID: 28505171 DOI: 10.1371/journal.pntd.0005622]
- 37 Bell DM; World Health Organization Working Group on International and Community Transmission of SARS. Public health interventions and SARS spread, 2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1900-1906 [PMID: 15550198 DOI: 10.3201/eid1011.040729]
- 38 Richardson SE, Tellier R, Mahony J. The laboratory diagnosis of severe acute respiratory syndrome: emerging laboratory tests for an emerging pathogen. *Clin Biochem Rev* 2004; 25:133-141 [PMID: 18458711]
- 39 Lim W, Ng KC, Tsang DN. Laboratory containment of SARS virus. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35:354-360 [PMID: 16830004]
- 40 Orellana C. Laboratory-acquired SARS raises worries on biosafety. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 64 [PMID: 14959754 DOI: 10.1016/s1473-3099(04)00911-9]
- 41 Kumar M, Mazur S, Ork BL, Postnikova E, Hensley LE, Jahrling PB, Johnson R, Holbrook MR. Inactivation and safety testing of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol Methods* 2015; 223: 13-18 [PMID: 26190637 DOI: 10.1016/j.jviromet.2015.07.002]
- 42 Reusken CB, Mögling R, Smit PW, Grunow R, Ippolito G, Di Caro A, Koopmans M. Status, quality and specific needs of Ebola virus diagnostic capacity and capability in laboratories of the two European preparedness laboratory networks EMERGE and EVD-LabNet. *Euro Surveill* 2018; 23 [PMID: 29766839 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.19.17-00404]
- 43 Rico A, Brody D, Coronado F, Rony M, Fiebig L, Carcelen A, Deyde VM, Mesfin S, Retzer KD, Bilivogui P, Keita S, Dahl BA. Epidemiology of Epidemic Ebola Virus Disease in Conakry and Surrounding Prefectures, Guinea, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 178-83 [PMID: 26812047 DOI: 10.3201/eid2202.151304]
- 44 Huang Q, Fu WL, You JP, Mao Q. Laboratory diagnosis

- of Ebola virus disease and corresponding biosafety considerations in the China Ebola Treatment Center. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53: 326-340 [PMID: 26952811 DOI: 10.3109/10408363.2016.1160866]
- 45 Günther S, Feldmann H, Geisbert TW, Hensley LE, Rollin PE, Nichol ST, Ströher U, Artsob H, Peters CJ, Ksiazek TG, Becker S, ter Meulen J, Olschläger S, Schmidt-Chanasit J, Sudeck H, Burchard GD, Schmiedel S. Management of accidental exposure to Ebola virus in the biosafety level 4 laboratory, Hamburg, Germany. *J Infect Dis* 2011; 204: S785-790 [PMID: 21987751 DOI: 10.1093/infdis/jir298]
- 46 Alimonti J, Leung A, Jones S, Gren J, Qiu X, Fernando L, Balcewich B, Wong G, Ströher U, Grolla A, Strong J, Kobinger G. Evaluation of transmission risks associated with in vivo replication of several high containment pathogens in a biosafety level 4 laboratory. *Sci Rep* 2014; 4: 5824 [PMID: 25059478 DOI: 10.1038/srep05824]
- 47 Beam EL, Schwedhelm MM, Boulter KC, Vasa AM, Larson L, Cieslak TJ, Lowe JJ, Herstein JJ, Kratochvil CJ, Hewlett AL. Ebola Virus Disease: Clinical Challenges, Recognition, and Management. *Nurs Clin North Am* 2019; 54: 169-180 [PMID: 31027659 DOI: 10.1016/j.cnur.2019.02.001]
- 48 Kortepeter MG, Martin JW, Rusnak JM, Cieslak TJ, Warfield KL, Anderson EL, Ranadive MV. Managing potential laboratory exposure to ebola virus by using a patient biocontainment care unit. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 881-887 [PMID: 18507897 DOI: 10.3201/eid1406.071489]
- 49 VanSteelandt A, Aho J, Franklin K, Likofata J, Kamgang JB, Keita S, Koivogui L, Magassouba N, Martel LD, Dahourou AG. Operational evaluation of rapid diagnostic testing for Ebola Virus Disease in Guinean laboratories. *PLoS One* 2017; 12: e0188047 [PMID: 29190713 DOI: 10.1371/journal.pone.0188047]
- 50 Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect* 2020; 81: 1-9 [PMID: 32315723 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.011]
- 51 龚雅利, 石云龙, 罗小强, 张成, 刘美希, 陈渝, 彭毅志. 新型冠状病毒肺炎疫情期间临床微生物实验室的工作流程. *中华烧伤杂志* 2020; 36 [PMID: 32268455 DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200303-00117]
- 52 Tan SS, Yan B, Saw S, Lee CK, Chong AT, Jureen R, Sethi S. Practical laboratory considerations amidst the COVID-19 outbreak: early experience from Singapore. *J Clin Pathol* 2020 [PMID: 32198190 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206563]
- 53 Cossarizza A, Gibellini L, De Biasi S, Lo Tartaro D, Mattioli M, Paolini A, Fidanza L, Bellinazzi C, Borella R, Castaniere I, Meschiari M, Sita M, Manco G, Clini E, Gelmini R, Girardis M, Guaraldi G, Mussini C. Handling and Processing of Blood Specimens from Patients with COVID-19 for Safe Studies on Cell Phenotype and Cytokine Storm. *Cytometry A* 2020 [PMID: 32275124 DOI: 10.1002/cyto.a.24009]
- 54 Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 457-460 [PMID: 32009228 DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5]
- 55 Munson E, Bowles EJ, Dern R, Beck E, Podzorski RP, Bateman AC, Block TK, Kropp JL, Radke T, Siebers K, Simmons B, Smith MA, Spray-Larson F, Warshauer DM. Laboratory Focus on Improving the Culture of Biosafety: Statewide Risk Assessment of Clinical Laboratories That Process Specimens for Microbiologic Analysis. *J Clin Microbiol* 2017; 56 [PMID: 29118166 DOI: 10.1128/JCM.01569-17]
- 56 Barkham TM. Laboratory safety aspects of SARS at Biosafety Level 2. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:252-256 [PMID: 15098644]
- 57 Villanueva J, Schweitzer B, Odle M, Aden T. Detecting Emerging Infectious Diseases: An Overview of the Laboratory Response Network for Biological Threats. *Public Health Rep* 2019; 134:16S-21S [PMID: 31682559 DOI: 10.1177/0033354919874354]
- 58 Bartolini B, Gruber CE, Koopmans M, Avšič T, Bino S, Christova I, Grunow R, Hewson R, Korukluoglu G, Lemos CM, Mirazimi A, Papa A, Sanchez-Seco MP, Sauer AV, Zeller H, Nisii C, Capobianchi MR, Ippolito G, Reusken CB, Di Caro A. Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. *Euro Surveill* 2019; 24 [PMID: 30722811 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800093]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性

赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟

赵红波, 杨云, 葛志明, 王宏伟, 银川市中医医院肛肠科 宁夏回族自治区银川市 750001

吴晓晶, 银川市中医医院治未病科 宁夏回族自治区银川市 750001

赵红波, 副主任医师, 主要从事中西医结合肛肠病临床诊治。

基金项目: 宁夏医科大学校级科研项目, No. XM2018041; 银川市科技计划重大项目, No. 2019-ZD-002.

作者贡献分布: 赵红波负责课题设计、文章撰写, 临床资料整理、数据收集由葛志明与王宏伟完成; 数据统计分析由杨云与吴晓晶共同完成。

通讯作者: 赵红波, 研究生, 副主任医师, 750001, 宁夏回族自治区银川市兴庆区解放西街231号, 银川市中医医院肛肠科. zhaohb110@163.com

收稿日期: 2020-07-17

修回日期: 2020-08-15

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-11-08

Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with traditional Chinese medicine syndrome types of colorectal polyps

Hong-Bo Zhao, Xiao-Jing Wu, Yun Yang, Zhi-Ming Ge, Hong-Wei Wang

Hong-Bo Zhao, Yun Yang, Zhi-Ming Ge, Hong-Wei Wang, Department of Anorectal Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yinchuan, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China

Xiao-Jing Wu, Department of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yinchuan, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China

Supported by: University Level Scientific Research Project of Ningxia Medical University, No. XM2018041; Major Projects of Yinchuan Science and Technology Plan, No. 2019-ZD-002.

Corresponding author: Hong-Bo Zhao, Postgraduate, Associate Chief Physician, Department of Anorectal Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yinchuan, No. 231 Jiefang Xijie, Xingqing District, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China. zhaohb110@163.com

Received: 2020-07-17

Revised: 2020-08-15

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-11-08

Abstract BACKGROUND

Colorectal polyp (CRP) is a common clinical disease whose therapy relies on endoscopic resection. However, it is prone to relapse after surgery. There are few reports about the clinical application of conservative treatment for CRP, and the therapeutic effect is not satisfactory. This study investigated the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types of CRP based on the four diagnostic methods of TCM and endoscopic polyp morphology characteristics, and explored the correlation of TCM syndrome types with pathological types and endoscopic polyp morphology characteristics, with the hope of preventing the recurrence of CRP and reducing their malignant transformation.

AIM

To explore the correlation of morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of CRP.

METHODS

Clinical data of 300 patients with CRP were collected for investigation. Information such as the size, shape, number, and lesion site under endoscopy was recorded. The four diagnostic methods of TCM were used to determine the TCM syndromes. The correlation of TCM syndromes with morphological characteristics and

pathological types of CRP was then analyzed.

RESULTS

The pathological classification of CRP in the 300 patients was dominated by adenomatous polyps, and the incidence of adenomatous polyps was significantly related to gender, occupation, age group, polyp size, number, location of disease, and Yamada classification ($P < 0.05$). In CRP associated with the TCM syndromes of dampness accumulation of spleen deficiency, dampness and heat of large intestine, and block syndrome of cold dampness, polyps were mostly less than 1 cm in diameter and smooth, without a pedicle or sub-pedicle. In CRP associated with the syndrome of qi stagnation and blood stasis, syndrome of blood deficiency and intestinal bath, and syndrome of liver stagnation and qi stagnation, polyps were mostly 1-2 cm in diameter, single, granular, and pedicled. There were statistically significant differences in the number and morphology of polyps among the TCM syndromes ($P < 0.05$). The pathological types of dampness accumulation syndrome of spleen deficiency, dampness heat syndrome of large intestine, block syndrome of cold dampness, and liver-qi stagnation syndrome were mostly tubular adenoma and hyperplastic polyp, while those of the other syndromes were mainly hyperplastic polyp. There was a statistically significant difference in the distribution of TCM syndromes between adenomatous polyps and non-adenomatous polyps ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Different TCM syndromes are related to the number and morphological changes of CRP, but do not affect the size and location of polyps. TCM syndromes and pathological types are correlated to a certain extent. In clinical practice, TCM constitution can be used to regulate the incidence and recurrence rate of CRP, thus providing a new idea for the prevention and treatment of CRP.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal polyps; Pathological type; TCM syndrome type; Morphological characteristics; Intervention

Citation: Zhao HB, Wu XJ, Yang Y, Ge ZM, Wang HW. Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1068-1075
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1068.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1068>

摘要

背景

大肠息肉(colorectal polyps, CRP)是临床常见病,多

发病,治疗上主要依靠内镜下切除为主,但术后易复发,保守治疗CRP的药物临床应用及相关报道较少,且疗效不理想。本文通过探讨不同中医证型的大肠息肉与内镜下息肉形态学特点、病理分型之间的相关性,再结合中医四诊,从而精准辨证得出某一特定阶段CRP的中医证候类型并拟定出个体化的方药,进而调整患者体质类型从而有效预防CRP术后复发,以期减少腺瘤恶变,临床优势明显。

目的

探讨大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型之间的相关性,为中医药防治提供依据。

方法

收集300例大肠息肉患者临床资料进行调查研究,记录中医四诊及内镜下大肠息肉大小、形态、数目、病变部位等信息,确定中医证型,分析并总结内镜下息肉形态学特点、病理分型与中医证型的相互关系及分布规律。

结果

300例大肠息肉病理分型以腺瘤性息肉为主,且腺瘤性息肉发生率与性别、职业、各年龄层、息肉大小、山田分型、息肉数量、发病部位等因素相关,差异有显著性($P < 0.05$)。与CRP发生相关的中医证型中脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证中息肉直径多 < 1 cm,呈光滑形多发息肉为主,多无蒂或亚蒂。气滞血瘀证、血虚肠燥证、肝郁气滞证以1-2 cm息肉多见,多呈颗粒形单发息肉,多带蒂。各中医证型与息肉数目多少、形态之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证及肝郁气滞证中病理分型以管状腺瘤和增生性息肉多见,其它证型以增生性息肉为主。并发现腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者的中医证型分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

不同中医证型与大肠息肉数目多少、形态变化有关,但不会影响息肉的大小及发病部位,同时中医证型与病理类型之间存在一定相关性,临床中可通过中医体质调摄预防大肠息肉的发生率及复发率,为防治大肠息肉提供新思路。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠息肉; 病理分型; 中医证型; 形态特点; 干预

核心提要: 本文通过探讨大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型之间的相关性,总结其与中医证型的分布特征,对于部分不适合肠镜下切除或反复发作的

患者, 结合其辨证分型规律进行中医药干预, 治疗予以健脾理气、清热化湿、温阳散寒、养血润燥、行气活血等治则辨证施治, 将有效改变息肉的生长内环境, 提高机体免疫力, 阻断了腺瘤癌变的可能性, 也提出大肠息肉不同证型中医药防治策略, 提高患者生活质量。

文献来源: 赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟. 大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1068-1075

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1068.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1068>

0 引言

大肠息肉(colorectal polyps, CRP)是指结直肠粘膜表面突起的赘生物, 伴有不同程度的组织学结构改变及形态学上的异型性, 是临床常见病, 易反复发作, 发病率有地域差异性. 大多数患者初期无症状, 少数伴有腹胀、腹部隐痛、腹泻、便血或大便秘结改变, 较大的息肉可引起肠套叠、肠梗阻. 临床病理类型将其分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉, 而腺瘤性息肉被公认为是癌前病变, 严重威胁患者的健康水平^[1]. 现代医学对CRP的诊断主要依靠结肠镜检查, 最终赖于病理组织学确诊, 治疗主要以内镜下切除为主. 多因保守治疗CRP的药物较少, 有相关研究报道^[2,3]应用非甾体类抗炎药和他汀类药物可有效降低大肠腺瘤和大肠癌的患病率, 但因其长期服用副作用明显, 临床中尚未统一达成使用此类药物预防CRP发生的共识.

中医学在治疗CRP优势明显, 尤其通过中医药调整患者体质进而有效预防和治疗CRP研究报道较多, 且临床疗效显著^[4,5]. 故而有必要探讨不同中医证型的大肠息肉与息肉形态学特点、病理分型之间的关系, 有助于规范辨证、辨病体系. 临床实际运用中是通过辨识中医四诊, 确定中医证型, 再结合内镜下息肉形态学特点和病理组织学分型, 全面建立揭示CRP某一特定发病阶段客观化、规范化的中医辨证理论体系, 进而精准辨证得出不同证候类型并拟定出个体化的理、法、方、药, 以期有效改善患者体质, 提升临床疗效, 积极预防术后复发, 减少腺瘤恶变可能, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-10月/2020-06间就诊于银川市中医医院肛肠科门诊(187例)和住院(113例)患者共300例, 经结肠镜检查确诊为CRP, 并行病理组织学检查以确定其病理分型. 其中男性166例(55.33%), 年龄20岁-80岁, 平均年龄46.19岁±12.51岁, 女性134例(44.67%), 年龄22-79

岁, 平均年龄44.36岁±11.87岁, 男女比例为: 1.24:1. 临床表现: 腹胀64例(21.33%), 腹痛49例(16.33%), 腹泻72例(24.00%), 便血52例(17.33%), 便秘33例(11.00%), 无症状30例(10.00%). 本研究已通过银川市中医医院中医药伦理审查委员会审查, 同意开展相关研究.

1.1.1 西医诊断标准: 参照^[6]《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南》(2014, 北京)结合电子结肠镜检查和病理组织学检查诊断为CRP.

1.1.2 大肠息肉病理诊断标准: 参照《中国消化内镜活检与病理学检查规范专家共识(草案)》^[7], 对照Morson组织学分类法: 将CRP分为腺瘤性息肉(管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合性腺瘤), 非腺瘤性息肉(炎性息肉、增生性息肉). 根据息肉形态分为无蒂型、亚蒂型和有蒂型; 根据息肉大小可分为: ≤1 cm, 1-2 cm, ≥2 cm; 根据息肉数目分为单发性和多发性; 根据息肉黏膜形态分为: 光滑形、分叶形、糜烂形、颗粒形、混合形; 根据息肉发生部位分为: 回盲部、左半结肠、右半结肠、直肠; 根据腺瘤性息肉上皮内瘤变程度分为: 低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变.

1.1.3 中医辨证标准: 参照2008中华中医药学会中医诊断学分会《中医常见证诊断标准》^[8]将CRP分为: 脾虚湿蕴证、气滞血瘀证、血虚肠燥证、寒湿阻滞证、大肠湿热证、肝郁气滞证. 证候确定: 主症必备, 加次症2项以上即可诊断.

1.1.4 纳入标准: (1)符合CRP的病理及中西医诊断标准; (2)年龄20-80周岁, 在我院行电子结肠镜检查; (3)能完整提取中医四诊资料, 配合内镜检查及行病理组织学分型; (4)自愿参与并签署知情同意书.

1.1.5 排除标准: (1)不符合纳入标准; (2)年龄<20岁, >80岁, 未在我院行电子结肠镜检查; (3)患有锯齿状腺瘤、家族性息肉病、Gardner综合征、Peutz-Jeghers综合征、恶性肿瘤及危重心脑血管、血液及内分泌等系统疾病, 精神心理障碍患者及妊娠期妇女; (4)不愿配合本次临床调查或隐瞒病史者.

1.2 方法

1.2.1 资料采集方法: 根据试验方法并参考相关文献设计《临床观察CRF表》^[9]和《中医证候评定量表》, 相关资料和数据由课题组统一培训的调查员填写并录入. 收集患者临床一般资料(性别、民族、职业、年龄), 记录中医四诊(证候、舌质、舌苔、脉象)、内镜下肠息肉形态(数量、大小、发病部位)、病理组织学(腺瘤性息肉、非腺瘤性息肉)等相关信息. 由课题组2名副主任医师进行审核, 辨证得出中医分型, 疑难者由课题组商讨确定.

1.2.2 病理资料收集方法: 所有病例行电子肠镜检查前

需完善血常规、凝血常规、血糖测定、心电图等, 口服泻剂清洁肠道后, 用Olympus电子结肠镜(型号CV-150), 寻肠腔进镜至回盲部, 然后边退镜边观察并测量息肉数目、大小、形态及发病部位。依据息肉大小、生长形态合理选择术式, 如内镜下高频电切电凝术、内镜下黏膜切除术、黏膜剥离术等, 将切除标本送病理组织学检查以确定其病理分型。

统计学处理 应用Epidata 3.1软件建立数据库, 所得数据逻辑纠错后导入SPSS 19.0软件进行相关数据分析。计数资料用频率及百分比表示, 不同组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CRP病理分型与一般情况比较

300例CRP中腺瘤性息肉183例(61.00%)明显多于非腺瘤性息肉117例(39.00%), 腺瘤性息肉中低级别上皮内瘤变145例(79.23%)高于高级别上皮内瘤变38例(20.77%)。同时发现腺瘤性息肉发生率除与民族无统计学意义外, 与性别、职业、各年龄层、息肉大小、山田分型、息肉数量、发病部位等因素有关, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 中医证型与内镜下息肉形态特征分布关系 与CRP发生相关的各中医证型分布由多到少依次为: 脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证、气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证。脾虚湿蕴证、大肠湿热证及寒湿阻滞证中无蒂、亚蒂较多, 以光滑形息肉为主, 也易形成分叶形和糜烂形, 各证型间差异有统计学意义($P < 0.05$)。气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证中有蒂息肉居多, 以颗粒形为主, 各证型间差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 中医证型与内镜下息肉大小、数目、部位特征关系 以下六个中医证型的息肉主要分布在左半结肠和直肠, 脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证中大部分息肉 < 1 cm, 而且以多发息肉多见($P < 0.05$)。气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证中以1-2 cm息肉居多, 以单发息肉为主($P < 0.05$)。各证型之间与息肉大小及发病部位经统计差异无统计学意义, 见表3。

2.4 中医证型与病理分型之间的关系 不同中医证型所对应的CRP病理分型也有所区别, 其中脾虚湿蕴证、寒湿阻滞证、大肠湿热证、肝郁气滞证中病理分型以管状腺瘤最多, 其次为增生性息肉。气滞血瘀证、血虚肠燥证中以增生性息肉较多。腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者的中医证型分布差异有显著性($\chi^2 = 14.271$, $P = 0.014$), 见表4。

3 讨论

本研究收集的CRP患者共300例, 男女比为1.24:1, 男性患腺瘤性息肉的发病率高于女性, 差异具有统计学意义($P = 0.037$, $\chi^2 = 4.330$), 且已证实男女患病差异可能与男性喜食高脂饮食和不良的生活习惯(吸烟、饮酒、熬夜)有关, 长期导致肠黏膜上皮免疫功能失调, 防御和代偿功能下降, 诱导炎症反应发生, 致使肠黏膜和腺体过度增生, 从而形成息肉^[10,11]。但腺瘤性息肉的发生与患者的民族无相关性, 差异无统计学意义($P = 0.385$, $\chi^2 = 0.755$), 这与流行病学调查一致^[12]。CRP的发病有职业倾向性, 不同职业腺瘤发病人数差异有统计学意义($P = 0.010$, $\chi^2 = 9.203$)。参与调查的患者中, 脑力劳动者发生腺瘤发病率占比最高, 可能与工作时间、工作强度、活动量等危险因素有关^[13]。在3组年龄区间中, 年龄覆盖范围为20-80岁, 发现腺瘤发病率随年龄增加呈上升趋势, 高峰年龄区间为61-80岁, 不同年龄区间的腺瘤发病人数差异具有统计学意义($P = 0.000$, $\chi^2 = 17.332$), 这可能随年龄增加, 身体机能渐退化, 肠道免疫机制逐渐退化或紊乱导致^[14]。建议40岁以上, 尤其老年男性人群, 每2-3年进行常规的结肠镜筛查, 提高CRP的检出率, 争取早发现早治疗。此外在日常生活中科学膳食, 如限制脂肪摄入, 增加纤维的摄入, 戒烟酒, 加强运动, 将有效预防CRP的发生和复发^[15,16]。

本研究显示3组直径大小不同的息肉转变为腺瘤性息肉数目分布差异具有统计学意义($P = 0.006$, $\chi^2 = 10.137$), 患者中腺瘤性息肉以直径为1.1-1.9 cm的息肉为主, 其次为 ≤ 1.0 cm的息肉, ≥ 2 cm的息肉相对较少, 但多项研究显示息肉的体积越大, 则癌变风险越高, 尤其 ≥ 2 cm的CRP约50%发生癌变^[17]。数据显示多发息肉中腺瘤性息肉较多, 多发息肉中腺瘤性息肉发生率高于单发息肉, 二者差异有统计学意义($P = 0.041$, $\chi^2 = 4.176$), 所以在临床肠镜检查中注重对多发性息肉患者仔细筛查, 避免小息肉的漏诊。本结果显示息肉的山田分型中发生腺瘤性息肉占比之间差异有显著性意义($P = 0.000$, $\chi^2 = 40.342$), 其中以山田I型最为常见, 其次是山田IV型, II、III型相对少见, 而山田IV型腺瘤发生率明显高于其它3型, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。有学者发现^[18], 无蒂、广基的I、II型以及各种侧向发育型的腺瘤型息肉癌变倾向越高, 在治疗时特别注意要追加手术以期彻底治疗。研究结果显示, 在大肠不同部位发生腺瘤性息肉数之间差异有统计学意义($P = 0.000$, $\chi^2 = 43.297$), 腺瘤性息肉好发部位为左半结肠, 直肠次之, 与文献报道的一致^[19]。左半结肠腺瘤性息肉发生率明显高于其

表 1 大肠息肉病理分型与一般情况比较

项目	n	腺瘤性息肉			非腺瘤性息肉		腺瘤总数	腺瘤发生率(%)	P值	χ^2
		管状腺瘤	绒毛状腺瘤	混合状腺瘤	炎性息肉	增生性息肉				
性别									0.037 ¹	4.330 ¹
男	166	65	12	33	16	40	110	66.27		
女	134	46	8	19	15	46	73	54.48		
民族									0.385 ¹	0.755 ¹
回	119	40	7	22	12	38	69	57.98		
汉	181	71	13	30	19	48	114	62.98		
职业									0.010 ¹	9.203 ¹
体力	64	19	3	9	6	27	31	48.44		
半体力	106	35	8	18	11	34	61	57.55	0.248 ²	1.334 ²
脑力	130	57	9	25	14	25	91	70.00	0.004 ³	8.549 ³
年龄(岁)									0.000 ¹	17.332 ¹
20-40	55	19	1	1	14	20	21	38.18		
41-60	106	37	7	20	13	29	64	60.38	0.007 ²	7.158 ²
61-80	139	55	12	31	4	37	98	70.50	0.000 ³	17.360 ³
直径(cm)									0.006 ¹	10.137 ¹
1.0≤	136	53	5	12	11	55	70	51.47		
1.1-1.9	125	48	10	26	13	28	84	67.20	0.10 ²	6.662 ²
≥2.0	39	10	5	14	7	3	29	74.36	0.011 ³	6.463 ³
山田分型									0.000 ¹	40.342 ¹
I	111	37	1	7	21	45	45	40.54		
II	51	20	1	9	6	15	30	58.82	0.030 ²	4.698 ²
III	46	19	3	9	4	11	31	67.39	0.002 ³	9.388 ³
IV	92	35	15	27	—	15	77	83.70	0.000 ⁴	39.068 ⁴
息肉数量									0.041 ¹	4.176 ¹
单发	142	45	13	20	12	52	78	54.93		
多发	158	66	7	32	19	34	105	66.46		
发病部位									0.000 ¹	43.297 ¹
直肠	92	35	6	18	10	23	59	64.13		
左半结肠	124	61	11	24	11	17	96	77.42	0.032 ²	4.602 ²
右半结肠	48	10	3	6	5	24	19	39.58	0.006 ³	7.703 ³
回盲部	36	5	—	4	5	22	9	25.00	0.000 ⁴	15.910 ⁴
低级别内瘤变	145	99	6	40	—	—	183	61.00	—	—
高级别内瘤变	38	12	14	12	—	—				

¹为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉之间比较. ²为半体力与体力、41-60岁与20-40岁、1.1-1.9 cm与1.0 cm≤、山田II型与I型、左半结肠与直肠之间比较. ³为脑力与体力、61-80岁与20-40岁、≥2.0 cm与1.0 cm≤、山田III型与I型、右半结肠与直肠之间比较. ⁴为山田IV型与I型、回盲部与直肠之间比较.

它部位, 差异有统计学意义($P<0.05$). 所以在肠镜的检查中, 应重点筛查左半结肠、直肠等好发部位, 但也不能忽视右半结肠及回盲部, 以防漏诊. 同时发现管状腺瘤多伴有低级别上皮内瘤变, 混合状腺瘤多伴有高级别上皮内瘤变, 表明混合性息肉癌变率明显高于管状腺瘤.

在统计中医证型与内镜下息肉大小、数目、分布、形态情况时发现, 与CRP发生有关的各中医证型分布由多到少依次为: 脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证、气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证. 息肉发生的部位主要在左半结肠($n = 124$, 占41.33%), 其次

是直肠($n = 92$, 占30.67%), 其中脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证中 <1 cm CRP最常见, 以多发息肉多见, 息肉形态多为无蒂、亚蒂, 光滑形为主. 也易形成分叶形和糜烂形. 气滞血瘀证、血虚肠燥证、肝郁气滞证以1-2 cm息肉多见, 以单发息肉为主, 多带蒂, 大多形成颗粒形. 且各证型与息肉数目、形态之间差异有统计学意义($P<0.05$), 与息肉大小及发病部位无相关性, 差异无统计学意义. 同时也发现不同中医证型所对应的CRP病理分型也有所区别, 除气滞血瘀证、血虚肠燥证中以增生性息肉较多外, 其它中医证型中病理分型以管状腺瘤

表 2 中医证型与内镜下息肉形态分布特征, n (%)

中医证型	n	内镜下息肉形态特征							
		是否带蒂			黏膜形态				
		无蒂	亚蒂	有蒂	光滑形	分叶形	糜烂形	颗粒形	混合形
脾虚湿蕴证	76	34 (44.74)	25 (32.89)	17 (22.37)	26 (34.21)	19 (25.00)	16 (21.05)	8 (10.53)	7 (9.21)
气滞血瘀证	43	10 (23.26)	14 (32.56)	19 (44.19)	6 (13.95)	14 (32.56)	4 (9.30)	17 (39.53)	2 (4.65)
血虚肠燥证	26	5 (19.23)	9 (34.62)	12 (46.15)	3 (11.54)	1 (3.85)	3 (11.54)	12 (46.15)	7 (26.92)
寒湿阻滞证	54	26 (48.15)	17 (31.48)	11 (20.37)	22 (40.74)	16 (29.63)	7 (12.96)	4 (7.41)	5 (9.26)
大肠湿热证	65	28 (43.08)	22 (33.85)	15 (23.08)	25 (38.46)	18 (27.69)	9 (13.85)	5 (7.69)	8 (12.31)
肝郁气滞证	36	8 (22.22)	10 (27.78)	18 (50.00)	7 (19.44)	12 (33.33)	—	15 (41.67)	2 (5.56)
合计	300	111	97	92	116	74	44	39	27
$\chi^2 = 24.349, P = 0.007$					$\chi^2 = 74.686, P = 0.000$				

表 3 中医证型与内镜下息肉大小、数目、部位分布特征, n (%)

中医证型	n	内镜下息肉大小、数目、部位特征								
		< 1 cm	1-2 cm	> 2 cm	单发性	多发性	回盲部	右半结肠	左半结肠	直肠
脾虚湿蕴证	76	40 (52.63)	24 (31.58)	12 (15.79)	27 (35.53)	49 (64.47)	10 (13.16)	11 (14.47)	30 (39.47)	25 (32.89)
气滞血瘀证	43	14 (32.56)	23 (53.49)	6 (13.95)	28 (65.12)	15 (34.88)	5 (11.63)	9 (20.93)	16 (37.21)	13 (30.23)
血虚肠燥证	26	7 (26.92)	16 (61.54)	3 (11.54)	16 (61.54)	10 (38.46)	2 (7.69)	4 (15.38)	12 (46.15)	8 (30.77)
寒湿阻滞证	54	30 (55.56)	18 (33.33)	6 (11.11)	20 (37.04)	34 (62.96)	7 (12.96)	11 (20.37)	22 (40.74)	14 (25.92)
大肠湿热证	65	32 (49.23)	25 (38.46)	8 (12.31)	29 (44.62)	36 (55.38)	11 (16.92)	8 (12.31)	26 (40.00)	20 (30.77)
肝郁气滞证	36	13 (36.11)	19 (52.78)	4 (11.11)	22 (61.11)	14 (38.89)	1 (2.78)	5 (13.89)	18 (50.00)	12 (33.33)
总计	300	136 (45.33)	125 (41.67)	39 (13.00)	142 (47.33)	158 (52.67)	36 (12.00)	48 (16.00)	124 (41.33)	92 (30.67)
$\chi^2 = 15.211, P = 0.125$					$\chi^2 = 17.040, P = 0.004$			$\chi^2 = 8.145, P = 0.918$		

表 4 中医证型与病理分型分布特征, n (%)

中医证型	n	病理分型				
		腺瘤性息肉			非腺瘤性息肉	
		管状腺瘤	绒毛状腺瘤	混合状腺瘤	炎性息肉	增生性息肉
脾虚湿蕴证	76	30 (39.47)	5 (6.58)	10 (13.16)	7 (9.21)	24 (31.58)
气滞血瘀证	43	6 (13.95)	3 (6.98)	7 (16.28)	8 (18.60)	19 (44.19)
血虚肠燥证	26	4 (15.38)	—	5 (19.23)	3 (11.54)	14 (53.85)
寒湿阻滞证	54	23 (42.59)	5 (9.26)	6 (11.11)	4 (7.41)	16 (29.63)
大肠湿热证	65	26 (40.00)	6 (9.23)	7 (10.77)	7 (10.77)	19 (29.23)
肝郁气滞证	36	1 (30.56)	1 (2.78)	3 (8.33)	8 (22.22)	13 (36.11)
总计	300	100 (33.33)	20 (6.67)	38 (12.67)	41 (13.67)	101 (33.67)
$\chi^2 = 14.271, P = 0.014$						

居多, 其次为增生性息肉. 最终统计发现腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者的中医证型分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示中医证型与病理类型之间存在关联性.

在300例CRP中脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证在腺瘤性息肉中占比较大, 且在息肉大小、数目、分布、形态分布也较气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证占比多, 究其原因可知湿邪是导致CRP产生的最主要的病理因素, 这可能与宁夏地区生活环境及饮食习惯密切相关, 也与肝脾肾三脏生理功能有关. 脾居中焦,

与肝共同斡旋中焦气机, 又主运化水湿, 脾虚运化失调, 则水液停聚, 痰湿内生; 加之痰湿胶结化热, 下注大肠, 致肠道气机不畅, 经络不通; 肝气郁结, 脾胃气机升降失常, 气血运行乏力, 则肠道脉络失养; 加之素体虚弱, 贪凉饮冷, 易致脾肾阳虚, 寒邪侵袭入里, 血脉凝滞. 本病初期以脾虚为主, 在此基础上兼夹湿、热、寒、气滞、血瘀等病理产物, 随病程进展继而形成不同的证型及变证, 最终致本虚标实, 虚实夹杂, 气血同病, 导致该病反复发作.

临床中针对CRP治疗主要是依靠内镜下切除, 手术简便而高效, 但是西医在预防息肉的发生及术后的复发、癌变方面作用相对有限. 对于部分不适合肠镜下切除或反复发作的患者, 结合其辨证分型规律进行中医药干预, 治疗予以健脾理气、清热化湿、温阳散寒、养血润燥、行气活血等治则辨证施治, 将有效改变息肉的生长内环境, 提高机体免疫力, 阻断了腺瘤癌变的可能性. 但因条件有限, 研究中纳入样本量少, 且为单中心研究, 信息采集中对四诊信息、中医证候、内镜下息肉数目、形态等元素收集主观性高, 使得部分数据难免存在偏倚. 因此在今后还需进一步加强相关理论知识学习, 进行大样本、多中心临床研究, 使得中医辨证分型与内镜下息肉特点、病理分型之间相关性结论得到更多临床实践验证.

4 结论

本研究纳入的样本量有限, 信息采集欠充分, 中医证型也没有统一标准, 部分证型只能借鉴他人的研究结果制定, 影响研究的准确性与科学性. 中医药防治CRP前景广阔, 今后的研究中将基于“治未病”理念, 加强中医基础理论研究, 为中医药的防治CRP提供科学依据和理论指导.

文章亮点

实验背景

CRP早期临床症状不典型, 诊断主要依靠结肠镜检查及病理组织学确诊, 最终需要内镜下切除. 而保守治疗CRP的药物应用较少, 且临床疗效不确切, 服用周期长, 治愈率低, 副作用明显, 复发率高. 但是对于CRP反复发作的患者进行中医药干预, 将有效改变机体内环境, 提高机体免疫力, 阻断了息肉复发和癌变的可能性. 还提高患者健康水平, 减轻患者经济负担及精神心理压力.

实验动机

CRP临床病理类型分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉, 而腺瘤性息肉被公认为是癌前病变, 通过中医辨证施治调整患者体质进而减少CRP复发, 尽可能减少腺瘤癌变.

实验目标

以“中医基础理论”和“治未病思想”为指导, 通过归纳CRP中医证型与内镜下大肠息肉形态学特点和病理组织学分型, 分析大肠息肉形态学、组织学特点与中医证型分布规律, 从而提出不同证型的CRP中医药防治策略.

实验方法

通过采集患者中医四诊以确定中医证型, 观察内镜下CRP形态学特点, 收集内镜下切除的CRP组织并送病理组织学检查以确定病理分型, 总结出内镜下CRP形态学特点、病理分型与中医证型的相互关系及分布规律.

实验结果

中医证型与内镜下息肉形态特征及内镜下息肉大小、数目、部位等特征有相关性, 而且不同中医证型所对应的CRP病理分型也有所区别, 同时发现大肠息肉病理分型以腺瘤性息肉为主.

实验结论

通过300例CRP归纳分析后发现不同中医证型与大肠息肉数目、形态有关, 同时还与对应的病理类型之间存在一定相关性.

展望前景

由于临床人力、时间等因素限制, 本研究中部分采集的数据主观性强, 难免存在偏颇, 经后将加强相关理论知识和临床实践能力, 进行大样本、多中心研究, 使所得结论经得起临床验证.

5 参考文献

- 李伦, 李璘, 唐逸韵, 李琦, 杨燕青. 上海某社区结合体质辨识的大肠癌筛查危险因素分析. 中华全科医学 2019; 17: 101-103
- 谢双华, 陈茹, 赵德利, 刘玉琴, 郝长青, 张永贞, 宋国慧, 华召来, 王家林, 刘曙正, 张立玮, 邵丹彤, 秦宇, 李敏娟, 周家琛, 郑荣寿, 王贵齐, 魏文强. 中国上消化道癌高发区非甾体类抗炎药使用情况研究. 中华预防医学杂志 2019; 53: 1098-1103 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.11.005]
- 邓丽丽, 赵晓彤, 陈明卫, 季华, 张群慧, 万丽娟, 陈若菲, 王亚雷. 血浆脂联素、内脂素、瘦素、抵抗素水平与糖尿病前期人群结肠息肉发病的相关性研究. 中华内分泌代谢杂志 2018; 34: 997-1002 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.12.003]
- 陈绮婷, 谢伟昌, 李京伟, 黄彬. 健脾理肠汤预防腺瘤性大肠息肉术后复发临床观察. 广州中医药大学学报 2020; 37: 30-35 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2020.01.006]
- 符娇文, 韩平, 高飞. 中医消毒汤防治结肠息肉术后复发及对血清肿瘤标记物的影响. 中华中医药学刊 2019; 37: 727-729
- 中华医学会消化内镜学分会; 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014, 北京). 中华医学杂志 2015; 95: 2235-2252
- 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活检与病理学检查规范专家共识(草案). 胃肠病学 2014; 19: 549-553
- 朱文锋. 中医常见证诊断标准(上). 湖南中医药大学学报, 2008; 5: 3-8
- 吴永梅, 张霁雯, 罗融, 李文娟, 沈伟忠, 王君, 曹福娟, 朱惠芳. 三罗地区医务人员的大肠腺瘤性息肉防治知识调查及其筛查模式研究. 海南医学 2019; 30: 625
- 陈良荣, 陈玉, 黄适, 张涛. 450例大肠息肉患者发病因素、发病特点及中医证型分布规律研究. 辽宁中医杂志 2018; 45: 9-12 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.01.003]
- 王菲, 李松湖, 金镇勋. 中老年结肠息肉癌变的危险因素及内镜

- 治疗效果. 中国老年学杂志 2018; 38: 4141-4143
- 12 李佳, 杨落落, 周长丽, 何平, 孙逊, 孟祥伟. 结直肠息肉患者发病相关危险因素分析. 吉林大学学报(医学版) 2018; 44: 646-650
 - 13 郑卫方, 胡晓栋, 殷子涵, 卢中华, 吴胜智, 沈忠, 贾梦涵, 魏琛, 张向阳. 兰溪市社区居民大肠息肉患病的影响因素研究. 预防医学 2019; 31: 341-345
 - 14 张婧, 刘颖, 张林, 赵正中. 2011~2015年某院1013例大肠息肉临床特征及变化趋势分析. 重庆医学 2017; 46: 1513-1515
 - 15 王强, 龙顺华, 胡薇潇, 舒徐, 廖旺娣, 朱莹, 吕农华, 陈幼祥. 内镜下治疗大肠息肉并发出血的危险因素以及腺瘤性息肉的癌变特征分析. 中国内镜杂志 2018; 24: 42-49 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.05.008]
 - 16 叶倩云, 刘凤斌. 大肠息肉发病相关风险因素及方法学研究. 中华中医药杂志 2018; 33: 1100-1103
 - 17 张艳, 张伟, 张莹. 超声内镜下上消化道黏膜下病变的临床特征及内镜下治疗效果观察. 世界华人消化杂志 2019; 27: 999-1006 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i16.999]
 - 18 李倩, 李楠杉, 劳月琼, 蔺武, 魏南, 姜国俊, 王沧海, 刘红, 吴静. 内镜下黏膜切除术治疗结直肠息肉437例分析. 中国内镜杂志 2017; 23: 34-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.06.008]
 - 19 杨雪, 刘培曦, 肖迅, 陈子洋. 左、右半大肠息肉样病变特点比较及临床意义. 广东医学 2018; 39: 691-695

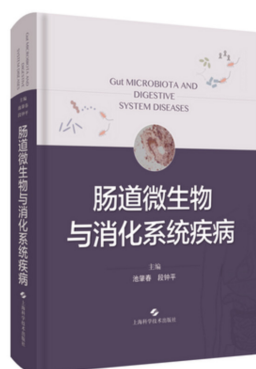
科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂, 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科 云南省昆明市 650032

赵寅洲, 硕士在读, 主要从事肝病基础与临床研究.

作者贡献分布: 赵寅洲进行文章的构思, 设计和文献的收集、整理以及撰写; 游晶与刘怀鄂负责修订、审校; 游晶负责文章的可行性分析、监督管理及质量控制.

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81760111, 81760617; 云南省应用基础研究项目, No. 2017FE468(-033).

通讯作者: 游晶, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科, 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室. jingyoukm@126.com

收稿日期: 2020-07-13

修回日期: 2020-08-04

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection

Yin-Zhou Zhao, Jing You, Huai-E Liu

Yin-Zhou Zhao, Jing You, Huai-E Liu, The NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Department of Infectious Diseases and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81760111 and Nos. 81760617; Applied Basic Research Project of Yunnan Province, No. 2017FE468(-033).

Corresponding author: Jing You, Professor, Chief Physician, The NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Department of Infectious Diseases and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. jingyoukm@126.com

Received: 2020-07-13

Revised: 2020-08-04

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

Suppressor of cytokine signaling proteins (SOCS) are cytokine pathway inhibitors that play an important role in regulating the antiviral effect of interferon (IFN). Current studies have shown that SOCS1 and SOCS3 are closely related to hepatitis B virus (HBV) infection. Inhibition or stimulation of SOCS1 and SOCS3 expression may affect the antiviral effect by regulating the production of IFN, and may also affect the pathogenicity of HBV together with other cytokines or transcription regulators. This paper mainly discusses the possible mechanisms of SOCS1 and SOCS3 in HBV infection.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Suppressor of cytokine signaling proteins; SOCS1; SOCS3; Hepatitis B viruses; Interferon

Citation: Zhao YZ, You J, Liu HE. Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1076-1083

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1076.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1076>

摘要

细胞因子信号转导蛋白抑制因子(suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS)是一种细胞因子通路抑制蛋白, 在调节干扰素抗病毒作用中发挥着重要的作用. 目前的研究显示, SOCS1和SOCS3与乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染之间密切相关, 抑制或者刺激SOCS1和SOCS3的表达, 可能通过调节干扰素的产生影响其抗病毒效果, 也可能与其他细胞因子或转录调节因子共同作用影响HBV

的致病性. 该文主要讨论SOCS1和SOCS3在HBV感染过程中可能的作用机制.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 细胞因子信号转导蛋白抑制因子; SOCS1; SOCS3; 乙型肝炎病毒; 干扰素

核心提要: 本文主要讨论了细胞因子信号转导蛋白抑制因子1 (suppressor of cytokine signaling proteins 1, SOCS1) 和SOCS3在调节乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染中可能的作用机制. 目前有关于综合讨论SOCS与HBV感染相关的文献, 不管是在国内还是国外都比较少. 本文经国内以及国外相关数据检索库尽量查阅了SOCS与HBV相关的文献, 归纳总结了SOCS与HBV感染相关的机制, 特别是SOCS1和SOCS3调节干扰素抗HBV作用的可能机制.

文献来源: 赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂. 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1076-1083

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1076.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1076>

0 引言

在乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染过程中, 肝损伤的机制取决于宿主的免疫反应. 在HBV感染的早期阶段, 先天免疫反应在抑制病毒复制和炎症活动中起着重要作用. 这些反应包括干扰素(interferon, IFN)和细胞因子的分泌, 主要经过Janus激酶(Janus kinases, JAK)/信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路发挥效应, 并被细胞因子信号转导蛋白抑制因子(suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS)的经典负反馈系统调节^[1]. 其中SOCS1和SOCS3与HBV感染相关疾病的发生发展密切相关, 通过调节HBV感染中相关因子的产生和功能来影响HBV的复制和致病性.

1 SOCS家族

SOCS和细胞因子诱导的含Src同源2(Src homology 2, SH2)的(cytokine-inducible SH2-containing, CIS)蛋白组成了一个胞内蛋白家族, 包括8个成员(CIS和SOCS1至SOCS7), 每个成员都有一个SH2结构域, 一个长度和序列可变的氨基末端, 以及一个由40个氨基酸组件构成的羧基末端(称为SOCS盒)^[2]. 其中SOCS1和SOCS3主要负反馈调节JAK/STAT信号通路.

1.1 SOCS1和SOCS3发挥作用的分子机制 SOCS1的SH2结构域直接结合到JAK的激活环上. CIS, SOCS2和

SOCS3的SH2结构域结合到激活的细胞因子受体上的磷酸化酪氨酸残基上. 对于SOCS3, 其主要结合到gp130相关的细胞因子受体, 这些受体包括gp130磷酸化酪氨酸757 (Tyrosine 757, Tyr757)残基, IL-12受体 β 2的Tyr800残基和瘦素受体的Tyr985残基^[3]. 其中, SOCS1和SOCS3均可直接通过它们特异含有的激酶抑制区(kinase inhibitory regions, KIR)抑制JAK酪氨酸激酶活性, KIR竞争性充当JAK的底物, 从而阻止了相应激活物对活性位点的访问^[4-6]. SOCS1和SOCS3能抑制JAK1、JAK2和酪氨酸激酶2 (tyrosine kinases 2, Tyk2)的催化活性, 但不抑制JAK3, 这可能因为JAK1、JAK2和Tyk2中存在进化保守的“GQM”序列, 而SH2-KIR结构域能与“GQM”序列相互作用, 但该序列不存在于JAK3中. KIR突变的SOCS1不仅对SOCS1而且对SOCS3都起着显性抑制的作用^[7]. 因此, KIR和“GQM”序列之间的相互作用对于SOCS1和SOCS3发挥其生理作用至关重要.

其中, SOCS3主要作用于STAT3. STAT3激活需要关键酪氨酸残基(Tyr705)的磷酸化, 介导其二聚化, 这是进入细胞核与DNA结合的先决条件. STAT3在Tyr705的磷酸化最常见的是由JAKs介导, 尤其是JAK2, 但它的活性还受到其他机制的微调, 包括丝氨酸(Ser727)磷酸化和乙酰化等. STAT3的激活还开启了涉及蛋白酪氨酸磷酸酶和SOCS3的强负反馈调节回路. 这些反馈机制会抑制STAT3的活性, 并确保细胞因子诱导的STAT3激活是正常细胞中的短暂事件^[8]. 在人肝细胞、HepG2-NTCP细胞和BALB/c小鼠中, 发现在早期HBV感染过程中, p38促分裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和STAT3被激活以促进HBV复制. 然而, 在HBV感染晚期, HBV激活的同源盒A1 (HBV activates homeobox A10, HoxA10)与p38 MAPK结合, 募集含有SH2的蛋白酪氨酸磷酸酶1(SH2-containing protein tyrosine phosphatase 1, SHP-1), 以促进SHP-1催化p38 MAPK/STAT3的去磷酸化, 从而减弱p38 MAPK/STAT3的激活和HBV复制. 此外, HoxA10与HBV增强子I (enhancer element I, EnhI) /X启动子结合, 与STAT3竞争该启动子的结合, 从而抑制HBV转录. 该项工作揭示了控制HBV复制的负面调节机制, 并为控制HBV感染的潜在药物的开发提供了新的见识^[9]. 也表明STAT3与HBV感染相关.

1.2 SOCS与CD4⁺T淋巴细胞 编码SOCS家族(SOCS1, SOCS3和CIS)的基因是转录因子ThPOK的关键靶标, ThPOK能够特异性地靶向SOCS1的启动子以增加其转录从而抑制胸腺细胞中转录因子Runx3表达, 从而促进胸腺CD4⁺T细胞的分化发育^[10].

在初始CD4⁺T细胞分化过程中, SOCS1和SOCS3

调节通路在其中扮演着重要的角色. SOCS3过表达抑制白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)介导的STAT4激活从而抑制Th1细胞的分化. 然而, SOCS3的缺失会促进IL-10和转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)的产生也会抑制Th1细胞的产生. 对于Th17细胞^[11], IL-6/21/23、TGF- β 与相应受体结合, 刺激STAT3活化, 促进其分化发育, 其中SOCS1促进该过程的发生, 而SOCS3对T细胞调节有两面性. 因为SOCS3主要作用于STAT3, 而STAT3具有双重功能: 它既促进炎症性IL-17的产生, 又促进抗炎性IL-10和TGF- β 的产生^[12]. 另外, 研究显示SOCS1对肝反应性CD8⁺T细胞中细胞因子信号传导的调节可控制急性肝炎的动力学和严重程度, SOCS1在细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的二次激活中限制CTL细胞因子依赖性的增殖/存活及功能方面发挥了关键作用. 然而, 该研究发现SOCS1的这种作用是短暂的, SOCS1缺陷的T细胞功能最终会衰竭^[13].

Treg细胞中, IL-2, TGF- β 与受体结合, 刺激STAT5, 促进其分化发育, SOCS1在该过程中起抑制作用, 但是SOCS1对于Treg细胞的功能又是必不可少的^[3]. SOCS1通过保护Treg免受过度的炎症细胞因子的影响, 在Treg细胞的完整性和功能中发挥重要作用. 缺乏SOCS1的Treg会丢失转录叉头/翼状螺旋转录因子3 (forkhead or winged helix transcription factor3, Foxp3)的表达, 使其转换成Th1或Th17样细胞, 这可能是由于STAT1和STAT3过度激活所致. 并且SOCS1是Tregs中miR-155和miR-146a的靶标, 在胸腺分化过程中, Foxp3的上调与miR-155的高表达有关, 并通过诱导SOCS1的下调来促进Treg细胞的竞争适应性和增殖潜能. miR-155缺乏还通过上调SOCS1减轻肝脏缺血再灌注损伤, 这与促进M2巨噬细胞极化和抑制Th17分化有关^[12,14]. 另外有研究显示, 增强SOCS3的表达干扰了Foxp3⁺Treg细胞的产生^[15]. 所以, SOCS1和SOCS3对于维持Treg细胞的正常功能都是必不可少的, 它们可能参与HBV相关疾病中Th17细胞与Treg细胞平衡的调节.

1.3 IFN抗病毒作用机制 其中IFN- α 作用于其受体, 磷酸化Tyk2和JAK1, 诱导STAT1/STAT2异源二聚体, 并与干扰素调节转录因子9 (interferon regulatory transcription factor 9, IRF9)结合形成异源三聚体转录起始复合物进入细胞核, 识别DNA上的干扰素刺激应答元件 (interferon-stimulated response element, ISRE), 诱导黏液病毒抗性蛋白A (myxovirus resistance protein A, MX)、2'5'-寡腺苷酸合成酶(2'5'-oligoadenylate synthetase, 2'5'-OAS)和RNA激活的蛋白激酶(RNA-activated protein kinase, PKR)的多重表达, 在宿主细胞中产生一个抗病

毒、抗增殖和免疫调节的环境. IFN- γ 与受体结合激活STAT1同源二聚体, 进入胞核结合DNA上GAS组件发挥相应生理学反应^[1,16]. 在一项54位慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者参加的临床试验中, 核苷(酸)类似物(nucleoside (acid) analogues, NAs)经治CHB患者在IFN- α 抗病毒治疗过程中, 非应答组患者外周血单个核细胞以及肝组织中SOCS3的表达较应答组明显增强, 推测SOCS3可能通过负性调控JAK-STAT信号通路, 影响临床抗病毒疗效^[17,18]. 该结果表明SOCS对相应信号通路的负性调节可能与干扰素抵抗机制相关.

2 SOCS1和SOCS3调节HBV感染可能机制

2.1 SOCS1和SOCS3基因的多态性和甲基化与HBV感染 在HBV研究中, 发现SOCS的多态性和甲基化在调节SOCS的表达中起着重要作用, 并影响HBV相关肝病的进展.

2.1.1 *SOCS1*和*SOCS3*基因的多态性与HBV相关疾病: 有研究在基因水平发现SOCS3 *rs4969170 A/G*位点的变异可能影响了SOCS3基因的转录活性及其蛋白的表达^[19]. 也有研究显示SOCS3较小的等位基因*rs12953258A*与HBV感染的易感性增加相关; 与CHB患者相比, 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者中观察到次要等位基因*rs111033850C*和*rs12953258A*的频率增加; 具有*rs111033850CC*主要基因型的HBV患者病毒载量降低, 而*rs12953258AA*主要基因型导致病毒载量增加. 其中SOCS3启动子区域的DNA甲基化与SOCS3表达调节有关, 并经常发生在有HBV感染背景HCC肿瘤中^[20]. 另有研究显示, SOCS3 *rs4969168*可能是HBV感染的CHB患者发展成为LC和HCC的危险因素^[21].

而在一批未经治疗的CHB患者中进行了肝内宿主基因表达的检测分析, 发现与未感染的对照组相比, CHB患者的肝内基因表达谱显示干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和病原体识别受体(pathogen recognition receptor, PRR)通路的强烈下调, 但是发现这与HBV复制没有直接关系, 具体机制仍然不清. 相对于HBeAg(+)患者, HBeAg(-)中的基因亚群*SOCS1*, *SOCS3*, *CXCL10*, *GBP1*, *IFITM1*, *IFNB1*, *IL-10*, *IL-6*, *ISG15*, *TLR3*受抑制程度更高. 值得注意的是, 该实验中具有较低血清HBsAg量HBeAg(-)患者的多种信号途径相关基因表达被抑制的状态出现了缓解的现象^[22].

2.1.2 *SOCS1*和*SOCS3*基因的甲基化与HBV相关疾病: 多项研究显示*SOCS1*和*SOCS3*基因的甲基化可能与HBV相关疾病的预后显著相关, 特别是肿瘤的发生和

发展.

在乙型肝炎病毒X(HBx)基因转染的QSG7701细胞中^[23], HBx基因上调DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)3A/3B的mRNA和蛋白表达, 增加SOCS1基因启动子CpG岛(CpG Islands, CGI)的甲基化程度从而下调SOCS1的表达. 其他证据也表明^[24], HBV感染与肝癌中SOCS1启动子过度甲基化呈正相关. CHB和慢性乙型肝炎急性肝衰竭(acute-on-Chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者中SOCS1 mRNA的表达明显高于健康对照者, 并且ACHBLF患者的SOCS1启动子甲基化程度显著高于CHB患者, 表明SOCS1可能是ACHBLF中与免疫相关肝损伤的原因, 其异常甲基化可能是ACHBLF预后的关键事件^[25].

有研究显示有HBV感染背景的HCC肿瘤组织中, 对SOCS3启动子CGI的两个区域进行甲基化分析, 发现只有靠近SOCS3翻译起始位点的区域被高度甲基化, SOCS3的表达与甲基化程度呈负相关. 并且Kaplan-Meier曲线分析显示SOCS3高度甲基化与HCC患者不良的临床预后显著相关. 该研究也发现SOCS3高甲基化在非肿瘤组织中也存在, 并且在肿瘤组织中的频率和强度均增加, 说明SOCS3高度甲基化可能与肿瘤的发生发展有关. 而在相应的肿瘤研究中发现SOCS家族可以通过抑制JAK/STAT, 核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号传导和促进p53信号传导在抑制肿瘤发生发展中起到重要的作用^[26]. 另有研究显示, HBV诱导的线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累上调了转录因子*Snail*的表达, *Snail*与SOCS3启动子*E-box*结合, 并与DNA (胞嘧啶-5-)-甲基转移酶[DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase 1, DNMT1]和组蛋白脱乙酰基酶1 (Histone Deacetylase 1, HDAC1)介导了SOCS3的表观遗传沉默(超甲基化). ROS的过量产生也上调了IL-6的表达, 和SOCS3表达抑制共同导致了STAT3途径的持续激活^[27].

2.2 SOCS1和SOCS3与microRNA之间的相互作用影响IFN的抗病毒效果 相关实验发现, microRNA-122 (miR-122)可以通过抑制SOCS1和SOCS3基因表达来增强IFN的抗病毒效率. 而miR-155也有类似的作用.

有实验团队先期证明在miR-122丰富的Huh7细胞中miR-122能通过抑制SOCS1的表达来调节I型IFN的表达^[28]. 后期该团队在细胞实验中证明miR-122也可以通过靶向SOCS3 mRNA的1887-1910核苷酸区域3'-非翻译区来抑制SOCS3的表达. 并证明了, 在miR-122模拟物处理的Huh7细胞中, IFN水平的显著提高导致HBV表达下降, 而抑制内源性miR-122使IFN表达显著降低而导致病毒复制增强. 他们的结果表明, miR-122可下调SOCS3,

从而影响内源性I型IFN的抗HBV效率^[29].

临床研究发现, CHB患者外周单个核细胞中的miR-155和SOCS1的表达水平与肝损伤程度密切相关^[30]. 另外的研究表明miR-155可以通过下调SOCS1表达, 进而促进IFN- γ 的表达, 增强HBV转基因小鼠的抗HBV能力. 与此同时, miR-155可下调第十染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达, 有潜在的促进肝癌发生的可能^[31]. 经miR-155转染的HepG2.2.15细胞中, miR-155通过增强SOCS1触发的自噬来增强HBV复制及其抗原表达. 具体机制可能是miR-155削弱了SOCS1/Akt/mTOR轴的抑制作用从而增强了HepG2.2.15细胞的自噬, 其中自噬抑制剂(3-MA)可以消除miR-155触发的HBsAg分泌^[32]. 也有实验发现miR-155可以靶向SOCS1增强巨噬细胞对脂多糖的炎症反应^[33].

在与HBV相关的抗原(HBsAg, HBeAg和HBcAg)共培养的人类健康外周单个核细胞中, 只有HBeAg能稳定的刺激该细胞产生相应的炎症因子, 并发现HBeAg通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和NF- κ B信号通路刺激增加了miR-155的表达, 而增加的miR-155在巨噬细胞中又通过靶向抑制负性调节因子SOCS-1、B细胞淋巴瘤-6 (B-cell lymphoma 6, BCL-6)和含有SH2结构的肌醇5-磷酸酶1 (Src homology-2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1, SHIP1)的表达促进了HBeAg诱导的炎症细胞因子的产生^[34]. 但另外的研究显示, HBeAg抑制IFN/JAK/STAT信号传导以促进HBV复制. 具体机制可能是HBeAg刺激SOCS2的表达, SOCS2通过降低Tyk2的稳定性, 下调I型和III型IFN受体的表达, 抑制STAT1的磷酸化和核易位来破坏IFN/JAK/STAT信号传导, 并最终抑制ISG的表达, 从而抑制IFN作用和促进病毒复制^[35]. HBeAg表现出来的不同的生物学效应, 可能与HBV感染的病程有关, 在不同时期有不同的信号通路被HBeAg刺激从而产生了不同的效应.

并且有荟萃分析证明循环miRNAs有助于CHB相关肝纤维化的无创检测^[36]. 这些发现可以为医学工作者提供灵感, 提高HBV相关疾病的监测以及治疗效率.

2.3 SOCS3与细胞因子之间的相互作用对HBV致病性的影响 在SOCS家族中, SOCS3是IL-6和IL-10的关键调节剂, 被TLR刺激激活. SOCS3可通过抑制STAT3活化抑制细胞增殖和细胞存活, STAT3相关的细胞因子的活化(例如IL-6和IL-22)通过JAK/STAT信号传导途径介导, 与早期诱导炎症和癌变密切相关, 其中癌基因*STAT3*在很大程度上与NF- κ B活化相关. 而SOCS3在功能上抑制*STAT3*激活并负面调节肿瘤的发展^[37].

体外研究发现, IL-6可以诱导SOCS3的表达, 而中和细胞中的IL-6则发现SOCS3的表达水平也降低^[38]. IL-6可通过激活STAT3途径参与HBV相关的肝癌发生. IL-6/STAT3途径的持续激活通常与SOCS3的抑制有关, SOCS3既是该途径中的目标基因又是STAT3的负调控子. NF- κ B诱导的抗氧化剂表达可防止ROS蓄积导致的STAT3的意外激活^[27]. 但是, 大多数STAT3阳性的HCC未显示NF- κ B激活, 大多数NF- κ B阳性的HCC也未显示出STAT3激活^[39]. 所以, 需要确定在人类肝癌发生过程中NF- κ B活性是否下调以允许STAT3激活. 研究也发现, 血红素加氧酶-1 (Heme oxygenase-1, HO-1)的异常表达阻断了HepG2细胞中H₂O₂诱导的ROS, 并且肝癌细胞IL-6与HO-1之间可能存在反馈回路, IL-6可通过JAK/STAT3途径诱导HO-1的表达发挥抗肿瘤作用^[40]. 另外, 有研究发现HBV及其编码的蛋白HBxAg和HBcAg, 以及IFN- α 均可诱导肝细胞中IL-6的表达, 而HBcAg抑制肝细胞中IL-6的表达. HBV不会影响HepG2细胞中IL-6诱导的STAT3激活, IL-6通过上调SOCS3的表达抑制了三种IFN- α 下游效应子(MxA, OAS和PKR)的表达继而减弱了IFN- α 的抗病毒效应^[41].

SOCS3与JAK1和JAK2共表达时可以观察到SOCS3酪氨酸磷酸化, SOCS3与JAK1相关并抑制JAK1的磷酸化作用, 而IL-2受体链(IL-2R)的存在显著增强了这种抑制作用. 此外, 在IL-2刺激T细胞后, SOCS3能够与IL-2受体复合物相互作用. 最后, 在有SOCS3的情况下, IL-2和IL-3诱导的增殖均被显著抑制. 结果表明, 当IL-2在T细胞中迅速诱导SOCS3表达时, SOCS3也通过一个经典的负反馈回路抑制IL-2的反应^[42].

在 小 鼠 腹 膜 巨 噬 细 胞 实 验 中 发 现 脂 多 糖 (lipopolysaccharide, LPS)刺激的巨噬细胞中, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)通过抑制SOCS3的酪氨酸磷酸化阻止SOCS3蛋白的降解, 但对SOCS3 mRNA表达量没有明显的影响^[43]. 而在HCV感染早期, 研究证明HCV蛋白p7, 通过JAK/STAT和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径刺激STAT3来诱导SOCS3的表达, 从而抑制TNF- α 介导的炎症反应^[44].

HBx蛋白可以刺激TGF- β 1的产生, 介导肝细胞炎症和肝纤维化的发生. 其中TGF- β 1可抑制SOCS3 mRNA的表达, 并且这种抑制与肝细胞脂肪变性有关, 而与HBV无关. 并且研究发现, TGF- β 1不影响HepG2.2.15细胞中HBV复制, 但可抑制HBsAg和HBcAg的表达^[45]. 也有证据表明, 在模仿人类肝细胞癌(HCC)部分肝切除(partial hepatectomy, PH)的HBx蛋白转基因小鼠中, SOCS家族蛋白(特别是SOCS1, SOCS3)表达在

PH后明显被抑制, 其中TGF- β /Smad、STAT3的表达也显示出明显的差异^[46], 这可能与上述结果相佐证. 并且在稳定表达HBx蛋白的HepG2细胞中, 发现SOCS3和蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A)抑制因子的增多, 并发现SOCS3和PP2A的诱导物STAT3和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的磷酸化现象增多, 导致干扰素刺激基因表达减少, 从而抑制IFN信号通路, 减弱IFN的抗病毒作用^[47].

2.4 可能通过调节SOCS1/SOCS3分子活性发挥抗HBV病毒活性的物质 一种小的化合物RO8191上, 起到IFN- α / β 受体2 (interferon alpha-beta receptor 2, IFNAR2)激动剂的作用. RO8191与IFNAR2结合, 并通过JAK/STAT信号传导途径诱导ISGs表达, RO8191可以口服给药, 并且成本低廉, 因此比必须注射的IFN- α 更具优势. 在研究中发现RO8191具有抗HBV活性, 将RO8191命名为cccDNA modulator(CDM), 编号为3008(CDM-3008). 与IFN- α 相比在CDM-3008处理的细胞中, CDM-3008通过激活JAK/STAT通路, 诱导ISGs表达, 表现出抗HBV活性, 并且在CDM-3008处理的细胞中, 抑制STAT激活的SOCS1, SOCS2, SOCS3和CIS的表达增强, 反馈抑制作用强于IFN- α ^[48]. 该药可能为慢性乙型肝炎的治疗提供一个新的选择. 另外有研究显示, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂(厄洛替尼和吉非替尼)具有抗HBV作用, 具体机制可能是通过上调SOCS3抑制STAT3磷酸化来增强IFN- α 的抗病毒活性^[49]. 细胞实验表明, 板蓝根多糖(radix isatidis polysaccharide, RIP)可能通过激活IFN- α 依赖性JAK/STAT信号通路和诱导抗HBV蛋白表达产生抗HBV的作用. 此外, 也测得细胞中SOCS1和SOCS3的过度表达被纠正^[50]. 已有研究证实SOCS1和SOCS3的模拟物或拮抗剂已经在某些具体的疾病模型实验中证实有效, 但是其中的副作用和局限性也不可忽视, 仍需要进一步的研究^[2].

3 结论

SOCS1和SOCS3在IFN抗病毒过程中主要通过负反馈调节JAK/STAT信号通路影响IFN的抗病毒效果. 在HBV感染过程中, SOCS1和SOCS3基因的多态性及其甲基化程度与HBV感染的肝病密切相关, 特别是在HBV感染相关的肝癌的发生发展中可能起着积极地推动作用. 另外miR-122和miR-155可能靶向作用于SOCS1和SOCS3基因并抑制其表达, 从而增强IFN的抗HBV的作用. 而IL-6、TNF- α 以及TGF- β 1等细胞因子可能被HBV编码的相关蛋白激活或抑制, 调节SOCS1和SOCS3的表达来影响IFN的抗病毒效果. 就目前的研究来看, SOCS1

和SOCS3与HBV的感染及其病程进展密切相关, 但是SOCS1和SOCS3基因水平上的改变如何影响HBV的致病性以及相关肝病的疾病进程, 具体机制仍然不清楚. HBV又通过哪些方式影响SOCS1和SOCS3的调节通路, 仍有待进一步的研究. 但是不可否认SOCS1和SOCS3在HBV感染中的调节作用, 对于靶向SOCS1和SOCS3分子的相关药物也在研究的路上, 希望在不久的将来能有突破性的进展, 为HBV相关疾病的治疗提供一种新的选择.

4 参考文献

- 侯敏, 刘新, 张文艳. SOCS家族蛋白在病毒感染中发挥的作用. 病毒学报 2017; 33: 284-292 [DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003136]
- Durham GA, Williams JLL, Nasim MT, Palmer TM. Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 298-308 [PMID: 30948191 DOI: 10.1016/j.tips.2019.03.001]
- Tamiya T, Kashiwagi I, Takahashi R, Yasukawa H, Yoshimura A. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 980-985 [PMID: 21508344 DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207464]
- Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, Kamizono S, Syoda T, Kinjyo I, Sasaki M, Johnston JA, Yoshimura A. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells* 1999; 4: 339-351 [PMID: 10421843 DOI: 10.1046/j.1365-2443.1999.00263.x]
- Yasukawa H, Misawa H, Sakamoto H, Masuhara M, Sasaki A, Wakioka T, Ohtsuka S, Imaizumi T, Matsuda T, Ihle JN, Yoshimura A. The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop. *EMBO J* 1999; 18: 1309-1320 [PMID: 10064597 DOI: 10.1093/emboj/18.5.1309]
- Zhao Y, Xiong X, Sun Y. Cullin-RING Ligase 5: Functional characterization and its role in human cancers. *Semin Cancer Biol* 2020 [PMID: 32334051 DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.04.003]
- Babon JJ, Kershaw NJ, Murphy JM, Varghese LN, Laktyushin A, Young SN, Lucet IS, Norton RS, Nicola NA. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity. *Immunity* 2012; 36: 239-250 [PMID: 22342841 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.12.015]
- Hösel M, Quasdorff M, Ringelhan M, Kashkar H, Debey-Pascher S, Sprinzl MF, Bockmann JH, Arzberger S, Webb D, von Olshausen G, Weber A, Schultze JL, Büning H, Heikenwalder M, Protzer U. Hepatitis B Virus Activates Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Supporting Hepatocyte Survival and Virus Replication. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4: 339-363 [PMID: 28884137 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.07.003]
- Yang Q, Zhang Q, Zhang X, You L, Wang W, Liu W, Han Y, Ma C, Xu W, Chen J, Yang H, Wan P, Zhou Y, Liu Y, Wu K, Yang Z, Wu J. HoxA10 Facilitates SHP-1-Catalyzed Dephosphorylation of p38 MAPK/STAT3 To Repress Hepatitis B Virus Replication by a Feedback Regulatory Mechanism. *J Virol* 2019; 93 [PMID: 30674631 DOI: 10.1128/jvi.01607-18]
- Luckey MA, Kimura MY, Waickman AT, Feigenbaum L, Singer A, Park JH. The transcription factor ThPOK suppresses Runx3 and imposes CD4(+) lineage fate by inducing the SOCS suppressors of cytokine signaling. *Nat Immunol* 2014; 15: 638-645 [PMID: 24880459 DOI: 10.1038/ni.2917]
- Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, Hanada T, Yasukawa H. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. *Front Immunol* 2012; 3: 20 [PMID: 22566904 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00020]
- Yoshimura A, Ito M, Chikuma S, Akanuma T, Nakatsukasa H. Negative Regulation of Cytokine Signaling in Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10 [PMID: 28716890 DOI: 10.1101/cshperspect.a028571]
- Vo M, Holz LE, Wong YC, English K, Benseler V, McGuffog C, Azuma M, McCaughan GW, Bowen DG, Bertolino P. Effector T cell function rather than survival determines extent and duration of hepatitis in mice. *J Hepatol* 2016; 64: 1327-1338 [PMID: 26924452 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.040]
- Tang B, Wang Z, Qi G, Yuan S, Yu S, Li B, Wei Y, Huang Q, Zhai R, He S. MicroRNA-155 deficiency attenuates ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in mice. *Transpl Int* 2015; 28: 751-760 [PMID: 25611689 DOI: 10.1111/tri.12528]
- Luckey MA, Kim TH, Prakhara P, Keller HR, Crossman A, Choi S, Love PE, Walsh STR, Park JH. SOCS3 is a suppressor of γ c cytokine signaling and constrains generation of murine Foxp3⁺ regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2020; 50: 986-999 [PMID: 32144749 DOI: 10.1002/eji.201948307]
- Caraglia M, Vitale G, Marra M, Budillon A, Tagliaferri P, Abbruzzese A. Alpha-interferon and its effects on signalling pathways within cells. *Curr Protein Pept Sci* 2004; 5: 475-485 [PMID: 15581417 DOI: 10.2174/1389203043379378]
- Han M, Li Y, Wu W, Zhang Y, Yan W, Luo X, Ning Q. Altered expression of interferon-stimulated genes is strongly associated with therapeutic outcomes in hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 2017; 147: 75-85 [PMID: 28988797 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.10.003]
- Wang YL, Wu WY, You J, Yan WM, Luo XP, Ning Q, Han MF. [Relationship between the suppressor of cytokine signaling 3 expression and antiviral efficacy of nucleos(t)ide and interferon alpha therapy for chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019; 27: 27-32 [PMID: 30685920 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.007]
- Li F, Zheng Y, Shao C, Fan X, Wang L, Huo N, Lu H, Wu C, Xu X. [Study of the mechanism underlying the effect of SOCS3 rs4969170 A/G polymorphism on the occurrence of insulin resistance in chronic hepatitis C patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 171-174 [PMID: 25938827 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.03.003]
- Hoan NX, Van Tong H, Giang DP, Cuong BK, Toan NL, Wedemeyer H, Bock CT, Kreamsner PG, Song LH, Velavan TP. SOCS3 genetic variants and promoter hypermethylation in patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget* 2017; 8: 17127-17139 [PMID: 28179578 DOI: 10.18632/oncotarget.15083]
- Zhang YQ, Peng LJ, Cao YL, Zeng JP, Wu YJ, Shi H, Cheng SY, Wang JY, Friedman SL, Sninsky JJ, Guo JS. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients with Chronic Hepatitis B. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016; 20: 535-543 [PMID: 27391584 DOI: 10.1089/gtmb.2016.0062]
- Lebossé F, Testoni B, Fresquet J, Facchetti F, Galmozzi E, Fournier M, Hervieu V, Berthillon P, Berby F, Bordes I, Durantel D, Levrero M, Lampertico P, Zoulim F. Intrahepatic innate immune response pathways are downregulated in untreated chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017; 66: 897-909 [PMID: 28043874 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.024]
- Fu X, Song X, Li Y, Tan D, Liu G. Hepatitis B virus X protein upregulates DNA methyltransferase 3A/3B and enhances SOCS-1 CpG island methylation. *Mol Med Rep* 2016; 13: 301-308 [PMID: 26573490 DOI: 10.3892/mmr.2015.4545]
- Nomoto S, Kinoshita T, Kato K, Otani S, Kasuya H, Takeda S, Kanazumi N, Sugimoto H, Nakao A. Hypermethylation

- of multiple genes as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 1260-1265 [PMID: 17968429 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604016]
- 25 Zhang JJ, Fan YC, Zhang ZH, Han J, Wang LY, Li T, Zhang F, Yin YP, Hu LH, Yang Y, Sun FK, Wang K. Methylation of suppressor of cytokine signalling 1 gene promoter is associated with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat* 2015; 22: 307-317 [PMID: 25045829 DOI: 10.1111/jvh.12286]
- 26 Zhang X, You Q, Zhang X, Chen X. SOCS3 Methylation Predicts a Poor Prognosis in HBV Infection-Related Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 22662-22675 [PMID: 26393582 DOI: 10.3390/ijms160922662]
- 27 Yuan K, Lei Y, Chen HN, Chen Y, Zhang T, Li K, Xie N, Wang K, Feng X, Pu Q, Yang W, Wu M, Xiang R, Nice EC, Wei Y, Huang C. HBV-induced ROS accumulation promotes hepatocarcinogenesis through Snail-mediated epigenetic silencing of SOCS3. *Cell Death Differ* 2016; 23: 616-627 [PMID: 26794444 DOI: 10.1038/cdd.2015.129]
- 28 Li A, Song W, Qian J, Li Y, He J, Zhang Q, Li W, Zhai A, Kao W, Hu Y, Li H, Wu J, Ling H, Zhong Z, Zhang F. MiR-122 modulates type I interferon expression through blocking suppressor of cytokine signaling 1. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 858-865 [PMID: 23348614 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.01.008]
- 29 Gao D, Zhai A, Qian J, Li A, Li Y, Song W, Zhao H, Yu X, Wu J, Zhang Q, Kao W, Wei L, Zhang F, Zhong Z. Down-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 by miR-122 enhances interferon-mediated suppression of hepatitis B virus. *Antiviral Res* 2015; 118: 20-28 [PMID: 25766860 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.001]
- 30 汪增秀, 吴卫锋. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中miR-155和细胞因子信号转导抑制因子1相对表达量与肝功能损伤程度的相关性. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2019; 11: 14-20 [DOI:10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.003]
- 31 Xie C, Ren GL, Xu MC, Zhang WY, Zhang SL, Cai QY, Lin YM, Zhou DL. [The effect of miR-155 on HBV replication and PTEN expression in vivo]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2018; 26: 489-494 [PMID: 30317769 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.002]
- 32 Chen L, Ming X, Li W, Bi M, Yan B, Wang X, Yang P, Yang B. The microRNA-155 mediates hepatitis B virus replication by reinforcing SOCS1 signalling-induced autophagy. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 436-442 [PMID: 31930529 DOI: 10.1002/cbf.3488]
- 33 Du F, Yu F, Wang Y, Hui Y, Carnevale K, Fu M, Lu H, Fan D. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 759-767 [PMID: 24504735 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701]
- 34 Wang W, Bian H, Li F, Li X, Zhang D, Sun S, Song S, Zhu Q, Ren W, Qin C, Qi J. HBeAg induces the expression of macrophage miR-155 to accelerate liver injury via promoting production of inflammatory cytokines. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 2627-2641 [PMID: 29349567 DOI: 10.1007/s00018-018-2753-8]
- 35 Yu Y, Wan P, Cao Y, Zhang W, Chen J, Tan L, Wang Y, Sun Z, Zhang Q, Wan Y, Zhu Y, Liu F, Wu K, Liu Y, Wu J. Hepatitis B Virus e Antigen Activates the Suppressor of Cytokine Signaling 2 to Repress Interferon Action. *Sci Rep* 2017; 7: 1729 [PMID: 28496097 DOI: 10.1038/s41598-017-01773-6]
- 36 路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼. 循环mi RNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1365-1374 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i22.1365]
- 37 Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 58 [PMID: 24600449 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00058]
- 38 Martinez D, Palmer C, Simar D, Cameron BA, Nguyen N, Aggarwal V, Lloyd AR, Zekry A. Characterisation of the cytokine milieu associated with the up-regulation of IL-6 and suppressor of cytokine 3 in chronic hepatitis C treatment non-responders. *Liver Int* 2015; 35: 463-472 [PMID: 24461080 DOI: 10.1111/liv.12473]
- 39 He G, Yu GY, Temkin V, Ogata H, Kuntzen C, Sakurai T, Sieghart W, Peck-Radosavljevic M, Leffert HL, Karin M. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cell* 2010; 17: 286-297 [PMID: 20227042 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.048]
- 40 Chiang KC, Chang KS, Hsu SY, Sung HC, Feng TH, Chao M, Juang HH. Human Heme Oxygenase-1 Induced by Interleukin-6 via JAK/STAT3 Pathways Is a Tumor Suppressor Gene in Hepatoma Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32204510 DOI: 10.3390/antiox9030251]
- 41 Yang K, Guan S, Zhang H, Chen Z. Induction of interleukin 6 impairs the anti-HBV efficiency of IFN- α in human hepatocytes through upregulation of SOCS3. *J Med Virol* 2019; 91: 803-812 [PMID: 30570770 DOI: 10.1002/jmv.25382]
- 42 Cohnen SJ, Sanden D, Cacalano NA, Yoshimura A, Mui A, Migone TS, Johnston JA. SOCS-3 is tyrosine phosphorylated in response to interleukin-2 and suppresses STAT5 phosphorylation and lymphocyte proliferation. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4980-4988 [PMID: 10373548 DOI: 10.1128/mcb.19.7.4980]
- 43 Dagvadorj J, Naiki Y, Tumurkhuu G, Noman AS, Iftakhar-E-Khuda I, Komatsu T, Koide N, Yoshida T, Takashi Yokochi. Tumor necrosis factor- α augments lipopolysaccharide-induced suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) protein expression by preventing the degradation. *Immunology* 2010; 129: 97-104 [PMID: 20050332 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03154.x]
- 44 Convery O, Gargan S, Kickham M, Schroder M, O'Farrelly C, Stevenson NJ. The hepatitis C virus (HCV) protein, p7, suppresses inflammatory responses to tumor necrosis factor (TNF)- α via signal transducer and activator of transcription (STAT)3 and extracellular signal-regulated kinase (ERK)-mediated induction of suppressor of cytokine signaling (SOCS)3. *FASEB J* 2019; 33: 8732-8744 [PMID: 31163989 DOI: 10.1096/fj.201800629RR]
- 45 Wang Y, Zhao LF, Wang RR, Zhi SW. [Effect of transforming growth factor- β 1 on HBV replication and antigen synthesis in HepG2.2.15 cells with steatosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2017; 25: 732-737 [PMID: 29108200 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.10.003]
- 46 Teng CF, Chang HY, Tsai HW, Hsieh WC, Kuo YH, Su IJ, Lin YJ. Liver regeneration accelerates hepatitis B virus-related tumorigenesis of hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2018; 12: 1175-1187 [PMID: 29729074 DOI: 10.1002/1878-0261.12318]
- 47 Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs α -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol* 2017; 89: 267-275 [PMID: 27459003 DOI: 10.1002/jmv.24643]
- 48 Furutani Y, Toguchi M, Shiozaki-Sato Y, Qin XY, Ebisui E, Higuchi S, Sudoh M, Suzuki H, Takahashi N, Watashi K, Wakita T, Takeya H, Kojima S. An interferon-like small chemical compound CDM-3008 suppresses hepatitis B virus through induction of interferon-stimulated genes. *PLoS One* 2019; 14: e0216139 [PMID: 31188831 DOI: 10.1371/journal.

- 49 pone.0216139]
- Gan CJ, Li WF, Li CN, Li LL, Zhou WY, Peng XM. EGF receptor inhibitors comprehensively suppress hepatitis B virus by downregulation of STAT3 phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 22: 100763 [PMID: 32322693 DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100763]
- 50 Wang T, Wang X, Zhuo Y, Si C, Yang L, Meng L, Zhu B. Antiviral activity of a polysaccharide from *Radix Isatidis* (*Isatis indigotica* Fortune) against hepatitis B virus (HBV) in vitro via activation of JAK/STAT signal pathway. *J Ethnopharmacol* 2020; 257: 112782 [PMID: 32217096 DOI: 10.1016/j.jep.2020.112782]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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位胃肠病学和肝病学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学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学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人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国, 武汉大学人民医院
消化内科 湖北省武汉市 430060

王斯炜, 博士, 主要从事炎症性肠病和消化道肿瘤相关研究.

作者贡献分布: 本文综述由王斯炜、苏文豪、贾雪梅、蒋昊天及黄冰露
完成; 董卫国审校.

通讯作者: 董卫国, 博士, 教授, 主任医师, 430020, 湖北省武汉市武昌紫阳
路99号, 武汉大学人民医院消化内科. dwg@whu.edu.cn

收稿日期: 2020-07-30

修回日期: 2020-08-30

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer

Si-Wei Wang, Wen-Hao Su, Xue-Mei Jia, Hao-Tian Jiang, Bing-Lu Huang, Wei-Guo Dong

Si-Wei Wang, Wen-Hao Su, Xue-Mei Jia, Hao-Tian Jiang, Bing-Lu Huang, Wei-Guo Dong, Department of
Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan
430020, Hubei Province, China

Corresponding author: Wei-Guo Dong, PhD, Professor, Chief
Physician, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of
Wuhan University, No. 99 Zhangzhidong Street, Wuchang District,
Wuhan 430020, Hubei Province, China. dwg@whu.edu.cn

Received: 2020-07-30

Revised: 2020-08-30

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

The cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon gene (STING) signaling pathway is an important immune response pathway in the cytoplasm, and it is an important mechanism that regulates innate immune and adaptive immune responses. As an

important mechanism that detects and responds to pathogens, the cGAS-STING signaling pathway plays a key role in mediating immunity against DNA pathogens and the body's internal immunity against tumors. Clinically, STING activators are often used for tumor treatment. Also, cGAS can act as a tumor prognostic marker. At present, related agonists of cGAS and STING have been used in clinical treatment of colon cancer, but their effects in tumors from other tissues are not clear yet. Thus, their effectiveness and safety are still needed to be further studied.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: cGAS-STING; Colorectal cancer; Tumor microenvironment; Tumor immunology

Citation: Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG. Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1084-1089

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1084.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1084>

摘要

环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP - AMP synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)信号通路是细胞质内重要的免疫应答通路, 通过识别胞质 DNA 调节天然免疫和适应性免疫应答, 是一种免疫系统检测应答病原体的重要机制; 在介导含DNA病原体的免疫及机体对肿瘤的内在免疫方面起关键作用, 近年来逐渐受到肿瘤干预的重视, 临床上有应用STING激活剂行肿瘤治疗的实例; cGAS作为肿瘤预后标志物的价值也受到重视. 目前cGAS及STING的相关激动剂在临床治疗结肠癌中已有使用, 但对于不同组织来源的肿瘤效果暂不明确, 其有效性与安全性有待进一步研究.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: cGAS-STING; 结直肠癌; 树突状细胞; 肿瘤免疫; 肿瘤微环境

核心提要: 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素刺激基因信号通路是一种免疫系统检测应答病原体的重要通路, 目前发现其对机体的肿瘤免疫起重要作用, 应用该通路激活剂行肿瘤治疗、作为肿瘤预后标志物成为现实. 本文将对其主要用途及应用进展、局限性等作一综述.

文献来源: 王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国. cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1084-1089

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1084.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1084>

0 引言

结肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 好发于直肠和乙状结肠交界处. 目前其临床主要治疗原则是早期内镜下治疗, 中期和晚期主要行手术治疗, 佐以放化疗、免疫治疗等其余辅助治疗以缩小肿瘤体积, 获得手术机会, 减少复发可能, 提高生存率. 作为一种免疫源性肿瘤, 近年来人们开始关注对结直肠癌的免疫治疗. 除了已有的免疫检查点抑制剂、细胞因子、疫苗佐剂等, 一种具有辅助免疫治疗潜能的信号通路 - 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP - AMP synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)通路近年来进入人们视野. 该通路由于具有调控下游产生 I 类干扰素^[1]、通过其他通路交互作用、胞内自噬^[2]调控炎症等方式干预结肠肿瘤周围炎症及结肠癌发生进展; 因此可通过特异性激动剂或抑制剂调控cGAS-STING通路改善肿瘤微环境, 完善机体肿瘤免疫, 以期抑制结肠癌的发生发展, 达到治疗目的. 本文将对cGAS-STING通路在结肠癌中的相关研究加以综述, 并分析该通路在临床中的应用及其利弊.

1 cGAS-STING理化及生化, 发展概述

cGAS(环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶, cyclic GMP-AMP synthase) 又称 C6ORF150 或 MB21D1, 是一种分子质量在 60 kDa 的蛋白质, 作为一种存在于胞浆中 DNA 感受器, 通过带正电荷的氨基酸残基与带负电荷的 DNA 磷酸主链相互作用. cGAS 与异常出现在胞质的 DNA 直接结合后, cGAS二聚体化并改变构象, 经过一系列的理化变化, 最终产生 2'3'-cGAMP^[3].

STING 又称 ERIS/MYPS/MITA, 是一个由

TMEM173 基因编码的多功能接头蛋白^[4,5], 包含 4 个跨膜结构域, 分别为二聚化结构域、环二核苷酸相互作用域, 以及与 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 相互作用结构域. 在静息状态下, STING 呈现出自抑制失活状态. 在与 2'3'-cGAMP 结合后, STING 发生二聚化反应改变构象, 从内质网通过高尔基体转运至核周微粒体. STING 可激活 TBK1 并磷酸化下游转录因子 IRF-3 (诱导 I 型 IFN 反应)、信号传导和转录激活因子 6 (signal transduction and activator of transcription 6, STAT-6), 诱导趋化因子如 CCL2, CCL6, CCL20 等^[6]; 还可通过 IκB 激酶 (IKK) 的活性激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)^[6] 等转录因子产生多种下游生物学效应.

人们对 cGAS-STING 的研究逐渐深刻. cGAS-STING 通路最早通过对病毒的固有免疫引起重视, 近年来, 针对 STING 泛素化、磷酸化, 调节自噬预防过度免疫反应方面的作用也逐渐在多种病理生理事件中进行考量. DNA 病毒感染宿主细胞后和模式识别受体及 MDA5 产生相互作用, 激活下游的 cGAS 生成 cGAMP, 后 cGAMP 与 STING 的二聚体结合, 激活 TBK1-IRF3, NF-κB 等信号通路, 最终产生 I 型干扰素. 该机制被证明可通过多种病毒如 HSV-1、KSHV、HIV-1 中的 DNA 成分激活并作用于病毒免疫, 是构成固有免疫的重要组成部分. 针对这一点临床上已有使用 KSHV 及 HSV-1 行瘤内注射方式引入肿瘤组织, 引起肿瘤微环境中 CD8 阳性 T 细胞募集及 I 型干扰素的产生, 减少宿主肿瘤负荷, 改善预后的实例, 如图 1^[7].

2 cGAS-STING 与其他信号通路相互作用参与结直肠肿瘤免疫

cGAS 和 STING 对于抗肿瘤免疫 (自然免疫或自发免疫), 对放疗^[8]、CD47 阻断剂^[1] 及免疫检查点治疗^[9] 改变肿瘤组织的免疫原性起重要作用, 是一些肿瘤的临床干预靶点, 也可作为某些肿瘤的预后的标志物. 其下游产生的 I 型 IFN 是连接固有免疫和适应性免疫发挥抗肿瘤免疫的重要桥梁, 因为肿瘤微环境中抗原提呈树突状细胞产生的 I 型 IFN, 不仅可以激活固有免疫, 同时促进 T 细胞的交叉浸润渗透, 且 cGAMP 并不受限于固有的细胞信号转导方式, 可以通过其他形式介导的信号转导产生更广泛的区域免疫应答, 因此 IFN-I 作为宿主对癌症的免疫应答的重要组成部分, 具有保护作用. 缺乏 IFN-I 信号传导的宿主表现出更高的肿瘤形成敏感度^[10], 而 IFN-I 信号传导对于 NK 细胞抗肿瘤活性的强化^[1] 及引发肿瘤细胞的抗原交叉过程极其重要.

除了肿瘤本身, 肿瘤微环境^[11]、相关调控因子^[12] 及

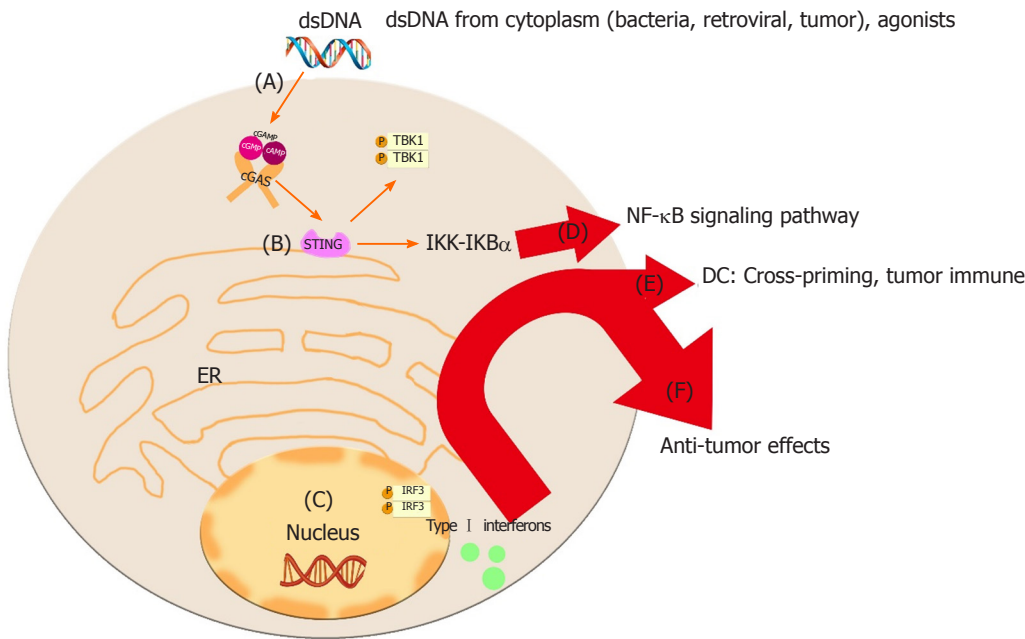


图 1 以树突状细胞局部为例, 说明cGAS-STING/TBK1/IRF3-nucleus DNA生成 I 型干扰素的经典通路. A: 外源DNA(可来源于破损的自体细胞、肿瘤细胞、逆转录病毒、细菌等); B: 感测DNA后, cGAS产生cGAMP和CDNs: 2'3'-cGAMP结合cGAS,使cGAS二聚体改变构象, 后促STING二聚化. STING在高尔基体上与TBK1聚集; C: STING-TBK1/IKK磷酸化IRF3和IκBa, 二聚化的磷酸化IRF3入核, 产生 I 型干扰素; D: 经典的NF-κB通路活化, 促进 I 型干扰素产生; E: 该过程可于树突状细胞中发生, 是抗原交叉呈递的重要环节; F: 产生的 I 型干扰素可作用于肿瘤免疫. DC: 树突状细胞.

机体特殊事件也是与肿瘤侵袭及扩散相关的重要环节. 在本文中主要说明肿瘤的相关调控因子及特殊事件. 近年有研究提示结肠癌中, 肿瘤微环境中存在的慢性炎症效应募集炎症细胞释放至肿瘤微环境中. 其中起重要作用的是巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、T细胞等^[13]. 它们通过释放趋化因子、血管生长因子及基质降解酶等, 对肿瘤生长侵袭起到有利作用. 其中NF-κB, MMP(matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶)较为重要. NF-κB在炎症、天然免疫、后天免疫过程中发挥枢纽作用. 另外, 肿瘤微环境中的免疫细胞通过产生活性氧和活性氮类化合物, 导致周围组织细胞DNA损伤, 诱发癌症.

结直肠癌是胃肠道中常见恶性肿瘤, 其发病率和病死率高, 本病发病原因至今未明, 相关因素包括结肠息肉、结肠慢性炎症刺激、饮食及遗传等. 结直肠癌可发生于结肠或直肠的任何部位, 但以直肠、乙状结肠最为多见, 可通过淋巴、血液循环及直接蔓延等途径, 播散至体内其他组织脏器.

结直肠癌是一系列高度异质化的疾病, 患者个人的遗传因素及表观遗传存在差异. 众所周知, 肿瘤的发生发展与异常的细胞内和细胞间信号传导有关. 目前主要关注的结直肠癌相关信号通路包括Wnt/β-catenin、Notch、IL-6/JAK-STAT3、PI3K-Akt-mTOR、TGFβ-Smads等信号通路^[14], 对cGAS-STING通路及下游效应

参与结肠癌发展及介导肿瘤免疫方面报道甚少.

近年来人们对cGAS-STING通路的认识不断深刻. 关于其对肿瘤的作用也从最初的促进 I 型干扰素产生作用于肿瘤免疫深化到了增加癌细胞衰老表型的表达及促进其老化、凋亡. 其中最经典为cGAS-STING-TBK1-IRF3- I 型干扰素通路. STING可能诱导 I 型IFN的产生并进一步激活抗肿瘤CD8+T细胞. CRC组织中CD8+T细胞浸润的增加与更好的预后相关, CD8+T细胞启动需要肿瘤细胞本身^[15,16], 例如CRC细胞; 也可能通过树突状细胞诱导I型IFN的产生^[17]. 肿瘤微环境中, 树突状细胞(dendritic cell, DC)中的cGAS-STING通路十分重要, 其能够促进交叉呈递启动并启动肿瘤特异性CD8阳性T细胞, CD8阳性T细胞针对免疫原性肿瘤的启动涉及DC^[16,18]产生 I 型干扰素. 研究表明, 在结肠肿瘤微环境中, DC中的IFN-β表达是STING依赖性的.

在促进癌细胞衰老表型方面, cGAS-STING途径还可以通过响应氧化应激、辐射和癌基因表达等机制促癌细胞衰老. 有文献报道缺乏cGAS和STING的小鼠胚胎成纤维细胞^[19,20]增殖加速, 衰老表型减弱. cGAS-STING途径通过介导 I 型干扰素的产生和衰老相关的分泌表型因子促进衰老^[20].

在cGAS-STING与STAT3中, 有文献报道^[21]以斑马鱼为实验对象, 发现cGAMP介导的STING/STAT3轴的激活能够抑制肿瘤生长及侵袭, 这可能是通过cGAMP

上调IL-2, TNF- α 和IFN- γ 及STING/STAT3轴介导I型IFN和肿瘤浸润的NKT细胞的诱导来实现的. 这证实了cGAMP依赖的STING/STAT3轴激活在抑制肿瘤进展中起的关键作用. 有文献报道^[22]在Sting-/-小鼠的结肠组织中, STAT3及IL-6的水平升高, 而STAT3是促成结肠肿瘤发生的IL-6R的下游效应子. 这些结果表明, STING通过减少结肠中的炎症来限制结肠肿瘤发生, STING可以抑制CRC的敏感性.

cGAS-STING与TGF- β 通路多在放疗(radiotherapy, RT)与PD-L1抑制剂共同作用, 提高恶性肿瘤的客观应答率. 有文献报道^[23]DNA损伤依赖性PD-L1表达通过ATM/ATR/Chk1激酶活性和cGAS/STING依赖性途径上调, 证明了DNA损伤信号在诱导PD-L1表达中的作用. 同样的, 该思路在临床上治疗结直肠癌中也有应用^[24], 在放疗的同时通过放疗激活NBTXR3(一种氧化纳米颗粒), 诱导局部的细胞破坏和DNA损伤, 使cGAS-STING途径激活, 增强放疗效果.

STING激活炎性小体: 据相关文献报道, Sting-/-小鼠的结肠组织中观察到前胱天蛋白酶1成熟减少和IL-18表达^[22], 表明STING上调了炎性体NLRP3及NLRP6的激活. 由此可见, STING可通过活化炎性小体抑制结肠肿瘤发生.

近年来, 调节STING活性的化合物开发已引起癌症治疗及疫苗佐剂筛选的重视^[25]. 关于癌症治疗, 目前已完成的工作为模拟内源性STING配体cGAMP的修饰环二核苷酸的开发, 该成果已进入肿瘤患者的临床试验, 作为与免疫检查点抑制剂共同作用消退肿瘤的策略^[26]. 有文献报道^[27]一种小分子STING激动剂, 通过一种协同作用两个对称的酰胺基苯并咪唑(ABZI)基化合物的链接策略修饰, 创建了增强的STING结合和细胞功能的链接的ABZI(diABZIs). 向患结肠肿瘤的免疫功能正常的小鼠静脉内给予diABZI STING激动剂会引起强烈的抗肿瘤活性, 并使肿瘤消退.

值得注意的是, 该途径呈现出对多种组织来源肿瘤的抑制效果. 有文献^[28]报道, 瘤内注射STING激动剂(包括黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌等)可产生积极的治疗效果. 基于在肿瘤微环境下激活该途径行肿瘤治疗的药理学方法逐渐进入临床转化治疗的重要领域.

与之相应的, 缺失STING的宿主表现出结直肠组织的慢性炎症和异型增生概率增加. 有文献表明在Sting敲除小鼠大肠组织炎症细胞浸润增加, 异型增生增加^[22]. 该文献还表明在CRC发育的不同阶段, 结肠组织和Sting-/-小鼠血清中的促炎因子(如IL-6和KC)水平升高. 此外, p-STAT3的水平在Sting-/-小鼠的结肠组织中上调, 后者是IL-6R的下游效应子, 有助于结肠肿瘤

的发生^[29], 表明STING可能通过减少结肠炎症来抑制结肠肿瘤发生.

3 cGAS/STING作为结直肠癌评估预后的标志物

如前文所介绍, cGAS-STING通路能够产生多种生物学效应, 不仅有通过产生干扰素抗肿瘤的作用, 还有提示肿瘤预后及进展的作用. 有文献报道^[30]cGAS等胞质DNA感应和核酸酶相关基因在结肠肿瘤组织中高表达. 此外, 发现cGAS上调与早期结直肠癌有关. 对于非整倍体结肠癌细胞的研究指出了染色体不稳定能激活cGAS/STING信号传导, 抑制癌细胞侵袭^[31].

结肠癌与模式识别受体引起的慢性炎症有关. cGAS为多种核酸感应模式识别受体中的一种^[32]. 其基因相关变体, 如cGAS rs72960018, cGAS rs9352000, 和TMEM173突变累积使具有更多突变的等位基因携带者CRC风险成倍增加, 其与下游的相关干扰素基因及干扰素调节因子存在复杂的相互作用^[33], 该相互作用的抑制可能导致相关细胞因子: 如最主要的I型干扰素、IL-1 β 、IL-18^[34]、IL-22^[35]表达下调或缺失, 最终导致宿主患结肠癌风险增加. 在后续探究IL-18、IL-22及IL-22BP(IL-22结合蛋白)关系的实验中, 报道^[36]STING诱导IL-18上调, 进一步上调IL-22BP的表达, IL-22BP负调节IL-22; 而IL-22被证明是促进结肠癌发生的启动子^[35].

STING可以通过多种机制抑制结肠肿瘤的发生, 包括(但不限于)抑制炎症, 激活炎性小体和/或诱导I型IFN. STING可能通过诱导I型IFN的产生并进一步激活抗肿瘤CD8⁺T细胞. CRC组织中CD8⁺T细胞浸润的增加与更好的预后相关^[15,16]. 此外, 有文献指出^[37]在结肠癌发生时, STING信号会被多种机制抑制, 包括cGAS/STING启动子表观遗传沉默, STING错义突变等, 导致STING表达水平无法响应宿主DNA损伤相关事件, 不能产生相关细胞因子, 从而导致宿主免疫受损及癌细胞免疫逃逸. 这体现了cGAS及STING的水平对结肠癌的不同阶段及预后提示的独特作用.

4 cGAS-STING通路的常见激动剂及应用前景

cGAS-STING通路本质上是构成固有免疫的重要部分, 该通路的激动剂在应用于肿瘤治疗方面体现出普适性. 二甲基氧杂蒽基乙酸(DMXAA), 作为第一个靶向cGAS-STING途径的药物^[38]虽能够在多个品系小鼠体内特异性增强IFN产生, 但在人体内DMXAA与STING作用微弱, 不能产生STING激动效应. 因此, 找到特异性人cGAS-STING激动剂成为临床上癌症治疗的重要策略.

关于高效特异性的STING激动剂, 有文献报道一

种化合物^[39]: 双螺二酮哌嗪(DSDP)能够以依赖功能性人STING而非小鼠STING的表达的方式诱导细胞因子应答, 其表现出了强大的抗病毒抗肿瘤作用。除了cGAMP^[40], ADU-S100^[41]等小分子激动剂外, 前文中提到的^[27]免疫修饰构建具有增强的STING结合力和细胞功能的链接的ABZI(酰胺基苯并咪唑)(diABZIs)。该化合物能够高效激活STING, 具有强烈的抗肿瘤活性。这标志着通过特异性影响免疫过程的免疫修饰构建化合物介导肿瘤免疫取得新进展。CDNs是一种非常有效的STING激动剂, 其中值得注意的是将环状双鸟苷酸(c-di-GMP)与单核细胞增生性李斯特菌联合治疗表达肿瘤相关抗原MAGE-b^[42], 它能够增强模型动物的抗癌能力, 且与5-氟尿嘧啶联用时减少其毒性。CDNs对体内多种肿瘤具有强大的抗肿瘤作用。然而其临床安全性和可靠性还有待商榷。

5 结论

cGAS-STING信号通路作为细胞质内重要的免疫应答通路, 是构成固有免疫的重要部分。cGAS作为一种模式识别受体, 识别胞质内出现肿瘤细胞DNA, 可通过cGAS-STING-TBK1-IRF3-IFN轴或STAT信号通路产生I型IFN、产生炎性小体等方式参与肿瘤免疫, 减小肿瘤体积。然而, cGAS引起的慢性炎症与结肠癌相关, 且在结肠癌中cGAS通路被多种机制抑制, 导致STING信号及后续干扰素、白介素等细胞因子分泌水平不足, 癌细胞免疫逃逸; 因此cGAS具有作为早期结肠癌发病的标志物的潜力。STING可通过激活炎性体和/或诱导I型IFN等途径抑制结肠肿瘤的发生, 且能够在肿瘤微环境进一步募集CD8⁺T细胞, 明显改善结肠癌患者预后。正因如此, 在结肠肿瘤治疗方面, cGAS-STING通路的激动剂逐渐进入人们视野, 目前已经筛选出一些具有种属特异性的cGAS/STING激动剂, 甚至通过免疫修饰构建特异性影响免疫过程的化合物, 并且在不限于结肠癌的多类型肿瘤中具有抑制肿瘤发展的作用, 然而其安全性、可靠性, 以及对不同肿瘤的效果差异仍待研究。

6 参考文献

- Swann JB, Hayakawa Y, Zerafa N, Sheehan KC, Scott B, Schreiber RD, Hertzog P, Smyth MJ. Type I IFN contributes to NK cell homeostasis, activation, and antitumor function. *J Immunol* 2007; 178: 7540-7549 [PMID: 17548588 DOI: 10.4049/jimmunol.178.12.7540]
- Yang J, Tang X, Nandakumar KS, Cheng K. Autophagy induced by STING, an unnoticed and primordial function of cGAS. *Cell Mol Immunol* 2019; 16: 683-684 [PMID: 31142798 DOI: 10.1038/s41423-019-0240-2]
- Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, Iwig JS, Eckert B, Hyodo M, Hayakawa Y, Vance RE. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature* 2011; 478: 515-518 [PMID: 21947006 DOI: 10.1038/nature10429]

- Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao F, Lei C, He X, Zhang L, Tien P, Shu HB. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity* 2008; 29: 538-550 [PMID: 18818105 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.09.003]
- Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature* 2008; 455: 674-678 [PMID: 18724357 DOI: 10.1038/nature07317]
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10 [PMID: 23890059 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012]
- Li A, Yi M, Qin S, Song Y, Chu Q, Wu K. Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 35 [PMID: 30935414 DOI: 10.1186/s13045-019-0721-x]
- Deng L, Liang H, Xu M, Yang X, Burnette B, Arina A, Li XD, Mauceri H, Beckett M, Darga T, Huang X, Gajewski TF, Chen ZJ, Fu YX, Weichselbaum RR. STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity* 2014; 41: 843-852 [PMID: 25517616 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.019]
- Wang H, Hu S, Chen X, Shi H, Chen C, Sun L, Chen ZJ. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 1637-1642 [PMID: 28137885 DOI: 10.1073/pnas.1621363114]
- Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, Shankaran V, Uppaluri R, Bui JD, Diamond MS, Koebel CM, Arthur C, White JM, Schreiber RD. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol* 2005; 6: 722-729 [PMID: 15951814 DOI: 10.1038/ni1213]
- Estrella V, Chen T, Lloyd M, Wojtkowiak J, Cornnell HH, Ibrahim-Hashim A, Bailey K, Balagurunathan Y, Rothberg JM, Sloane BF, Johnson J, Gatenby RA, Gillies RJ. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res* 2013; 73: 1524-1535 [PMID: 23288510 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796]
- Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2015; 36: 250-256 [PMID: 25758021 DOI: 10.1016/j.it.2015.02.003]
- Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8509-8521 [PMID: 30520029 DOI: 10.1002/jcp.27782]
- Bertrand FE, Angus CW, Partis WJ, Sigounas G. Developmental pathways in colon cancer: crosstalk between WNT, BMP, Hedgehog and Notch. *Cell Cycle* 2012; 11: 4344-4351 [PMID: 23032367 DOI: 10.4161/cc.22134]
- Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, Ohtani H. CD8⁺ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3491-3494 [PMID: 9721846]
- Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, Gajewski TF. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8⁺ T cell responses through CD8 α ⁺ dendritic cells. *J Exp Med* 2011; 208: 2005-2016 [PMID: 21930765 DOI: 10.1084/jem.20101159]
- Andzinski L, Spanier J, Kasnitz N, Kröger A, Jin L, Brinkmann MM, Kalinke U, Weiss S, Jablonska J, Lienenklaus S. Growing tumors induce a local STING dependent Type I IFN response in dendritic cells. *Int J Cancer* 2016; 139: 1350-1357 [PMID: 27116225 DOI: 10.1002/ijc.30159]
- Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, Lee H, Arthur CD, White JM, Kalinke U, Murphy KM, Schreiber RD. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med* 2011; 208: 1989-2003 [PMID: 21930769 DOI: 10.1084/jem.20101158]

- 19 Yang H, Wang H, Ren J, Chen Q, Chen ZJ. cGAS is essential for cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E4612-E4620 [PMID: 28533362 DOI: 10.1073/pnas.1705499114]
- 20 Glück S, Guey B, Gulen MF, Wolter K, Kang TW, Schmacke NA, Bridgeman A, Rehwinkel J, Zender L, Ablasser A. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1061-1070 [PMID: 28759028 DOI: 10.1038/ncb3586]
- 21 Jiang X, Liu G, Hu Z, Chen G, Chen J, Lv Z. cGAMP inhibits tumor growth in colorectal cancer metastasis through the STING/STAT3 axis in a zebrafish xenograft model. *Fish Shellfish Immunol* 2019; 95: 220-226 [PMID: 31586458 DOI: 10.1016/j.fsi.2019.09.075]
- 22 Zhu Q, Man SM, Gurung P, Liu Z, Vogel P, Lamkanfi M, Kanneganti TD. Cutting edge: STING mediates protection against colorectal tumorigenesis by governing the magnitude of intestinal inflammation. *J Immunol* 2014; 193: 4779-4782 [PMID: 25320273 DOI: 10.4049/jimmunol.1402051]
- 23 Shevtsov M, Sato H, Multhoff G, Shibata A. Novel Approaches to Improve the Efficacy of Immuno-Radiotherapy. *Front Oncol* 2019; 9: 156 [PMID: 30941308 DOI: 10.3389/fonc.2019.00156]
- 24 Marill J, Mohamed Anesary N, Paris S. DNA damage enhancement by radiotherapy-activated hafnium oxide nanoparticles improves cGAS-STING pathway activation in human colorectal cancer cells. *Radiother Oncol* 2019; 141: 262-266 [PMID: 31439450 DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.029]
- 25 Li T, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. *J Exp Med* 2018; 215: 1287-1299 [PMID: 29622565 DOI: 10.1084/jem.20180139]
- 26 Mullard A. Can innate immune system targets turn up the heat on 'cold' tumours? *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 3-5 [PMID: 29282375 DOI: 10.1038/nrd.2017.264]
- 27 Ramanjulu JM, Pesiridis GS, Yang J, Concha N, Singhaus R, Zhang SY, Tran JL, Moore P, Lehmann S, Eberl HC, Muelbauer M, Schneck JL, Clemens J, Adam M, Mehlmann J, Romano J, Morales A, Kang J, Leister L, Graybill TL, Charnley AK, Ye G, Nevins N, Behnia K, Wolf AI, Kasparcova V, Nurse K, Wang L, Puhl AC, Li Y, Klein M, Hopson CB, Guss J, Bantscheff M, Bergamini G, Reilly MA, Lian Y, Duffy KJ, Adams J, Foley KP, Gough PJ, Marquis RW, Smothers J, Hoos A, Bertin J. Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity. *Nature* 2018; 564: 439-443 [PMID: 30405246 DOI: 10.1038/s41586-018-0705-y]
- 28 Corrales L, Gajewski TF. Molecular Pathways: Targeting the Stimulator of Interferon Genes (STING) in the Immunotherapy of Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4774-4779 [PMID: 26373573 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1362]
- 29 Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, Tsareva SA, Wagner S, Pfitzner EB, Baus D, Kaufmann R, Huber LA, Zatloukal K, Beug H, Ohlschlager P, Schütz A, Halbhuber KJ, Friedrich K. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia* 2005; 7: 545-555 [PMID: 16036105 DOI: 10.1593/neo.04571]
- 30 Yang CA, Huang HY, Chang YS, Lin CL, Lai IL, Chang JG. DNA-Sensing and Nuclease Gene Expressions as Markers for Colorectal Cancer Progression. *Oncology* 2017; 92: 115-124 [PMID: 27988520 DOI: 10.1159/000452281]
- 31 Vasudevan A, Baruah PS, Smith JC, Wang Z, Sayles NM, Andrews P, Kendall J, Leu J, Chunduri NK, Levy D, Wigler M, Storchová Z, Sheltzer JM. Single-Chromosomal Gains Can Function as Metastasis Suppressors and Promoters in Colon Cancer. *Dev Cell* 2020; 52: 413-428.e6 [PMID: 32097652 DOI: 10.1016/j.devcel.2020.01.034]
- 32 He L, Chen Y, Wu Y, Xu Y, Zhang Z, Liu Z. Nucleic acid sensing pattern recognition receptors in the development of colorectal cancer and colitis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 2395-2411 [PMID: 28224203 DOI: 10.1007/s00018-017-2477-1]
- 33 Catalano C, da Silva Filho MI, Frank C, Lu S, Jiraskova K, Vymetalkova V, Levy M, Liska V, Vycital O, Naccarati A, Vodickova L, Hemminki K, Vodicka P, Weber ANR, Försti A. Epistatic effect of TLR3 and cGAS-STING-IKKe-TBK1-IFN signaling variants on colorectal cancer risk. *Cancer Med* 2020; 9: 1473-1484 [PMID: 31869529 DOI: 10.1002/cam4.2804]
- 34 Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 759-771 [PMID: 24154716 DOI: 10.1038/nrc3611]
- 35 Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA, Huber FJ, Bosurgi L, Hu B, Hedl M, Zhang W, O'Connor W Jr, Murphy AJ, Valenzuela DM, Yancopoulos GD, Booth CJ, Cho JH, Ouyang W, Abraham C, Flavell RA. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. *Nature* 2012; 491: 259-263 [PMID: 23075849 DOI: 10.1038/nature11535]
- 36 Ahn J, Konno H, Barber GN. Diverse roles of STING-dependent signaling on the development of cancer. *Oncogene* 2015; 34: 5302-5308 [PMID: 25639870 DOI: 10.1038/ncr.2014.457]
- 37 Konno H, Yamauchi S, Berglund A, Putney RM, Mulé JJ, Barber GN. Suppression of STING signaling through epigenetic silencing and missense mutation impedes DNA damage mediated cytokine production. *Oncogene* 2018; 37: 2037-2051 [PMID: 29367762 DOI: 10.1038/s41388-017-0120-0]
- 38 Conlon J, Burdette DL, Sharma S, Bhat N, Thompson M, Jiang Z, Rathinam VA, Monks B, Jin T, Xiao TS, Vogel SN, Vance RE, Fitzgerald KA. Mouse, but not human STING, binds and signals in response to the vascular disrupting agent 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid. *J Immunol* 2013; 190: 5216-5225 [PMID: 23585680 DOI: 10.4049/jimmunol.1300097]
- 39 Liu B, Tang L, Zhang X, Ma J, Sehgal M, Cheng J, Zhang X, Zhou Y, Du Y, Kulp J, Guo JT, Chang J. A cell-based high throughput screening assay for the discovery of cGAS-STING pathway agonists. *Antiviral Res* 2017; 147: 37-46 [PMID: 28982551 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.10.001]
- 40 Eaglesham JB, Kranzusch PJ. Conserved strategies for pathogen evasion of cGAS-STING immunity. *Curr Opin Immunol* 2020; 66: 27-34 [PMID: 32339908 DOI: 10.1016/j.coi.2020.04.002]
- 41 Sivick KE, Desbrien AL, Glickman LH, Reiner GL, Corrales L, Surh NH, Hudson TE, Vu UT, Francica BJ, Banda T, Katibah GE, Kanne DB, Leong JJ, Metchette K, Brumfiel JR, Ndubaku CO, McKenna JM, Feng Y, Zheng TW, Bender SL, Cho CY, Leong ML, van Elsas A, Dubensky TW Jr, McWhirter SM. Magnitude of Therapeutic STING Activation Determines CD8⁺ T Cell-Mediated Anti-tumor Immunity. *Cell Rep* 2018; 25: 3074-3085.e5 [PMID: 30540940 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.047]
- 42 Chandra D, Quispe-Tintaya W, Jahangir A, Asafu-Adjei D, Ramos I, Sintim HO, Zhou J, Hayakawa Y, Karaolis DK, Gravekamp C. STING ligand c-di-GMP improves cancer vaccination against metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24913717 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0123]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



析述泄泻的“同病异治”

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

李玉丽, 博士研究生, 主要从事方剂配方的微生物生态学机理探究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, NO. 81874460

作者贡献分布: 本文综述由李玉丽与吴仪完成; 袁振仪与谭周进审核.

通讯作者: 谭周进, 博士, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhijin@sohu.com

收稿日期: 2020-08-07

修回日期: 2020-09-16

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Analysis of “treating the same disease with different therapies” in patients with diarrhea

Yu-Li Li, Yi Wu, Zhen-Yi Yuan, Zhou-Jin Tan

Yu-Li Li, Yi Wu, Zhen-Yi Yuan, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, PhD, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xiangzui Road, Hanpu Kejiao Zone, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhijin@sohu.com

Received: 2020-08-07

Revised: 2020-09-16

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

“Treating the same disease with different therapies” is the specific embodiment of traditional Chinese medicine

dialectical treatment. Diarrhea, as a common disease of traditional Chinese medicine, has complex etiology and different pathogeneses in terms of exterior and interior, chills and fever, and deficiency and excess. There are different syndrome types of diarrhea, and the principle “treating the same disease with different therapies” applies to diarrhea clinically. This paper will analyze the “disease” and “therapies” in the principle “treating the same disease with different therapies”, and then discuss its specific application in diarrhea with regard to etiology, pathogenesis, season, and constitution, with an aim to help understand the essence of “treating the same disease with different therapies” and guide its clinical prescription.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Treating the same disease with different therapies; Treating different diseases with the same therapy; Syndrome differentiation and treatment

Citation: Li YL, Wu Y, Yuan ZY, Tan ZJ. Analysis of “treating the same disease with different therapies” in patients with diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1090-1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1090.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1090>

摘要

“同病异治”是中医辨证论治思想的具体体现,古今医家广泛临证应用.泄泻作为一种中医常见病,病因复杂多样,在病机上又有表里寒热虚实的差异,虽同为泄泻之病,却存在不同的证型,在临床上形成了“同病异治”.本文将从分析泄泻的“同病异治”之“病”、“治”的内涵外延切入,从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来论述“同病异治”在泄泻中的具体应用,以期了解“同病异治”的实质,指导泄泻的临证施方.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 泄泻; 同病异治; 异病同治; 辨证论治

核心提要: 本文首先比较论述了“同病异治”、“异病同治”两个相对的概念,再切入分析泄泻的“同病异治”之“病”、“治”的内涵外延,从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来论述“同病异治”在泄泻中的应用思路,进一步具体分析“同病异治”理论,同时指导泄泻临证施治的实践。

文献来源: 李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进. 析述泄泻的“同病异治”. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1090-1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1090.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1090>

0 引言

宋代张杲在《医说·卷六》^[1]首次提及了“泄泻”病名:“有人久患泄泻,以暖药补脾及分利小水,百种不愈。”自后,历代医家始在著作中列泄泻专篇,详析泄泻的中医病因病机和治法方药,逐渐形成了一套泄泻独特的辨证论治网络。“同病异治”是古今医家临证极为重视的治疗原则,泄泻的“同病异治”充分体现了中医辨证论治的思想^[2]。现代研究者对泄泻不同证型的论治进行了深入的临床疗效分析^[3-5]和作用机制探究^[6-8],但对泄泻的“同病异治”理论网络鲜有详细的析述。本文首先比较论述了“同病异治”、“异病同治”两个相对的概念,再切入分析泄泻的“同病异治”之“病”、“治”的内涵外延,从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来论述“同病异治”在泄泻中的应用思路,进一步具体分析“同病异治”理论,同时指导泄泻临证施治的实践。

1 “同病异治”与“异病同治”概述

“同病异治”理论源远流长,首见于《黄帝内经》。《素问·五常政大论》^[9]言:“西北之气,散而寒之;东南之气,收而温之。所谓同病异治也。”又《素问·病能论》^[9]曰:“有病颈痛者……夫痛气之息者,宜以针开除去之;夫气盛血聚者,宜石而写之。此所谓同病异治也。”明确了患同一病者因所处的地理环境不同、病势不同,治法有差异。“同病异治”指同一种疾病由于发病时间、地点、气候、季节、体质的不同,或病变所处的发展阶段不同,形成不同的证,故而采用不同的治疗方法^[10]。如张仲景在《金匮要略》和《伤寒论》中就充分体现了同病异治的特点,其所论的下利有湿热下利、热结下利、寒热错杂下利、肝脾不和下利、脾胃虚寒

下利、脾肾虚寒下利等,治法亦各有异^[11]。如同为“胃脘痛”一病,若因肝气失调,横逆犯胃而致者,治用疏肝理气的柴胡疏肝散;若因脾胃损伤,中气虚寒所致者,治用温中散寒的黄芪建中汤^[12]。

“异病同治”则来源于后世医家对“同病异治”思想的发展,故其仍根源于《黄帝内经》而发展于仲景之学,是中医治疗法则的又一大特色。“异病同治”是指不同的疾病,若发病的病机相同,形成了相同的证,便可采用相同的治疗方法^[13]。例如久泻、脱肛、崩漏等为不同的疾病,但若病机俱属中气下陷,都可用补中益气的方法来治疗。再如《金匮要略》所载的小半夏汤可治疗支饮呕吐、黄疸误治变哕恶,亦可治疗寒饮呕吐。三者虽病不同,但其病机都因胃失和降,胃气上逆,故可皆用小半夏汤治之^[14]。

“同病异治”、“异病同治”是在“同病异证”、“异病同证”理论指导下的一种临床治疗原则,深刻反映了中医的辨证思维。“同病异治”就是从一种疾病中分析其矛盾的特殊性,即不同“证”,从而针对异“证”采取不同的治法。“异病同治”是在多种疾病中找出其矛盾的共性,即相同“证”,再针对同“证”采取相同的治法^[15]。因此,“同病异治”和“异病同治”是辨证论治的具体体现和必然结果。

2 泄泻“同病异治”的内涵外延

2.1 泄泻“同病”的内涵外延 “同病”的“病”是以中医对疾病的认识为依据的^[16,17],故当明确界定为中医病名,其反映为若干特定的症状、体征和各阶段相应证候的邪正交争的病理过程^[15]。每种中医病名都体现了特定的临床症状,“同病”即为有相同的特定临床症状。泄泻作为一个中医病名,从纵向来看,其体现了特定的临床主症一大便次数增多、粪便稀溏等,以及发展过程中可能会出现具体的寒湿证、湿热证、食积证、脾肾阳虚证等证型;从横向来看,“泄泻”病又当与同样具有大便次数增多、粪便稀溏等临床表现的中医病名“痢疾”、“霍乱”等区分清楚。因为如果划不清这种横向联系,就会出现“泄泻之外再无痢疾、霍乱”的绝对认识。

“病”是致病邪气作用于人体,人体正气与之抗争而引起的机体阴阳失调、脏腑组织损伤或生理功能障碍的一个完整生命过程^[18]。“同病”的内涵为疾病全过程的基本病机相同,这种基本病机通过疾病主症反映出来,并且贯穿于疾病全过程。泄泻的主症体现了“脾虚湿盛”的基本病机,并且“脾虚湿盛”的总体特征贯穿泄于泄泻寒湿证、湿热证、食积证、肝脾不和证等具体证型中,只不过因个体或疾病各阶段的不同而略

有差别.因此,辨析“同病”是辨证“异治”的前提,掌握了病,才可以抓住辨证的纲领,即所谓“先辨病,再辨证”,因此,不能脱离“病”去辨“证”,没有“病”也就无所谓“证”了.

2.2 泄泻“异治”的内涵外延 “同病异治”中的“病”与“治”之间只是表面的联系,而其内在联系的根本原因在于“证”,这也是其本质的方面^[16].中医的病是建立在症状学基础上的,是一种宏观上的病,它仅仅描述了疾病特定的临床主症,而中医论治需要通过对疾病现象的认识来甄别疾病的本质,故中医学在“辨病”的前提下提出了“辨证”的理论体系,“辨证”的关键是了解分析病机,找出病因^[19].清代徐灵胎云:“病之总者为病,而一病总有数证.”^[20]证能够揭示病变的机理和发展趋势,可将其作为确定治法、处方遣药的依据,故“异治”的根本原因在于“异证”,简而言之即为“同病—异证—异治”.泄泻的基本病机为“脾虚湿盛”,其基本治疗原则为运脾化湿止泻.但在泄泻发展过程中,根据个体或疾病阶段性病理机制的差异又有不同的治法.如泄泻外感寒湿证治宜散寒化湿以止泻;泄泻内生湿热证治宜清热利湿以止泻;泄泻外感暑湿证治宜清暑利湿以止泻;泄泻食滞胃肠证治宜消食化滞以止泻;脾胃虚弱证治宜健脾渗湿以止泻;脾肾阳虚证治宜温肾暖脾止泻;肝脾不和证治宜疏肝理脾以止泻等等.因此,“证”明确了,“治”也就随之而产生了.

“异治”之治,是指治疗原则在“病证”的指导下制定出的具体治法^[16].具体治法又指导中医方剂的运用,临证常见一法而异方者,体现了中医“重法不重方”的特点.如泄泻食滞胃肠证,治法为消食化滞,可选保和丸,亦可选枳实导滞丸,两方配伍均体现了该治法.因此,“异治”不能简单等同于“异方”.

3 “同病异治”在泄泻的具体应用

中医治病强调要以整体观为指导,深入分析病位、病者体质,并结合气候、环境因素等,权衡轻重,寻求主次,依此确定治法^[21].“同病异治”的特点主要包括:一是症状同,病因病机不同,治疗不同.二是症状、病因病机、病人体质年龄性别相同,发病季节、地域不同,治疗不同.三是症状、病因病机相同,病人体质年龄性别不同,治疗不同^[22].故本文将从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来分析“同病异治”在泄泻中的具体应用.

3.1 辨泄泻之病因不同则治法有异

3.1.1 寒湿泄泻:寒湿俱为阴邪,杂合易伤脾阳.寒湿之邪有外感,有内生.

《素问·六元正纪大论》^[9]曰:“民病寒湿,发肌肉

痿……濡泻,血溢.”提出人体外感寒湿,除了机体四肢的变化,还会引起泄泻.寒湿外袭,乘虚内入,浸渍肠胃,致使脾失健运,清浊不分,升降失调,食滞不化,并走大肠,故泻下清稀,甚如水样.外感之寒湿,治宜解表散寒,芳香化湿,宜选藿香正气散,方中重用辛温芳香的藿香,可外散风寒兼内化湿滞^[23].若外感寒湿邪偏重,伴随的寒热身痛突出,可加荆防败毒散以加强散寒化湿止痛之力,方中羌活、独活并用,通治一身上下之风寒湿邪.

过食生冷,寒湿之气内容于脾,困阻脾阳,脾失运化,水入肠间则洞泄如水.《景岳全书·泄泻》^[24]曰:“泄泻之病,多见小水不利,水谷分则泻自止,故曰:治泻不利小水,非其治也.”若湿邪偏重,泄泻肠鸣,小便不利者,治宜健脾利水,温阳化气,取“利小便以实大便”之意,宜选胃苓汤,方中配伍了大量甘淡渗湿之品一泽泻、猪苓、茯苓;又伍以白术、苍术健脾燥湿.若寒重于湿,伴腹胀冷痛者,宜加用理中丸或附子理中丸.

3.1.2 湿热泄泻:素体胃热恒多,脾湿常盛,或恣食肥甘厚味,滋生湿热,如《明医杂著·卷之二》^[25]曰:“泄本属湿,然多因饮食不节,致伤脾胃而作.”湿热之邪伤及肠胃,阻滞气机,肠腑传化失常,则发生泄泻.热蕴肠中则便黄糜;热迫气陷,下迫大肠则肛门灼热.

若湿热泄泻热大于湿,以热为主,没有明显的湿,选葛根芩连汤,方中重用辛凉的葛根,清热解表,升发脾胃清阳而止泻;配伍的黄芩、黄连苦寒,以清热厚肠止利^[26].若湿重于热,要在葛根芩连汤的基础上加平胃散或五苓散.若湿热并重蕴结中焦,宜选清热、利湿、解毒并行的甘露消毒丹,方中重用滑石、茵陈、黄芩为君药,正合湿热并重之病机.

若湿热泄泻热重于湿且伴有浊阴上逆引起的恶心呕吐,宜选连朴饮,方中配伍了半夏、芦根降逆止呕.若湿热泄泻伴气滞腹痛甚者,治宜清热燥湿,行气止痛,宜选香连丸,方中配伍的木香气芳香而性行散,善行大肠之滞气,突出了行气止痛之功^[27].

3.1.3 食积泄泻:《素问·太阴阳明论》^[9]曰:“饮食不节,起居不时者,阴受之……下为飧泄.”《素问·痹论》^[9]曰:“饮食自倍,肠胃乃伤.”饮食过饱或恣食生冷油腻、不洁食物等,宿食内停,阻滞肠胃,传化失常而为泄泻,宜消食化滞为先,宜选保和丸.若食滞内阻,生湿蕴热,腹痛而胀,可因势利导,据“通因通用”的原则,选用枳实导滞丸,方以大黄、枳实为主推荡积滞,佐以黄芩、黄连清热燥湿止泻^[26].若食积停滞兼脾虚胃弱者,宜选健脾丸以健脾和胃,消食止泻,方中着重配伍了四君子汤和山药一组补气健脾之品.

3.1.4 热结旁流:热结旁流可归为一种特殊类型的泄泻,

多因燥屎坚结于里,胃肠欲排不能,逼迫津液从燥屎旁流下而表现为自利清水,泻下物纯为稀水,不夹渣滓,臭秽难闻,伴脐腹疼痛,按之坚硬有块,口舌干燥,脉滑实^[26]。泻下的臭秽清水仅为现象,内结的燥屎才为其本质,治以峻下热结则泄泻自止,即所谓“通因通用”,而断不可按泄泻治疗常法以止泻,宜选峻下行气,通导大便的大承气汤,方中大黄、芒硝合用,泻热推荡积滞之力颇峻。

3.2 辨泄泻之病机相殊则治法有异

3.2.1 脾胃虚弱:《景岳全书·卷二十四》^[24]明确指出:“泄泻之本,无不由于脾胃。”脾主运化,胃主受纳,脾胃亏虚则其受纳与运化水谷无力,聚水成湿,积谷为滞,清气不升,浊气不降,两者混杂而下,遂成泄泻。如《素问·脉要精微论》^[9]曰:“胃脉虚则病泄泻。”《素问·脏气法时论》^[9]曰:“脾病者……虚则腹满肠鸣,飧泄食不化。”

脾胃虚弱,运化水湿无力常兼湿滞,若是脾虚湿不盛,脾气虚症状突出者,宜选重在补益脾胃之虚的四君子汤,方中配伍了补气的第一要药人参和健脾的第一要药白术以补益脾胃之气,脾胃健旺则泄泻自除。脾虚水湿下注大肠的脾虚湿盛证,宜选补气健脾与祛湿止泻并重的参苓白术散,其仍以四君子汤为主,但又配伍了山药、莲肉、白扁豆、薏苡仁以加强健脾化湿之功。

泄泻日久,脾气虚甚,清阳不升,中气下陷,甚则伴有脱肛者,宜选补气与升提并用的补中益气汤,方中以升麻、柴胡为佐,升阳举陷,与补气的人参、黄芪配伍,可升提下陷之中气。

3.2.2 脾胃阳虚:脾虚进一步发展,或过食生冷,则终致脾胃阳虚。中阳不足,寒自内生,阳气不能温化水谷,故泻下清稀;脾阳不能温行四肢,则伴畏寒四肢欠温,治宜温中健脾止泻,方选理中丸,方中以大辛大热的干姜为君药来温脾暖胃,助阳祛寒;脾阳虚是由脾气虚进一步发展而来,故阳虚必兼气弱,配伍甘温的人参来益气健脾,补虚助阳。

3.2.3 脾胃阴虚:素体阴虚,或久泻伤阴,或过服辛辣香燥之品损及脾阴则可致脾胃阴虚的泄泻。如清末唐容川在《血证论·男女异同论》^[28]中指出:“脾阳不足,水谷固不化;脾阴不足,水谷仍不化也。譬如釜中煮饭,釜底无火固不熟,釜中无水亦不熟也。”脾阴不足,胃失所养,肠道不能分清别浊,并趋大肠而为泄泻。脾阴匮乏,津精不得上承,故伴口干舌燥,舌红少津。手足为脾之外候,掌心属阴,脾阴不足,虚火内扰,又可见手足心热。治宜健脾养阴生津,方选七味白术散,方中以四君子汤甘淡滋脾益气;木香行气导滞,使补而不滞;藿香叶芳香化浊;葛根升提清阳;人参既可益脾气,又可

养脾阴生津,此合脾阴虚之甘淡滋脾之法^[29]。

3.2.4 脾肾阳虚:肾阳虚则气化不行,关门不固;肾阳虚不能够温煦脾土,脾阳虚则水湿难运,湿浊内生,流走肠间而出现泄泻,治宜温肾暖脾,涩肠止泻。《灵枢·邪气脏腑病形》^[30]曰:“肾脉……小甚为洞泄。”又赵献可《医贯·泻利并大便不通》^[31]曰:“肾既主大小便而司开阖,故大小便不禁者责之肾。”《医方集解·祛寒之剂第十》^[32]曰:“盖久泻皆由肾命火衰,不能专责脾胃。”

若脾肾阳虚侧重于肾命火衰,火不生土,脾失健运,肠失固涩所致之五更泻,宜选温肾为主,兼以暖脾涩肠的四神丸,方中以补骨脂为君,重在温补命门之火,以温肾为主,兼以暖脾涩肠^[26]。若脾肾虚寒以脾虚为主的泄泻日久,滑脱不禁,纯虚无邪者,宜选固涩为主,兼以温补脾肾的真人养脏汤,或桃花汤,两方中均重用了涩肠固脱止泻之品为君药。

若脾肾阳虚的五更泄泻兼有腰膝酸软等症,可选金匱肾气丸阴中求阳来温补肾阳,以暖脾胃之阳^[33]。若泄泻日久伴腹痛仍作,痛处固定不移,舌色暗淡或有瘀斑,可从病久入络论治,方用膈下逐瘀汤^[34],方中配伍王氏活血的四大主药一桃仁、红花、赤芍、川芎。

3.2.5 肝脾不和:肝主疏泄,与情志活动密切相关。在正常情况下,肝木对脾土行使疏泄条达之能,使脾土不致壅滞,脾胃之气升降畅通。肝木克制脾土的关系失调主要表现为两个方面:第一,脾虚导致肝气相对过亢,即脾虚肝郁,土虚木乘而作痛泻。第二,脾本身不虚,但剧烈的情志变化使肝气过亢,横逆克脾,木亢乘土,脾失健运即发泄泻,正如《素问·举痛论》^[9]云:“怒则气逆,甚则呕血及飧泄”。又清代《知医必辨·论肝气》^[35]曰:“肝气一动,即乘脾土,作痛作胀,甚则作泻。”

脾虚日久,除了运化水液功能失常,另一方面还会导致化生气血功能障碍,引起血液生成乏源,血虚则影响肝的疏泄之职而引起肝气郁滞,从而形成脾虚肝郁证,宜选补脾燥湿为主,柔肝止痛为辅的痛泻要方,方中以补脾的第一要药白术为君药,补脾燥湿以培土;仅臣以芍药来柔肝缓急止痛。

脾胃本身不虚,而肝郁气机不畅,疏泄失常,肝木克伐脾土,致使脾失健运,运化不及而泄泻,宜用疏肝理脾的基础方四逆散合痛泻要方,方中升降配伍的药对一柴胡、枳实升清降浊,使疏肝之力更为突出。

3.2.6 寒热错杂:泄泻日久则脾胃衰弱,运化水液功能失常,内蕴肠腑,久则变生湿邪,湿久化热致使脾胃不和,升降失常而形成泄泻的寒热错杂之证,多症见大便溏薄,心下痞满,脘腹隐痛,口干苦等。治以辛开苦降,寒热并调之法。寒热错杂证形成之初,脾胃气机升降失常,宜用半夏泻心汤,方中半夏和胃降逆,干姜辛开散

结,黄芩、黄连等苦寒降泄,寒温并用,苦辛通降。若泄泻日久不止,进一步发展至中脏虚寒尤甚,而郁热程度较轻的寒热错杂证,宜用乌梅丸来温脾暖肾,散寒止泻^[36]。方中重用酸温的乌梅涩肠止泻;配伍蜀椒、细辛、炮姜祛脏寒温中,又佐以温热之附子、肉桂暖下焦之寒;黄连、黄柏苦寒坚阴止泻;之党参、当归,补脾土缓中,调和脾胃气血。

3.3 辨泄泻之发病季节不同而治法有异 明代秦景明《症因脉治·泄泻论》^[37]曰:“中暑泻之因,火令当权,天之热气下降,地之湿气上升,暑湿之气,充塞宇内,人感热淫之邪,伤于肠胃,暑泻作矣。”指出暑湿之气,伤及肠胃而发泄泻。暑湿泄泻仅见于夏季盛暑之时,感受暑湿秽浊之气,困遏脾胃中焦,暑湿交相为病,二者一为阳邪、一为阴邪,故导致暴泻如注,暴急量多,粪色黄褐。暑湿泄泻本属于湿热泄泻,但因其发病具有明显的季节性,故另立分析,治宜祛暑化湿。若暑湿泄泻轻证,宜选六一散,方中重用甘淡性寒的滑石,其善清解暑热,通利水道,令暑热从小便而去,如《明医杂著·卷之三》^[25]言:“治暑之法,清心利小便最好。”本方仅滑石、甘草两味药组成,药性平和,为治疗暑湿泄泻的基础方。若暑湿俱盛者,宜选桂苓甘露散,本方由六一散和五苓散、甘露饮而成,清暑利湿之力较大。若暑湿泄泻热重于湿,宜选黄连香薷饮。

3.4 辨泄泻之病者体质不同而治法有异 中医认为疾病是致病因素与机体正气相互作用的结果,而机体正气的强弱和内在的倾向性是个体体质所决定的^[38]。倪氏从“体病相关”的角度提出了“同病异体”论,认为同一种疾病的发生存在个体体质的差异性,并且这种差异对病邪的从化、病情的变化等具有主导性、倾向性,从而形成同一疾病不同证候的基础,此即“同病异治”的物质基础^[39]。研究者基于以上理论从临床需要出发提出了泄泻的“辨质论治”^[40-42]。经临床统计发现泄泻患者多见的体质有气郁质、气虚质、阳虚质、湿热质、痰湿质^[43,44],这种特质决定着人体对某种病因的易感性及其病变类型的倾向性,还影响泄泻病的预防和预后。

3.4.1 气郁质: 气郁质多由精神刺激,暴受惊恐,所欲不遂,忧郁思虑;或由先天气血不足,主情志的肝脏得不到肝血的正常濡养,轻微情绪波动则郁郁不畅,日久则形成气郁质。素为气郁之体,肝木疏泄不利,肝气郁结,木旺克脾土,脾失健运易致泄泻的发生。叶天士云:“肝病必犯土,是侮其所胜也,克脾则腹胀,便或溏或不爽。”^[45]气郁质泄泻患者多形成肝脾不和证,临床常应配伍疏肝理气之药,如柴胡、香附、陈皮等^[46]。气郁质患者愈后或平素可服用逍遥丸以疏肝健脾,或玫瑰花、合欢花药茶^[47]来调理体质偏颇。

3.4.2 气虚质: 气虚者多因先天本弱,后天失养或病后气亏。如家族成员多数较弱、孕育时父母体弱、早产、人工喂养不当、偏食、厌食,或因年老气衰等^[48]。气虚体质是气虚证的温床,脾为气之源,肺为气之主,肾为气之根,而脾肺肾三脏又是依次相生关系。因此,气虚多责之于脾气虚。脾虚失于健运,清浊混杂而泄泻。《素问·脏气法时论》^[9]云:“脾病者,虚者腹满肠鸣,飧泄食不化。”故气虚质者易形成泄泻的脾胃虚弱证,常配伍补气之药,如黄芪、党参等。气虚质患者平素可服用四君子汤^[49],或黄芪、白术、大枣药茶^[47]调理体质偏颇以减少泄泻的发生。《素问·评热病论》^[9]中云:“邪之所凑,其气必虚。”气虚质者体表薄弱,易致寒湿之邪乘虚而入,寒湿之邪侵及肠胃则形成的寒湿泄泻。

3.4.3 阳虚质: 阳虚质多由母体孕期多服寒凉之品,致胎儿先天阳气不足,或后天长期过服寒食,或久病伤阳,或老年阳亏等形成该体质。中医学认为气有温煦、推动的作用,故阳虚质多兼气虚。脾阳不足,水谷不能正常腐熟,清浊混杂而下则发为泄泻。现代研究亦表明阳虚质机体多存在肠道菌群失衡^[50,51]而致泄泻发生。阳虚质者发病多为寒证,或易从寒化,易形成泄泻的脾阳虚证、脾肾阳虚证,常配伍温阳之品,如附子、干姜等。平素可服用理中丸、附子理中丸^[52],或桂枝、干姜、炙甘草药茶^[47]来调理泄泻患者的阳虚体质偏颇。

3.4.4 湿热质: 湿热质多由母体遗传,或嗜食肥甘厚味、煎炸烧烤、嗜好烟酒使湿热蕴藏体内而形成该体质。如《素问·奇病论》^[9]曰:“肥者令人内热,甘者令人中满。”湿热质者易因病邪从化而促成泄泻湿热证的形成^[53],常可配伍清热利湿之品,如泽泻、茯苓、猪苓、车前草等。平素可选用三仁汤^[54],或菊花、赤小豆、决明子药茶^[47]来调理湿热体质。

3.4.5 痰湿质: 痰湿质多因嗜食烟酒及肥甘厚腻,安逸过度,运动不足等形成该体质。膏粱厚味过多影响了脾的运化功能,水谷精微物质不能转化成精血,膏脂痰浊蓄积体内,则聚而为痰湿,塞于组织和皮下,日久则形成痰湿体质。如《素问·通评虚实论》^[9]云:“肥贵人,则高粱之疾也。”湿热体质即痰湿易从火化热或见诸热象者,寒湿即痰湿较易从寒化者。常配伍调理痰湿体质的药,如苍术、白扁豆、茯苓、山药、白芥子等^[55]。平素可服用平胃散、二陈汤,或陈皮、茯苓、薏苡仁药茶^[47]来调理体质的偏颇。

4 结论

综上所述,泄泻的“同病异治”整体上体现了“同中求异”的辨证思想,反映了中医治病原则性和灵活性统一的特点,其思维过程可具体阐述为:对以“大便次数增

加, 粪质稀溏”为主症的疾病, 分析其在发展过程中具体病因病机的差异, 总结归纳为不同证型, 从而采用不同的具体治法, 选用体现对应治法的方剂。泄泻的“同病异治”提示医者不能以“泄泻”病的概念作为立法处方的基本点, 也不可“见泻医泻”, 而应审症求因, 析因辨证, 依证遣方, 治病求本, 注重泄泻“病的人”, 而不是“人的病”。

5 参考文献

- (宋)张杲撰. 医说(下册). 上海: 上海科学技术出版社, 1984
- 黄婉文. 浅谈同病异治. 新中医 2020; 52: 194-197
- 李彤辉. 补脾止泻汤治疗小儿泄泻(脾虚泻)的临床疗效观察. 黑龙江省: 黑龙江中医药大学 2019
- 麦炜彬. 温运调脾汤治疗小儿泄泻脾虚寒湿型的临床疗效观察. 山西省: 山西中医药大学 2020
- 成玉峰. 从肝脾不调探讨四逆散加减治疗泄泻经验. 中医研究 2020; 33: 40-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2020.06.15]
- 唐圆, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 痛泻要方对肝气乘脾泄泻小鼠肠道微生物活度的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 17-20 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001004]
- 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响. 北京市: 北京中医药大学 2019
- 杨利桃, 李悦山, 周毅, 谢红艳, 施圆圆, 李秋利, 黄俊. 加味四君子汤对脾虚泄泻大鼠肠道菌群及sIgA的影响. 上海中医药杂志 2011; 45: 85-87 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2011.12.031]
- 何文彬, 谭一松主编. 素问. 北京: 中国医药科技出版社 1998
- 余靖. 浅谈同病异治与异病同治. 北京中医 1993; 8-10
- 杨婵, 杨婧妃, 谢春光. 从下利谈仲景同病异治法. 亚太传统医药 2016; 12: 65-66 [DOI: 10.11954/ytctyy.201612026]
- 哈虹, 张吉金. “同病异治”与“异病同治”浅议. 国医论坛 2012; 27: 44-45
- 丁涛, 张阳, 纵横. 从《伤寒论》太阳篇浅探张仲景“同病异治”与“异病同治”思想. 中医药临床杂志 2016; 28: 1415-1417 [DOI: 10.16448/j.cjctcm.2016.0498]
- 李秀月, 代民涛, 柴可夫. 《金匱要略》同病异治和异病同治运用析述. 中华中医药杂志 2017; 32: 4351-4354
- 谢美雪, MEI-HSUEH. 异病同治及同病异治的理论研究. 山东省: 山东中医药大学 2014
- 王新华. 略论“同病异治”和“异病同治”. 江苏中医 1962; 2
- 焦一鸣, 王放. 同病异治, 异病同治之“病”谈. 中医药学报 1990; 21
- 孙广仁主编. 中医基础理论. 北京: 中国中医药出版社 2002
- 一鸣. 讀略论同病異治、異病同治后. 江苏中医 1963; 30-32
- 洪儒, 郭少全主编. 中医学. 北京: 人民卫生出版社 1997
- 王明辉. 从“病”、“证”、“治”谈到“同病异治”和“异病同治”. 江西医药 1962; 18-19
- 高耀, 吴丹, 田俊生, 周玉枝, 高晓霞, 秦雪梅. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究. 中草药 2018; 49: 3483-3492
- 陆敏, 田耀洲, 夏军权, 魏兰福, 吴肇宏, 滑永志. 藿香正气散中药配方颗粒治疗寒湿泄泻的临床研究. 中医药导报 2008; 7-9+13
- (明)张介宾著. 景岳全书. 北京: 中国中医药出版社, 1994
- (明)王纶撰, 沈凤阁点校. 明医杂著. 北京: 人民卫生出版社, 1995
- 邓中甲主编. 方剂学. 北京: 中国中医药出版社, 2003
- 张雪燕. 香连丸治疗溃疡性结肠炎的实验研究及其组方配伍探讨. 山东省: 山东中医药大学, 2004
- (清)唐宗海著. 血证论. 太原: 山西科学技术出版社, 1996
- 赵兴, 赵琼, 任士庞, 黄晶晶, 张玉, 周莉丽. 小儿脾阴虚腹泻初探. 湖南中医杂志 2016; 32: 127-128 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.12.062]
- (宋)史崧编校. 灵枢经. 太原: 山西科学技术出版社, 1992
- (明)赵献可著. 医贯6卷. 北京: 人民卫生出版社, 1959
- (清)汪切庵著, 叶显纯点校. 医方集解. 上海: 上海科学技术出版社, 1991
- 杨勇, 赵开学. 肾气丸的临床运用. 中国医药指南 2014; 12: 257+9
- 任昌伟. 膈下逐瘀汤治疗五更泄泻1例. 江西中医药 1993; 57
- (清)马培之, 李文荣, 邵同珍著. 马氏医论·知医必辨·医易一理·和缓遗风合集(珍藏版). 太原: 山西科学技术出版社, 2013
- 花海兵, 翟金海, 袁保. 资生丸、半夏泻心汤、柴胡桂枝干姜汤、乌梅丸在慢性腹泻寒热错杂证中的区别运用. 四川中医 2017; 35: 47-48
- 明·秦景明. 症因脉治. 上海: 上海卫生出版社, 1958
- 葛国艳. 肠易激综合征与体质的相关性研究. 江苏省: 南京中医药大学, 2010
- 倪诚. 同病异体论. 天津中医 2020; 37: 385-387 [DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2020.04.08]
- 张慧静, 张翼宙. 运用“治未病”思想探讨中医体质在慢性泄泻中的应用. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 134-136 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2015.03.048]
- 李玉兰. 从诊治泄泻看体质学说临床意义. 内蒙古中医药 1986; 1: 14-15
- 颜芸. 从中医体质学说辨析腹泄型肠易激综合征研究. 江苏省: 南京中医药大学, 2010
- 戴家超, 李富, 刘英锋. 中医体质学说的临床应用. 中医药通报 2016; 15: 36-38
- 龚军. 腹泄型肠易激综合征影响因素与中医体质分型研究. 中医学报 2014; 29: 1501-1503
- 周福生, 廖荣鑫主编. 肠易激综合征中西医诊断与治疗. 北京: 中国医药科技出版社, 2007
- 赵蔚波, 王琦, 申荣昱, 张妍, 郑燕飞, 王济. 基于中医体质学探讨腹泄型肠易激综合征的防治. 中医杂志 2018; 59: 1611-1612+1617 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.18.018]
- 吴梦玮, 袁尚华, 富斌. 中医体质学和药茶调理. 中国临床医生杂志 2014; 42: 85-86
- 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据. 北京中医药大学学报 2005; 1-8
- 杨阳, 马月香. 从气虚体质论治痤疮. 北京中医药大学学报 2020; 43: 436-440
- 王均衡, 李英帅, 骆斌, 岳子敬. 阳虚体质者粪便的代谢组学研究. 北京中医药大学学报 2017; 40: 65-69
- 黄腾杰. 阳虚质肠道菌群结构特征研究. 北京市: 北京中医药大学, 2015
- 李竹青, 秦静波, 孟翔鹤, 李倩茹, 王艳秋, 江泽强, 王济. 国医大师王琦阳虚体质辨治思路. 上海中医药杂志 2020; 54: 26-28+25
- 蒋燕. 湿热体质与疾病的关系探讨. 中华中医药杂志 2006; 293-294
- 徐伟聪, 王建荣, 汤毅. 湿热质研究进展. 河南中医 2017; 37: 174-177 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.01.0061]
- 黄忠杰. 痰湿体质的养生方案研究与探讨. 江苏省: 南京中医药大学, 2012 [DOI: 10.7666/d.y2124600]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情

沈伟芬, 徐洪高, 张心荣

沈伟芬, 徐洪高, 杭州市余杭区第一人民医院放射科 浙江省杭州市 311100

张心荣, 浙江省湖州市德清县人民医院B超室 浙江省湖州市 313200

沈伟芬, 副主任技师, 主要从事放射技术专业工作.

作者贡献分布: 此课题由沈伟芬设计; 研究过程由沈伟芬、徐洪高及张心荣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张心荣提供; 数据分析及论文写作由沈伟芬完成.

通讯作者: 张心荣, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省湖州市德清县人民医院B超室. zhangxinrong2018@163.com

收稿日期: 2020-07-07

修回日期: 2020-08-07

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-11-08

Contrast-enhanced ultrasound severity index vs CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis

Wei-Fen Shen, Hong-Gao Xu, Xin-Rong Zhang

Wei-Fen Shen, Hong-Gao Xu, Department of Radiology, the first people's Hospital of Yuhang, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Xin-Rong Zhang, Department of Ultrasonography, Deqing people's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Rong Zhang, physician, Department of Ultrasonography, Deqing people's Hospital, No. 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. zhangxinrong2018@163.com

Received: 2020-07-07

Revised: 2020-08-07

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-11-08

Abstract

BACKGROUND

Conventional ultrasound is important in the diagnosis of acute pancreatitis (AP), but it is difficult to judge pancreatic necrosis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can sensitively display the microcirculation state of pancreatic tissue and reflect the pancreatic necrosis in real time, which is helpful to improve the accuracy of ultrasonography in the diagnosis of severe AP.

AIM

To evaluate the severity of AP by CEUS, and to explore the correlation of contrast-enhanced ultrasound severity index (USSI) with CT severity index (CTSI) and Ranson's score.

METHODS

Sixty-seven patients with AP treated at our hospital were selected as the research subjects. All patients underwent enhanced CT and CEUS within 3 d after admission. CTSI, USSI, and Ranson's score were recorded. The correlation of USSI with CTSI and Ranson's score was analyzed.

RESULTS

The detection rate of pancreatic necrosis by CEUS was 93.81%. The sensitivity, specificity, and accuracy of CEUS in the diagnosis of severe AP were 88.46%, 95.12%, and 92.54%, respectively. The USSI, CTSI, and Ranson's score of severe AP patients were significantly higher than those of mild AP patients ($P < 0.05$). USSI was positively correlated with CTSI ($r = 0.95$, $P < 0.05$) and Ranson's score ($r = 0.75$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can effectively detect AP necrosis and accurately assess the severity of AP. USSI has a good correlation

with CTSI and Ranson's score, which can provide reference for clinical evaluation of disease condition and prognosis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast enhanced ultrasound; Severity indices; Acute pancreatitis; Computed tomography; Ranson's score

Citation: Shen WF, Xu HG, Zhang XR. Contrast-enhanced ultrasound severity index *vs* CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1096.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1096>

摘要

背景

常规超声在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情判断中较为重要,但对胰腺坏死病灶的判断较为困难。超声造影能敏感显示胰腺组织的微循环灌注状态,实时反映胰腺组织的缺血坏死区域,有助于提高超声诊断重症AP的准确率。

目的

运用超声造影评估AP病情,探讨超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)、Ransons评分的相关性。

方法

选取我院收治的67例AP患者作为研究对象。所有患者入院3 d内行胰腺增强CT和超声造影检查,记录CTSI、USSI,并行Ransons评分,分析USSI与CTSI、Ransons评分的相关性。

结果

超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81%;超声造影判定重症AP的敏感度 = 88.46%、特异度 = 95.12%、准确度 = 92.54%;重症AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者,差异有统计学意义($P < 0.05$); USSI与CTSI呈正相关($r = 0.95, P < 0.05$); USSI与Ransons评分呈正相关($r = 0.75, P < 0.05$)。

结论

超声造影能有效发现AP坏死灶,准确评估AP严重程度,其USSI与CTSI、Ransons评分相关性良好,可为临床评估病情及预后提供参考。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 严重指数; 急性胰腺炎; 计算机断层扫描术; Ransons评分

核心提要: 超声造影能敏感反映胰腺组织血流灌注,动态显示胰腺病变组织,尤其是坏死病灶的增强过程,可为临床判定重症急性胰腺炎提供血流动力学信息。

文献来源: 沈伟芬, 徐洪高, 张心荣. CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情. *世界华人消化杂志* 2020; 28(21): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1096.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1096>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见急腹症,具有起病急、进展快等特点,若治疗不及时,可继发感染、休克,甚至死亡^[1]。轻型AP易于治疗,而重型AP病情凶险,病死率高。早期准确评估AP严重程度有着重要临床意义。超声造影能实时动态反映组织微循环血流灌注状态,目前已广泛应用于临床^[2]。本研究运用超声造影评估AP病情,探讨超声造影严重指数(contrast-enhanced ultrasound severity indices, USSI)与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)、Ransons评分的相关性,以期临床无创性评估AP病情及预后提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-09/2020-05期间,我院收治的67例AP患者作为研究对象。所有患者均符合中国胰腺炎诊治指南的诊断标准^[3],其中男38例,女29例,年龄25-67岁,平均年龄45.36岁±8.5岁。轻型AP共计41例,重型AP共计26例。临床主要表现为上腹持续疼痛,伴恶心、发热、呕吐症状,严重者伴腹膜炎、低血压及休克等。实验室检查主要表现为血尿淀粉酶、白细胞异常升高。患者入院3 d内行增强CT检查、超声造影检查及Ransons评分。本研究经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 超声造影检查:采用西门子Acuson Sequoia 512超声诊断仪,配有4C1-S探头,频率1-4 MHz,具有超声造影功能。以声诺维作为超声造影剂,按说明书制备成混悬液备用。首先行常规超声检查,观察胰腺形态、大小、实质回声、血供以及胰周积液等情况。适当加压,使胰腺及周围组织清晰显像,行超声造影检查。经肘部浅静脉以团注法推注超声造影剂2.4 mL,尾随5 mL生理盐水冲管,同步计时,实时动态观察胰腺及周围组织增强全程并存储影像资料作后续分析。超声造影结果由两名高年资且经验丰富超声科医生作双盲诊断,结果不一致时,共同分析讨论解决。

增强CT检查: 使用西门子64排螺旋CT行胰腺增强扫描, 采用Ultravist作为造影剂. 首先行常规上腹部平扫, 再行增强扫描. 扫描结果均由两名高年资且经验丰富的放射科医生作双盲诊断, 结果不一致时, 共同分析讨论解决(图1).

1.3 诊断标准 重症AP诊断标准^[4]: AP伴有器官功能障碍, 或出现假性囊肿或坏死、脓肿等局部并发症. 可伴有一个或多个器官功能障碍, 可伴有严重代谢性功能障碍, 包括低钙血症(血钙 <1.87 mmol/L). Balthazar评分 \geq II级.

按照Balthazar分级标准^[5]行AP分级: A, 胰腺正常, 0分; B, 胰腺肿大, 1分; C, 胰腺、胰周具有炎性改变, 2分; D, 1个胰周积液, 3分; E, 2个或以上胰周积液、积气, 4分. 胰腺坏死程度评分: 坏死范围 $<30\%$, 2分; 坏死范围 $30\%-50\%$, 4分; 坏死范围 $>50\%$, 6分. USSI或CTSI = AP分级得分+坏死程度得分. 分值越高预后越差.

Ransons评分^[6]: 参照入院时和发病48 h内情况, 观测患者外周血白细胞计数、血清钙、体液丢失量、血糖等11项临床指标. 其中1-2项指标阳性判定为轻型AP; 3-5项指标阳性判定为中型AP; 6项以上指标阳性判定为重型AP. 每一项指标阳性计1分, 分值越高病情越重.

超声造影诊断重型AP标准: 胰腺实质的低灌注或无灌注区为坏死灶, 坏死灶 ≥ 1 处.

以增强CT结果作为诊断AP坏死灶“金标准”; 以增强CT结果和临床综合结果作为诊断重型AP“金标准”.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验. 计量资料以(mean \pm SD)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验. 相关性采用Spearman等级相关分析. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 超声造影诊断AP坏死灶效能 增强CT检出坏死灶97个, 超声造影检出坏死灶91个, 超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81% (91/97). 超声造影下胰腺坏死灶主要表现为胰腺实质局部低增强区或无增强区, 与邻近正常胰腺实质增强差异明显.

2.2 超声造影判定重型AP效能 AP患者中, 轻型AP共计41例, 重型AP共计26例. 超声造影中, 轻症AP主要表现为胰腺肿大, 实质显示对比度增强; 重型AP主要表现为胰腺不规则肿大, 实质内出现呈低增强或无增强的坏死灶. 超声造影判定重型AP的敏感度 = 88.46% (23/26)、特异度 = 95.12% (39/41)、准确度 = 92.54% (62/67)(表1).

2.3 USSI与CTSI、Ransons评分相关性 重型AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者, 差

异有统计学意义($P<0.05$)(表2); USSI与CTSI呈正相关($r = 0.95$, $P<0.05$); USSI与Ransons评分呈正相关($r = 0.75$, $P<0.05$)(图2).

3 讨论

AP是由于致病因素激活胰酶, 引起胰腺实质发生局部炎症反应, 可伴有其它器官功能改变^[7]. 大多数AP患者临床症状及体征较轻, 病程呈自限性, 部分AP患者临床经过凶险, 甚至危及生命. 因此, 早期准确评估患者病情严重程度对于临床治疗以及预后评估有着重要意义.

常规超声因无法显示胰腺微循环血流灌注情况, 难以早期发现胰腺坏死灶. 而超声造影可实时显示胰腺微循环血流灌注情况^[8], 大大提高胰腺坏死灶与邻近正常组织的对比差异以及边界识别度, 表现为胰腺内低灌注或无灌注区. 本研究结果中, 超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81%. 说明超声造影能敏感地发现胰腺坏死灶, 其胰腺坏死灶诊断能力不亚于增强CT. 超声造影下胰腺坏死灶主要表现为胰腺实质局部低增强区或无增强区, 检查医生可直观、敏感地发现增强异常区域, 从而发现胰腺坏死灶. 本研究结果中, 超声造影判定重型AP的敏感度 = 88.46%、特异度 = 95.12%、准确度 = 92.54%. 提示超声造影能客观反映AP的病情轻重程度. 超声造影通过显示胰腺微循环血流灌注状态、坏死范围, 及时发现并发症, 实现形态学量化分析AP病情, 有利于轻型和重型AP的鉴别诊断并指导临床治疗.

增强CT被认为是影像学评估AP轻重程度方面的“金标准”, 尤其是对胰腺坏死灶和周围积液的显示能力及炎症分级诊断上^[9]. 然而在实际应用中, 增强CT存在一定局限性: (1)CT检查具有放射性; (2)CT检查难以实现床旁检查; (3)注射造影剂可导致部分极度衰弱的AP患者发生急性肾衰; (4)AP的动物实验显示含碘造影剂存在破坏胰腺微血管循环风险. 超声造影作为一种全新的无创性微循环血流示踪手段, 具有操作简便、重复性强及可床旁进行等优点, 能有效弥补增强CT上述不足. 本研究结果中, 重型AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者($P<0.05$), 提示USSI能有效反映重型AP患者的病情状态, AP患者病情越重, 可能伴随的胰腺实质坏死范围越大, 病灶越多, 胰腺功能受损越严重. 随AP病情变化, 其变化趋势与CTSI、Ransons评分相一致. 本研究相关性分析结果显示, USSI与CTSI呈正相关($r = 0.95$, $P<0.05$), 提示超声造影具有良好的AP炎症分级以及病情评估能力, 其判定结果与增强CT之间具有良好相关性. 因此, USSI可作为一项评估AP严重程度的局部评分系统. Ransons评分能客观地

表 1 超声造影判断重型急性胰腺炎情况(n)

超声	造影	金标准	总计
	阳性	阴性	
阳性	23	2	25
阴性	3	39	42
总计	26	41	67

表 2 两组间急性胰腺炎各指标比较(分)

组别	USSI	CTSI	Ransons评分
轻型AP	2.10 ± 1.02	2.20 ± 1.05	3.51 ± 1.33
重型AP	7.23 ± 1.39	7.54 ± 1.30	8.31 ± 1.52
t/P值	-17.379/0.000	-18.433/0.000	-13.643/0.000

USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数; AP: 急性胰腺炎.

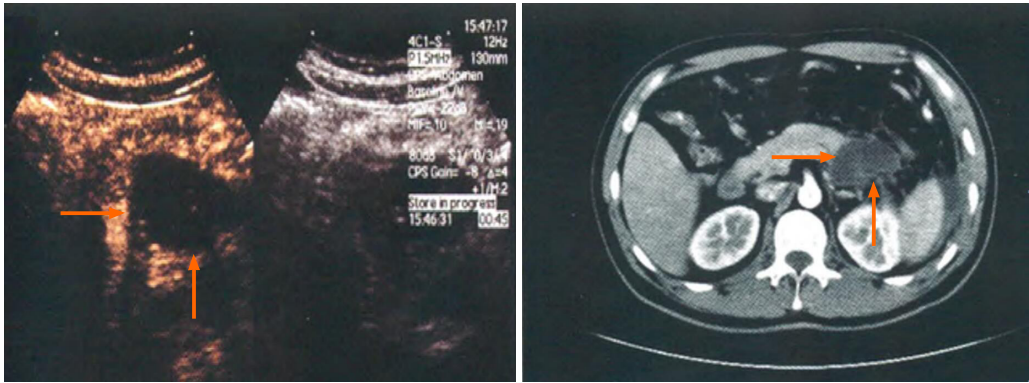


图 1 急性胰腺炎胰腺坏死灶. 超声造影显示胰腺尾部低回声区, 无明显增强; 增强CT显示胰腺尾部低密度灶, 无明显强化.

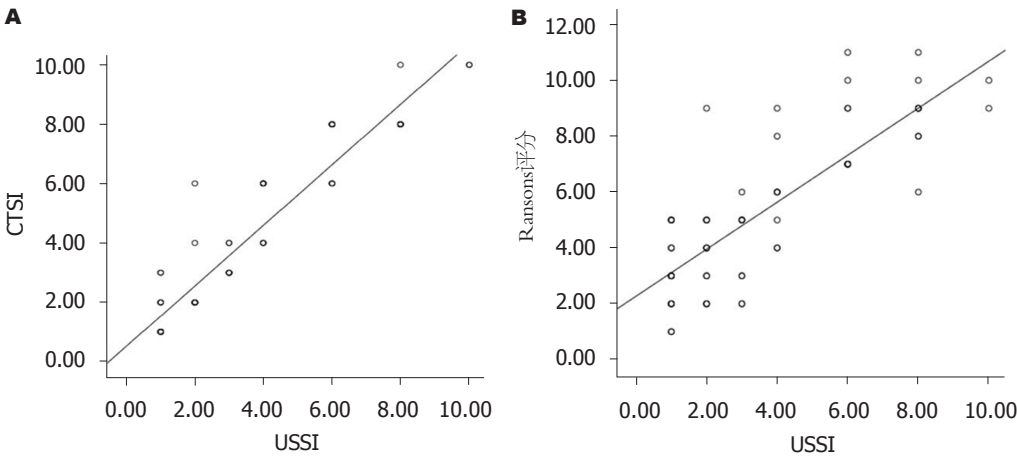


图 2 超声造影严重指数与CT严重指数相关性分析(A) 与超声造影严重指数与Ransons评分相关性分析(B). USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数.

反映AP累及全身主要器官系统的情况以及机体对炎症的反应, 在评价AP严重程度中起着重要作用^[10]. 本研究结果中, USSI与Ransons评分呈正相关($r = 0.75, P < 0.05$),

提示超声造影在预测AP严重程度、评估全身并发症及器官衰竭、预测预后中同样具有较高临床应用价值. 因此, USSI可作为评估AP严重程度全身评分系统的有效

补充. 超声造影能充分发挥其在断面影像学中的优势, 很好地弥补Ransons评分不能反映胰腺局部病变状态(如胰腺坏死、胰周积液及腹膜后炎症范围等)的不足. 但值得指出的是: 胰腺位于后腹膜区, 位置较深, 超声造影时容易受到周围胃肠道气体干扰, 尤其在AP早期, 胃肠道积气严重, 加重了对超声造影的影响, 故在实际操作检查时, 应对检查区域适当加压或改变患者体位以减少气体影响.

4 结论

总之, 超声造影能有效发现AP坏死灶, 准确评估AP严重程度, 其USSI与CTSI、Ransons评分相关性良好, 可为临床评估病情及预后提供有价值的参考. 超声造影可作为CT检查AP存在禁忌时的良好替代方法.

文章亮点

实验背景

彩色多普勒难以精确显示胰腺实质的微循环血流, 而超声造影能实时显示胰腺实质的微循环血流状态, 及时发现胰腺实质的缺血坏死区, 有助于临床准确判定病情.

实验动机

运用超声造影实时分析胰腺实质的微循环灌注, 从而评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情, 以期为临床无创性判定重症AP提供血流动力学信息.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用超声造影评估AP病情, 探讨超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)、Ransons评分的相关性. 结果显示超声造影能有效发现AP坏死灶, 评估AP病情, 且USSI与CTSI、Ransons评分相关性良好.

实验方法

本篇论文运用超声造影观察AP时胰腺实质的微循环灌注状态, 从而判定AP病情. 超声造影剂是一种可靠的血池显示剂, 能有效反映胰腺实质的缺血坏死区域.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81%, 判定重型AP的敏感度 = 88.46%、特异度 = 95.12%、准确度 = 92.54%; 重型AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者($P < 0.05$); USSI分别与CTSI、Ransons评分呈正相关. 本研究结果说明超声造影可用于临床评估AP病

情, 及时发现重症AP.

实验结论

USSI分别与CTSI、Ransons评分呈正相关, 且相关性良好. 超声造影观察胰腺实质的血流灌注, 判定AP病情, 从而指导临床治疗. 超声造影观察胰腺实质的血流灌注, 发现其缺血坏死区域, 从而评估其病情变化. USSI与CTSI、Ransons评分的相关性良好, 能有效评估AP病情状态. 超声造影能有效判定重型AP, 反映AP病情变化. 运用超声造影无创性评估AP病情状态, 指导临床治疗. 超声造影能清晰显示AP的缺血坏死病灶, USSI与CTSI、Ransons评分的相关性良好, 能有效评估AP病情状态. 超声造影能准确反映AP病情, 及时判定重症AP. 超声造影可作为CT检查AP存在禁忌时的良好替代方法.

展望前景

胰腺位于后腹膜区, 超声造影时容易受到周围胃肠道气体干扰, 故检查时应适当加压或改变患者体位以减少气体干扰. 超声造影定量分析AP时胰腺实质的整体血流灌注量变化. 超声造影联合血清炎症指标评估AP病情状态.

5 参考文献

- 1 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志 2013; 28: 1826-1831
- 2 Lee SM, Kim JH, Yang HK, Kang HJ, Han JK. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound using perfluorobutane-containing microbubbles as a planning for percutaneous biopsies of focal hepatic lesions: a prospective feasibility study. *Med Ultrason* 2019; 21: 109-116 [PMID: 31063512 DOI: 10.11152/mu-1744]
- 3 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 临床肝胆病杂志 2013; 29: 656-660 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2013.09.006]
- 4 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)(一). 全科医学临床与教育 2015; 2: 123-124 [DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2015.02.002]
- 5 Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613 [PMID: 12034923 DOI: 10.1148/radiol.2233010680]
- 6 Kaur S, Key B, Stock J, McNeish JD, Akeson R, Potter SS. Targeted ablation of alpha-crystallin-synthesizing cells produces lens-deficient eyes in transgenic mice. *Development* 1989; 105: 613-619 [PMID: 2612368 DOI: 10.14309/00000434-201010001-00155]
- 7 Wereszczynska-Siemiatkowska U, Mroczko B, Siemiatkowski A. Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1097-1102 [PMID: 12374236 DOI: 10.1080/00365520230378310]
- 8 Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369-1375 [PMID: 16965977 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031]
- 9 薛亮, 韩福刚, 解云川. CT与MRI评估急性胰腺炎严重程度的现状与进展. 实用放射学杂志 2016; 23: 461 [DOI: 10.3969/



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《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一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》.

内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例

马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林

马海文, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林, 西北民族大学医学部 甘肃省兰州市 730030

张锦华, 丁向萍, 西北民族大学附属医院暨甘肃省第二人民医院消化内科 甘肃省兰州市 730000

马海文, 住院医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 马海文、丁向萍、于国伟、马万军、杨杰及马伟林负责病例的收集, 文献的查阅及手稿的写作; 张锦华负责最终的审校.

通讯作者: 张锦华, 教授, 730000, 甘肃省兰州市城关区和政西街1号, 西北民族大学附属医院暨甘肃省第二人民医院消化内科. zjh13909496971@sina.com

收稿日期: 2020-08-24

修回日期: 2020-09-22

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases

Hai-Wen Ma, Jin-Hua Zhang, Xiang-Ping Ding, Guo-Wei Yu, Wan-Jun Ma, Jie Yang, Wei-Lin Ma

Hai-Wen Ma, Guo-Wei Yu, Wan-Jun Ma, Jie Yang, Wei-Lin Ma, Medical Department of Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Jin-Hua Zhang, Xiang-Ping Ding, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Northwest Minzu University and the second people's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Jin-Hua Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Northwest Minzu University and the second people's Hospital of Gansu Province, No. 1 Hezheng Xijie, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zjh13909496971@sina.com

Received: 2020-08-24

Revised: 2020-09-22

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

BACKGROUND

Esophagogastric variceal bleeding is one of the most common and serious complications of portal hypertension in patients with decompensated cirrhosis. However, esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding is clinically rare. If not treated timely or properly, it will cause fatal consequences.

CASE SUMMARY

This paper reports two cases of esophagogastric variceal bleeding complicated with rectal varices bleeding. The bleeding was stopped successfully using endoscopic sclerotherapy and ligation method on the basis of drug treatment.

CONCLUSION

Clinicians should broaden their thinking and consider the occurrence of such a situation during the treatment of gastrointestinal bleeding.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagogastric vein ligation and sclerotherapy; Hemorrhoid vein ligation; Decompensated cirrhosis; Portal hypertension

Citation: Ma HW, Zhang JH, Ding XP, Yu GW, Ma WJ, Yang J, Ma WL. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1102-1106

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1102>

摘要

背景

食管胃底静脉曲张破裂是肝硬化失代偿期门静脉高压最常见、最严重的并发症之一, 但合并直肠静脉曲张破裂大出血的情况在临床上较少见, 若处理不及时或方法不当会造成致命性的后果。

病例简介

本文报道的2例患者都是食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血, 在内科药物治疗同时, 在内镜下行硬化套扎治疗后成功止血。

结论

临床医师在治疗消化道出血时, 应拓宽思路, 考虑此类情况的发生。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃底静脉曲张硬化; 直肠静脉曲张套扎; 肝硬化失代偿期; 门静脉高压

核心提要: 肝硬化门脉高压时, 常引起侧支循环开放, 一般食管胃底静脉曲张破裂出血多见, 然而合并直肠静脉曲张破裂大出血很少见, 若处理不及时或方法不当会造成致命性的后果, 现报道我院利用消化内镜行食管胃底静脉曲张硬化联合直肠静脉曲张套扎治疗后, 成功止血的2例案例, 以供临床医师参考。

文献来源: 马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林. 内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1102-1106

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1102>

0 引言

肝硬化失代偿期门静脉高压的患者, 胃底食管静脉曲张破裂出血是常见的, 但合并直肠静脉曲张破裂大出血很少见. 现将我院2例利用内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血的案例报道如下。

1 病历简介

1.1 病例1 患者刘某, 女, 51岁, 因呕血、头晕2 h就诊, 呕吐物呈鲜红色血液伴有暗红色血凝块, 呕吐2次, 约800 mL左右, 伴头晕、乏力、恶心、腹胀等. 入院查红细胞数: $3.51 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白浓度: 75.0 g/L, 血小板数: $73.0 \times 10^9/L$. 丙型肝炎抗体测定阳性. 腹部CT: 肝脏轻度肿大, 脾大, 肝实质密度不均匀减低, 门静脉增宽. 考虑患者因丙型肝炎后肝硬化失代偿期, 引起消化道大出

血, 给予止血、抑酸及补液等治疗后行胃镜检查, 进镜20-40 cm见4条曲张静脉, 直径约1.5 cm, 可见红色征及蓝色征. 胃底见多发曲张静脉, 与食管曲张静脉相交通, 似见破裂口(图1A). 术后患者再无呕血. 后患者出现便血, 量约500 mL, 色暗红有血凝块, 怀疑食管胃底静脉曲张再次破裂出血, 行胃镜检查, 胃底粘液清, 可见前次硬化、栓塞术后改变, 无出血. 内科保守治疗后, 患者再解数次血便, 每次量约300 mL, 血压: 80/43 mmHg, 血红蛋白: 56 g/L, 血小板数: $31.0 \times 10^9/L$. 紧急输血、补液并行肠镜检查, 肛门口见明显静脉曲张, 红色征阳性(图2A).

1.2 病例2 患者严某, 男, 55岁, 因呕血2 h就诊, 呕吐物为暗红色液体, 总量约800 mL, 该患者曾因丙型肝炎后肝硬化失代偿期食管胃底静脉曲张, 而在本院行内镜下胃底曲张静脉硬化、栓塞治疗. 本次入院查红细胞数: $2.99 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白浓度: 64.0 g/L, 血小板数: $76.0 \times 10^9/L$; 全腹CT: 肝硬化, 门静脉高压, 侧支循环开放, 脾大, 腹盆腔积液. 患者入院时出现便血, 量约800 mL, 色暗红, 伴头晕心慌, 上腹部隐痛, 紧急输血、补液、止血及抑酸等治疗并急行胃镜检查: 在地西洋注射液镇静、心电监测及吸氧下进镜. 距门齿20 cm开始见4条曲张蓝色静脉, 呈结节状, 直径约1.2 cm, 红色征明显. 胃底粘膜充血、新鲜渗血, 近小弯侧可见一蓝色静脉曲张, 与食管静脉相连, 直径约1.5 cm, 红色征阳性(图3A). 术后再无呕血. 后患者多次便血, 约1500 mL左右, 有少量血凝块, 急行肠镜检查示: 进镜6 cm可见明显静脉曲张, 红色征阳性(图4A).

2 最终诊断

病例1最终诊断: 丙型肝炎后肝硬化失代偿期(Child-Pugh分级B级)、门静脉高压、胃底静脉曲张破裂出血、食管静脉曲张(重度)、直肠静脉曲张破裂出血、脾大; 病例2最终诊断: 丙型肝炎后肝硬化失代偿期(Child-Pugh分级B级)、门静脉高压、食管静脉曲张破裂出血、胃底静脉曲张(重度)、直肠静脉曲张破裂出血、脾大、腹盆腔积液。

3 治疗

病例1给予止血、抑酸及补液等治疗后行内镜下治疗, 选择4处明显的胃底曲张静脉, 在选择的曲张静脉内行新三明治法分别注射聚桂醇+美兰及组织粘合剂(图1B), 共用聚桂醇6 mL, 组织粘合剂3.5 mL, 术后患者再无呕血. 之后数次解大量血便, 遂紧急输血、补液并行肠镜检查, 于肛门口见明显静脉曲张, 红色征阳性, 用波克的七环套扎器套扎, 分4点套扎4条曲张静脉, 术后再无便血(图2B).

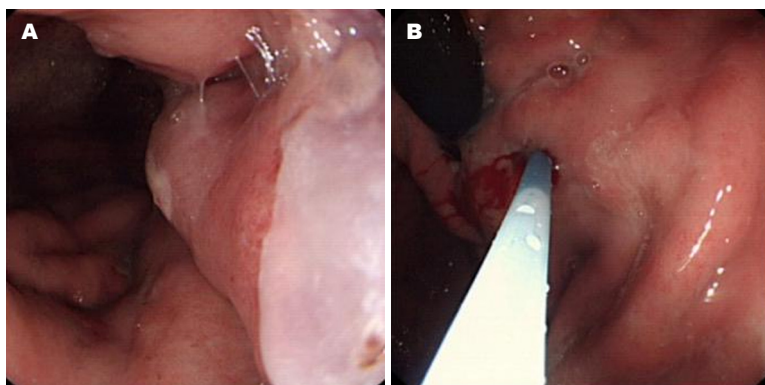


图 1 胃底静脉曲张重度曲张并硬化栓塞治疗. A: 进镜20-40 cm时镜下可见明显的胃底曲张静脉, 可见红色征及蓝色征; B: 进一步在胃镜下行胃底曲张静脉硬化栓塞治疗.

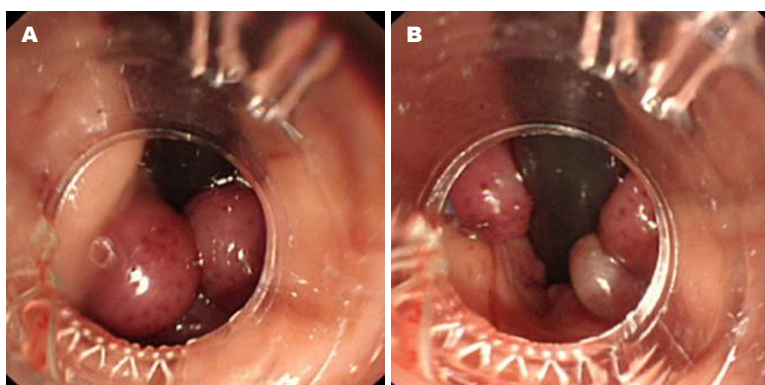


图 2 电子结肠镜下直肠静脉曲张套扎治疗. A和B是在电子结肠镜下行直肠静脉曲张套扎治疗, 在曲张静脉表面可见猩红热疹样淤点或疱疹样红点.

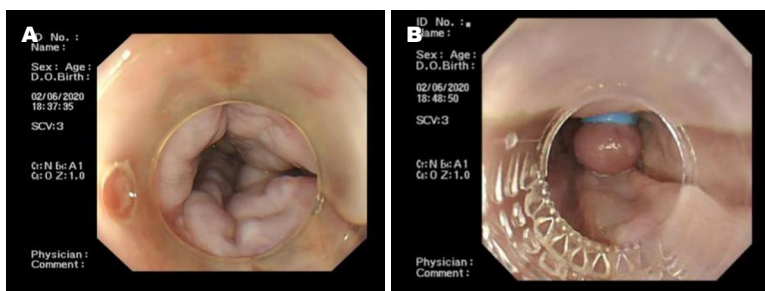


图 3 电子胃镜下见食管静脉曲张破裂并套扎治疗. A: 距门齿20 cm左右可在胃镜下见4条曲张的食管静脉, 红色征阳性; B: 在胃镜下进一步行曲张静脉套扎治疗.

病例2紧急输血、补液、止血及抑酸等治疗并急行胃镜检查, 在曲张的食管静脉处, 用波克7连发套扎器从贲门部开始螺旋形向上套扎四条静脉, 过程顺利, 术后再无呕血(图3B). 术后患者多次便血, 约1500 mL左右, 遂急行肠镜检查示: 进镜6 cm可见明显静脉曲张, 红色征阳性, 用波克的七环套扎器套扎, 套扎4条曲张静脉, 术后再无便血(图4B).

4 结果和随访

病例1术后再无呕血、便血, 经内科保守治疗后恢复良

好出院. 随访5 mo, 未再呕血、便血; 病例2术后再无呕血、便血, 经内科保守治疗后恢复良好出院. 随访2 mo, 未再呕血、便血.

5 讨论

肝硬化失代偿期的患者, 因门脉系统内血流受阻且血流量增多, 使门静脉及其属支静脉内压力升高, 侧支循环开放, 其中食管胃底静脉曲张是最常见的, 发生率约50%, 其破裂出血的年发生率约5%-15%, 6 wk的病死亡率可达20%^[1]. 目前食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗方

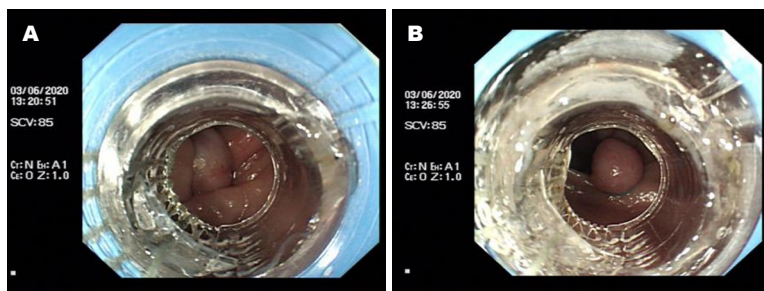


图 4 电子结肠镜下见直肠静脉曲张并行套扎治疗. A: 在电子结肠镜下可见明显曲张的直肠静脉, 黏膜表面呈兰灰色, 环列于肛直肠四周; B: 进一步在肠镜下行直肠静脉套扎治疗.

式较多,但在各种治疗方法中药物联合内镜治疗的效果和安全性最佳^[2]. 直肠静脉是除食管胃底静脉曲张外最常见异位曲张静脉,约占异位曲张静脉的44.5%^[3],其破裂出血在国内鲜有报道,在国外有研究报道约占门静脉高压的0.5%-14.6%^[4]. 直肠静脉曲张可见于晚期门脉高压伴上消化道出血的患者,然而在我国直肠静脉曲张的检出率较低,一方面因其发生率低,大出血的情况极少见. 另一方面,直肠静脉破裂出血往往伴随着胃底食管静脉曲张破裂出血,医师的关注点多在食管胃底静脉曲张破裂出血上,容易忽略直肠静脉情况,除非直肠静脉有明显的大出血. 目前随着各种检查技术的不断发展,直肠静脉曲张的检出率也在不断提高^[5]. 常见的检查方法有内窥镜检查、血管造影、磁共振成像、计算机断层扫描和内窥镜超声检查等. 但值得注意的是直肠静脉破裂出血应与痔疮出血区分开来,因为不准确的诊断及治疗会导致严重的出血. 二者的区别在于,痔是由小静脉和小动脉吻合而成的血管垫,主要由肛垫肥大和Treitz肌退化变性脱垂而引起,在健康人群中常见,一般出血量少,常在便后滴出. 其仅见于肛管齿线上下,不发生于直肠. 痔由多因素引起,如饮食、排便、久坐久立等习惯及妊娠分娩都是其诱因,与肝硬化、门静脉高压及其病史长短没有联系. 其在内镜下可见曲张血管黏膜常呈紫色或紫灰色. 而直肠静脉是指门静脉系统肠系膜下静脉的上痔静脉在直肠下段与中、下痔静脉相吻合而形成的静脉^[6],主要因门静脉高压、侧支血管内压力升高而导致曲张,其发生率低,然而随着门脉高压病情发展而有所升高,是门静脉高压少见的并发症,其在直肠、肛管和(或)肛缘以外的肛周部位均可发生,形似“葡萄串样”环列肛管、直肠,内镜下可观察到直肠静脉曲张的黏膜表面常兰灰色、猩红热疹样淤点或疱疹样红点等形态,与痔的表现非常不同. 其破裂后的出血量与门静脉高压的程度、病史长短以及凝血障碍有关,严重时可引发致命的大出血. 若依然无法区别时,可进一步行钡灌肠、直肠静脉造影帮助其诊断. 当然二者也有可能共存. 目前对直肠静脉曲张破裂出血的治疗尚缺乏统一的共识,

有报道药物治疗、三腔二囊管压迫止血、冷冻疗法、内窥镜套扎或硬化治疗、肠系膜下静脉结扎、TIPS手术和血管栓塞等方式都具有一定疗效^[7]. 然而也有研究^[8]认为直肠静脉套扎治疗不应该用于晚期肝硬化患者,因为手术后有发生严重继发性出血的风险,但在难治性出血病例中,还是建议在出血点行套扎治疗. 同时对曲张静脉直径>1.5 cm的患者也不建议套扎治疗.

本文报道的2例案例是由门脉高压而引起胃底食管静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血,在药物治疗后行内镜下积极治疗,最终成功止血. 因此建议该类患者在药物治疗的同时,应根据疾病本身严重程度、曲张静脉的直径、出血部位及出血量的多少而选择内镜下套扎或硬化治疗. 其优势在于可在镜下直接观察出血位置,手术操作简单,止血快,效果好. 该方法是局部治疗,对机体创伤小,术后不良反应少,且可多次进行治疗. 也可进一步在结肠镜下完成对全结肠及直肠的检查,若有其他病变(如其他部位出血、息肉等),在镜下一并处理. 当然内镜下的硬化套扎治疗只缓解患者消化道出血问题,但对原发病的治疗没有明显改善作用,若对原发病不进行治疗,会有反复出血的可能. 同时治疗前医师应全面评估患者病情,避免因错误的诊断和治疗方式而造成严重的后果. 当然医师高超的水平及手术时视野的清晰有助于手术的成功.

6 结论

在肝硬化失代偿期门脉高压的患者,若食管胃底静脉曲张合并直肠静脉共同发生破裂出血时,在药物治疗的同时可在内镜下进一步止血治疗,而食管胃底静脉曲张套扎硬化联合直肠静脉套扎治疗是一种很好的治疗方式,其止血效果好,安全性高,操作较简单,患者术后恢复快,值得推荐.

7 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 中华内科杂志 2016; 55: 57-72 [DOI: 10.3760/cma.

- j.issn.0578-1426.2016.01.015]
- 2 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
- 3 Watanabe N, Toyonaga A, Kojima S, Takashimizu S, Oho K, Kokubu S, Nakamura K, Hasumi A, Murashima N, Tajiri T. Current status of ectopic varices in Japan: Results of a survey by the Japan Society for Portal Hypertension. *Hepatol Res* 2010; 40: 763-776 [PMID: 20649816 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00690.x]
- 4 张东铭. 痔与门脉高压. 中国肛肠病杂志 2004; 10: 75-80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0491.2004.01.037]
- 5 聂山茂, 涂兵. 门脉高压症异位静脉曲张的现状分析. 局解手术学杂 2016; 25: 300-304 [DOI: 10.11659/jjssx.11E015126]
- 6 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 人民卫生出版社, 2013
- 7 Wu X, Xuan W, Song L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt placement and embolization for hemorrhage associated with rupture of anorectal varices. *J Int Med Res* 2018; 46: 1666-1671 [PMID: 29338471 DOI: 10.1177/0300060517730720]
- 8 Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9245-9252 [PMID: 26309351 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9245]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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.

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致谢中. 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 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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 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。

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



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 11 月 28 日 第 28 卷 第 22 期 (Volume 28 Number 22)



22 / 2020

ISSN 1009-3079
22>
9 771009 307056

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



述评

- 1107 浅谈联合动脉切除的胰腺癌根治术的进展
贾浪, 朱世凯
- 1112 炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略
廖紫琼, 纪秋风, 周本杰

基础研究

- 1121 翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响
张建海, 俞建洪
- 1128 基于*HOXB8*基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证
池强伟, 赵畅, 李绍堂

临床研究

- 1137 无创模型在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值
杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 李鲁平, 戴文颖, 卞丽, 尚宁
- 1145 乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张术对胆总管大结石患者远期结石复发的影响
周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 陈炜炜, 陈超伍, 刘军

文献综述

- 1150 胰腺癌细胞内吉西他滨耐药机制的研究进展
顾宗廷, 李宗泽, 王成锋
- 1162 水辅助结肠镜的发展现状
沈军权

消 息

- 1111 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1136 《世界华人消化杂志》正文要求
1161 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1166 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

闫峰, 男, 主任医师、医学博士、博士后、硕士研究生导师. 厦门市首批创新创业人才, 首批厦门市科技计划杰出青年基金获得者. 中国医师协会结直肠癌专委会委员、中国医师协会肥胖及糖尿病外科医师委员会中青年委员、中国NOSES联盟福建省分会常务理事、福建省肿瘤防治联盟胃癌专委会委员. 《世界华人消化杂志》编委. 在胃肠道肿瘤基础与临床、肿瘤多药耐药相关研究方面成绩突出. 主持国家自然科学基金、中国医学基金会、福建省自然科学基金等课题多项. 发表论文近30篇, 其中SCI收录6篇, 研究成果获厦门市科技进步奖. 擅长胃癌、结直肠癌的腹腔镜微创手术治疗、胃肠间质瘤的手术及靶向治疗、便秘的综合治疗等.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 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 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-11-28

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)

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 22 November 28, 2020

EDITORIAL

- 1107 Recent advances in radical resection combined with arterial resection in pancreatic cancer

Jia L, Zhu SK

- 1112 Strategies for inflammatory bowel disease drug research by targeting gut microbiota

Liao ZQ, Ji QF, Zhou BJ

BASIC RESEARCH

- 1121 Effect of total flavones of *Selaginella uncinata* (Desv.) spring on proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells

Zhang JH, Yu JH

- 1128 Development and validation of a *HOXB8* gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients

Chi QW, Zhao C, Li S

CLINICAL RESEARCH

- 1137 Evaluation of liver fibrosis by non-invasive diagnostic indexes in patients with chronic hepatitis B

Yang Q, Wang Y, Guan X, Gu Y, Li LP, Dai WY, Bian L, Shang N

- 1145 Effect of different size sphincterotomy combined with large balloon dilatation on long-term recurrence of choledocholithiasis in patients with large common duct stones

Zhou M, He JJ, Fei SY, Wang TT, Chen WW, Chen CW, Liu J

REVIEW

- 1150 Research advances of intracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer

Gu ZT, Li ZZ, Wang CF

- 1162 Current status of water-assisted colonoscopy

Shen JQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 22 November 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng Yan, Chief Physician, Associate Professor, Zhongshan Hospital Xiamen University, No. 201, Hubin South Road, Siming District, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

浅谈联合动脉切除的胰腺癌根治术的进展

贾浪, 朱世凯

贾浪, 朱世凯, 电子科技大学附属医院 四川省人民医院器官移植中心 肝胆胰外科 四川省成都市 610072

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 博士生导师, 主要从事胰腺癌发病机制与防治的研究。

基金项目: 四川省科技计划资助项目, No. 2019YJ0592; 成都市科技局资助项目, No. 2019-YF05-00746-SN.

作者贡献分布: 本文由贾浪撰写; 朱世凯审校。

通讯作者: 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院, 四川省人民医院器官移植中心, 肝胆胰外科. zhushikai37@163.com

收稿日期: 2020-07-29

修回日期: 2020-08-30

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-28

Recent advances in radical resection combined with arterial resection in pancreatic cancer

Lang Jia, Shi-Kai Zhu

Lang Jia, Shi-Kai Zhu, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Science and Technology Program, No. 2019YJ0592; Chengdu Bureau of Science and Technology, No. 2019-YF05-00746-SN.

Corresponding author: Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, No. 32 Xier Section, Yihuan Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhushikai37@163.com

Received: 2020-07-29

Revised: 2020-08-30

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-28

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a highly malignant tumor of the digestive tract, with a very poor prognosis and a 5-year survival rate of less than 8%. Most patients with PC have lost the chance of surgery at diagnosis because of the early invasion of important peripheral blood vessels, although R0 resection is the most important standard of radical surgery for PC. In recent years, the clinical application of pancreatectomy combined with portal vein/superior mesenteric vein resection has significantly improved the survival of patients with locally advanced PC. Therefore, many scholars are investigating whether pancreatectomy combined with arterial resection can benefit patients with locally advanced PC. Here, we review the recent progress regarding the treatment of PC using pancreatectomy combined with artery resection. Artery resection is not an absolute taboo for radical surgery in PC, and in selected patients with locally advanced PC, radical R0 resection and joint artery resection could achieve a relatively good clinical effect.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Arterectomy; R0 resection; Pancreatectomy; Prognosis

Citation: Jia L, Zhu SK. Recent advances in radical resection combined with arterial resection in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1107-1111

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1107.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1107>

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的消化道肿瘤, 预后极差, 5年生存率不到8%。由于早期常侵犯周围重要血管, 多数PC患者失去手

术的机会, 而R0切除是PC根治性手术的最为重要标准. 近些年, 联合门静脉/肠系膜上静脉切除的PC根治术的临床应用, 使得局部进展期PC患者的生存期有了明显改善. 因此, 很多学者在探讨联合动脉切除的PC根治术能否累及动脉的局部进展期胰腺患者获益. 在此, 我们综述了近些年联合动脉切除的PC根治术的最新进展, 结果表明联合动脉切除的PC根治术已不是手术的绝对禁忌, 对于精选过的局部进展期PC患者, 为了达到根治性R0切除而联合动脉切除重建者, 可获得较为良好的临床疗效.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 动脉切除; R0切除; 胰腺切除术; 生存时间

核心提要: 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种常见的恶性程度极高的消化系统肿瘤, 预后极差, R0切除仍是PC的首选治疗策略, 而局部进展期PC常侵犯周围血管, 其围手术期的高风险和生存获益的不确定性, 仍然是外科手术的一个挑战. 对于静脉受累行联合门静脉或肠系膜上静脉切除的PC根治术已成为国际共识而不是手术的禁忌. 但对于动脉受累行联合动脉切除的PC根治术仍存在较大争议. 本文综述了近些年关于联合动脉切除的PC根治术的最新临床数据, 结果表明对于精选过的局部进展期PC患者, 该术式可获得较为良好的临床疗效, 这也为该术式的今后广泛的临床运用提供可行性的依据.

文献来源: 贾浪, 朱世凯. 浅谈联合动脉切除的胰腺癌根治术的进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1107-1111

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1107.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1107>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种常见的恶性程度极高的消化系统肿瘤, 预后极差, 5年总的生存率不到8%, 且其发病率呈逐年升高趋势^[1]. 手术切除仍是PC的首选治疗策略. 为达到患者长期生存的目的, R0切除是根治性手术唯一的重要标准^[2]. 然而, 局部进展期PC常侵犯周围血管, 其围手术期的高风险和生存获益的不确定性, 仍然是外科手术的一个挑战. 目前, 对于静脉受累行联合门静脉或肠系膜上静脉切除的PC根治术已成为国际共识^[3,4]. 但对于动脉受累行联合动脉切除的PC根治术仍存在较大争议^[5-7]. 近来, 有大量的临床研究表明联合动脉切除的PC根治术可明显延长局部进展期PC患者的生存期^[8-10]. 因此, 本文就针对接受联合动脉切除PC

根治术的局部进展期PC患者的临床疗效作一述评, 旨在探讨该术式是否有提高手术R0切除率, 延长患者生存期, 为该术式的今后广泛的临床运用提供可行性的依据.

1 联合动脉切除的PC切除术的进展与现状

局部进展期PC常累及肿瘤周围的血管, 使得大多数患者失去手术根治的机会. 经过人们几十年的不断探索和临床实践, 联合门静脉或肠系膜上静脉切除的PC根治术当前已不是手术的禁忌. 大量的临床数据也表明联合静脉的PC根治术后死亡率和发病率, 以及患者的生存时间与标准PC根治术相当^[11-13]. 近来, 结合联合静脉切除的临床经验, 很多学者也开始探讨联合动脉切除的PC切除术的可行性. 1953年, Appleby^[14]首次提出将动脉切除运用于腹部外科手术, 主要用于联合切除腹腔干的远端胰腺切除术(distal pancreatectomy, DP)和局部晚期胃癌全胃切除术. 后来, Fortner^[15]也提出将动脉切除应用到腹腔干和(或)肝总动脉受侵的局部进展期胰体尾癌患者. 然而, 与静脉切除相比, 动脉切除运用于临界可切除PC仍有较大的争议. 近年, 联合腹腔动脉切除的胰腺远端切除术(改良Appleby术)很好地证明了动脉切除给局部进展期PC患者带来较大的获益^[16].

1.1 延长患者生存时间 联合动脉切除可用于各种类型的PC切除术, 包括胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)、DP、全胰腺切除术以及次全胰腺切除术等. 有研究报道称动脉切除联合其他策略治疗PC可获得较好的疗效, 在21 mo的中位随访期内约有62%的患者存活^[17]. 然而, 多个单中心数据显示联合动脉切除的PC患者的中位数生存时间在12-20 mo^[18,19]. 一项含3002例回顾性研究显示行动脉重建的PD可以明显增加PC患者30 d死亡率^[20]. Bachellier等^[7]分析接受联合动脉切除组的PC根治术(有计划且连续的26例)的PC患者的临床数据, 结果显示动脉切除组术后1年和3年的生存率分别为65.9%和22.1%, 而未行动脉切除组分别为50.5%和17.6%, 两组患者1年和3年生存率相当. 近来, Del Chiaro等^[21]研究表明联合动脉切除的PC切除术患者的生存时间明显优于姑息性手术. 鉴于上述的结论, 联合动脉切除有利于改善PC患者的预后, 延长患者生存时间.

1.2 增加术后并发症发生率 联合动脉切除的高围手术期并发症发生率及病死率是影响生存率的主要因素^[22]. 围手术期主要并发症包括肝缺血、肝脓肿、胰漏、胃延迟排空以及腹泻等. 2016年, 一项纳入18个联合动脉切除的胰体尾切除术的临床研究数据的荟萃分析表明联合动脉切除患者的术后并发症发生率: 胰瘘的发生率为31.31%, 延迟胃排空为5.67%, 再手术率为9.74%和术后

腹泻发生率为37.10%^[16]。另一项纳入13项临床研究包含467例接受联合动脉切除的PDPC患者的系统性分析结果显示R0切除率达到66%，总的围手术期并发症发生率的中位数为52%^[23]。在众多的围手术期并发症中，发生率最高的应是由动脉狭窄或切除导致的肝脏供血障碍相关并发症如肝缺血、肝脓肿等，也是导致围手术期病死率高的主要原因^[24]。因此，如何选择合适的动脉重建成为手术中及术后安全性的重中之重，如何预防及处理并发症也是术后的一大难关。

2 计划性的联合动脉切除的PC切除术的要点

手术仍是当前治愈PC的最为重要手段。为了使更多PC患者获得R0切除的机会，联合动脉切除的PC根治术进入国内外学者的视野之中。但是，多数学者提出不建议常规实施联合动脉切除的胰腺切除术，而只应考虑作为治疗的潜在好处大于姑息治疗的一个潜在的选项^[21]。近年来，有研究表明切除受侵犯动脉是影响PC术后生存率的独立影响因素^[7]。然而，近些年的临床数据表明联合动脉切除的胰腺切除术患者的生存获益不佳，这可能与无计划性的动脉切除、较低的R0切除率及较早的远处转移有关^[22]。因此，有计划地精心选择适合动脉切除的患者，争取做到根治性R0切除，这为提高PC的总体生存率会大有裨益。

肝总动脉或胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)根部、肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)、或腹腔干(celiac, CA)受侵犯通常被认为是PC手术切除的禁忌，主要原因在于患者存在较高的发病率和死亡率的风险以及预后不良。然而，新辅助治疗可增加疑有动脉侵犯的PC患者的手术机会^[25]。

鉴于该术式的复杂性和特异性，计划性的联合动脉切除(SMA除外)PD须经多学科诊疗组讨论。2019年，法国关于PC血管切除的专家共识提出，可精选那些肿瘤较为稳定或新辅助治疗后有效的PC患者，施行计划性的联合动脉切除(除SMA外)胰十二指肠切除术，但这也取决于肿瘤的位置和动脉的侵犯类型：当累及在肿瘤周围的肝右动脉分支，建议在整体切除前行术前栓塞；当累及肝右动脉至全肝的部分，新辅助治疗后的肿瘤切除应包含动脉重建(如必要时可使用人工血管或移植血管)；当累及侵犯肝总动脉的部分节段或GDA根部，可选择新辅助治疗后肿瘤切除与动脉重建^[5]。而对于SMA受侵者，推荐先行新辅助治疗，再针对肿瘤较为稳定或新辅助治疗后有效者，行剖腹探查和受侵动脉周围组织活检；如冰冻切片为阳性者，则不推荐行联合动脉切除的PD。

当PC侵犯腹腔干或肝总动脉时，建议先行新辅助

治疗；再针对肿瘤较为稳定或新辅助治疗后有效者，先行CA分支介入栓塞后，再行联合腹腔干切除而无动脉重建的远端胰腺切除术。Amano等^[25]对13例累及腹腔动脉干和(或)肝总动脉的局部进展期PC患者，先给予新辅助治疗(吉西他滨+爱斯万+外照射)后，再行联合动脉切除的PC切除术，结果显示术后并发症发生率为62%，病死率为0，R0切除率达92%，术后1年生存率达92%，术后病理提示50%的患者无腹腔动脉干的侵犯且38%的患者出现癌细胞坏死现象。因此，对于累及动脉的局部晚期PC患者，我们要有选择、有计划性的进行手术，对降低围手术期并发症发生率及病死率具有重要作用。

3 动脉切除所带来的困难与挑战

局部进展期PC常侵犯周围重要动脉，动脉切除可能会面临血管重建的问题，以保证足够的脏器灌注。肝脏灌注不足可导致肝脏缺血、坏死及感染，以及胆管相关并发症发生。当胰头肿瘤侵犯肝固有动脉，或侵犯肝总动脉但未侵犯腹腔干及左右肝动脉起始部，或侵犯肠系膜上动脉但未超过180°时，选择动脉切除后可考虑使用胃十二指肠动脉进行替代重建^[26]。然而，有学者反对这种动脉重建的术式，并指出PC是利用胃十二指肠动脉替代重建的禁忌症，其理由是该术式可能导致极高的淋巴转移或直接浸润的发生率^[27]。胰头癌也常常侵犯肝左右动脉，若仅侵犯肝右或者肝左动脉时，可考虑行动脉切除术而不重建，但是可能增加围手术期并发症如肝脓肿、肝缺血等^[28]。当然，也有学者提出胰头癌侵犯肝右或者肝左动脉时，可考虑使用胃左动脉作为替代动脉来保证肝脏血供^[29]。当胰体尾部肿瘤侵犯肝总动脉，或侵犯腹腔干未超过180°，或侵犯腹腔干超过180°但未侵犯腹主动脉根部距离切缘至少5 mm，可行联合腹腔干切除的胰体尾切除术(DP-CAR)，以期达到R0切除和使患者获益的目的^[30]。Nakamura等^[31]研究表明接受联合腹腔干切除的DP的局部进展期PC患者，可获得较长的总体生存时间。此外，肝脏变异动脉的存在如肝右动脉起源于SMA，也使得部分不可切除的局部进展期PC患者获得手术治疗的机会。不管变异动脉是附属动脉还是替代动脉，在切除动脉后肝脏血供可由变异动脉提供，使得肝脏缺血情况得以改善^[32]。

4 展望

尽管目前大家对动脉切除的PC根治术存在较大的争议，但是笔者认为既然对于部分患者而言联合动脉切除可以达到R0切除的目的，重建血管已不是手术难题，那么我们就可以在现有的技术条件下尽可能行联合动脉切除的PC根治术，以期提高局部进展期PC患者的生存时

间, 使患者获益. 目前, 联合动脉切除的PC根治术已不是手术的绝对禁忌, 但现有的临床研究均为小样本、单中心研究, 仍需要大样本、多中心的RCT研究的证实. 对于精选过的局部进展期PC患者, 为了达到根治性R0切除可考虑联合动脉切除重建, 但在术前的预处理和术后并发症的预防等方面仍需进一步研究.

5 结论

联合动脉切除的PC根治术已不是手术的绝对禁忌. 对于精选过的局部进展期PC患者, 为了达到根治性R0切除而联合动脉切除重建者, 可获得较为良好的临床疗效. 此外, 新辅助治疗能够增加疑有动脉侵犯PC患者的手术机会.

6 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
- 2 Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C Jr, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1736-1744 [PMID: 19387741 DOI: 10.1245/s10434-009-0416-6]
- 3 Zhang XM, Zhang J, Fan H, He Q, Lang R. Feasibility of portal or superior mesenteric vein resection and reconstruction by allogeneic vein for pancreatic head cancer-a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 49 [PMID: 29661201 DOI: 10.1186/s12876-018-0778-y]
- 4 Giovannazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 179-191 [PMID: 26663252 DOI: 10.1002/bjs.9969]
- 5 Delpero JR, Sauvanet A. Vascular Resection for Pancreatic Cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019. *Front Oncol* 2020; 10: 40 [PMID: 32117714 DOI: 10.3389/fonc.2020.00040]
- 6 Ravikumar R, Holroyd D, Fusai G. Is there a role for arterial reconstruction in surgery for pancreatic cancer? *World J Gastrointest Surg* 2013; 5: 27-29 [PMID: 23556057 DOI: 10.4240/wjgs.v5.i3.27]
- 7 Bachellier P, Rosso E, Lucescu I, Oussoultzoglou E, Tracey J, Pessaux P, Ferreira N, Jaecq D. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol* 2011; 103: 75-84 [PMID: 21105000 DOI: 10.1002/jso.21769]
- 8 Małczak P, Sierżęga M, Stefura T, Kacprzyk A, Droś J, Skomarowska O, Krzysztofik M, Major P, Pędziwiatr M. Arterial resections in pancreatic cancer - Systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 961-968 [PMID: 32360186 DOI: 10.1016/j.hpb.2020.04.005]
- 9 Bachellier P, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Dufour P. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg* 2020; 271: 932-940 [PMID: 30188399 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003010]
- 10 Reames BN, Blair AB, Krell RW, Groot VP, Gemenetis G, Padussis JC, Thayer SP, Falconi M, Wolfgang CL, Weiss MJ, Are C, He J. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results of an International Survey of Current

- Practice. *Ann Surg* 2019 [PMID: 31449138 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003568]
- 11 Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 935-49; discussion 949-50 [PMID: 15585381 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.046]
- 12 Jain S, Sharma GS, Kaushik M, Upadhyayula RS. Venous resection for adenocarcinoma of head of pancreas: Does extent of portal vein resection affect outcomes? *Surgeon* 2020; 18: 129-136 [PMID: 31444075 DOI: 10.1016/j.surge.2019.07.004]
- 13 Ramacciato G, Nigri G, Petrucciani N, Pinna AD, Ravaioli M, Jovine E, Minni F, Grazi GL, Chirletti P, Tisone G, Napoli N, Boggi U. Pancreatectomy with Mesenteric and Portal Vein Resection for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Multicenter Study of 406 Patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2028-2037 [PMID: 26893222 DOI: 10.1245/s10434-016-5123-5]
- 14 APPLEBY LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704-707 [PMID: 13059764 DOI: 10.1002/1097-0142(195307)6:4<704::aid-cnrcr2820060410>3.0.co;2-p]
- 15 Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73: 307-320 [PMID: 4265314]
- 16 Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z, Xu B. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3061 [PMID: 26962836 DOI: 10.1097/MD.0000000000003061]
- 17 Christians KK, Pilgrim CH, Tsai S, Ritch P, George B, Erickson B, Tolat P, Evans DB. Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery* 2014; 155: 919-926 [PMID: 24787115 DOI: 10.1016/j.surg.2014.01.003]
- 18 Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, Kagan SA, Cohen SJ, Konski AA, Hoffman JP. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1399-1406 [PMID: 18320285 DOI: 10.1245/s10434-008-9844-y]
- 19 Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, Sgourakis G, Yekebas EF, Izbicki JR. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 86-92 [PMID: 21136564 DOI: 10.1002/bjs.7270]
- 20 Zettervall SL, Ju T, Holzmacher JL, Huysman B, Werba G, Sidawy A, Lin P, Vaziri K. Arterial, but Not Venous, Reconstruction Increases 30-Day Morbidity and Mortality in Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 578-584 [PMID: 30945084 DOI: 10.1007/s11605-019-04211-2]
- 21 Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, Atee Z, Scandavini C, Valente R, Segersvärd R, Arnelo U, Verbeke CS. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 219-225 [PMID: 30093144 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.07.017]
- 22 Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, Weitz J. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 254: 882-893 [PMID: 22064622 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823ac299]
- 23 Haines M, Chua TC, Jamieson NB, Mittal A, Gill AJ, Samra JS. Pancreatoduodenectomy With Arterial Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer of the Head: A Systematic Review. *Pancreas* 2020; 49: 621-628 [PMID: 32433398 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001551]
- 24 Yamamoto M, Zaima M, Yamamoto H, Harada H, Kawamura J, Yamada M, Yazawa T, Kawasoe J. Liver necrosis shortly after pancreaticoduodenectomy with resection of the replaced left

- hepatic artery. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 77 [PMID: 28399882 DOI: 10.1186/s12957-017-1151-2]
- 25 Amano R, Kimura K, Nakata B, Yamazoe S, Motomura H, Yamamoto A, Tanaka S, Hirakawa K. Pancreatectomy with major arterial resection after neoadjuvant chemoradiotherapy gemcitabine and S-1 and concurrent radiotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Surgery* 2015; 158: 191-200 [PMID: 25900035 DOI: 10.1016/j.surg.2015.02.016]
 - 26 Allendorf JD, Bellemare S. Reconstruction of the replaced right hepatic artery at the time of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 555-557 [PMID: 18642051 DOI: 10.1007/s11605-008-0578-8]
 - 27 Sarmiento JM, Panneton JM, Nagorney DM. Reconstruction of the hepatic artery using the gastroduodenal artery. *Am J Surg* 2003; 185: 386-387 [PMID: 12657395 DOI: 10.1016/s0002-9610(02)01416-2]
 - 28 Asano T, Nakamura T, Noji T, Okamura K, Tsuchikawa T, Nakanishi Y, Tanaka K, Murakami S, Ebihara Y, Kurashima Y, Shichinohe T, Hirano S. Outcome of concomitant resection of the replaced right hepatic artery in pancreaticoduodenectomy without reconstruction. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 195-202 [PMID: 29362881 DOI: 10.1007/s00423-018-1650-9]
 - 29 Daitoku N, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Hayashi H, Nitta H, Taki K, Higashi T, Kaida T, Arima K, Ishiko T, Beppu T, Baba H. Education and Imaging. Hepatobiliary and Pancreatic: Replaced common hepatic artery on left gastric artery: a rare anomaly and implication for pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1695 [PMID: 26768946 DOI: 10.1111/jgh.12968]
 - 30 Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery* 2013; 153: 365-372 [PMID: 23046987 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.036]
 - 31 Nakamura T, Hirano S, Noji T, Asano T, Okamura K, Tsuchikawa T, Murakami S, Kurashima Y, Ebihara Y, Nakanishi Y, Tanaka K, Shichinohe T. Distal Pancreatectomy with en Bloc Celiac Axis Resection (Modified Appleby Procedure) for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer: A Single-Center Review of 80 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 969-975 [PMID: 27495282 DOI: 10.1245/s10434-016-5493-8]
 - 32 Balachandran A, Darden DL, Tamm EP, Faria SC, Evans DB, Charnsangavej C. Arterial variants in pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Imaging* 2008; 33: 214-221 [PMID: 17435979 DOI: 10.1007/s00261-007-9235-z]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略

廖紫琼, 纪秋凤, 周本杰

廖紫琼, 纪秋凤, 周本杰, 中山大学附属第七医院药学部 广东省深圳市 518107

廖紫琼, 2019年中山大学硕士, 药师, 主要研究方向为肠道菌群与消化道疾病。

基金项目: 广州市科技计划项目, No. 201604020033; 深圳市光明区卫生计生局中医药科研项目, No. 2019B23。

作者贡献分布: 本文主要由周本杰指导; 纪秋凤协助文献调研; 廖紫琼撰写完成。

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. zhoubj163@163.com

收稿日期: 2020-05-06

修回日期: 2020-06-12

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-28

Strategies for inflammatory bowel disease drug research by targeting gut microbiota

Zi-Qiong Liao, Qui-Feng Ji, Ben-Jie Zhou

Zi-Qiong Liao, Qui-Feng Ji, Ben-Jie Zhou, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guangzhou, No. 201604020033; Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine of Shenzhen Guangming District Health and Family Planning Bureau, No. 2019B23.

Corresponding author: Ben-Jie Zhou, PhD, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangming District, 628 Zhenyuan Road, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China. zhoubj163@163.com

Received: 2020-05-06

Revised: 2020-06-12

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-28

Abstract

The pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is complex, which may be associated with genetic factors, environmental factors, intestinal mucosal barrier function, immune response, and gut microbiota. At present, there is no cure for IBD, and therefore there is an urgent need to develop therapeutic drugs. Gut microbiota is considered an important factor in the pathogenesis of IBD and is thus an important target for IBD drug research, with the function of regulating the vital activities of host, modulating the immune response, and protecting against intestinal flora disorders. This paper briefly discusses the strategies for IBD drug research by targeting gut microbiota. Fecal transplantation and human microbiota-associated model are effective ways to elucidate the mechanism of IBD therapeutic drugs. Drugs that can enrich probiotics or inhibit harmful bacteria have great potential for the treatment of IBD. Exploring the causal relationship between the changes in gut microbiota and IBD therapeutic drugs through multiple molecular techniques is the focus of IBD drug research in the future.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut microbiota; Drug research

Citation: Liao ZQ, Ji QF, Zhou BJ. Strategies for inflammatory bowel disease drug research by targeting gut microbiota. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1112-1120

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1112.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1112>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机

制复杂,可能与遗传因素、环境因素、肠黏膜屏障功能、免疫反应和肠道菌群有关,且目前尚无根治的药物,亟需更多治疗药物的研究。肠道菌群被认为是IBD发病机制的重要因素和IBD治疗药物研究的重要靶点,其可以调节宿主的生命活动、调节免疫反应和抵御肠道菌群失调,发挥保护宿主健康的重要作用。本文对基于肠道菌群的IBD治疗药物研究策略进行了讨论,人体相关动物模型和粪便移植的应用可有效阐明IBD治疗药物的作用机制,可富集益生菌或抑制有害菌的药物具有巨大的治疗IBD的潜力,结合多种分子技术探讨肠道菌群改变与药物治疗IBD的因果关系是未来IBD治疗药物研究的关注重点。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 药物研究

核心提要: 肠道菌群被认为是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制的关键影响因素,具有抵抗肠道菌群失衡和调节宿主基本生命活动和免疫反应的作用。可富集益生菌或抑制有害菌的药物具有巨大的治疗IBD的潜力,而利用人体菌群相关动物模型、粪便移植技术、多组学技术和微生物分子技术等可有效地阐明肠道菌群改变和药物治疗IBD的因果关系,是未来IBD治疗药物研究的重点领域。

文献来源: 廖紫琼, 纪秋凤, 周本杰. 炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略. 世界华人消化杂志. 2020; 28(22): 1112-1120

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1112.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1112>

0 前言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性的反复发作的肠道炎症性疾病,患者常常在小肠和大肠黏膜处有持续性的溃疡,主要分为两种类型,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。21世纪以前,IBD在西方国家的发病率比较高,但随着工业化和城镇化发展,其在亚太地区的发病率也逐渐上升。IBD在香港、台湾、澳门和中国大陆等地区的发病率均有上升的趋势,在我国逐渐成为一种常见病^[1-3]。然而,目前尚无根治IBD的药物,IBD治疗药物的研究仍然需要广大科研人员的不断努力。

对IBD发病机制的理解是确定IBD治疗药物研究策略的关键。IBD的发病机制极其复杂,可能与遗传易感性、环境因素、肠道菌群、肠黏膜功能、免疫、氧化应激和炎症等因素有关,接下来我们将对IBD的发病机制和基于肠道菌群的IBD治疗药物研究策略进行详细

阐述。

1 IBD的发病机制

1.1 遗传因素 目前大量的全基因组关联研究表明,像IBD这样复杂的遗传相关的疾病是由多种基因多样性引起的,具有多基因性。目前已经发现超过200个与IBD相关的基因位点,且其中70%的基因位点也存在于其他复杂的自身免疫性疾病和免疫缺陷性疾病^[4]。增加CD易感性的遗传变异主要和先天免疫、自噬和吞噬有关,而与UC易感性相关的遗传变异主要与肠屏障功能有关^[5,6]。已知16号染色体上的核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2基因(nucleotide-binding oligomerization-2, *NOD2*, 又被称为*CARD15*和*IBD1*)是第一个被发现的与IBD密切相关的基因^[5],*NOD2*基因的激活被证明会影响组织相容性复合体的交叉表达、自噬的诱导和对细胞内细菌感染的抵抗力^[7-9]。在自噬途径中发挥关键作用的自噬相关基因16L1(autophagy related 16 like 1, *ATG16L1*)和免疫相关鸟苷三磷酸酶基因(immunity-related GTPase family M protein, *IRGM*)的多态性与IBD也有密切联系^[8,9],在自噬过程中要实现有效的细胞内消化和细菌清除,*NOD2*和*ATG16L1*功能的完整性都是必需的^[10]。也有研究发现X染色体的连锁的凋亡抑制蛋白(X chromosome linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)的基因突变与难以治疗的早发性IBD有关^[11]。此外,炎症因子23/辅助性T细胞17(interleukin 23/T helper cell 17, IL-23/Th17)信号通路中的许多基因,如白介素23受体基因(interleukin 23, *IL23R*)、白介素12B基因(interleukin 12B, *IL12B*)、酪氨酸激酶(Janus activated kinase, JAK3)和信号转换器和转录因子的激活剂3(Signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)和IBD的发展有关^[5,12]。

1.2 环境因素与生活方式 虽然IBD的发病机制和遗传因素有关,但目前仅有25%的IBD遗传可能性被遗传研究阐明^[13],且本流行于发达国家的IBD在工业化后在发展中国家也出现了流行的趋势,由此可见,环境因素和生活方式可能在促进IBD遗传易感人群患IBD中发挥着重要作用。

吸烟被认为是IBD的独立高危因素^[14],但也有研究表明吸烟与IBD没有联系,产生这些矛盾的结果的原因仍需要我们进一步研究^[15]。据报道,富含饱和脂肪酸的饮食和加工肉类的过多摄入会增加患IBD的风险^[16,17],相反,高纤维饮食人群患CD的风险会降低40%,这种现象可能与膳食纤维可被肠道菌群代谢成具有抗炎作用的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)有关^[18]。此外,一些药物的使用,如非甾体类抗炎药、避孕药、他汀类药物和抗生素等,也会增加易感人群患IBD的

风险^[19-22]. 这些环境因素和生活方式对IBD的影响被认为可能和肠道菌群组成的破坏有关.

1.3 肠黏膜屏障 肠黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障与生物屏障共同构成. 上世纪70年代, 首先有科学家提出, CD的发生可能与肠黏膜屏障受损和功能发生异常有关, 之后的研究也逐渐证实肠黏膜屏障异常和受损可增加肠道菌群等抗原通过肠黏膜的机会, 引起肠道免疫的过度反应, 导致持续的慢性炎症^[23,24]. 现有研究报道, 与正常人相比, IBD患者肠上皮细胞通透性增加和肠黏膜屏障功能受损, 且在CD患者复发前可观察到肠道通透性增加的现象^[25-27]. 此外, 有研究报道CD患者和IBD模型动物的肠道紧密连接蛋白(如Claudin-1蛋白、Occludin蛋白和ZO-1蛋白)的含量会下调, 且与肠上皮再生相关的转录因子, 如同源框蛋白质NKX2-3和肝细胞核因子4, 也被报道与IBD有联系^[28,29]. 肠黏膜屏障功能受损可能会导致肠道内促进肠道菌群和肠上皮细胞分离、杀害渗透性肠道菌群和抑制过度免疫反应的功能出现紊乱, 肠道发生持续的免疫反应, 从而致肠道内发生持续性的慢性炎症. 因此, 肠黏膜屏障功能的受损和肠道菌群的分离杀害在IBD的发生和发展中发挥着关键作用^[30].

1.4 免疫反应 IBD与免疫反应的紊乱有关, 且不同类型的IBD的免疫失调存在差异, 如CD患者肠道黏膜上的T细胞主要是辅助性T细胞1(T helper 1 cell, Th1细胞), 而UC患者肠道黏膜上的T细胞主要是辅助性T细胞2(T helper 2 cell, Th2细胞), 可以分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-5^[31,32]. 可分泌大量IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子的Th17细胞也被认为可影响IBD的发生和发展^[33]. Tregs细胞可以维持肠道内稳态, 因此也有研究者提出把Tregs细胞作为控制IBD过度炎症的替代策略^[34,35]. 此外, IBD患者体内还存在细胞因子的失衡, 导致体内免疫反应的持续激活, 目前正在开发的IBD免疫疗法也主要是对不同细胞因子相关通路的下游通路的阻断和抑制, 从而减轻IBD的炎症, 如JAKs和信号转换器和STATs^[36]. 因此, IBD炎症的发生和肠道内免疫反应的失调和持续激活有关. 免疫反应失调导致肠道炎症的过程可简单理解为: 肠道菌群等抗原入侵并通过肠黏膜屏障, 遗传易感人群体内树突状细胞等抗原递呈细胞发起一系列的促炎和抗炎信号, 从而激活不同区域的免疫细胞亚群并促使循环淋巴细胞向肠道发生炎症的位点迁移, 引起肠道的炎症, 且抗炎和促炎因子进一步失调并导致肠道内持续的炎症^[37-40]. 由此可见, 免疫反应是IBD重要的发病因素和药物研究的重要靶点, 肠道菌群在引起持续性免疫反应中发挥着不可忽视的作用.

1.5 肠道菌群 肠道菌群被认为是连接外界环境和肠道黏膜的纽带, 其和宿主防御反应之间的动态平衡对IBD的发生和发展产生影响^[41]. 目前研究表明, IBD患者及该疾病模型中均出现肠道菌群失调的现象, 其变化主要表现出以下几个共性特征^[42-45]: (1)肠道菌群的生物多样性降低: 16S rRNA和宏基因组测序的结果均显示IBD患者体内肠道菌群的种类显著少于正常健康者; (2)有益菌的相对丰度减少: IBD患者体内两个主要的菌群, 拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)的相对丰度显著降低; (3)潜在致病菌相对丰度升高: 在IBD患者体内可以发现变形菌门(*Proteobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)的相对丰度明显增加. 其中部分变形菌门的菌群已被报道与IBD密切相关, 如肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的大肠杆菌(*Escherichia coli*)、产碱菌科(*Alcaligenaceae*)的萨特菌属(*Sutterella*)和脱硫弧菌科(*Desulfovibrionaceae*)的脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)等.

通过上文可知, 环境因素和生活方式可通过改变肠道菌群的组成影响IBD的发生和发展, 且肠道菌群与宿主的上皮细胞及肠黏膜免疫系统相互作用, 破坏肠黏膜屏障的功能, 引起遗传易感人群肠道内持续的免疫反应, 从而导致肠道内的慢性炎症^[6,46], 图1. 由此可知, 肠道菌群是IBD的发病关键因素, 也是IBD治疗药物研究的重要靶点.

2 肠道菌群对IBD的作用

肠道菌群是IBD治疗药物研究的重要靶点, 正确认识肠道菌群在宿主体内发挥的关键作用有助于对IBD进行有选择性和有针对性的干预, 为IBD治疗药物的研究提供理论依据.

2.1 调节基本生命活动 进入结肠未被宿主利用的碳水化合物、黏蛋白或者宿主的分泌物都可以被肠道菌群利用, 产生SCFAs、其他有机酸和二氧化碳等产物, 影响机体的能量代谢、肠道黏膜的正常功能和新陈代谢等生命活动. 首先, 基因测序结果显示, 肠道菌群中含有许多与蔗糖、淀粉、多糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、异种化合物代谢相关的基因. 也有研究发现IBD患者体内肠道菌群对碳水化合物的代谢和利用能力下降, 而小檗碱干预可以改善肠道菌群的该功能, 并调节宿主能量代谢^[47,48]. 同时, 厚壁菌门(*Firmicutes*)等肠道菌群可对碳水化合物进行代谢产生SCFAs, 调节肠道的酸碱平衡, 参与肠道内多种营养物质的吸收、激素的产生与调控和宿主的能量代谢等生命活动^[49-51]. 再者, 肠道菌群的氨基酸代谢也可参与肠道稳态的维持, 色氨酸可代谢成芳香烃受体(Aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体, 发挥促进肠上皮细胞更新和保护肠黏膜的完整性的作

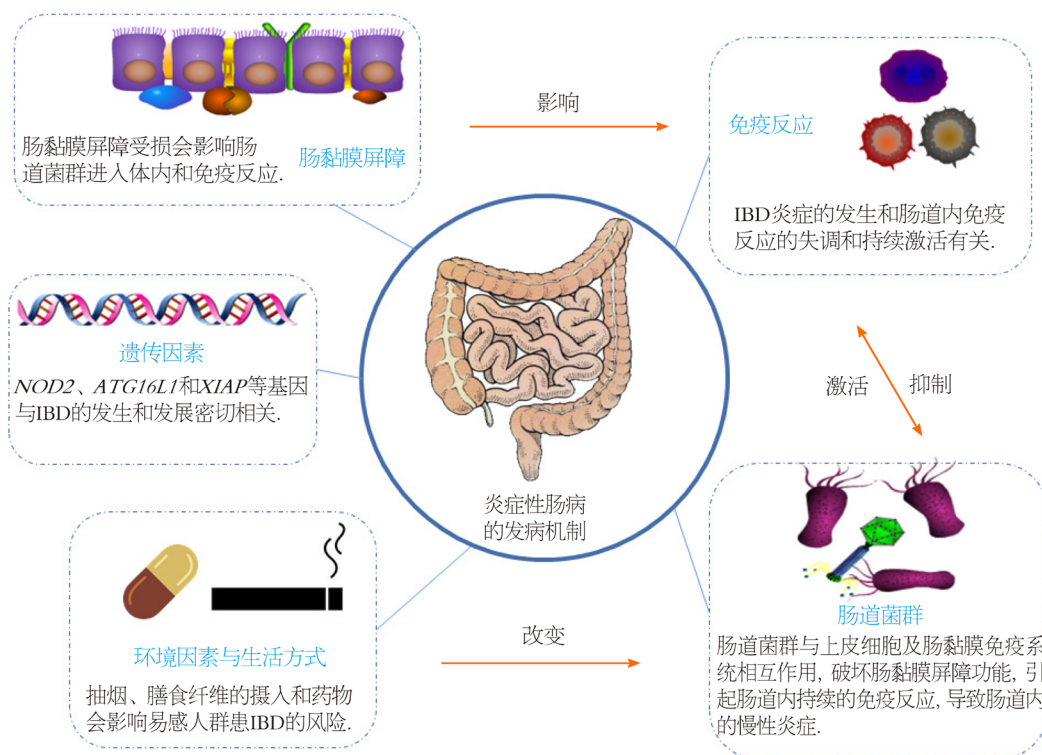


图 1 炎症性肠病的发病机制. IBD: 炎症性肠病.

用, 而IBD患者体内肠道菌群对色氨酸的代谢能力明显下降, 表现出明显的代谢失调^[16,52-55]. 此外, 肠道菌群对胆汁酸的代谢产物可以反过来影响肠道菌群和机体相关基因的表达, 从而影响机体的生命活动^[56]. 总而言之, 在宿主体内肠道菌群可以通过特有的菌群结构、活动及代谢产物等影响着机体的生理活动以及新陈代谢, 从而维持体内环境的稳态, 而IBD患者体内出现肠道菌群结构和代谢的失调. 因此, 肠道菌群对宿主生命活动的调节也是IBD治疗药物潜在的作用机制.

2.2 调节免疫反应 肠道菌群与宿主的免疫反应也密切相关. 肠道内成千上万的肠道菌群可以产生大量的有害物质、配体和抗原, 如脂多糖等, 这些物质可能影响肠黏膜的功能, 激活致病性先天免疫反应和适应性免疫反应, 从而引起一系列的持续性的免疫反应^[57-59]. 同时, 肠道菌群可能参与宿主免疫系统的发育, 已知无菌小鼠全身免疫系统发育不全, 固有层、肠系膜淋巴结和脾脏的细胞结构减少, 黏膜免疫功能下降, 然而, 在无菌小鼠上重建肠道菌群可以一定程度上恢复无菌小鼠的免疫能力, 由此可见, 免疫系统的成熟与肠道菌群的完整密不可分^[60-62]. 此外, 肠道菌群的代谢产物SCFAs对免疫细胞Tergs细胞具有调节作用, 且Th17细胞的激活也受到肠道菌群的影响^[48,63]. 有研究发现, IBD患者体内乳杆菌属(*Lactobacillus*)可以代谢色氨酸产生吲哚乙酸等有效活性物质并调节IL-22的分泌, 从而减轻肠道的炎症^[54]. 色

氨酸代谢物对宿主免疫的调节可能与AhR、核因子 κ B和磷酸肌醇3-激酶等免疫信号通路的激活有关^[60,64]. 总而言之, 肠道菌群可引起肠道的持续性免疫反应, 对免疫系统的发育具有重要调节作用, 基于肠道菌群的IBD治疗药物的研究应关注肠道菌群对免疫反应的调节作用.

2.3 抵御肠道菌群失调 稳定的肠道菌群有助于宿主防御病原体, 肠道内共生菌可竞争性地阻止病原菌的入侵, 这种防御机制称为“定植抗性”^[65]. 研究表明, 无菌环境下的动物更易受到肠道病原体的感染, 这可能与免疫系统的异常或“定植抗性”的缺失有关. 此外, 肠道菌群可以通过直接或间接的作用机制增强对肠道病原体的抵抗作用: (1)通过争夺营养物质, 如多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)可通过消耗柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)所需的碳水化合物从而实现抑制作用; (2)通过分泌抑制物质直接抑制肠道病原体^[66], 如苏云金杆菌(*Bacillus thuringiensis*)可分泌一种针对杆菌和梭状芽胞杆菌的细菌素竞争性地抑制艰难梭杆菌(*Clostridium difficile*)的定植^[67]; (3)通过激活免疫反应间接抵御病原体, 肠道菌群的共生菌群及其产物, 如脂多糖和鞭毛蛋白等, 可激活免疫反应并通过免疫反应间接抵御和清除病原体^[68,69]. 肠道的共生菌通过“定植抗性”发挥抵御病原体和保护宿主健康的重要作用, 因此在IBD治疗药物研究过程中应关注肠道菌群共生菌的稳定性和肠道菌群稳态的重构.

3 基于肠道菌群的IBD治疗药物研究策略

3.1 模型动物的选择 在IBD治疗药物的研究过程中, 常用动物模型探讨药物对IBD的治疗效果和作用机制。用于IBD研究的动物模型有许多, 其各有优缺点, 主要分为3大类^[48,70-73]。(1)自发性肠炎模型, 自然界动物自然发生或近亲繁殖形成的自发性的肠炎, 如SAMP1/Yit小鼠和C3H/HeJ Bir小鼠可产生和人类IBD相似的肠道炎症, 但该类模型比较稀少和昂贵, 且实验过程中难以控制炎症的发展进程; (2)诱导产生的肠炎模型, 主要分为化学试剂诱导的肠炎[如2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)、葡聚糖硫酸钠(DSS)、醋酸]、病原菌诱导的肠炎和免疫诱导的肠炎, 该类模型相对比较稳定, 可用于IBD药物疗效和发病机制的研究^[48,73,74]; (3)基因改造动物模型, 指通过转基因或条件性基因剔除等技术建立的肠炎模型, 如白介素10(Interleukin 10, *IL-10*)基因敲除的小鼠可产生和IBD相似的症状, 该类模型可用于研究特定基因的功能和调控机制, 但模型的建立耗时长, 成本高^[75]。

IBD治疗药物的研究常用到以上这些动物模型, 但这些模型在基于肠道菌群的IBD治疗药物研究上均存在一定的局限性。由于以上模型的建立方法机制不一, 且人类和动物的肠道菌群也不完全一致, 所以以上动物模型的肠道菌群和IBD患者的肠道菌群会存在一定的差异, 无法充分研究IBD患者在治疗过程中肠道菌群的变化及发挥的作用。因此, 在进行肠道菌群相关研究的时候, 可将粪便中的肠道菌群从有或没有疾病或病症的个体移植到无菌的啮齿动物中, 建立相应的模型, 然后对受体动物的病理表型进行比较, 并进一步研究药物疗效和作用机制。这种模型叫做人体菌群相关动物模型, 可以更好地阐述肠道菌群和疾病、药物疗效的因果关系, 是在确立肠道菌群改变与人类自身疾病的因果关系的研究中的金标准和基石。有研究者利用人体菌群相关小鼠模型将健康人和IBD患者的肠道菌群定植于无菌小鼠上进行研究, 发现IBD患者肠道菌群的定植导致Th17细胞和Th2细胞数量的增加和ROR γ t + Treg细胞数量的减少^[76]。Gobert等^[77]人利用人体菌群相关动物模型发现了特发性肠易激综合征患者的肠道菌群可能通过嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)对DSS诱导的肠炎发挥抗炎作用。由此可见, 人体菌群相关动物模型可以有效应用于IBD与肠道菌群相关的潜在发病机制和相关治疗药物的研究。

3.2 粪便移植的应用 肠道菌群的稳定对维持宿主的健康十分重要。进行粪便移植可以重塑肠道内稳定的肠道菌群。现在的研究也表明, 粪便移植在与肠道菌群具有明确关系的疾病如艰难梭状杆菌感染的治疗有良好的疗效。此外, 粪便移植也可应用于基于肠道菌群的IBD

治疗药物的研究, 将药物治疗后的粪便移植至IBD模型动物中, 可验证药物对IBD的疗效是否通过肠道菌群的重塑发挥作用, 有效地探讨肠道菌群在疾病治疗过程中扮演的角色。例如, 有研究者将小檗碱治疗UC后的粪便移植至UC小鼠中, 证明了小檗碱可通过肠道菌群调节Th17细胞并缓解UC的症状^[78]。目前, 粪便移植在IBD治疗药物的研究中得到了广泛应用。然而, 由于“定植抗性”的存在, 粪便移植过程中肠道菌群是否能在受体中成功定植也是进行IBD治疗药物研究过程中需要关注的一个问题, 而将粪便移植至无菌小鼠或利用抗生素建立的伪无菌小鼠上可减少肠道菌群“定植抗性”的影响^[79-81]。在粪便移植之前使用抗生素可能会增加受体耐药菌定植的几率, 而在粪便移植时将剂量提高两倍有利于耐药菌在受体的去定植。此外, 大部分肠道菌群是厌氧菌, 在粪便移植中, 粪便置于空气中操作和反复冻融也可能降低肠道菌群的定植率, 无菌操作可以提高供体肠道菌群的定植率^[82]。虽然粪便移植发生重大不良反应的几率较低, 但还是会存在一定的风险, 其可能会导致供体致病因子的感染, 如耐药菌和供体接种疫苗后可能还停留在粪便中的脊髓灰质病毒等^[83]。因此, 在进行粪便移植时需要对供体进行严格的微生物筛查并建立标准化的流程, 特别是应用于人体的临床试验时。

3.3 生菌的富集和有害菌的抑制 随着高通量测序技术的发展, IBD患者体内肠道菌群的失衡已经被广泛报道^[44,84,85]。在IBD治疗药物的研究中应关注药物与IBD密切相关的肠道菌群的关系, 鉴定出发挥关键作用的肠道菌属。此外, 靶向这些关键的异常肠道菌属, 如减少致病性强的菌属和提高有益菌属的浓度和代谢活性, 可以提高药物治疗IBD的潜力。目前抗生素、益生菌和能刺激益生菌生长的益生元等应用于IBD的治疗已得到广泛的报道^[47,86,87]。可抑制有害菌的利福平、克林霉素和小檗碱等广谱抗生素对IBD模型动物具有良好的保护作用; 双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)和柔嫩梭菌属(*Faecalibacterium*)等益生菌已被证实可以减轻IBD的炎症; 一些复合多糖、低聚果糖和菊粉等益生元则可保护益生菌的生长和代谢, 起到与益生菌相似的疗效^[78,88-90]。益生菌的富集和有害菌的抑制可能通过调节炎症因子的分泌和代谢影响肠道的免疫反应和肠道黏膜屏障的功能等发挥改善IBD的作用, 如有研究发现柔嫩梭菌属(*Faecalibacterium*)与CARD9基因(胱天蛋白酶募集域蛋白9, Caspase recruitment domain 9)共同影响色氨酸的代谢, 并调节免疫系统和免疫因子IL-22的表达, 从而影响IBD的发生和发展^[54]。这些抗生素、益生菌和益生元组成的复合物可有效地抑制病原菌且促进益生菌的生长, 是良好的治疗

IBD的潜在药物。

3.4 结合多技术探究因果关系 基于肠道菌群的IBD治疗药物研究中, 许多科研人员利用基因组学、代谢组学和蛋白组学等技术研究药物对IBD的治疗效果、肠道菌群结构和功能的影响, 探讨关键分子(肠道菌属、代谢分子和蛋白等)与药物对IBD疗效的相关性^[74,78]。然而, 目前较多研究仅立足于药物对IBD疗效与肠道菌群变化的相关性研究, 药物疗效与肠道菌群、代谢物和蛋白的变化之间的联系究竟是因果关系还是伴随关系仍需要更多的研究, 比如上文提到的具有较大潜力的益生菌和益生元治疗IBD的具体作用机制的研究目前仍然比较欠缺, 且许多研究仍然停留在动物水平阶段, 仍需要更多深入的研究。对肠道菌群的变化与药物疗效的因果关系进行探究可深入揭示疾病的发病机制和药物的作用机制。例如, 有研究者结合多种技术揭示了CARD9基因的缺乏会导致肠道内乳杆菌属(*Lactobacillus*)等菌属无法代谢色氨酸产生AhR配体, 从而导致IBD的发生发展, 探讨了肠道菌群的变化、宿主和基因多样化的直接联系, 也为IBD治疗药物的研究提供了新靶点^[57]。因此, 在未来IBD治疗药物的研究中, 我们需要关注和重视IBD治疗和肠道菌群变化的因果关系, 利用复杂的分子微生物学技术, 将肠道菌群的变化与宿主、基因多态性和基因表达等相结合, 探究药物治疗IBD过程中肠道菌群与宿主的相互作用, 明确肠道菌群发挥的关键作用, 深入探讨药物的治疗机制, 也为IBD的治疗提供更多可靠的治疗靶点。

4 结论

IBD发病机制复杂, 目前尚无根治的药物, 亟需更多药物的研究。环境因素可影响肠道菌群和肠黏膜屏障的功能, 而肠道菌群的改变和致病病原菌的入侵可能诱发遗传易感人群肠道发生持续性免疫反应, 导致肠道内的慢性炎症。此外, 肠道菌群具有抵制肠道菌群失调、调节宿主基本生命活动和免疫反应的作用, 是IBD治疗药物研究的重要靶点。人体菌群相关动物模型和粪便移植的应用可更有效地阐明肠道菌群变化和药物治疗IBD的因果关系, 可富集益生菌或抑制有害菌的药物具有巨大的治疗IBD的潜力。最后, 结合基因组学、代谢组学、蛋白质组学和分子微生物学等技术, 将药物治疗IBD过程中肠道菌群的变化与宿主、基因多态性和基因表达等相结合, 可探究肠道菌群与药物治疗IBD的因果关系和作用机制, 也是未来IBD治疗药物研究需重点关注的领域。

5 参考文献

- 1 Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-217 [PMID: 25732745 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34]

- 2 Kuo CJ, Yu KH, See LC, Chiu CT, Su MY, Hsu CM, Kuo CF, Chiou MJ, Liu JR, Wang HW. The Trend of Inflammatory Bowel Diseases in Taiwan: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2454-2462 [PMID: 25837597 DOI: 10.1007/s10620-015-3630-z]
- 3 Yang H, Li Y, Wu W, Sun Q, Zhang Y, Zhao W, Lv H, Xia Q, Hu P, Li H, Qian J. The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China: a prospective population-based study. *PLoS One* 2014; 9: e101296 [PMID: 25029440 DOI: 10.1371/journal.pone.0101296]
- 4 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IBDGC), Silverberg MS, Annesse V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-124 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582]
- 5 Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barmada MM, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Griffiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhart AH, Targan SR, Xavier RJ; NIDDK IBD Genetics Consortium, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossum A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot JP, de Vos M, Vermeire S, Louis E; Belgian-French IBD Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghorji B, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Deloukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 955-962 [PMID: 18587394 DOI: 10.1038/ng.175]
- 6 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- 7 Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 484-495 [PMID: 21750585 DOI: 10.1038/mi.2011.29]
- 8 Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Günther S, Prescott NJ, Onnie CM, Häslér R, Sipos B, Fölsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M, Schreiber S. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*

- 2007; 39: 207-211 [PMID: 17200669 DOI: 10.1038/ng1954]
- 9 Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolaie DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhardt AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604 [PMID: 17435756 DOI: 10.1038/ng2032]
- 10 Homer CR, Richmond AL, Rebert NA, Achkar JP, McDonald C. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1630-1641, 1641.e1-1641.e2 [PMID: 20637199 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.006]
- 11 Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, Serpe JM, Dasu T, Tschannen MR, Veith RL, Basehore MJ, Broeckel U, Tomita-Mitchell A, Arca MJ, Casper JT, Margolis DA, Bick DP, Hessner MJ, Routes JM, Verbsky JW, Jacob HJ, Dimmock DP. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011; 13: 255-262 [PMID: 21173700 DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182088158]
- 12 Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH; IBSEN study group, Mathew CG, Schreiber S. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 1319-1323 [PMID: 18836448 DOI: 10.1038/ng.221]
- 13 McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 1163-1176.e2 [PMID: 26255561 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.001]
- 14 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 716-724 [PMID: 29902437 DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003]
- 15 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
- 16 Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563-573 [PMID: 21468064 DOI: 10.1038/ajg.2011.44]
- 17 Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479-1484 [PMID: 15361498 DOI: 10.1136/gut.2003.024828]
- 18 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 970-977 [PMID: 23912083 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.050]
- 19 Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 350-359 [PMID: 22393130 DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007]
- 20 Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D; Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2313-2319 [PMID: 17570206 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.031]
- 21 Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017; 152: 327-339.e4 [PMID: 27769810 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.012]
- 22 Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 255-263 [PMID: 25314574 DOI: 10.3109/00365521.2014.966753]
- 23 Shorter RG, Huizenga KA, Spencer RJ. A working hypothesis for the etiology and pathogenesis of nonspecific inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 1024-1032 [PMID: 5082428 DOI: 10.1007/BF02239143]
- 24 Chieppa M, Rescigno M, Huang AY, Germain RN. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med* 2006; 203: 2841-2852 [PMID: 17145958 DOI: 10.1084/jem.20061884]
- 25 Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, Tagesson C, Sjö Dahl R. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 307-313 [PMID: 11839706 DOI: 10.1136/gut.50.3.307]
- 26 Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* 2000; 119: 1740-1744 [PMID: 11113095 DOI: 10.1053/gast.2000.20231]
- 27 May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? *Gastroenterology* 1993; 104: 1627-1632 [PMID: 8500719 DOI: 10.1016/0016-5085(93)90638-s]
- 28 Muise AM, Walters TD, Glowacka WK, Griffiths AM, Ngan BY, Lan H, Xu W, Silverberg MS, Rotin D. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) result in a mis-localised cytoplasmic protein that is associated with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1121-1127 [PMID: 19398441 DOI: 10.1136/gut.2008.175117]
- 29 Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 411-426 [PMID: 32005980 DOI: 10.1038/s41577-019-0268-7]
- 30 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]
- 31 Corridoni D, Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory bowel disease. *Immunol Lett* 2014; 161: 231-235 [PMID: 24938525 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.04.004]
- 32 Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 2008; 118: 2269-2280 [PMID: 18497880 DOI: 10.1172/JCI34610]
- 33 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70 [PMID: 12477762 DOI: 10.1136/gut.52.1.65]
- 34 Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, Cua DJ. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015; 21: 719-729 [PMID: 26121196 DOI: 10.1038/nm.3895]
- 35 Himmel ME, Yao Y, Orban PC, Steiner TS, Levings MK. Regulatory T-cell therapy for inflammatory bowel disease: more questions than answers. *Immunology* 2012; 136: 115-122 [PMID: 22348589 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03572.x]
- 36 O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease

- and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-328 [PMID: 25587654 DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537]
- 37 Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2014; 147: 981-989 [PMID: 25220794 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.044]
 - 38 Arseneau KO, Cominelli F. Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 22-28 [PMID: 25670380 DOI: 10.1002/cpt.6]
 - 39 Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318 [PMID: 24814090 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60661-9]
 - 40 Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1433-1443 [PMID: 23980911 DOI: 10.2174/13894501113146660206]
 - 41 Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 256-262 [PMID: 17173227 DOI: 10.1086/510385]
 - 42 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
 - 43 Prosberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1407-1415 [PMID: 27687331 DOI: 10.1080/00365521.2016.1216587]
 - 44 Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 79-83 [PMID: 12477765 DOI: 10.1136/gut.52.1.79]
 - 45 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-236 [PMID: 23842501 DOI: 10.1038/nature12331]
 - 46 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
 - 47 Liao Z, Xie Y, Zhou B, Zou B, Xiao D, Liu W, Cai Y, Liu D, Liao Q, Xie Z. Berberine ameliorates colonic damage accompanied with the modulation of dysfunctional bacteria and functions in ulcerative colitis rats. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104: 1737-1749 [PMID: 31867696 DOI: 10.1007/s00253-019-10307-1]
 - 48 Liao Z, Zhang S, Liu W, Zou B, Lin L, Chen M, Liu D, Wang M, Li L, Cai Y, Liao Q, Xie Z. LC-MS-based metabolomics analysis of Berberine treatment in ulcerative colitis rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2019; 1133: 121848 [PMID: 31756623 DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121848]
 - 49 万晓, 王新颖, 李宁. 短链脂肪酸的研究进展. *中华胃肠外科杂志* 2015; 958-960 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.09.026]
 - 50 Hu J, Lin S, Zheng B, Cheung PCK. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58: 1243-1249 [PMID: 27786539 DOI: 10.1080/10408398.2016.1245650]
 - 51 刘松珍, 张雁, 张名位, 孙远明, 魏振承. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展. *广东农业科学* 2013; 40: 99-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-874X.2013.11.029]
 - 52 Bifari F, Ruocco C, Decimo I, Fumagalli G, Valerio A, Nisoli E. Amino acid supplements and metabolic health: a potential interplay between intestinal microbiota and systems control. *Genes Nutr* 2017; 12: 27 [PMID: 29043007 DOI: 10.1186/s12263-017-0582-2]
 - 53 Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids* 2017; 49: 2083-2090 [PMID: 28932911 DOI: 10.1007/s00726-017-2493-3]
 - 54 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
 - 55 Liu Y, Wang X, Hu CA. Therapeutic Potential of Amino Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2017; 9: 920 [PMID: 28832517 DOI: 10.3390/nu9090920]
 - 56 Zheng X, Huang F, Zhao A, Lei S, Zhang Y, Xie G, Chen T, Qu C, Rajani C, Dong B, Li D, Jia W. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice. *BMC Biol* 2017; 15: 120 [PMID: 29241453 DOI: 10.1186/s12915-017-0462-7]
 - 57 Lamas B, Natividad JM, Sokol H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1024-1038 [PMID: 29626198 DOI: 10.1038/s41385-018-0019-2]
 - 58 Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709]
 - 59 Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Dev Immunol* 2004; 11: 195-204 [PMID: 15559364 DOI: 10.1080/17402520400004201]
 - 60 Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, Rochet V, Pisi A, De Paepe M, Brandi G, Eberl G, Snel J, Kelly D, Cerf-Bensussan N. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009; 31: 677-689 [PMID: 19833089 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.020]
 - 61 Bauer E, Williams BA, Smidt H, Verstegen MW, Mosenthin R. Influence of the gastrointestinal microbiota on development of the immune system in young animals. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 35-51 [PMID: 16875418]
 - 62 Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stiel M, Heikenwalder M, Cahenzli J, Velykoredko Y, Balmer ML, Endt K, Geuking MB, Curtiss R 3rd, McCoy KD, Macpherson AJ. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* 2010; 328: 1705-1709 [PMID: 20576892 DOI: 10.1126/science.1188454]
 - 63 Zhu L, Xu LZ, Zhao S, Shen ZF, Shen H, Zhan LB. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104: 5449-5460 [PMID: 32322944 DOI: 10.1007/s00253-020-10527-w]
 - 64 Gutiérrez-Vázquez C, Quintana FJ. Regulation of the Immune Response by the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Immunity* 2018; 48: 19-33 [PMID: 29343438 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.012]
 - 65 Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 790-801 [PMID: 24096337 DOI: 10.1038/nri3535]
 - 66 Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Núñez G. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336: 1325-1329 [PMID: 22582016 DOI: 10.1126/science.1222195]
 - 67 Huang T, Zhang X, Pan J, Su X, Jin X, Guan X. Purification

- and Characterization of a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by *Bacillus thuringiensis*. *Sci Rep* 2016; 6: 35560 [PMID: 27762322 DOI: 10.1038/srep35560]
- 68 Kinnebrew MA, Ubeda C, Zenewicz LA, Smith N, Flavell RA, Pamer EG. Bacterial flagellin stimulates Toll-like receptor 5-dependent defense against vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 534-543 [PMID: 20064069 DOI: 10.1086/650203]
- 69 Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008; 455: 804-807 [PMID: 18724361 DOI: 10.1038/nature07250]
- 70 Jamwal S, Kumar P. Chapter 19 - animal models of inflammatory bowel disease, in *Animal models for the study of human disease* (second edition), P.M. Conn, Editor. 2017, Academic Press. 467-477.
- 71 Valatas V, Bamias G, Kolios G. Experimental colitis models: Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease and translational issues. *Eur J Pharmacol* 2015; 759: 253-264 [PMID: 25814256 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.017]
- 72 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249 [PMID: 8350599]
- 73 Zheng H, Chen M, Li Y, Wang Y, Wei L, Liao Z, Wang M, Ma F, Liao Q, Xie Z. Modulation of Gut Microbiome Composition and Function in Experimental Colitis Treated with Sulfasalazine. *Front Microbiol* 2017; 8: 1703 [PMID: 28936203 DOI: 10.3389/fmicb.2017.01703]
- 74 Cai Y, Liu W, Lin Y, Zhang S, Zou B, Xiao D, Lin L, Zhong Y, Zheng H, Liao Q, Xie Z. Compound polysaccharides ameliorate experimental colitis by modulating gut microbiota composition and function. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1554-1562 [PMID: 30589960 DOI: 10.1111/jgh.14583]
- 75 Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Gungör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wabbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012; 143: 347-355 [PMID: 22549091 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.045]
- 76 Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, Vennaro OH, Llewellyn SR, Ng R, Li Z, Mortha A, Merad M, Das A, Gevers D, McGovern DPB, Singh N, Braun J, Jacobs JP, Clemente JC, Grinspan A, Sands BE, Colombel JF, Dubinsky MC, Faith JJ. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ ⁺ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity* 2019; 50: 212-224.e4 [PMID: 30650377 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.015]
- 77 Gobert AP, Sagrestani G, Delmas E, Wilson KT, Verriere TG, Dapoigny M, Del'homme C, Bernalier-Donadille A. The human intestinal microbiota of constipated-predominant irritable bowel syndrome patients exhibits anti-inflammatory properties. *Sci Rep* 2016; 6: 39399 [PMID: 27982124 DOI: 10.1038/srep39399]
- 78 Cui H, Cai Y, Wang L, Jia B, Li J, Zhao S, Chu X, Lin J, Zhang X, Bian Y, Zhuang P. Berberine Regulates Treg/Th17 Balance to Treat Ulcerative Colitis Through Modulating the Gut Microbiota in the Colon. *Front Pharmacol* 2018; 9: 571 [PMID: 29904348 DOI: 10.3389/fphar.2018.00571]
- 79 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145: 745-757 [PMID: 21565393 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022]
- 80 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002]
- 81 Zhao L, Yang W, Chen Y, Huang F, Lu L, Lin C, Huang T, Ning Z, Zhai L, Zhong LL, Lam W, Yang Z, Zhang X, Cheng C, Han L, Qiu Q, Shang X, Huang R, Xiao H, Ren Z, Chen D, Sun S, El-Nezami H, Cai Z, Lu A, Fang X, Jia W, Bian Z. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130: 438-450 [PMID: 31815740 DOI: 10.1172/JCI130976]
- 82 Daido B, Batista R, Dinh A, de Truchis P, Terveer EM, Roberts B, Kuijper EJ, Caballero S. Fifty shades of graft: How to improve the efficacy of faecal microbiota transplantation for decolonization of antibiotic-resistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 553-556 [PMID: 30880228 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.03.008]
- 83 Giles EM, D'Adamo GL, Forster SC. The future of faecal transplants. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 719 [PMID: 31534208 DOI: 10.1038/s41579-019-0271-9]
- 84 Bamola VD, Ghosh A, Kapardar RK, Lal B, Cheema S, Sarma P, Chaudhry R. Gut microbial diversity in health and disease: experience of healthy Indian subjects, and colon carcinoma and inflammatory bowel disease patients. *Microb Ecol Health Dis* 2017; 28: 1322447 [PMID: 28588430 DOI: 10.1080/16512235.2017.1322447]
- 85 Dickson I. Gut microbiota: Diagnosing IBD with the gut microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 195 [PMID: 28250469 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.25]
- 86 Sheil B, Shanahan F, O'Mahony L. Probiotic effects on inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2007; 137: 819S-824S [PMID: 17311981 DOI: 10.1093/jn/137.3.819S]
- 87 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.024]
- 88 Chen H, Xia Y, Zhu S, Yang J, Yao J, Di J, Liang Y, Gao R, Wu W, Yang Y, Shi C, Hu D, Qin H, Wang Z. *Lactobacillus plantarum* LP-Only alters the gut flora and attenuates colitis by inducing microbiome alteration in interleukin-10 knockout mice. *Mol Med Rep* 2017; 16: 5979-5985 [PMID: 28849048 DOI: 10.3892/mmr.2017.7351]
- 89 Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA, Grentner WB, Wyrick PB, Tonkonogy SL, Sartor RB. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 71-80 [PMID: 11854603 DOI: 10.1097/00054725-200203000-00001]
- 90 Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldegue X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Alterations in the Abundance and Co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 281 [PMID: 30245977 DOI: 10.3389/fcimb.2018.00281]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响

张建海, 俞建洪

张建海, 俞建洪, 绍兴文理学院附属医院(绍兴市立医院)老年医学科
浙江省绍兴市 312000

张建海, 本科, 主治医师, 研究方向为大内科.

作者贡献分布: 此课题由张建海与俞建洪设计; 研究过程由张建海与俞建洪操作完成; 研究所用试剂由张建海提供; 数据分析由俞建洪完成; 本文写作由张建海完成

通讯作者: 张建海, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴南路999号绍兴文理学院附属医院老年医学科, 绍兴文理学院附属医院(绍兴市立医院)老年医学科. zjhsjh8589@163.com

收稿日期: 2020-08-03

修回日期: 2020-09-22

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-11-28

Effect of total flavones of *Selaginella uncinata* (Desv.) spring on proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells

Jian-Hai Zhang, Jian-Hong Yu

Jian-Hai Zhang, Jian-Hong Yu, Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing College of Arts and Sciences (Shaoxing Municipal Hospital), Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jian-Hai Zhang, Bachelor Degree, Attending Physician, Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing College of Arts and Sciences (Shaoxing Municipal Hospital), No. 999 Zhongxing South Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zjhsjh8589@163.com

Received: 2020-08-03

Revised: 2020-09-22

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

Plant extracts have anti-gastric cancer effects, but

the specific mechanisms of action have not yet been elucidated. Total flavones of *Selaginella uncinata* (Desv.) spring (TFS) have anti-inflammatory, antioxidant, and anti-tumor effects, but their effect on the biological behavior of gastric cancer cells and the underlying mechanism have not been elucidated.

AIM

To explore the effect of TFS on the proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells and its regulatory effect on circ_0009910.

METHODS

Human gastric cancer cell line AGS was cultured *in vitro*, and the cells were treated with different concentrations of TFS. pcDNA and pcDNA-circ_0009910 were transfected into AGS cells, respectively, and the cells were then treated with TFS. Cell proliferation was detected by MTT method and plate clone formation assay. Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate. The lactate dehydrogenase colorimetric method was used to detect lactic acid content and glucose consumption. The expression of circ_0009910 was detected by qRT-PCR method. Western blot method was used to detect the expression of Bax and Bcl-2 proteins.

RESULTS

TFS treatment significantly reduced cell viability, the protein level of Bcl-2, glucose consumption, the level of lactate ($P < 0.05$), and the number of formed clones ($P < 0.05$), and increased the apoptosis rate and the protein level of Bax ($P < 0.05$). The expression level of circ_0009910 was decreased ($P < 0.05$) in a dose-dependent manner. Compared with the TFS-H + pcDNA group, cell viability, the protein level of Bcl-2, glucose consumption, the lactate level, and the number of formed clones in the TFS-H + pcDNA-circ_0009910 group were increased significantly ($P < 0.05$), and the apoptosis rate and the protein level of Bax were significantly reduced (P

<0.05).

CONCLUSION

TFS can promote apoptosis, inhibit proliferation, and reduce glycolysis by down-regulating the expression of circ_0009910 in gastric cancer cells.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Total flavones of *Selaginella uncinata* (Desv.) spring; Gastric cancer; circ_0009910; Proliferation; Apoptosis; Glycolysis

Citation: Zhang JH, Yu JH. Effect of total flavones of *Selaginella uncinata* (Desv.) spring on proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1121-1127

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1121.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1121>

摘要

背景

植物提取物具有抗胃癌的作用, 但关于其具体作用机制尚未阐明. 翠云草总黄酮具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤的作用, 但翠云草总黄酮对胃癌细胞生物学行为的影响及其可能作用机制尚未阐明.

目的

探讨翠云草总黄酮(TFS)对胃癌细胞增殖、凋亡、糖酵解水平的影响及其对环状RNA_circ_0009910(circ_0009910)的调控作用.

方法

体外培养人胃癌细胞AGS, 使用不同浓度的TFS处理细胞, 同时分别将pcDNA、pcDNA-circ_0009910转染至AGS细胞, 继而使用TFS处理细胞; 采用MTT法与平板克隆形成实验检测细胞增殖能力; 流式细胞术检测细胞凋亡率; 采用乳酸脱氢酶比色法检测乳酸含量, 以及检测葡萄糖消耗; 采用qRT-PCR法检测circ_0009910的表达量; Western blot法检测Bax、Bcl-2蛋白表达量.

结果

TFS处理后可明显降低细胞活力与Bcl-2蛋白水平及葡萄糖消耗、乳酸水平($P<0.05$), 减少克隆形成数($P<0.05$), 提高凋亡率及Bax蛋白水平($P<0.05$), 降低circ_0009910的表达水平($P<0.05$), 且呈剂量依赖性; 与TFS-H+pcDNA组比较, TFS-H+pcDNA-circ_0009910组细胞活力、Bcl-2蛋白水平及葡萄糖消耗、乳酸水平显著升高($P<0.05$), 克隆形成数显著增多($P<0.05$), 凋亡率及Bax蛋白水平显著降低

($P<0.05$).

结论

翠云草总黄酮可通过下调circ_0009910的表达从而促进胃癌细胞凋亡, 抑制细胞增殖, 以及降低糖酵解水平.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 翠云草总黄酮; 胃癌; circ_0009910; 增殖; 凋亡; 糖酵解

核心提要: 翠云草总黄酮治疗胃癌的分子机制尚未阐明, 本研究采用不同浓度的翠云草总黄酮处理胃癌细胞, 并观察其对细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响, 旨在为阐释翠云草总黄酮抗胃癌的分子机制奠定实验基础, 并可为胃癌的治疗提供新方向.

文献来源: 张建海, 俞建洪. 翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(22): 1121-1127

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1121.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1121>

0 引言

胃癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率逐年上升, 已严重威胁人类生命安全, 由于胃癌发病初期较为隐匿导致大部分患者确诊时已处于癌症晚期, 失去最佳治疗时机, 随着不断深入研究以及研发新型治疗药物, 胃癌患者预后明显改善, 但患者的远期生存情况不佳, 而化疗药物具有较强的毒副作用从而限制其应用^[1,2]. 因而研发治疗效果好且副作用小的药物具有重要意义. 天然中药的提取物成为治疗癌症的热点研究, 研究表明部分中药提取物具有抗胃癌的作用, 但关于其具体作用机制尚未阐明^[3,4]. 翠云草属于卷柏科卷柏属植物, 其具有清热解毒、止血等作用, 其主要活性成分为黄酮, 研究表明翠云草总黄酮(total flavones of *Selaginella uncinata* (Desv.) spring, TFS)可抑制肺癌细胞增殖及诱导细胞周期阻滞^[5]. 但翠云草总黄酮对胃癌的治疗效果及其可能作用机制尚未阐明. 环状RNA (circular RNA, circRNA)在肿瘤发生及发展过程中可能发挥癌基因或抑癌基因作用, 环状RNA_circ_0009910(circular RNA_0009910, circ_0009910)在胃癌细胞中表达水平升高, 并可促进细胞增殖、迁移及侵袭^[6]. 但翠云草总黄酮是否以circ_0009910为作用靶点而发挥作用尚未可知. 因此, 本研究主要探讨翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响, 探究其对circ_0009910

的调控作用。

1 材料和方法

1.1 材料 翠云草购自三原天域生物制品有限公司; 胃癌细胞AGS购自美国ATCC细胞库; DMEM培养液、胎牛血清、胰蛋白酶购自美国Hyclone公司; Lipofectamine2000购自美国Thermo Fisher公司; Trizol试剂购自北京全式金生物技术有限公司; 荧光定量检测试剂盒购自北京天根生化科技有限公司; pcDNA3.1购自上海索宝生物科技有限公司; MTT购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司; Annexin V-FITC/PI双染法细胞凋亡检测试剂盒购自美国Sigma公司; 乳酸水平检测试剂盒与葡萄糖消耗检测试剂盒购自美国Bivision公司; 兔抗人Bax、Bcl-2抗体购自美国CST公司; HRP标记的山羊抗兔二抗购自美国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 翠云草总黄酮制备: 精确称量1000 g翠云草, 研磨呈粉状, 使用60目筛过滤, 阿计入60%乙醇后加热处理20 min, 收集滤液, 减压, 蒸发, 烘干, 加入吸附树脂进行纯化, 加入70%乙醇洗脱, 浓缩干燥后获得翠云草提取物, 以芦丁为对照品, 翠云草提取物中加入甲醇进行溶解, 应用酶标仪进行扫描, 在波长510 nm处有最大吸收峰, 其吸收光谱与芦丁相似, 同时以芦丁为标准品绘制标准曲线, 根据回归方程计算翠云草提取物中的总黄酮含量(2.68 mg/g), 翠云草总黄酮加入DMSO进行溶解, 配置浓度为1 mg/mL的母液, 根据实验需要进行稀释液, 浓度分别为5 μ g/mL、15 μ g/mL、25 μ g/mL^[7]。

胃癌细胞AGS接种于96孔板(1×10^4 个/孔), 分别加入不同浓度(5 μ g/mL、15 μ g/mL、25 μ g/mL)的翠云草总黄酮干预24 h, 分别记作TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组。同时将正常培养的细胞作为Con组。参照Lipofectamine2000说明书分别将pcDNA、pcDNA-circ_0009910转染至AGS细胞, 加入含有浓度为25 μ g/mL 翠云草总黄酮的培养液处理24 h, 分别记作TFS-H+pcDNA组、TFS-H+pcDNA-circ_0009910组。

1.2.2 MTT检测细胞增殖: 收集各组AGS细胞(3×10^4 个/mL)接种于96孔板(100 μ L/孔), 每孔加入20 μ L MTT溶液, 置于培养箱内培养4 h, 弃上清, 分别加入150 μ L DMSO, 室温孵育10 min, 应用酶标仪检测各孔在波长490 nm处的光密度值(OD值)。

1.2.3 平板克隆形成实验: 收集各组AGS细胞种于细胞培养皿(200个/皿), 置于培养箱孵育24 h, 弃旧培养基, PBS洗涤, 加入消化液消化, 加入含有10%胎牛血清培养液制备细胞悬液, 接种于6孔板(200个/孔), 置于培养

箱孵育, 每3 d更换一次培养液, 14 d后出现肉眼可见细胞克隆的形成, 移除培养液, 加入PBS洗涤, 加入0.1%结晶紫染色20 min, 清水洗涤, 观察细胞克隆形成数, 高于50个克隆数即为有效克隆。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡率: 收集各组AGS细胞, 预冷PBS洗涤, 细胞沉淀中加入500 μ L结合缓冲液, 参照细胞凋亡检测试剂盒依次分别加入5 μ L Annexin V-FITC与5 μ L PI, 室温振荡孵育10 min, 应用FACS Calibur流式细胞仪及应用Cellaquest软件检测各组细胞凋亡率。

1.2.5 检测细胞中葡萄糖消耗及乳酸水平: 采用乳酸脱氢酶比色法检测各组细胞培养基中的乳酸含量, 严格按照试剂盒说明书进行操作。根据葡萄糖消耗检测试剂盒说明书检测各组细胞葡萄糖消耗, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.6 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测circ_0009910的表达水平: 收集各组AGS细胞, 采用Trizol法提取细胞总RNA。参照反转录试剂盒合成cDNA。circ_0009910正向引物5'-GCCAGCTGTGAGTGTT TCTT-3', 反向引物: 5'-CGCATCGATCAG CTACACG-3'; GAPDH正向引物5'-GGAGCGAGATCCCTC CAAAAT-3', 反向引物: 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3, 引物由上海生工生物工程股份有限公司设计合成。以cDNA为模板进行qRT-PCR扩增, 反应体系: 10 \times PCR Buffer 2.5 μ L, MgSO₄ 2.5 μ L, dNTPs 2.5 μ L, 正反向引物各0.5 μ L, cDNA 2 μ L, RNase-Free ddH₂O补足体系至25 μ L; 反应条件: 95 $^{\circ}$ C预变性2 min, 95 $^{\circ}$ C变性30 s, 58 $^{\circ}$ C退火30 s, 72 $^{\circ}$ C延伸30 s, 共36次循环。circ_0009910以GAPDH为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算circ_0009910相对表达量。

1.2.7 蛋白免疫印迹(Western blot)检测Bax、Bcl-2蛋白表达: 收集各组AGS细胞, 加入蛋白裂解液提取细胞总蛋白, 采用BCA法测定蛋白浓度, 取50 μ g变性蛋白进行SDS-PAGE), 转膜, 封闭, 分别加入一抗稀释液(1:1000), 4 $^{\circ}$ C孵育24 h, TBST洗涤, 加入二抗稀释液(1:2000), 室温孵育1 h, TBST洗涤, 暗室内曝光显影, 应用ImageJ软件分析各条带灰度值。

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以mean \pm SD表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组细胞活力显著降

低($P<0.05$), 克隆形成数显著减少($P<0.05$), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组各指标比较差异均具有统计学意义($P<0.05$), 见表1。

2.2 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS凋亡的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组凋亡率显著升高($P<0.05$), Bax蛋白水平显著升高($P<0.05$), Bcl-2蛋白水平显著降低($P<0.05$), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组各指标比较差异均具有统计学意义($P<0.05$), 见图1、表2。

2.3 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组葡萄糖消耗、乳酸水平显著降低($P<0.05$), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组各指标比较差异均具有统计学意义($P<0.05$), 见表3。

2.4 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中circ_0009910表达量的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组circ_0009910的表达水平显著降低($P<0.05$), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组间circ_0009910的表达水平比较差异均具有统计学意义($P<0.05$), 见表4。

2.5 circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖及凋亡的作用 与TFS-H+pcDNA组比较, TFS-H+pcDNA-circ_0009910组细胞活力显著升高($P<0.05$), 克隆形成数显著增多($P<0.05$), 凋亡率显著降低($P<0.05$), Bax蛋白水平显著降低($P<0.05$), Bcl-2蛋白水平显著升高($P<0.05$), 见图2、表5。

2.6 circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的作用 与TFS-H+pcDNA组比较, TFS-H+pcDNA-circ_0009910组葡萄糖消耗、乳酸水平显著升高($P<0.05$), 见表6。

3 讨论

目前多数研究表明中药具有抗胃癌等作用, 并可能通过调控细胞增殖、迁移及侵袭等从而发挥作用, 但关于其作用机制尚未完全阐明^[8,9]。circRNA在胃癌发生及发展过程中发挥重要调控作用, 并可能作为胃癌靶向治疗的潜在靶点^[10]。但circRNA是否可介导中药提取物对胃癌的治疗过程尚未阐明。

翠云草黄酮类化合物具有抗氧化、抗肿瘤等作用, 但其对胃癌的治疗效果及其可能作用机制尚未阐明^[11-13]。本研究结果显示不同浓度的翠云草总黄酮可降低胃癌细胞活力, 减少克隆形成数, 且呈剂量依赖性, 提示翠云草总黄酮可抑制胃癌细胞增殖。细胞增殖与凋亡失衡是促进胃癌等肿瘤发生及发展的重要原因之一, 细胞凋亡过程中Bcl-2表达上调可抑制细胞凋亡, Bax表达上调可促进细胞凋亡^[14]。本研究结果显示不同浓度的翠云草总

黄酮可提高细胞凋亡率, 促进Bax表达及抑制Bcl-2表达, 且呈剂量依赖性, 提示翠云草总黄酮可促进胃癌细胞凋亡。糖酵解水平升高可促进胃癌等肿瘤增殖、细胞迁移及侵袭^[15]。本研究结果显示不同浓度的翠云草总黄酮可降低胃癌细胞中葡萄糖消耗、乳酸水平, 且随着药物剂量的升高而显著降低, 提示翠云草总黄酮可抑制糖酵解反应从而抑制胃癌细胞增殖。

circ_0009910表达上调可促进胃癌细胞增殖及转移^[16]。沉默circ_0009910可通过促进miR-20a-5p表达而抑制急性髓性白血病细胞的生长^[17]。circ_0009910通过调控miR-335-5p/ROCK1分子轴促进肝癌细胞增殖及转移^[18]。本研究结果显示不同浓度的翠云草总黄酮处理后胃癌细胞中circ_0009910的表达水平明显降低, 而circ_0009910过表达后可明显减弱翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解的作用。

4 结论

综上所述, 翠云草总黄酮可通过下调circ_0009910的表达从而抑制胃癌细胞增殖、糖酵解反应及促进细胞凋亡, 为进一步阐释翠云草总黄酮抗肿瘤作用奠定实验基础。但关于circ_0009910如何调控下游基因表达及其可能作用机制仍需进一步探究。

文章亮点

实验背景

胃癌发病机制尚未阐明, 由于胃癌早期临床症状不明显导致大部分患者确诊时已处于晚期, 失去最佳治疗时机, 化疗等药物对人体造成一定损害, 而天然植物提取物具有抗胃癌等作用, 但关于其具体作用机制尚未阐明。

实验动机

翠云草总黄酮的主要活性成分为黄酮, 其具有抗炎、抗氧化与抗肿瘤等作用, 但翠云草总黄酮对胃癌的治疗效果尚未可知, 因而本研究采用体外细胞实验初步验证翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响, 为胃癌的治疗提供新方向。

实验目标

翠云草总黄酮具有抗胃癌的作用, 其作用机制可能通过调控circ_0009910的表达而实现。

实验方法

采用MTT实验与平板克隆形成实验检测翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖能力的影响; 采用流式细胞术检测翠云

表 1 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖的影响(mean ± SD, *n* = 9)

组别	OD值	克隆形成数(个)
Con	0.70 ± 0.04	93.89 ± 6.64
TFS-L	0.59 ± 0.03 ^a	76.00 ± 4.95 ^a
TFS-M	0.49 ± 0.03 ^{ab}	58.44 ± 4.61 ^{ab}
TFS-H	0.32 ± 0.07 ^{abc}	29.44 ± 3.68 ^{abc}
<i>F</i>	112.916	262.541
<i>P</i> 值	0.000	0.000

与Con组比较, ^a*P*<0.05; 与TFS-L组比较, ^b*P*<0.05; 与TFS-M组比较, ^c*P*<0.05.

表 2 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS凋亡的影响(mean ± SD, *n* = 9)

组别	凋亡率(%)	Bax	Bcl-2
Con	5.79 ± 1.54	0.29 ± 0.04	0.98 ± 0.06
TFS-L	13.13 ± 1.83 ^a	0.50 ± 0.06 ^a	0.77 ± 0.05 ^a
TFS-M	18.18 ± 1.10 ^{ab}	0.77 ± 0.09 ^{ab}	0.58 ± 0.06 ^{ab}
TFS-H	24.85 ± 2.23 ^{abc}	0.93 ± 0.05 ^{abc}	0.39 ± 0.07 ^{abc}
<i>F</i>	196.084	183.703	157.973
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

与Con组比较, ^a*P*<0.05; 与TFS-L组比较, ^b*P*<0.05; 与TFS-M组比较, ^c*P*<0.05.

表 3 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的影响(mean ± SD, *n* = 9)

组别	葡萄糖消耗(× 10 ⁶ μmol/L)	乳酸(× 10 ⁶ μmol/L)
Con	17.32 ± 1.16	27.81 ± 0.62
TFS-L	14.61 ± 0.52 ^a	22.45 ± 1.50 ^a
TFS-M	10.98 ± 0.90 ^{ab}	18.90 ± 0.76 ^{ab}
TFS-H	8.22 ± 0.78 ^{abc}	13.26 ± 1.76 ^{abc}
<i>F</i>	191.107	213.336
<i>P</i> 值	0.000	0.000

与Con组比较, ^a*P*<0.05; 与TFS-L组比较, ^b*P*<0.05; 与TFS-M组比较, ^c*P*<0.05.

表 4 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中circ_0009910表达量的影响(mean ± SD, *n* = 9)

组别	circ_0009910
Con	1.01 ± 0.01
TFS-L	0.79 ± 0.06 ^a
TFS-M	0.58 ± 0.05 ^{ab}
TFS-H	0.34 ± 0.10 ^{abc}
<i>F</i>	182.667
<i>P</i> 值	0.000

与Con组比较, ^a*P*<0.05; 与TFS-L组比较, ^b*P*<0.05; 与TFS-M组比较, ^c*P*<0.05.

草总黄酮对胃癌细胞凋亡能力的影响; 根据试剂盒检测翠云草总黄酮对胃癌细胞糖酵解水平的影响; 采用qRT-

PCR实验检测翠云草总黄酮对胃癌细胞中circ_0009910表达水平的影响; circ_0009910过表达载体转染入胃癌

表 5 circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖及凋亡的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	circ_0009910	OD值	克隆形成数(个)	凋亡率(%)	Bax	Bcl-2
TFS-H+pcDNA	1.00 ± 0.01	0.31 ± 0.06	29.67 ± 7.60	24.68 ± 3.49	0.93 ± 0.03	0.38 ± 0.09
TFS-H+pcDNA-circ_0009910	2.36 ± 0.39 ^a	0.63 ± 0.09 ^a	67.22 ± 12.98 ^a	13.90 ± 1.57 ^a	0.58 ± 0.06 ^a	0.78 ± 0.08 ^a
<i>t</i>	10.458	8.875	7.489	8.451	15.652	9.965
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与TFS-H+pcDNA组比较, ^a*P*<0.05.

表 6 circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	葡萄糖消耗(× 10 ⁶ μmol/L)	乳酸(× 10 ⁶ μmol/L)
TFS-H+pcDNA	8.23 ± 0.46	13.28 ± 0.77
TFS-H+pcDNA-circ_0009910	15.38 ± 0.80 ^a	20.41 ± 1.59 ^a
<i>t</i>	23.244	12.108
<i>P</i> 值	0.000	0.000

与TFS-H+pcDNA组比较, ^a*P*<0.05.

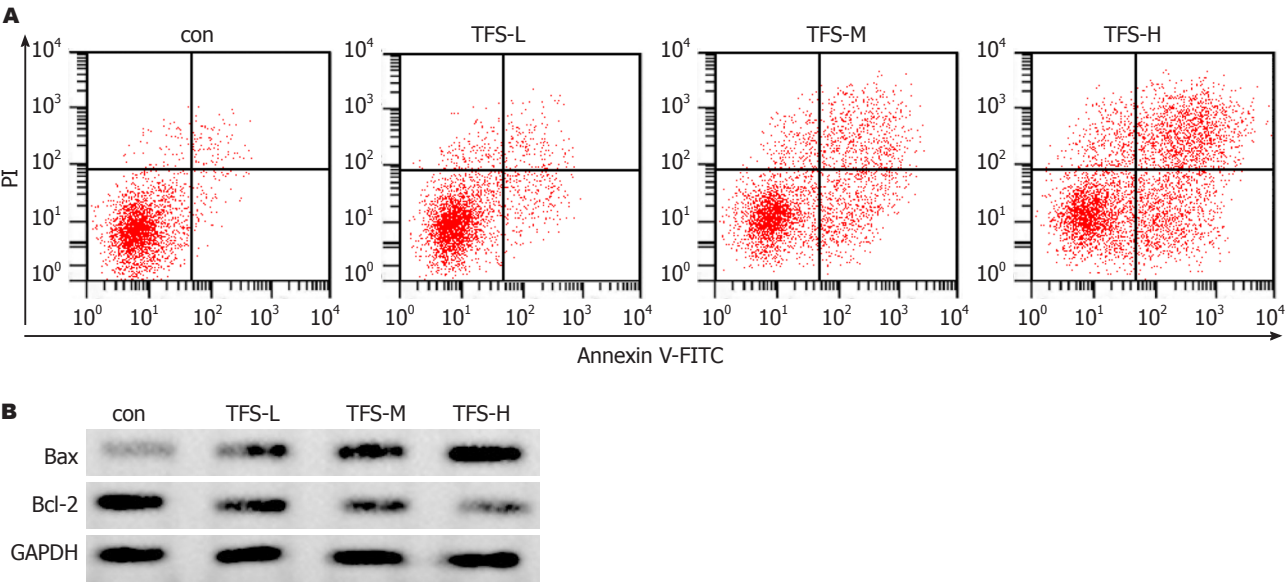


图 1 翠云草总黄酮对胃癌AGS细胞凋亡的影响. A: 流式细胞术检测AGS细胞凋亡; B: Western blot法检测Bax、Bcl-2蛋白表达.

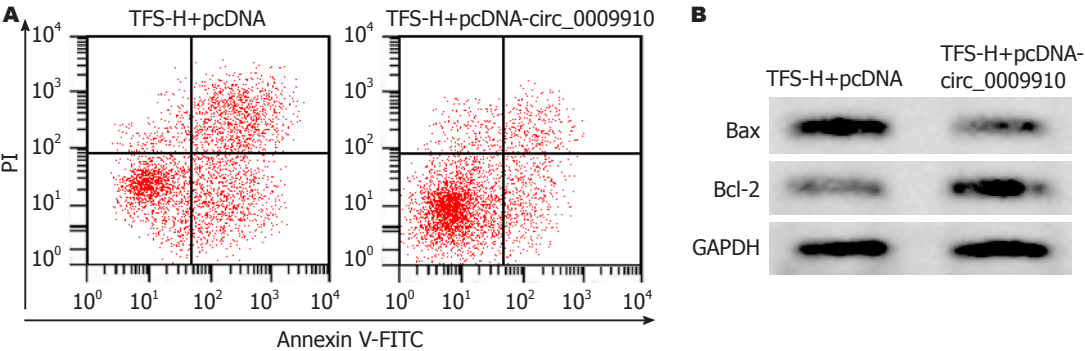


图 2 circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS凋亡的作用. A: 流式细胞术检测AGS细胞凋亡; B: Western blot法检测Bax、Bcl-2蛋白表达.

细胞后加入翠云草总黄酮培养, 采用上述方法检测细胞增殖、凋亡及糖酵解水平。

实验结果

翠云草总黄酮可抑制胃癌细胞增殖及降低糖酵解水平, 并可诱导细胞凋亡; circ_0009910过表达可明显逆转翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的作用。

实验结论

翠云草总黄酮可抑制胃癌细胞增殖、糖酵解反应及促进细胞凋亡, 其作用机制可能与下调circ_0009910的表达有关。

展望前景

circ_0009910可充当miRNA的海绵分子, 关于其如何调控下游miRNA表达而参与胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解反应过程尚需进一步探究。

5 参考文献

- 汪晓辉, 卫莹芳, 程红. 汉黄芩素对胃癌细胞SGC7901凋亡、侵袭迁移及Wnt/ β -catenin信号通路的影响研究. 中药材 2016; 39: 1372-1376 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.06.043]
- 宣平, 李子芳, 周亮, 李厥宝. 槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27: 80-86 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i2.80]
- 徐里, 赵川, 张延武. 桔梗皂苷-D对胃癌细胞侵袭迁移能力的影响及机制研究. 中药材 2017; 40: 1727-1731 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.07.049]
- 孙玉成, 朴松山. 蒲公英提取物抑制人胃癌细胞侵袭迁移能力的实验研究. 中国临床研究 2019; 32: 477-481 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.010]
- 舒姮, 毛知娟, 杨勇, 周燕, 叶卉. 翠云草总黄酮对肺癌细胞生长的抑制作用. 中药与临床, 2019; 10: 27-29
- 刘铭, 张乐, 刘凯东, 白月奎. circ_0009910在胃癌细胞中作用机制初步研究. 国际外科学杂志 2020; 47: 240-245
- 孙颖楠, 陈科力, 刘震. 翠云草总黄酮对结肠癌HT-29细胞COX-2 mRNA表达的抑制作用. 中国药师 2010; 13: 163-164
- 王爱红, 黄兰燕, 米志宽. 中药抑制胃癌肿瘤细胞增殖研究进展. 陕西中医 2018; 39: 403-405 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2018.03.041]
- 张莹, 王广, 左天, 张小海, 张祚, 徐燃, 张绍鹏. 竹节参皂苷IV、IVa和V对胃癌SGC-7901细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的作用. 中药新药与临床药理 2019; 30: 796-801
- Zhang Y, Liu H, Li WD, Yu J, Li J, Shen ZY, Ye GT, Qi XL, Li GX. CircRNA_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 1585-1594 [PMID: 28657541 DOI: 10.18632/aging.101254]
- 邱宏聪, 刘布鸣, 陈小刚. 翠云草的研究进展. 中医药导报 2015; 21: 93-96
- 马家宝, 韦丽富, 梁建莉, 周婷婷, 麦蓝尹, 陈勇. 翠云草的化学成分及药理作用研究概况. 广西中医药大学学报 2014; 17: 67-77
- Zou H, Xu PS, Liu R, Zou ZX, Li J, Zhong AG, Hu JZ, Xu KP, Tan GS. Selacyclicbiflavone A, an Unusual Macrocyclic Biflavone from *Selaginella uncinata* (Desv.) Spring. *Tetrahedron Lett* 2016; 57: 892-894 [DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.01.038]
- Chen C, Maimaiti A, Zhang X, Qu H, Sun QL, He QS, Yu WB. Knockdown of RAI14 suppresses the progression of gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 6693-6703 [PMID: 30349303 DOI: 10.2147/OTT.S175502]
- 关波, 张松, 郭舜, 张甜, 石磊, 刘琳娜. 芒果苷通过抑制糖酵解反应影响胃癌细胞迁移及侵袭. 中国药师 2019; 22: 2213-2217
- Liu M, Liu KD, Zhang L, Cai J, Yao HW, Bai YK, Zhang ZT. Circ_0009910 Regulates Growth and Metastasis and Is Associated With Poor Prognosis in Gastric Cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 8248-8256 [PMID: 30556864 DOI: 10.26355/eurev_201812_16519]
- Lei P, Chen JJ, Liao CS, Liu GH, Zhou M. Silencing of circ_0009910 inhibits acute myeloid leukemia cell growth through increasing miR-20a-5p. *Blood Cells Mol Dis* 2019; 75: 41-47 [PMID: 30612066 DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.12.006]
- Li HW, Liu J. Circ_0009910 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells through miR-335-5p/ROCK1 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 1725-1735 [PMID: 32141540 DOI: 10.26355/eurev_202002_20349]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



基于HOXB8基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证

池强伟, 赵畅, 李绍堂

池强伟, 赵畅, 李绍堂, 温州医科大学附属第一医院结直肠外科 浙江省温州市 325000

池强伟, 在读硕士, 主要从事结直肠肿瘤领域研究.

基金项目: 温州市科技局项目, No. Y20180085.

作者贡献分布: 此课题由李绍堂与池强伟设计; 研究过程由池强伟与赵畅操作完成; 数据分析由池强伟与赵畅完成; 本论文写作由池强伟、赵畅及李绍堂完成.

通讯作者: 李绍堂, 博士, 主任医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区南白象, 温州医科大学附属第一医院结直肠外科. lishaotangess@163.com

收稿日期: 2020-08-03

修回日期: 2020-09-18

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-11-28

Development and validation of a HOXB8 gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients

Qiang-Wei Chi, Chang Zhao, Shao-Tang Li

Qiang-Wei Chi, Chang Zhao, Shao-Tang Li, Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325015, Zhejiang Province, China

Supported by: Wenzhou Science and Technology Bureau Project of China, No. Y20180085.

Corresponding author: Shao-Tang Li, PhD, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Ouhai District, Nanbaixiang, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. lishaotangess@163.com

Received: 2020-08-03

Revised: 2020-09-18

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

At present, colorectal cancer (CRC) is still associated with a high rate of recurrence and distant metastasis with a poor prognosis. HOXB8 gene is related to the tumorigenesis and development in CRC.

AIM

To explore the prognostic value of HOXB8 gene in CRC patients, and provide a novel insight into the monitoring of disease progression and cancer recurrence in patients with high-risk CRC.

METHODS

The mRNA sequencing data of HOXB8 in CRC patients was downloaded from The Cancer Genome Atlas database. Then, we analyzed the relationship between HOXB8 expression and clinicopathologic features in CRC, and performed survival analysis based on HOXB8 expression. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed for identifying prognostic factors for CRC, and then a nomogram was established and evaluated by concordance index, calibration curve, and decision curve analysis (DCA).

RESULTS

HOXB8 mRNA expression was significantly correlated with CRC tumor tissue ($P < 0.001$), right-side CRC ($P < 0.001$), T stage ($P = 0.024$), and M stage ($P = 0.0074$). Survival analysis showed that overexpression of HOXB8 was associated with a poor progression-free survival (PFS) in CRC patients ($P = 0.0019$). Univariate and multivariate COX analyses suggested that the expression level of HOXB8 [HR: 1.539 (1.066-2.221), $P = 0.021$] and TNM stage were independent prognostic factors for PFS of CRC patients. A nomogram was established to

predict 3- and 5-year PFS of CRC patients based on four factors including *HOXB8* expression and TNM stage. The concordance index was 0.735, suggesting good discrimination; the calibration curve and DCA showed that the nomogram had good predictive power and clinical practicability.

CONCLUSION

The expression of *HOXB8* is significantly related to the prognosis of CRC patients, and it has appreciated predictive ability for disease progression and cancer recurrence in CRC patients. *HOXB8* could act as a potential biomarker to identify high-risk CRC patients and become a novel therapeutic target and prognostic indicator for CRC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; *HOXB8*; Biomarker; Prognosis model; Nomogram; Survival analysis.

Citation: Chi QW, Zhao C, Li S. Development and validation of a *HOXB8* gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1128-1136
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1128.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1128>

摘要

背景

目前结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的患者仍有很高比例的复发和远处转移,严重影响预后。*HOXB8*与CRC发生发展相关。

目的

本研究旨在探讨*HOXB8*基因在CRC患者预后中的判断价值,为监测高危CRC的疾病进展和复发提供思路。

方法

从肿瘤基因组图谱数据库下载CRC患者*HOXB8*基因的mRNA测序数据,分析*HOXB8*的表达与CRC临床病理因素之间的关系,并进行生存分析。使用单因素和多因素COX模型筛选出CRC的预后危险因素。然后基于*HOXB8*及上述多因素COX模型的危险因素建立一个新的CRC预后模型及列线图,并分别使用一致性指数、标准曲线和临床决策曲线(decision curve analyses, DCA)进行评价。

结果

*HOXB8*的表达分析显示*HOXB8*在CRC肿瘤组织($P<0.001$)、右半CRC($P<0.001$)、T分期($P=0.024$)、M分期($P=0.0074$)中均存在不同程度的差异表达。生

存分析显示*HOXB8*的高表达与CRC患者更差的无进展生存期(progression-free survival, PFS)的相关($P=0.0019$)。单因素和多因素COX分析显示*HOXB8*的表达水平[HR: 1.539 (1.066-2.221), $P=0.021$]、TNM分期($P<0.05$)是影响CRC患者PFS的独立预后因素。利用*HOXB8*和TNM分期总共4个因素建立了预测3年和5年患者PFS的列线图。一致性指数结果为0.735,提示区分度较好;标准曲线和DCA的结果同样显示该列线图的预测能力和临床实用性较好。

结论

*HOXB8*的表达与CRC患者预后密切相关,对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力。*HOXB8*可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危CRC患者,有望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; *HOXB8*; 分子标记物; 预后模型; 列线图; 生存分析

核心提要: 本研究首先对*HOXB8*在结直肠癌中的表达进行分析,发现其与结直肠癌的发生发展关系密切,并基于*HOXB8*基因建立了结直肠癌的预后模型及列线图,且验证的结果表明该模型及列线图有较好的预测价值。

文献来源: 池强伟, 赵畅, 李绍堂. 基于*HOXB8*基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证. *世界华人消化杂志* 2020; 28(22): 1128-1136

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1128.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1128>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率及病死率仍居高不下,每年有接近140万人的新发确诊病例和70万人的死亡病例^[1]。尽管近年来多种抗癌策略的发展改善了CRC的治疗效果,但仍有很高比例的患者最终出现局部复发或远处转移,预后非常差^[2,3]。目前,有一些血清标记物已广泛用于CRC的预后监测,如癌胚抗原、糖类抗原等,但其对CRC的预后价值仍不理想^[4-6]。因此,鉴定一个敏感分子标志物来早期发现预后较差的CRC患者对CRC的治疗和预后监测具有重要意义。

Homeobox B8 (*HOXB8*)基因属于Homeobox基因家族的成员之一,位于17号染色体,其编码的蛋白质是一种参与胚胎发育的序列特异性转录因子^[7]。据报道,*HOXB8*在CRC细胞中表达显著上调^[8],并且这种情况在CRC发展的各个阶段都有出现^[9]。然而,目前还没有证据表明*HOXB8*可以作为一个敏感的生物标记物来预测

CRC患者的预后。

本研究基于肿瘤基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库, 收集和分析了CRC患者的HOXB8的mRNA表达信息和相关临床预后资料, 探索HOXB8与CRC临床病理特征及预后的关系, 建立了具有良好预后判断价值的列线图, 为CRC的研究开拓新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 数据来源和处理: 从TCGA数据库(<http://portal.gdc.cancer.gov>)下载临床和生存资料完善的RNA测序数据, 包括538个CRC患者样本和44个正常组织样本^[10]。使用R软件(R version 3.6.0)读入下载的mRNA数据, 并将每个mRNA的readcounts值转化成TPM值以便后续进行表达水平比较, 接着对探针进行基因名称注释, 最终提取HOXB8的mRNA的表达量和相应临床数据。对HOXB8在CRC患者中的表达进行统计分析, 并初步评估HOXB8与CRC患者的预后关系。此外, 以HOXB8的中位表达量为分组依据将538个CRC样本分为HOXB8高表达组和低表达组, 收集并统计其临床基线资料。

1.2 方法 单因素和多因素COX回归分析: 首先, 我们使用Cox回归模型对CRC患者的相关临床病理因素进行单因素生存分析, 包括诊断时的年龄(>65岁, ≤65岁)、性别、肿瘤位置、HOXB8表达水平、是否接受放疗、TNM分期(AJCC标准), 生存时间包括总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。接着, 将单因素COX分析中有统计学意义的变量纳入多因素COX分析筛选预后相关的风险因素。

1.3 列线图的构建与评价 基于上述建立的多因素COX分析模型, 我们使用R软件的survival包和rms (Regression Modeling Strategies)包将预后相关的风险因素可视化建立列线图。接着我们使用一致性指数(concordance index, C指数)、标准曲线^[11]和临床决策曲线(decision curve analyses, DCA)^[12]来评价列线图的区分度、准确性和临床实用性。

统计学处理 所有的统计分析均在R 3.6.0软件中完成, 包括HOXB8表达比较、生存分析、单因素和多因素的COX分析、列线图构建、一致性指数的计算、标准曲线和DCA的绘制。HOXB8的mRNA表达量使用log2(TPM+1)表示, 两组组间比较采用Wilcoxon检验。临床基线特征的组间差异采用卡方检验。HOXB8的生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验进行分析。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 CRC患者的临床特征资料和HOXB8的表达情况

我们一共统计了538例患者资料, 其临床特征资料收入表1。统计分析显示HOXB8高表达与CRC的肿瘤位置($P < 0.001$)、T分期($P = 0.050$)相关(表1)。HOXB8的表达分析显示HOXB8在CRC肿瘤组织($P < 0.001$)、右半CRC($P < 0.001$)、晚期T分期($P = 0.024$)、M1分期($P = 0.0074$)中均存在不同程度的表达上调(图1)。如图2所示, 生存分析显示HOXB8的高表达与CRC患者更差的PFS的相关($P = 0.0019$)。

2.2 单因素和多因素COX分析 在单因素分析中, 年龄[HR: 2.214 (1.449-3.381), $P < 0.001$]、T分期($P < 0.001$)、N分期($P < 0.001$)、M分期($P < 0.001$)、总分期($P < 0.001$)与CRC患者的OS相关; 而HOXB8的高表达[HR: 1.742 (1.222-2.482), $P = 0.002$]、T分期($P < 0.001$)、N分期($P < 0.001$)、M分期($P < 0.001$)、总分期($P < 0.001$)则与PFS相关(表2)。接着我们将单因素分析中有统计学意义的变量如年龄、T、N、M分期纳入OS的多因素COX分析, 同时把HOXB8表达水平、T、N、M分期纳入PFS的多因素COX分析(为避免多重共线性, 均没有将总分期与TNM共同纳入多因素分析)。在多因素分析中, 年龄[HR: 2.508 (1.628-3.864), $P < 0.001$]、T阶段($P = 0.016$)、N阶段($P < 0.001$)、M阶段($P < 0.001$)与CRC患者的OS相关; 而HOXB8的高表达[HR: 1.539 (1.066-2.221), $P = 0.021$]、T阶段($P = 0.016$)、N阶段($P = 0.004$)、M阶段($P < 0.001$)则与CRC患者的PFS相关(表3)。

2.3 列线图的构建 经过单因素和多因素COX分析, 我们发现HOXB8的表达水平及TNM分期与CRC的PFS相关。为了更好的预测CRC患者的预后情况, 我们通过rms包和survival包将上述多因素COX模型可视化建立了列线图(图3)。

2.4 列线图的评价 为了评估所建立的列线图的价值, 我们计算和构建了C指数、标准曲线和DCA。该列线图C指数的计算结果为0.735, 大于0.7提示该列线图的区分度较好。标准曲线的结果显示列线图在估计3年和5年PFS预测值与实际观测值之间展现了较好的可接受的一致性(图4), 提示该列线图的准确度较好。另外, DCA分析显示列线图预测3年和5年PFS在较广的阈值概率范围内均表现出良好的净效益, 说明该列线图的临床实用性和可靠性较好(图5)。

3 讨论

HOX基因是一段长度约183 bp的核苷酸序列, 编码高度保守的61个氨基酸的同源结构域。目前, 已鉴定出39种人类HOX基因, 将其分为HOXA, HOXB, HOXC, HOXD四个簇, 分别位于7p15、17p21、12q13和2q31染色体上^[13,14]。HOXB8是Hox基因家族的一员。近年来越来越

表 1 来源于肿瘤基因组图谱数据库的538例结直肠癌患者的临床特征资料

	所有病人(<i>n</i> = 538)	HOXB8表达水平		χ^2 值	<i>P</i> 值
		高表达(<i>n</i> = 269)	低表达(<i>n</i> = 269)		
性别				0.268	0.604
男	287	147	140		
女	251	122	129		
年龄				0.03	0.862
≤ 65岁	235	116	119		
> 65岁	303	153	150		
肿瘤位置				22.676	< 0.001
左半	220	93	127		
右半	216	135	81		
未知	102	41	61		
放射治疗				0	1
有	267	134	133		
无	271	135	136		
AJCC T				7.782	0.05
T1	16	9	7		
T2	93	45	48		
T3	367	174	193		
T4	62	41	21		
AJCC N				1.865	0.393
N0	317	152	165		
N1	128	65	63		
N2	93	52	41		
AJCC M				4.743	0.093
M0	407	206	201		
M1	77	43	34		
Mx	54	20	34		
AJCC stage				2.454	0.483
I	94	48	46		
II	214	99	115		
III	153	79	74		
IV	77	43	34		

多的证据表明HOXB8在人类癌症中表达失调, 与多种恶性肿瘤的发生、发展和转移密切相关, 包括胃癌、结肠直肠癌和卵巢浆液性癌等^[15-17]。在CRC中HOXB8能通过激活STAT3诱导上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 进而参与CRC细胞的发生、发展和进展^[17]。同时, 也有研究发现HOXB8的过表达与CRC细胞化疗耐药也存在密切相关^[18]。Shen等^[19]的实验证明miR-196通过上调HOXB8的表达使CRC患者对术前新辅助化疗FOLFOX4方案的治疗反应变差, 从而影响患者预后。Lu等^[20]的研究中利用HOXB8等7个基因建立了预测肝转移的CRC患者对FOLFOX4化疗方案治疗敏感性的预测模型, 并且表现出很好的预测能力。以上发现提示HOXB8有望成为一个潜在的生物标记物, 用于CRC治疗反应检测和预后评估。

TCGA是一个具有里程碑意义的癌症基因组学计划, 收集了33种不同癌症类型、11000多个人类肿瘤样本的临床病理数据以及多平台分子图谱, 其对于癌症的研究有着不可估量的价值^[10]。本研究基于TCGA数据库, 获得HOXB8的mRNA的表达量数据和相应临床数据并进行统计分析, 探索HOXB8在CRC种表达和预后判断价值。

本研究首先比较了HOXB8在CRC中的mRNA表达水平, 评估其表达与CRC相关临床特征间的关系。我们发现HOXB8在CRC肿瘤组织中显著高表达, 同时还与T分期和M分期之间存在密切相关。林飞燕等^[21]通过细胞实验证明高表达的HoxB8基因能够促进CRC细胞的增殖和克隆形成能力, 同时HoxB8能够增强CRC细胞的迁移能力。这与本研究结果相一致, 都提示了HOXB8在

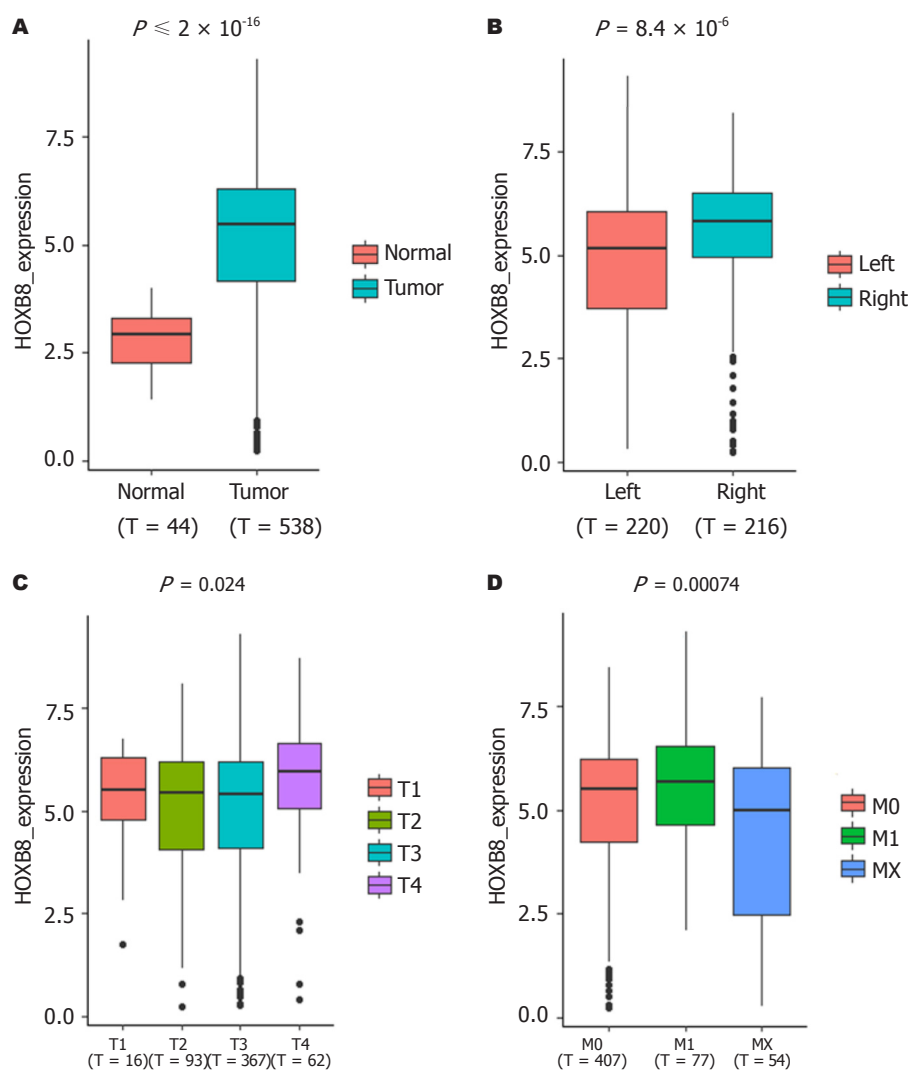


图 1 HOXB8在结直肠癌中的表达. A: 肿瘤与正常组织; B: 左右半结直肠癌; C: T1-4分期; D: M1分期.

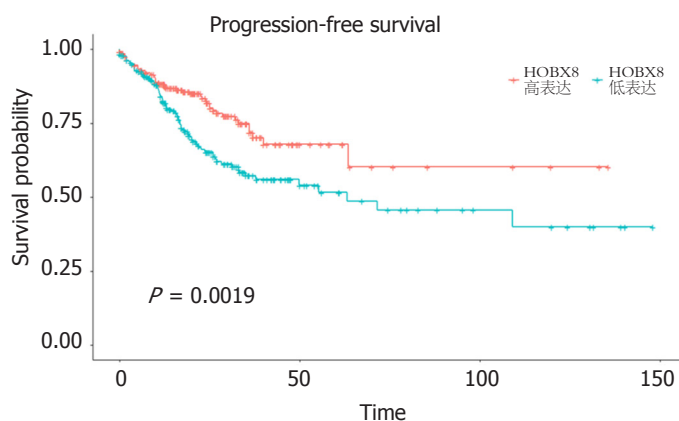


图 2 HOXB8的生存分析.

肿瘤发生发展、局部浸润和远处转移中起重要作用. 其次, 我们还发现HOXB8在不同肿瘤位置的CRC中也有差异表达. 以往的研究已经证明左半和右半CRC之间在病理类型、临床表现、预后与化疗耐药等方面均存在显著不同^[22-24]. 然而, 其潜在的分子机制还不甚清楚. 对

HOXB8深入探索或许能为研究左右半结肠癌提供新的思路. 另外, HOXB8的生存分析也表明其表达与CRC患者的PFS密切相关. 因此, 我们推断HOXB8可能在CRC的发生发展中起到了关键作用, 导致结果截然不同的化疗耐药和预后.

表 2 结直肠癌患者的总生存期与无进展生存期的单因素COX分析

	OS		PFS	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
性别	1.016 (0.699–1.478)	0.932	1.172 (0.828–1.656)	0.37
年龄	2.214 (1.449–3.381)	<0.001	1.068 (0.754–1.512)	0.711
肿瘤位置		0.157		0.98
左半	Ref.		Ref.	
右半	1.487 (0.986–2.241)	0.058	1.033 (0.709–1.506)	0.862
未知	1.147 (0.646–2.033)	0.639	0.994 (0.607–1.626)	0.981
放射治疗	1.340 (0.919–1.953)	0.128	0.909 (0.644–1.283)	0.59
HOXB8表达水平	1.148 (0.788–1.673)	0.472	1.742 (1.222–2.482)	0.002
AJCC T stage		<0.001		<0.001
T1	Ref.		Ref.	
T2	0.924 (0.195–4.367)	0.92	0.864 (0.186–4.008)	0.852
T3	1.769 (0.434–7.211)	0.425	2.342 (0.576–9.512)	0.233
T4	5.622 (1.326–23.842)	0.019	6.738 (1.600–28.380)	0.009
AJCC N stage		<0.001		<0.001
N0	Ref.		Ref.	
N1	1.717 (1.070–2.757)	0.025	1.680 (1.099–2.569)	0.016
N2	4.005 (2.593–6.185)	<0.001	4.082 (2.716–6.135)	<0.001
AJCC M stage		<0.001		<0.001
M0	Ref.		Ref.	
M1	3.904 (2.569–5.932)	<0.001	4.681 (3.187–6.875)	<0.001
Mx	1.716 (0.921–3.197)	0.088	1.207 (0.656–2.217)	0.545
AJCC stage		<0.001		<0.001
I	Ref.		Ref.	
II	1.883 (0.784–4.519)	0.156	2.241 (1.051–4.776)	0.036
III	3.450 (1.455–8.180)	0.004	3.370 (1.577–7.203)	0.001
IV	8.064 (3.390–19.183)	<0.001	10.66 (4.990–22.779)	<0.001

OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期.

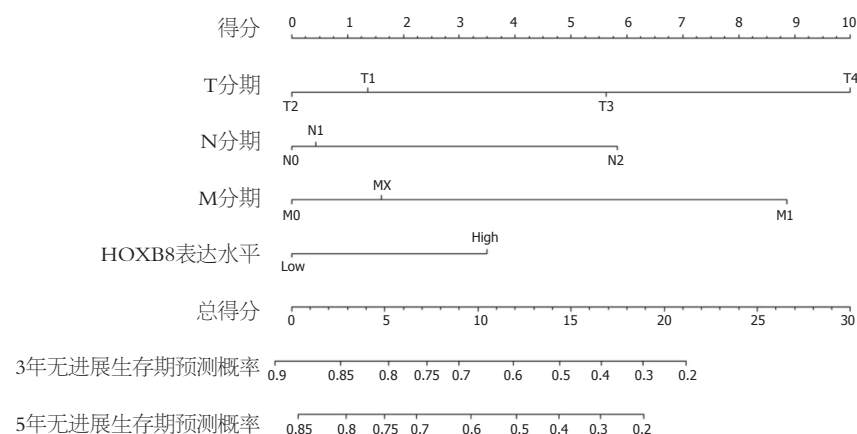


图 3 结直肠癌患者的3年和5年无进展生存期预测列线图.

其次, 为了评估HOXB8在CRC中的预后价值, 我们进行了单因素和多因素COX分析, 发现HOXB8的表达水平、TNM分期是CRC患者独立预后因素. 为了更好的预测CRC患者的PFS, 我们依据上述的预后因素将

COX模型可视化后建立了列线图, 并全面地对其进行评价, 结果发现HOXB8在预测CRC患者3年和5年的PFS中表现良好. 这些结果进一步证明了HOXB8在CRC中预后价值.

表 3 结直肠癌患者的总生存期与无进展生存期的多因素COX分析

	OS		PFS	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
年龄	2.508 (1.628–3.864)	<0.001	–	–
HOXB8表达水平	0.974 (0.655–1.446)	0.894	1.539 (1.066–2.221)	0.021
AJCC T stage		0.009		0.016
T1	Reference		Reference	
T2	0.561 (0.117–2.692)	0.47	0.845 (0.182–3.922)	0.829
T3	0.784 (0.186–3.312)	0.741	1.694 (0.410–6.987)	0.466
T4	1.766 (0.393–7.931)	0.458	2.906 (0.664–12.714)	0.156
AJCC N stage		0.002		0.004
N0	Reference		Reference	
N1	1.382 (0.818–2.335)	0.227	1.055 (0.662–1.681)	0.82
N2	2.508 (1.492–4.216)	0.001	2.054 (1.275–3.307)	0.003
AJCC M stage		0.005		<0.001
M0	Reference		Reference	
M1	2.289 (1.382–3.789)	0.001	2.986 (1.888–4.721)	<0.001
Mx	1.619 (0.855–3.066)	0.139	1.220 (0.658–2.259)	0.527

OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期.

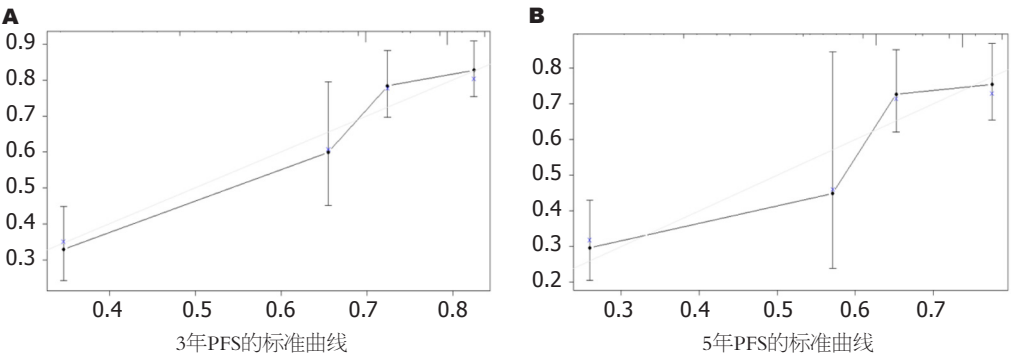


图 4 列线图预测3年和5年无进展生存期的标准曲线. A: 3年无进展生存期(progression-free survival, PFS)的预测; B: 5年PFS的预测. PFS: 无进展生存期.

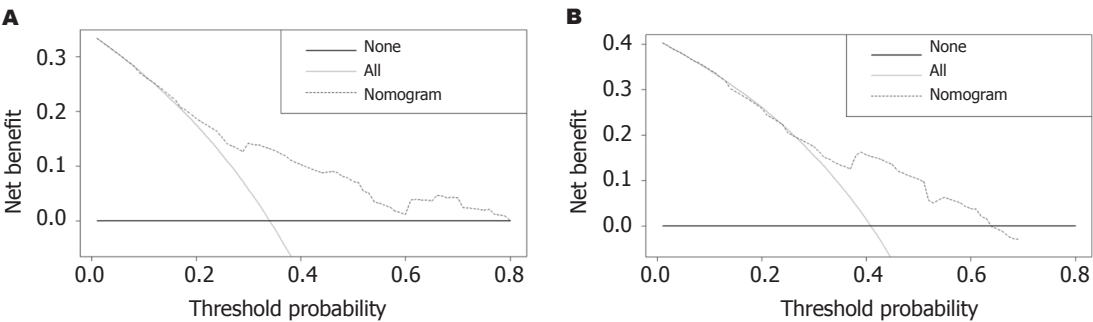


图 5 列线图预测3年和5年无进展生存期的临床决策曲线. A: 3年无进展生存期(progression-free survival, PFS)的临床决策曲线(decision curve analyses, DCA); B: 5年PFS的DCA.

4 结论

综上所述, HOXB8的表达与CRC患者预后密切相关, 对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力. HOXB8可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危

CRC患者, 有希望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标. 同时, 还需要进行更深入的分子基础研究和随机化临床试验, 来揭示HOXB8与CRC患者的预后之间的作用机制及HOXB8在CRC中的临床应用.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤, 目前CRC患者仍有很高比例的复发和远处转移, 严重影响预后。同时, HOXB8与CRC发生发展相关。

实验动机

基于CRC的转移和复发居高不下, 本研究旨在探讨HOXB8基因在CRC患者预后中的判断价值, 为监测高危CRC的疾病进展和复发提供思路。

实验目标

本研究希望了解HOXB8基因的表达与CRC患者相关病理特征及预后的联系, 并利用HOXB8建立一个全新的及有价值的CRC预后模型。

实验方法

通过分析肿瘤基因组图谱数据库中的HOXB8表达数据与CRC临床病理因素及生存预后之间的关系, 然后基于HOXB8建立一个新的CRC预后模型及列线图, 并对其进行全面科学的验证和评价。

实验结果

HOXB8主要在CRC肿瘤组织、右半CRC及较晚的临床分期中呈现高表达。生存分析显示HOXB8的高表达与CRC患者更差的无进展生存期的相关。基于HOXB8建立的CRC预后模型及列线图具有良好的预测价值。

实验结论

HOXB8的表达与CRC患者预后密切相关, 对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力。

展望前景

HOXB8可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危CRC患者, 有望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标。

5 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Chua YJ, Zalberg JR. Progress and challenges in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 595-604 [PMID: 18402526 DOI: 10.1586/14737140.8.4.595]
- 3 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment

- and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271-289 [PMID: 27253694 DOI: 10.3322/caac.21349]
- 4 Zhong W, Yu Z, Zhan J, Yu T, Lin Y, Xia ZS, Yuan YH, Chen QK. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 83-95 [PMID: 24875250 DOI: 10.1007/s12253-014-9791-9]
- 5 Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014; 134: 2513-2522 [PMID: 23852704 DOI: 10.1002/ijc.28384]
- 6 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Sakurai K, Toyokawa T, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Hirakawa K. Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage II colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3753-3758 [PMID: 24982398]
- 7 Yue Y, Farcas R, Thiel G, Bommer C, Grossmann B, Galetzka D, Kelbova C, Küpferling P, Daser A, Zechner U, Haaf T. De novo t(12;17)(p13.3;q21.3) translocation with a breakpoint near the 5' end of the HOXB gene cluster in a patient with developmental delay and skeletal malformations. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 570-577 [PMID: 17327879 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201795]
- 8 Vider BZ, Zimmer A, Hirsch D, Estlein D, Chastre E, Prevot S, Gespach C, Yaniv A, Gazit A. Human colorectal carcinogenesis is associated with deregulation of homeobox gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 742-748 [PMID: 9126347 DOI: 10.1006/bbrc.1997.6364]
- 9 Vider BZ, Zimmer A, Chastre E, Gespach C, Halperin M, Mashiah P, Yaniv A, Gazit A. Deregulated expression of homeobox-containing genes, HOXB6, B8, C8, C9, and Cdx-1, in human colon cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 513-518 [PMID: 10833444 DOI: 10.1006/bbrc.2000.2804]
- 10 Liu J, Lichtenberg T, Hoadley KA, Poisson LM, Lazar AJ, Cherniack AD, Kovatich AJ, Benz CC, Levine DA, Lee AV, Omberg L, Wolf DM, Shriver CD, Thorsson V; Cancer Genome Atlas Research Network, Hu H. An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics. *Cell* 2018; 173: 400-416. e11 [PMID: 29625055 DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.052]
- 11 Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW; Topic Group 'Evaluating diagnostic tests and prediction models' of the STRATOS initiative. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med* 2019; 17: 230 [PMID: 31842878 DOI: 10.1186/s12916-019-1466-7]
- 12 Zhang Z, Rousson V, Lee WC, Ferdynus C, Chen M, Qian X, Guo Y; written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group. Decision curve analysis: a technical note. *Ann Transl Med* 2018; 6: 308 [PMID: 30211196 DOI: 10.21037/atm.2018.07.02]
- 13 Bhattacharjee A, Ghargal R, Garg R, Jain M. Genome-wide analysis of homeobox gene family in legumes: identification, gene duplication and expression profiling. *PLoS One* 2015; 10: e0119198 [PMID: 25745864 DOI: 10.1371/journal.pone.0119198]
- 14 Haria D, Naora H. Homeobox Gene Deregulation: Impact on the Hallmarks of Cancer. *Cancer Hallm* 2013; 1: 67-76 [PMID: 24761365 DOI: 10.1166/ch.2013.1007]
- 15 Stavnes HT, Holth A, Don T, Kaern J, Vaksman O, Reich R, Tropé CG, Davidson B. HOXB8 expression in ovarian serous carcinoma effusions is associated with shorter survival. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 358-363 [PMID: 23438671 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.02.021]

- 16 Ding WJ, Zhou M, Chen MM, Qu CY. HOXB8 promotes tumor metastasis and the epithelial-mesenchymal transition via ZEB2 targets in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 385-397 [PMID: 27761656 DOI: 10.1007/s00432-016-2283-4]
- 17 Wang T, Lin F, Sun X, Jiang L, Mao R, Zhou S, Shang W, Bi R, Lu F, Li S. HOXB8 enhances the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells by promoting EMT via STAT3 activation. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 3 [PMID: 30622439 DOI: 10.1186/s12935-018-0717-6]
- 18 徐宗斌, 张逸群, 卢星榕, 池畔. 人结直肠癌耐药细胞株HCT-8/L-OHP的构建及HOXB8过表达的探讨. *福建医科大学学报* 2018; 52: 1-6
- 19 Shen S, Pan J, Lu X, Chi P. Role of miR-196 and its target gene HoxB8 in the development and proliferation of human colorectal cancer and the impact of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX4 on their expression. *Oncol Lett* 2016; 12: 4041-4047 [PMID: 27895768 DOI: 10.3892/ol.2016.5210]
- 20 Lu X, Pan J, Li S, Shen S, Chi P, Lin H, Huang Y, Xu Z, Huang S. Establishment of a predictive genetic model for estimating chemotherapy sensitivity of colorectal cancer with synchronous liver metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28: 552-558 [PMID: 23721165 DOI: 10.1089/cbr.2012.1431]
- 21 林飞燕, 吴爱华, 张培丽, 蒋磊, 李绍堂. HoxB8对结直肠癌细胞生长迁移的影响. *温州医科大学学报* 2015; 45: 785-790 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.11.002]
- 22 Mukund K, Syulyukina N, Ramamoorthy S, Subramaniam S. Right and left-sided colon cancers - specificity of molecular mechanisms in tumorigenesis and progression. *BMC Cancer* 2020; 20: 317 [PMID: 32293332 DOI: 10.1186/s12885-020-06784-7]
- 23 Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 418-423 [PMID: 17532785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x]
- 24 Gao P, Song YX, Xu YY, Sun Z, Sun JX, Xu HM, Wang ZN. Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. *Histopathology* 2013; 63: 603-615 [PMID: 23991632 DOI: 10.1111/his.12190]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

无创模型在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值

杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 李鲁平, 戴文颖, 卞丽, 尚宁

杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 戴文颖, 卞丽, 尚宁, 沈阳市第六人民医院肝病科 辽宁省沈阳市 110006

李鲁平, 沈阳市第六人民医院检验科 辽宁省沈阳市 110006

杨晴, 研究生, 主任医师, 从事慢性肝病肝纤维化的临床和科研.

基金项目: 辽宁省科技计划项目, No. 2017225083; 沈阳市科技计划项目, No. 18-014-4-13.

作者贡献分布: 本文杨晴为主要设计完成者; 王岩组织参与实施收集数据; 谷野与李鲁平组织参与数据整理; 关欣与戴文颖文献查阅; 卞丽与尚宁参与部分数据收集.

通讯作者: 杨晴, 主任医师, 110006, 辽宁省沈阳市和平区和和平南大街85号, 沈阳市第六人民医院肝病科. qingyang23221854@163.com

收稿日期: 2020-07-29

修回日期: 2020-09-12

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-11-28

Evaluation of liver fibrosis by non-invasive diagnostic indexes in patients with chronic hepatitis B

Qing Yang, Yan Wang, Xin Guan, Ye Gu, Lu-Ping Li, Wen-Ying Dai, Li Bian, Ning Shang

Qing Yang, Yan Wang, Xin Guan, Ye Gu, Wen-Ying Dai, Li Bian, Ning Shang, Department of Liver Diseases, The Sixth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang 110006, Liaoning Province, China

Lu-Ping Li, Department of Clinical Laboratory, The Sixth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang 110006, Liaoning Province, China

Supported by: Liaoning Provincial Science and Technology Program, No. 2017225083; The Shenyang City Science and Technology Program, No. 18-014-413.

Corresponding author: Qing Yang, Chief Physician, Department of Liver Diseases, The Sixth People's Hospital of Shenyang City, No. 85 South Heping Street, Heping District, Shenyang 110006, Liaoning Province, China. qingyang23221854@163.com

Received: 2020-07-29

Revised: 2020-09-12

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-11-28

Abstract BACKGROUND

Liver biopsy is the gold standard for determining the degree of fibrosis in patients with chronic hepatitis B, but it has certain limitations in clinical application because of its invasive nature. Hence, non-invasive assessment is essential.

AIM

To compare the diagnostic value of ten noninvasive models indexes for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

A total of 1030 patients with chronic hepatitis B admitted during June 2003 and August 2019 were enrolled in the study. All the patients received liver biopsy and blood and ultrasound examinations. The AST-to-ALT ratio, AST-to-platelet ratio index, age platelet index, cirrhosis discriminant score, fibrosis index based on four factors, gamma-glutamyltranspeptidase-to-platelet ratio, S-index, spleen-to-platelet ratio index, age-spleen-to-platelet ratio index (ASPRI), and FV (our model) were calculated. Area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was used to assess the clinical value of noninvasive models in diagnosis of liver fibrosis.

RESULTS

All the models were correlated with the stage of liver fibrosis ($r = 0.215, 0.382, 0.629, 0.449, 0.612, 0.618, 0.654, 0.658, 0.707, \text{ and } 0.775$, respectively; $P < 0.05$). The best AUROCs of FV and ASPRI for diagnosis of significant liver fibrosis (F2-3) were 0.834 and 0.796, with

sensitivities of 78.8% and 70.2%, specificities of 74.0% and 76.1%, and accuracies of 76.3% and 73.3%, respectively. The best AUROCs for diagnosis of early liver cirrhosis (F4) were 0.928 and 0.912, with sensitivities of 85.4% and 89.4%, specificities of 85.0% and 77.3%, accuracies of 85.1% and 79.7%, negative predictive values of 96.2% and 96.5%, and negative likelihood ratios of 0.172 and 0.137, respectively.

CONCLUSION

FV and ASPRI have better accuracies than other noninvasive diagnostic indexes in diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, especially in the diagnosis of early liver cirrhosis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Chronic hepatitis B; Noninvasive; Model

Citation: Yang Q, Wang Y, Guan X, Gu Y, Li LP, Dai WY, Bian L, Shang N. Evaluation of liver fibrosis by non-invasive diagnostic indexes in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1137-1144

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1137.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1137>

摘要

背景

肝活检是判断乙型肝炎肝纤维化的金标准, 因其为有创的检查, 临床应用有一定局限性, 因此无创性诊断的评估受到关注。

目的

评价10个无创模型指数对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值。

方法

收集2003-06至2019-08间的慢性乙型肝炎患者1030例, 所有病例均接受了肝活检, 并同时检测了血液、B超等指标。按照公式计算模型的指数分别为天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值(AST-to-ALT ratio, AAR)、AST/血小板计数比值(AST-to platelet ratio index, APRI)、年龄-血小板指数(age platelet index, API)、肝硬化判别式值(cirrhosis discriminant score, CDS)、FIB-4指数(fibrosis index based on the four factors, FIB-4)、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板计数(gamma-glutamyltranspeptidase to platelet ratio, GPR)、S指数(S-index, S)、脾脏/血小板比值指数(spleen to platelet ratio index, SPRI)、年龄-脾脏/血小板比值指数(age-spleen to platelet ratio index, ASPRI), FV (作者的模型), 并利用ROC曲线下面积(area under receiver

operating characteristic curve, AUROC)评价每个模型在肝纤维化诊断中的临床价值。

结果

所有模型指数均与肝纤维化分期相关($r = 0.215$ 、 0.382 、 0.629 、 0.449 、 0.612 、 0.618 、 0.654 、 0.658 、 0.707 、 0.775 , 均 $P < 0.05$)。诊断F2-3的AUROC较好的为: FV (0.834)和ASPRI (0.796), 灵敏度为78.8%和70.2%, 特异度为74.0%和76.1%, 准确率分别为76.3%和73.3%。F4为: FV (0.928)和ASPRI (0.912), 灵敏度为85.4%和89.4%, 特异度为85.0%和77.3%, 阴性预测值为96.2%和96.5%、阴性似然比为0.172和0.137、准确率为85.1%和79.7%。

结论

FV和ASPRI是各项无创模型中诊断价值准确率最好的, 尤其诊断早期肝硬化方面更具优势。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 慢性乙型肝炎; 无创性; 模型

核心提要: 以1030例慢性乙型肝炎患者肝穿病理结果为标准, 评价模型天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值、AST/血小板计数比值、年龄-血小板指数、肝硬化判别式值、FIB-4指数、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板计数、S指数、脾脏/血小板比值指数、年龄-脾脏/血小板比值指数和自建模型FV诊断肝纤维化程度的临床价值。结果显示年龄-脾脏/血小板比值指数和FV诊断价值较高, 尤其诊断肝硬化具有优势。

文献来源: 杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 李鲁平, 戴文颖, 卞丽, 尚宁. 无创模型在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2020; 28(22): 1137-1144

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1137.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1137>

0 引言

乙型肝炎肝纤维化是一种慢性的病理过程, 是逐渐进展为肝硬化终末期失代偿以及肝细胞癌的重要阶段。组织学上肝纤维化甚至早期的肝硬化通过有效的抗病毒治疗能够逆转^[1,2]。因此乙型肝炎肝纤维化的准确评估对改善患者的预后至关重要。由于多种原因金标准肝穿刺病理学检查临床难以广泛应用。因此无创性诊断的研究逐步得到重视。近年一些无创模型已用于评估肝纤维化, 但其临床应用价值如何需进一步验证。本研究以肝穿病理学检查为依据, 评价10个无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2003至2019年符合入选标准的慢性乙型肝炎患者1030例, 所有病例均在沈阳市第六人民医院接受了肝穿活检. 诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年更新版)》的标准^[3]. 排除其他病毒性肝炎、代谢性以及其他种类的肝病、肝硬化失代偿期和肿瘤患者. 并且肝穿活检前未接受过抗病毒治疗, 近期未接受过影响凝血功能的药物等. 患者均签署了知情同意书, 医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 病理学检查: 患者均在肝活检前1 wk内检测血液常规和凝血等指标, 排除禁忌后, 在B超定位下采用16G活检针进行穿刺. 标本以10%甲醛溶液固定, 石蜡切片, 常规HE、Masson三色以及浸银染色. 按照标准^[4], 进行病理诊断. 最后经2名高级病理医师进行诊断复核.

1.2.2 血液检测: 患者于肝穿活检前1 wk内清晨空腹静脉采血, 进行检测. 检测项目包括: 血液常规指标, 生化和病毒指标等. 血液常规指标检测应用雅培公司CELL-DYN1800型全自动血细胞分析仪; 并应用美国Abbott公司的全自动生物化学分析仪对生化指标进行检测分析; PT用日本SysmexCA-550血凝仪检测.

1.2.3 超声检查: 患者于肝活检前1 wk内进行B超检测. 测量应用日本ALOKA4000型彩色多普勒超声仪, 包括脾脏最大长径(GLDS)和厚度、肝表面光滑度等指标.

1.2.4 无创模型的参数: 本研究涉及以下10个肝纤维化的无创诊断模型, 如下: AST/ALT比值(AST-to-ALT ratio, AAR)^[5]、AST与血小板比值(AST-to platelet ratio index, APRI)^[6]、年龄-血小板指数(age platelet index, API)^[7]、肝硬化判别值(cirrhosis discriminant score, CDS)^[8]、4因子肝纤维化指数(fibrosis index based on the four factors, FIB-4)^[9]、 γ -谷氨酰转肽酶与血小板计数比值(gamma-glutamyltranspeptidase to platelet ratio, GPR)^[10]、S指数(S-index, S)^[11]、脾脏/血小板比值(spleen to platelet ratio index, SPRI)^[12]、年龄-脾脏/血小板比值(age-spleen to platelet ratio index, ASPRI)^[12], FV^[13], FV为作者自建的模型. 计算式如下: AAR: AST/ALT^[5]. APRI: $[\text{AST}(\text{U/L})/\text{ULN}/\text{PLT}(10^9/\text{L})] \times 100$ (ULN为AST正常值上限)^[6]. API: 年龄(岁)分值和PLT($10^9/\text{L}$)分值2项的总和, 范围0-10^[7](表1). CDS: AST/ALT分值、PLT ($10^9/\text{L}$)分值、INR分值3项总和, 范围0-11^[8](表1). FIB-4 = $\text{age}(\text{year}) \times \text{AST}(\text{U/L})/[\text{PLT}(10^9/\text{L}) \times [\text{ALT}(\text{U/L})]^{1/2}]$ ^[9]. GPR = $[\gamma\text{-GT}(\text{U/L})/\text{ULN}/\text{PLT}(10^9/\text{L})] \times 100$ (ULN为 γ -GT正常值上限)^[10]. S = $1000 \times \text{GGT}/(\text{PLT} \times \text{Alb}^2)$ ^[11]. SPRI: $[\text{GLDS}(\text{cm})/\text{PLT}(10^9/\text{L})] \times 100$ ^[12]. ASPRI: 年龄(岁)分值(表1)

和SPRI的总和^[12]. $\text{FV} = \text{EXP}(\text{F})/[1+\text{EXP}(\text{F})]$, $\text{F} = 3.958 + 0.210\ln(\text{年龄}) - 1.251\ln(\text{PLT}) + 0.243\ln(\text{GGT}) - 1.133\ln(\text{A/G}) + 0.408\ln(\text{SPS})$ ^[13].

统计学处理 采用SPSS 13.0和MedCal 15.2软件. 计量资料以 M (P25-P75)表示, 计数资料以百分位数表示. 组间比较应用Kruskal-Wallis H 检验; 相关分析应用Spearman分析; 模型价值采用ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)进行评价; AUROC两两比较采用正态性 Z 检验.

2 结果

2.1 一般资料 1030例CHB患者中, 男性689例(67.9%), 女性341例(33.1%); 年龄中位数为34 (26-43)岁, 阳性家族史547例(53.1%), ALT升高787 (76.4%)例. 肝组织镜下汇管区个数平均为 9.69 ± 1.7 个. 肝病理炎症分级: G1为264 (25.6%)例; G2为336 (32.6%)例; G3为347 (33.7%)例; G4为83 (8.1%)例; 肝纤维化病理分期: F0为166 (16.1%)例; F1为269 (26.1%)例; F2为219 (21.3%)例; F3为177 (17.2%)例; F4为199 (19.3%)例. 上述病例中, 有148例同时检测了肝硬度值, 其中, F0为16 (10.8%)例; F1为53 (35.8%)例; F2为28 (18.9%)例; F3为26 (17.6%)例; F4为25 (16.9%)例. 与各模型相关的指标在不同纤维化分期间均存在统计学差异(表2).

2.2 模型指数与肝纤维化分期的相关性 根据各模型的计算公式, 计算不同模型的指数值, 依次考察AAR、APRI、API、CDS、FIB4、GPR、S、SPRI、ASPRI 和FV共10个模型指数与炎症分级(G)肝纤维化分期(F)的相关性, 结果显示均有良好的相关关系(表3).

2.3 诊断肝纤维化的价值 本研究将F2-3定义为明显肝纤维化, F4定义为早期肝硬化. 以肝纤维化病理分期为标准分别绘制各模型的ROC曲线. 不同纤维化程度的ROC曲线见图1.

明显肝纤维化的价值: FV和ASPRI的ROC曲线下面积(AUROC)分别为0.834和0.796, 二者无统计学差异($Z = 1.852, P > 0.05$), 但FV的AUROC高于其他任何模型, ASPRI和其他模型SPRI、S、GPR、API虽均无统计学意义的差别, 但ASPRI诊断准确率更高. AAR、APRI、CDS的AUROC均 < 0.7 , 诊断价值较低. 参见表4、5.

早期肝硬化的价值: FV的AUROC (0.928)与ASPRI (0.912)无统计学意义的差别($Z = 1.249, P > 0.05$), 但高于其他模型. ASPRI与SPRI亦没有统计学差异($Z = 1.344, P > 0.05$), 但高于其他的模型. 并且ASPRI诊断肝硬化的灵敏度和准确率均高于SPRI. 见表4、6.

上述结果提示FV和ASPRI在10个无创诊断模型中价值最大, 具体评价指标参见表5、6. 并且FV和ASPRI的AUROC与肝硬度测量值比较差异没有统计

表 1 年龄-血小板指数和肝硬化判别式值的评分^[7,8]

	API			CDS	
	年龄(岁)	PLT (10 ⁹ /L)	AST/ALT	PLT (10 ⁹ /L)	INR
0	<30	≥225	>1.7	≥340	<1.1
1	30–39	224–200	1.2–1.7	280–339	1.1–1.4
2	40–49	199–175	0.6–1.19	220–279	>1.4
3	50–59	174–150	<0.6	160–219	NA
4	60–69	149–125	NA	100–159	NA
5	≥70	<125	NA	40–99	NA
6	NA	NA	NA	<40	NA

NA: 无数据; API: 年龄-血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值.

表 2 各指标在不同肝纤维化分期的特点 [M (P25–P75)]

模型	F0–1 (435例)	F2 (219例)	F3 (177例)	F4 (199例)	χ^2	P值
年龄(岁)	28.0 (22.0–36.0)	36.0 (27.0–43.0)	36.0 (29.0–45.0)	40.0 (35.0–50.0)	161.1	0.000
血小板($\times 10^9$ /L)	180.0 (153.0–208.0)	149.0 (127.0–175.0)	128.0 (109.0–157.0)	100.0 (91.0–124.0)	416.7	0.000
丙氨酸转氨酶(U/L)	77.0 (41.0–160.0)	90.0 (39.0–192.0)	101.0 (46.0–214.0)	79.0 (44.0–158.0)	13.8	0.000
天冬氨酸转氨酶(U/L)	44.0 (28.0–80.0)	51.0 (30.0–109.0)	66.0 (36.0–124.0)	61.0 (37.0–127.0)	46.6	0.000
γ -谷氨酰转肽酶(U/L)	23.0 (15.0–40.0)	36.0 (23.0–79.0)	61.0 (33.0–111.0)	74.0 (42.0–123.0)	251.9	0.000
白蛋白(g/L)	44.7 (41.7–47.0)	43.0 (40.4–45.8)	41.6 (37.9–44.7)	40.0 (36.6–42.9)	167.8	0.000
白蛋白/球蛋白	1.6 (1.4–1.9)	1.6 (1.4–1.8)	1.4 (1.2–1.6)	1.2 (1.0–1.4)	231.0	0.000
总胆红素(μ mol/L)	13.8 (10.9–18.0)	15.1 (11.5–19.5)	15.7 (11.9–22.9)	19.4 (14.8–27.1)	85.9	0.000
凝血酶原国际标准化比值	1.0 (0.9–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.1)	1.1 (1.0–1.2)	228.5	0.000
脾脏长度(cm)	9.7 (8.9–10.4)	10.1 (9.1–11.0)	10.7 (9.7–11.6)	11.3 (10.2–12.6)	172.3	0.000
脾脏面积(cm ²)	21.3 (18.1–25.0)	23.6 (18.7–28.3)	26.4 (21.3–31.0)	30.3 (24.4–37.3)	201.9	0.000

表 3 各模型指数与炎症分级(G)肝纤维化分期(F)的相关性

无创模型	相关系数(G)	P值	相关系数(F)	P值
AAR	0.139	<0.01	0.215	<0.01
APRI	0.444	<0.01	0.382	<0.01
API	0.511	<0.01	0.629	<0.01
CDS	0.404	<0.01	0.449	<0.01
FIB-4	0.572	<0.01	0.612	<0.01
GPR	0.611	<0.01	0.618	<0.01
S	0.627	<0.01	0.654	<0.01
SPRI	0.557	<0.01	0.658	<0.01
ASPRI	0.590	<0.01	0.707	<0.01
FV	0.699	<0.01	0.775	<0.01

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄-血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB-4: FIB-4指数; GPR: γ -谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄-脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

学意义, 见表7.

3 讨论

无创诊断模型预测肝纤维化的研究已得到越来越多的

关注, 一些无创诊断模型已被写入多国指南, 例如APRI和FIB-4. 但近年的研究报道它们的诊断准确度差强人意, 而临床非常需要计算简单而且诊断效能高的无创诊断手段.

表 4 各模型诊断纤维化和早期肝硬化的AUROC

模型	肝纤维化(F2-3)	95%置信区间	P值	早期肝硬化(F4)	95%置信区间	P值
AAR	0.539	0.501-0.579	0.070	0.668	0.626-0.710	0.000
APRI	0.648	0.611-0.685	0.000	0.694	0.656-0.732	0.000
API	0.765 ^a	0.732-0.796	0.000	0.849 ^{abc}	0.824-0.875	0.000
CDS	0.660	0.623-0.697	0.000	0.740	0.702-0.779	0.000
FIB4	0.747 ^{ab}	0.714-0.780	0.000	0.834 ^{abc}	0.806-0.863	0.000
GPR	0.771 ^a	0.739-0.802	0.000	0.825 ^{abc}	0.796-0.854	0.000
S	0.782 ^a	0.751-0.813	0.000	0.839 ^{abc}	0.811-0.866	0.000
SPRI	0.765 ^a	0.732-0.797	0.000	0.891 ^a	0.866-0.915	0.000
ASPRI	0.796	0.766-0.826	0.000	0.912	0.892-0.933	0.000
FV	0.834	0.806-0.861	0.000	0.928	0.911-0.944	0.000

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄-血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB-4: FIB-4指数; GPR: γ -谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄-脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型. AUROC: ROC曲线下面积; 与FV比较, ^a $P<0.05$; 与ASPRI比较, ^b $P<0.05$; 与SPRI比较, ^c $P<0.05$. 其中AAR、APRI、CDS未纳入比较. F2-3组: FV与ASPRI、SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的Z值分别为1.852、3.133、2.446、2.963、3.950、3.293; ASPRI与SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的Z值分别为1.367、0.638、1.139、2.161、1.459; F4组: FV与ASPRI、SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的Z值分别为1.249、2.565、5.519、6.259、5.529、5.175; ASPRI与SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的Z值分别为1.344、4.243、4.826、4.327、3.841; SPRI与S、GPR、FIB4、API比较的Z值分别为2.820、3.458、2.967、2.373.

表 5 各模型用于评价肝纤维化(F2-3)的指标

模型	界值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确率(%)	阳性似然比	阴性似然比
AAR	0.738	33.6	77.2	51.6	54.1	53.3	1.476	0.859
APRI	0.822	61.1	63.7	60.5	64.3	62.5	1.682	0.611
API	4.5	58.6	80.2	72.9	68.0	69.9	2.963	0.516
CDS	6.50	42.2	82.5	68.7	61.1	63.3	2.414	0.701
FIB4	1.245	65.9	72.6	68.7	70.1	69.4	2.409	0.469
GPR	0.321	74.0	67.1	67.2	71.8	70.5	2.251	0.385
S	0.121	66.9	76.8	72.4	71.8	72.1	2.882	0.431
SPRI	6.015	75.5	67.1	67.6	75.1	71.1	2.297	0.365
ASPRI	7.395	70.2	76.1	72.8	73.7	73.3	2.936	0.392
FV	0.480	78.8	74.0	73.4	79.3	76.3	3.033	0.286

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄-血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB-4: FIB-4指数; GPR: γ -谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄-脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

本研究比较了10个无创诊断模型诊断肝纤维化的价值. 结果显示所有模型指数均与炎症分级(G)和肝纤维化分期(F)相关, 并且与肝纤维化分期的相关关系更为密切(APRI除外)(表3).

AAR、APRI、CDS 诊断明显纤维化F2-3的AUROC为0.539、0.648、0.660, 诊断价值很低, 并且诊断早期肝硬化F4的价值也较低(AUROC为0.668、0.694、0.740), 与有些作者的研究^[5,6,8]有分歧, 但与较大样本的研究^[14-17]结果相近. 本研究中APRI与炎症分级的关系较密切, 其诊断价值可能受炎症程度包括转氨酶水平的影响.

API诊断F2-3的AUROC为0.765, 最优界值4.5, 灵敏度58.6%, 特异度80.2%, 准确69.9%, 与最初Poynard等^[6]的研究比较接近. 诊断F4的AUROC为0.849, 灵敏度为76.9%, 特异度为78.7%, 界值为5.5, 与某些研究结果^[14,15]相近, 总之诊断的灵敏度不够理想.

FIB-4诊断F2-3和F4的AUROC分别为0.747和0.834, 灵敏度65.9%和84.4%, 特异度72.6%和68.1%, 准确率为69.4%和71.3%, 界值是1.25和1.59, 与近年其他的研究相近^[14-16].

GPR诊断F2-3和F4的AUROC分别为0.771和0.825, 最优界值为0.32和0.57, 灵敏度为74.0%和83.4%, 特异

表 6 各模型用于评价早期肝硬化(F4)的指标

模型	界值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确率(%)	阳性似然比	阴性似然比
AAR	0.748	61.3	68.4	31.7	88.1	66.9	1.937	0.566
APRI	0.844	77.4	53.4	28.5	90.8	58.1	1.662	0.423
API	5.50	76.9	78.7	46.4	93.4	78.3	3.609	0.294
CDS	6.50	69.3	70.9	36.3	90.6	70.6	2.381	0.432
FIB4	1.585	84.4	68.1	38.8	94.8	71.3	2.647	0.229
GPR	0.568	83.4	68.9	39.1	94.5	71.7	2.687	0.240
S	0.218	80.4	75.0	43.4	94.1	75.9	3.212	0.261
SPRI	7.695	87.9	76.2	46.9	96.3	78.4	3.691	0.158
ASPRI	9.135	89.4	77.3	48.5	96.5	79.7	3.932	0.137
FV	0.644	85.4	85.0	57.7	96.2	85.1	5.679	0.172

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄-血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB-4: FIB-4指数; GPR: γ -谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄-脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

表 7 模型FV和年龄-脾脏/血小板比值指数与肝硬度值(Kpa)的ROC曲线下面积

模型	肝纤维化(F2-3)	95%置信区间	P值	早期肝硬化(F4)	95%置信区间	P值
FV	0.810(0.039)	0.733-0.886	0.000	0.885(0.036)	0.815-0.955	0.000
ASPRI	0.780(0.041)	0.699-0.860	0.000	0.889(0.036)	0.818-0.959	0.000
肝硬度值	0.749(0.043)	0.664-0.834	0.000	0.895(0.027)	0.842-0.949	0.000

ASPRI: 年龄-脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

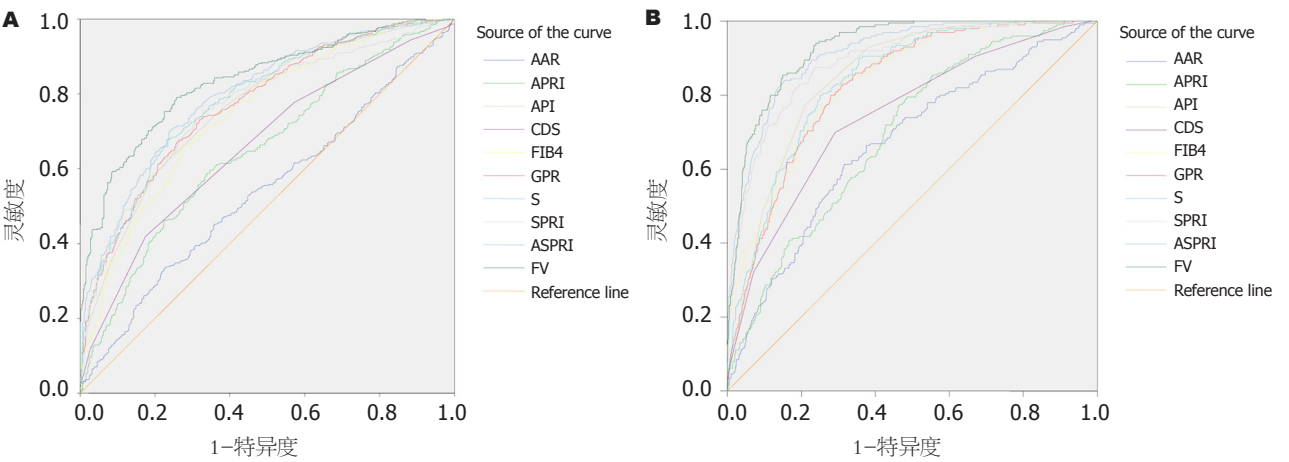


图 1 ROC曲线. A: 各模型诊断肝纤维化(F2-3)的; B: 各模型诊断早期肝硬化(F4)的.

度为67.1%和68.9%, 准确率为70.5%和71.7%, 与最初Lemoine等^[9]的研究以及新近的研究^[18,19]基本相似.

S指数诊断F2-3和F4的AUROC为0.782和0.839, 诊断的最佳界值是0.12和0.22, 界值较最初Zhou等^[10]的研究低, 但与有些大样本的研究^[14,20,21]的研究相同, 但也有界值更低的^[22]报道.

SPRI和ASPRI诊断F2-3的AUROC分别为0.765和0.796. 最优界值是6.02和7.40, 灵敏度和特异度分别

为75.5%和67.1%、70.2%和76.1%, 准确率为71.1%和73.3%; 诊断F4的AUROC分别为0.891和0.912. 最优界值是7.70和9.14, 灵敏度和特异度分别为87.9%和76.2%、89.4%和77.3%, 准确率为78.4%和79.7%; 二者是比较相似的模型, ASPRI是在SPRI基础上增加了一个反映肝纤维化比较重要的因素患者年龄, 因此ASPRI诊断的准确率更高. ASPRI诊断肝硬化的最优界值(9.14)与最初Kim等^[11]的研究界值(9.0)接近, 但阴性预测值(96.8%)略高于

Kim等^[12]的研究(92%). ASPRI诊断肝硬化的阴性似然比为0.137, 具有较好的排除诊断价值。

FV^[13]是作者以往建立的模型。由患者年龄、血小板、GGT、A/G、脾脏面积五项指标组成, 基本反映了影响肝纤维化的重要因素。本研究中, FV诊断明显纤维化F2-3和肝硬化F4的AUROC为0.834和0.928, 最优界值为0.48和0.64, 与既往的研究基本相似。其诊断肝纤维化的AUROC虽与ASPRI无统计学意义的区别, 但高于其他所有模型, 也是所有模型中诊断准确率最高的。FV诊断F4的灵敏度为85.4%, 其阴性预测值为96.2%, 并且阳性似然比和阴性似然比为5.679和0.172, 诊断的准确率为85.1%, 具有较好的诊断排除能力, 但仍需要进一步的研究验证。

肝硬度因其简单易行, 是临床受欢迎的指标, 已被多国指南推荐为评价肝纤维化的指标, 但受肝脏炎症、腹水、肥胖等因素影响较大^[23,24]。本研究1030例中有148例做了肝硬度检测, 结果显示, 肝硬度在F0-1、F2、F3、F4的中位数分别为6.5 (4.8-7.8)、7.5 (6.3-9.4)、10.9 (7.9-15.7)、15.4 (11.0-21.9), 其诊断F2-3和F4的价值与FV和ASPRI没有统计学意义的差异。

4 结论

本文对10个计算简单方便应用的无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化不同程度的价值进行了验证和比较, 临床意义较大的有既往作者自建的模型FV和ASPRI, 它们对明显显纤维化和早期肝硬化具有较好的临床价值, 尤其对肝硬化具有较好的诊断或排除诊断的价值。然而本研究主要是单中心的数据, 虽然样本量较大, 是可信的, 但不同医院之间临床数据的获得可能存在有差异, 因此尚需进一步的临床验证。

文章亮点

实验背景

乙型肝炎肝纤维化是逐渐进展为肝硬化失代偿以及肝细胞癌的重要阶段, 组织学上肝纤维化甚至早期的肝硬化通过有效的抗病毒治疗能够逆转, 因此肝纤维化的准确评估对改善患者的预后至关重要。目前肝活检是判断乙型肝炎肝纤维化的金标准, 因其为有创的检查, 临床应用有一定局限性, 因此无创性诊断的评估受到关注。

实验动机

目前无创性评估肝纤维化已被多国诊疗指南采用, 其中利用各种无创模型评估肝纤维化是临床简单易行的方法之一。多数指南推荐将血小板比值(AST-to platelet ratio index, APRI)和FIB-4用于肝纤维化程度的评估, 但

临床中发现它们诊断乙型肝炎肝纤维化的价值是有限的, 尤其APRI的诊断价值较低。因此有必要对这些无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化的价值做进一步的评估, 为临床抗病毒抗纤维化治疗提供参考。

实验目标

主要是通过较大样本的研究评价10个无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化的价值, 寻找其中诊断准确率较高的模型, 为临床肝纤维化的评估提供依据, 并减少肝活检的必要。

实验方法

本研究纳入的1030例慢性乙型肝炎患者均接受了肝活检, 并同时检测了血液、B超肝硬度值等指标。按照公式分别计算10个无创模型的指数。以肝穿病理学检查为金标准, 利用相关分析和ROC曲线分析等方法对10个无创模型诊断肝纤维化和早期肝硬化的价值进行验证和比较。

实验结果

研究显示10个模型指数均与肝纤维化分期相关。但诊断肝纤维化(F2-3)的ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)较好的为: FV (0.834)和年龄-脾脏/血小板比值(age-spleen to platelet ratio index, ASPRI) (0.796), 灵敏度为78.8%和70.2%, 特异度为74.0%和76.1%, 准确率分别为76.3%和73.3%。早期肝硬化(F4)为: FV (0.928)和ASPRI (0.912), 灵敏度为85.4%和89.4%, 特异度为85.0%和77.3%, 阴性预测值为96.2%和96.5%、阴性似然比为0.172和0.137、准确率为85.1%和79.7%。148例的研究显示FV和ASPRI的诊断价值相当并与肝硬度值没有统计学意义的差异。

实验结论

10个无创模型包括: AST/ALT比值(AAR)、AST与血小板比值(APRI)、年龄-血小板指数(API)、肝硬化判别值(CDS)、4因子肝纤维化指数(FIB-4)、 γ -谷氨酰转肽酶与血小板计数比值(GPR)、S指数(S)、脾脏/血小板比值(SPRI)、年龄-脾脏/血小板比值(ASPRI)和自建的模型FV。研究发现其中只有FV和ASPRI是诊断准确率最好的, 它们对明显显纤维化和早期肝硬化具有较高的诊断价值, 尤其诊断早期肝硬化更具优势。

展望前景

本研究主要是单中心的数据, 虽然样本量较大, 可信度较高, 但不同医院之间临床数据的获得可能存在有差异, 因此尚需进一步的多中心临床研究以便更加全面地

评估这些无创模型诊断肝纤维化的价值.

5 参考文献

- Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? *Liver Int* 2015; 35 Suppl 1: 78-81 [PMID: 25529091 DOI: 10.1111/liv.12710]
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 892-893
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 44-48 [PMID: 9448172 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.044.c.x]
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
- Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat* 1997; 4: 199-208 [PMID: 9181529 DOI: 10.1046/j.1365-2893.1997.00141.x]
- Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1302-1304 [PMID: 9260794]
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
- Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, Goldin R, Njai HF, Ndow G, Taal M, Cooke G, D'Alessandro U, Vray M, Mbaye PS, Njie R, Mallet V, Thursz M. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* 2016; 65: 1369-1376 [PMID: 26109530 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309260]
- Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Mao YM, Zeng MD, Lu LG. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1569-1577 [PMID: 20796157 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x]
- Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, Cho SW, Han KH, Chon CY, Moon YM, Ahn SH. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007; 27: 969-976 [PMID: 17696936 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01519.x]
- 杨晴, 刘东屏, 李鲁平, 谷野, 张明香, 刘悦, 杨凯. 慢性乙型肝炎肝纤维化非创诊断模型的建立与评价. *中华肝脏病杂志* 2017; 25: 15-20
- Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2019; 26: 297-307 [PMID: 30380170 DOI: 10.1111/jvh.13031]
- Dong M, Wu J, Yu X, Li J, Yang S, Qi X, Mao R, Zhang Y, Yu J, Zhu H, Yang F, Qin Y, Zhang J. Validation and comparison of seventeen noninvasive models for evaluating liver fibrosis in Chinese hepatitis B patients. *Liver Int* 2018; 38: 1562-1570 [PMID: 29314613 DOI: 10.1111/liv.13688]
- Liu DP, Lu W, Zhang ZQ, Wang YB, Ding RR, Zhou XL, Huang D, Li XF. Comparative evaluation of GPR versus APRI and FIB-4 in predicting different levels of liver fibrosis of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 581-589 [PMID: 29230907 DOI: 10.1111/jvh.12842]
- Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 428-434 [PMID: 23358121 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835cb5dd]
- Hu YC, Liu H, Liu XY, Ma LN, Guan YH, Luo X, Ding XC. Value of gamma-glutamyltranspeptidase-to-platelet ratio in diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7425-7432 [PMID: 29151696 DOI: 10.3748/wjg.v23.i41.7425]
- Hamidi AA, Oncul A, Ozguven BY, Sevgi DY, Gunduz A, Uzun N, Dokmetas I. Diagnostic accuracy of different noninvasive scores for detecting advanced fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 1439-1443 [PMID: 31033847 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001428]
- 左中宝, 崔怀中, 黄从想, 郭毅, 潘克女, 王妙婵, 杜炜, 黄斌, 徐爱芳. FibroTOum与6种肝纤维化血清学模型评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的临床研究. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 430-435 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.06.008]
- 张志侨, 黄丽雯, 陈永鹏. 多项无创诊断指数评估慢性乙型肝炎肝纤维化的准确性比较. *实用肝脏病杂志* 2017; 20: 692-696 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.06.014]
- 黄春明, 胡中伟, 詹远京, 郭家伟, 余卫华. 慢性乙型肝炎肝纤维化不同年龄段4个无创诊断模式的预测价值. *现代医院* 2018; 18: 924-927 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2018.06.043]
- 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015年). *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 12-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.02.002]
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张术对胆总管大结石患者远期结石复发的影响

周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 陈炜炜, 陈超伍, 刘军

周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116000

陈炜炜, 陈超伍, 刘军, 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

周盟, 研究方向为胆胰疾病的内镜下治疗.

作者贡献分布: 此课题由周盟与刘军设计; 何家俊、费诗茵及王婷婷收集病例; 数据分析由周盟、陈炜炜及陈超伍完成; 本论文写作由周盟与刘军完成.

通讯作者: 刘军, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院消化内科. sbby_liujun@163.com

收稿日期: 2020-06-28

修回日期: 2020-08-16

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-28

Effect of different size sphincterotomy combined with large balloon dilatation on long-term recurrence of choledocholithiasis in patients with large common duct stones

Meng Zhou, Jia-Jun He, Shi-Yin Fei, Ting-Ting Wang, Wei-Wei Chen, Chao-Wu Chen, Jun Liu

Meng Zhou, Jia-Jun He, Shi-Yin Fei, Ting-Ting Wang, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Wei-Wei Chen, Chao-Wu Chen, Jun Liu, Department of gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Jun Liu, Chief Physician, Department of gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbby_liujun@163.com.

Received: 2020-06-28

Revised: 2020-08-16

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic sphincterotomy (EST) combined with endoscopic papillary large balloon dilatation (EPLBD) is commonly used in the treatment of large common bile duct stones, but the effect of the size of sphincterotomy on long-term bile duct stone recurrence has not been evaluated. This study analyzed the difference in curative effects of different size EST combined with EPLBD and its influence on the long-term recurrence of bile duct stones.

AIM

To observe the curative effect of different size EST combined with EPLBD in the treatment of large common bile duct stones, and analyze its influence on the long-term recurrence of bile duct stones.

METHODS

A total of 168 patients with large common bile duct stones were included in this study and divided into three groups according to the size of sphincterotomy: Small incision group (≤ 5 mm), middle incision group (6-9 mm), and large incision group (≥ 10 mm). All the three groups also underwent EPLBD. The main indexes observed and compared in each group were postoperative pancreatitis, bleeding, perforation, cholangitis, and other complications, as well as success rate of stone removal, stone residual rate, and long-term stone recurrence rate.

RESULTS

There was no significant difference in the success rate of stone removal among the three groups ($P > 0.05$). Postoperative complications such as pancreatitis, bleeding, perforation, and cholangitis were not significantly different among the three groups ($P > 0.05$). The stone residual rate in the large incision group was lower than those of the other two groups ($P > 0.05$). The long-term stone recurrence rate in the small incision group was significantly lower than those of the other two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

During the endoscopic treatment of large common bile duct stones, smaller papillary sphincter incision combined with EPLBD is helpful to protect the function of the papilla and reduce long-term stone recurrence while achieving the same stone removal effect.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Different size sphincterotomy; Large balloon dilatation; Sphincterotomy; Postoperative complications; Long-term recurrence of choledocholithiasis

Citation: Zhou M, He JJ, Fei SY, Wang TT, Chen WW, Chen CW, Liu J. Effect of different size sphincterotomy combined with large balloon dilatation on long-term recurrence of choledocholithiasis in patients with large common duct stones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1145-1149

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1145.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1145>

摘要

背景

内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)联合内镜下乳头大气囊扩张术(endoscopic papilla large balloon dilatation, EPLBD)常用于治疗胆总管大结石,但括约肌切开大小对远期胆管结石复发的影响缺乏评价。本研究分析不同大小EST联合EPLBD的疗效差异及对远期胆管结石复发的影响。

目的

通过观察不同切开大小的内镜下乳头括约肌切开取石术联合EPLBD治疗胆总管大结石的疗效,比较分析该术式的疗效差异及对患者远期胆管结石复发的影响。

方法

本研究共纳入168例胆总管大结石患者,根据不同大小的乳头括约肌切开程度分为三组,即:小切开组(≤ 5 mm),中切开组(6-9 mm)及大切开组(≥ 10 mm),三组均联合EPLBD,各组主要观察比较的指标为:术后胰腺炎、出血、穿孔、胆管炎等并发症,以及取

石成功率、结石残留率、远期结石复发率等。

结果

三组患者取石成功率差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后并发症胰腺炎、穿孔、出血、胆管炎,三组差异无统计学意义($P > 0.05$)。大切开组结石残留率较其余两组低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。小切开组远期结石复发率显著低于其余两组,差异有统计学意义($P > 0.05$)。

结论

在应用内镜治疗胆总管大结石患者时,在达到相同取石效果的情况下,较小的乳头括约肌切开联合EPLBD,有助于保护乳头功能,减少远期结石复发。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 不同大小括约肌切开; 大气囊扩张; 括约肌切开术; 术后并发症; 胆管结石复发

核心提要: 对于胆总管大结石患者行内镜下逆行胰胆管造影术取石时如何保护患者十二指肠乳头括约肌功能是近年来消化内镜手术医生最为关注的地方,本文观察不同大小括约肌切开联合大气囊扩张取胆总管大结石患者术后结石复发率,以求找到保护患者十二指肠乳头括约肌功能的最佳手术方式。

文献来源: 周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 陈炜炜, 陈超伍, 刘军. 乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张术对胆总管大结石患者远期结石复发的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(22): 1145-1149

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1145.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1145>

0 引言

随着内镜技术的发展,内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为合并胆总管结石患者首选的治疗手段^[1]。内镜下乳头括约肌切开取石术(endoscopic sphincterotomy, EST)及内镜下乳头大气囊扩张术(endoscopic papilla large balloon dilatation, EPLBD)作为ERCP的经典手段,单独应用并不能满足合并胆总管大结石患者的取石需要。近年来有学者提出EST+EPLBD的手术方式治疗胆总管大结石,显著提升了行ERCP的取石成功率,在临床上也得到了广泛的应用^[2]。但是不管EST还是EPLBD都可能对乳头括约肌功能和结构完整性造成破坏^[3,4],尤其对于胆总管大结石,ERCP带来的乳头功能破坏可能更为明显,造成反复胆管炎发生以及远期胆管结石复发增加。如何保护ERCP术后乳头功能一直是困扰临床医生的难题,

目前对于合并胆总管大结石的患者, 在需要联合大气囊扩张时如何选择合适的乳头括约肌切开大小未见报道。因此, 本研究通过分析胆总管大结石患者经乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张治疗效果, 比较该术式对患者术后近期疗效差异及远期并发症的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-01/2019-09在江苏省苏北人民医院行ERCP治疗的2944例胆总管结石患者的临床资料, 进行筛选入组。纳入标准: 行ERCP造影显示存在胆总管结石, 且术前影像学证实结石直径 ≥ 1.2 cm; 无严重心、肺功能疾病。排除标准: (1)合并肝内胆管结石; (2)患有胆胰恶性肿瘤; (3)既往有胃十二指肠手术史, 内镜下取石史。符合标准, 共168例, 其中男性85例, 女性83例。根据手术方式分为小切开组(EST ≤ 5 mm联合EPLBD)、中切开组(EST6-9 mm联合EPLBD)、大切开组(EST ≥ 10 mm联合EPLBD)。其中, 小切开组33例, 中切开组80例, 大切开组55例。各组患者性别, 年龄, 各组结石直径大小差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 术前禁食6 h, 给予丙泊酚镇静麻醉。常规内镜下逆行胰胆管造影术流程, 内镜插入至十二指肠降部找到乳头, 并成功插管进入胆管后, 造影管注入造影剂, X线下充分显影肝内外胆管, 根据结石大小、胆总管扩张程度及十二指肠乳头可扩张程度选择不同大小乳头括约肌切开, 然后选用柱状气囊(12-15 mm)沿导丝插入, 将气囊一端保持在胆管外1.0-1.5 cm, 连接压力泵, 充入造影剂, X线透视下使气囊逐步膨胀直至其腰部消失且达到对应气囊压力后维持60 s^[5]。随后先将造影剂排尽并退出气囊, 然后使用取石网篮或球囊取出结石, 操作过程中注意避免伤及其他脏器、组织; 若结石直径过大无法应用取石网篮及球囊取出, 则先行机械碎石术, 将结石直径缩小到合适范围后, 使用取石网篮或球囊取出。

1.2.2 观察指标及各自评价标准: 比较三组间住院天数、住院费用、取石总体成功率、一次取石成功率和机械碎石使用率; 术后高淀粉酶血症为血淀粉酶升高但小于正常上限3倍; 胰腺炎为术后出现持续性腹痛伴有血淀粉酶升高超过正常上限三倍; 术后出血为出现呕血、便血等消化道症状, 血红蛋白较术前下降 >20 g/L; 结石残留率为手术三个月以内影像学或再次手术证实胆管结石; 远期结石复发为ERCP手术三个月之后影像学或再次手术证实远期胆管结石; 有发热、腹痛以及黄疸视为胆管炎。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计分析, 计

量资料采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

三组患者住院天数、住院费用、取石总体成功率、一次取石成功率和机械碎石使用率, 差异无统计学意义, 详见表1。近期并发症如高淀粉酶血症、胰腺炎、穿孔、出血、胆管炎以及结石残留率, 三组差异无统计学意义。小切开组远期结石复发率较其余两组低(小切开组: 3%; 中切开组: 21.3%; 大切开组: 21.8%), 差异具有统计学意义($P<0.05$), 详见表2。

3 讨论

EST作为ERCP治疗胆总管结石的经典术式被广泛应用于临床, 但对较大胆总管结石的取石成功率往往偏低, 需要借助机械碎石等方法取石。EPBD治疗胆总管结石在1983年提出, 其增加了行ERCP的取石成功率, 同时能减少术后近期并发症如穿孔、出血、胆管炎的发生, 但也有研究证实其会增加术后胰腺炎发生率^[6]。针对合并胆总管大结石患者, 单纯的EST或EPBD取石成功率较低, 虽然可联合应用激光、机械碎石术、液电碎石及体外冲击波碎石术等方法取石, 但操作繁琐会增加出血、穿孔、胆道损伤等并发症的发生率。近年来, 治疗胆总管大结石临床多采取EST+EPLBD的手术方式, 报道显示其临床疗效较为满意^[7]。但乳头括约肌切开或者气囊扩张都可能对括约肌结构和功能的完整性造成破坏, 远期可能导致肠内容物、十二指肠液反流至胆管内, 也容易引起细菌逆行定植在胆管导致胆管炎发生以及胆管结石高复发, 临床医生越来越关注对十二指肠乳头括约肌功能的保护, 如何保护十二指肠乳头括约肌功能、减少ERCP近期并发症以及远期胆管结石的复发一直是临床医生探讨的话题。

EST直接破坏十二指肠乳头完整性, EPBD通过扩张作用对括约肌扩张可起到暂时性拉伸作用, 有助于保护乳头功能, 治疗胆总管大结石若直接应用大气囊扩张, 可能扩张效果不佳, 也会引起胰腺炎发生率增加。临床多先行EST然后行EPLBD, 有助于引导乳头扩张方向, 增加了乳头扩张效果也减少并发症的发生。乳头括约肌切开联合大气囊扩张对乳头功能可能起一定的保护作用, 但目前没有关于不同乳头括约肌切开大小联合大气囊扩张取石的报道。本文探讨不同大小EST联合大气囊扩张手术对患者远期结石复发的影响, 以期找到一个联合手术时最佳切开大小, 既能保护乳头括约肌功能, 又能取得良好的治疗效果。考虑到胆总管大结石患者ERCP术后胆总管再次发现胆总管内结石, 可能与残

表 1 三组患者住院天数、住院费用、取石总体成功率、一次取石成功率和机械碎石使用率

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	住院天数/d	住院费用/万元	最大结石直径/ mm	取石总体 成功率/%	一次取石 成功率/%	机械碎石 率/%
小切开组($n=33$)	12/21	72.67 ± 14.25	9.33 ± 2.48	2.56 ± 0.56	15.15 ± 3.39	90.90	87.90	18.20
中切开组($n=80$)	43/37	68.54 ± 9.96	9.85 ± 3.26	2.56 ± 0.52	15.46 ± 4.25	96.30	95.00	12.50
大切开组($n=55$)	31/24	67.51 ± 14.52	9.27 ± 3.29	2.65 ± 0.67	16.42 ± 4.41	100	96.40	9.10
F/χ^2 值	3.70	1.45 ¹	0.66 ¹	0.42 ¹	1.24 ¹	4.61	2.66	1.61
P 值	0.157	0.243	0.519	0.660	0.292	0.067	0.321	0.439

¹为 F 值

表 2 近期并发症如高淀粉酶血症、胰腺炎、穿孔、出血、胆管炎以及结石残留率

组别	胰腺炎	出血	穿孔	胆管炎	高淀粉酶血症	结石残留	远期结石复发
小切开组($n=33$)	1	1	0	3	5	2	1
中切开组($n=80$)	4	1	0	13	11	3	17
大切开组($n=55$)	1	2	0	8	3	1	12
χ^2 值	0.89	1.29	1.00	0.88	3.01	1.26	6.16
P 值	0.859	0.553	1.000	0.680	0.225	0.576	0.046

余泥沙结石未完全取出,也有部分患者对有结石的胆囊未及时行手术治疗造成结石移行可能,我们将术后三个月作为近期结石残留与远期胆总管结石复发的节点。本研究结果显示小切开组远期结石复发率较其余两组低,与其余两组比较具有统计学意义,表明在行EST联合EPLBD治疗胆总管大结石患者时,较小的乳头括约肌切开显著可减少远期患者结石的复发,提示EST联合EPLBD治疗胆总管大结石患者时不同切开大小是影响患者其远期结石复发的一个重要因素。有随访36 mo的研究显示,括约肌切开联合大气囊扩张较单独行括约肌切开后胆总管结石复发率低^[8]。预先行小括约肌切开,起到引导作用,而后行大气囊扩张对括约肌进行拉伸扩张,并未完全破坏其结构,能最大限度保护括约肌功能,可减少长期胆管反流引起胆管系统感染继而造成的胆管结石的复发。另外,小切开组胆管炎复发率较其余两组低,但三组相比无统计学差异。

有研究报道^[4], EST+EPLBD在治疗胆总管结石时是安全的,术后急性胰腺炎的发生率并不高。我们分析联合手术降低胰腺炎发生率的机制可能是气囊扩张所施加的径向力远离胰管口而沿EST切割方向向胆管移动,从而减少了胰管壶腹周围损伤。有研究显示^[9],行完全内镜下括约肌切开联合大气囊扩张的患者其术后出血风险增加。在本研究中,各组间术后出血率没有统计学意义。我们分析行可能的原因是先行切开,能引导大气囊扩张的方向,使其在安全的方向拉伸括约肌而减少

出血、穿孔的发生。大切开组其结石残留率较其余两组低,三组间差异无统计学意义。各组住院时间、住院费用未见差异。但本研究是单中心回顾性分析,研究结果需要更大样本数量的随机对照研究来验证。

4 结论

综上所述,小切开联合大气囊扩张可能有助于保护患者括约肌功能,且能达到与较大括约肌切开相同的取石效果,推荐合并胆总管大结石患者在行切开联合大气囊时,尽可能采取较小的括约肌切开。

文章亮点

实验背景

胆总管结石是临床常见的消化道疾病,临床上首选内镜下治疗,对于较大的结石多采用内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)联合内镜下乳头大气囊扩张术(endoscopic papilla large balloon dilatation, EPLBD),但手术时如何选择合适的括约肌切开大小却鲜有报道。通过分析不同大小EST联合EPLBD对患者远期胆管结石复发的影响为临床诊疗提供一定的参考。

实验动机

通过分析不同大小EST联合EPLBD治疗胆总管大结石的疗效差异及对远期胆管结石复发的影响,找到行该术式时合适的括约肌切开大小,为临床决策提供参考。

实验目标

分析合并胆总管大结石的患者行不同大小EST联合EPLBD的疗效差异及对远期胆管结石复发的影响, 发现小切开联合大气囊扩张能达到与较大括约肌切开相同的取石效果的同时能减少患者远期胆管结石的复发, 这为内镜医师对合并胆总管大结石的患者行EST联合EPLBD时选择较小括约肌切开提供了依据。

实验方法

分析不同大小EST联合EPLBD治疗合并胆总管大结石的患者的临床资料, 并随访患者胆管结石复发情况, 鲜有类似研究报道, 具有创新性。

实验结果

小切开联合大气囊扩张组的取石成功率及手术近期并发症与较大括约肌切开相当。随访发现行小切开联合大气囊扩张术患者的远期胆管结石复发率明显低于行较大括约肌切开者。

实验结论

合并胆总管大结石患者行EST联合EPLBD时, 在保证结石取尽的情况下尽可能选择较小的括约肌切开。

展望前景

本研究是回顾性研究, 将来可进行前瞻性多中心的随机对照研究进一步验证。

5 参考文献

- Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturgess R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDs). *Gut* 2017; 66: 765-782 [PMID: 28122906 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317]
- Karsenti D, Coron E, Vanbiervliet G, Privat J, Kull E, Bichard P, Perrot B, Quentin V, Duriez A, Cholet F, Subtil C, Duchmann

- JC, Lefort C, Hudziak H, Koch S, Granval P, Lecleire S, Charachon A, Barange K, Cesbron EM, De Widderspach A, Le Baleur Y, Barthet M, Poincloux L. Complete endoscopic sphincterotomy with vs. without large-balloon dilation for the removal of large bile duct stones: randomized multicenter study. *Endoscopy* 2017; 49: 968-976 [PMID: 28753698 DOI: 10.1055/s-0043-114411]
- 陆新良, 梁廷波. EST治疗中Oddi括约肌功能的保护及其意义. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 871-873 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.08.10]
- Park JS, Jeong S, Lee DK, Jang SI, Lee TH, Park SH, Hwang JC, Kim JH, Yoo BM, Park SG, Lee DH. Comparison of endoscopic papillary large balloon dilation with or without endoscopic sphincterotomy for the treatment of large bile duct stones. *Endoscopy* 2019; 51: 125-132 [PMID: 29969808 DOI: 10.1055/a-0639-5147]
- Sun JJ, Ju H, Mao T, Sun XG, Kong XJ, Zhao QX, Tian ZB. Endoscopic papillary large balloon dilation after endoscopic sphincterotomy for treatment of common bile duct stones: Effects of different dilation durations. *World Chinese Journal of Digestology* 2014; 22: 1597-1601 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i11.1597]
- Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, Macmathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, Morales TG, Hixson LJ, Sherman S, Lehman GA, Jamal MM, Al-Kawas FH, Khandelwal M, Moore JP, Derfus GA, Jamidar PA, Ramirez FC, Ryan ME, Woods KL, Carr-Locke DL, Alder SC. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004; 127: 1291-1299 [PMID: 15520997 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.017]
- Kuo CM, Chiu YC, Liang CM, Wu CK, Lu LS, Tai WC, Kuo YH, Wu KL, Chuah SK, Kuo CH. The efficacy of limited endoscopic sphincterotomy plus endoscopic papillary large balloon dilation for removal of large bile duct stones. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 93 [PMID: 31215401 DOI: 10.1186/s12876-019-1017-x]
- 鲁力锋, 王拥军, 张澍田. 十二指肠乳头括约肌小切开联合大球囊扩张治疗胆总管结石术后远期复发情况的研究. *中华消化内镜杂志* 2016; 33: 756-758 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.007]
- Park SJ, Kim JH, Hwang JC, Kim HG, Lee DH, Jeong S, Cha SW, Cho YD, Kim HJ, Kim JH, Moon JH, Park SH, Itoi T, Isayama H, Kogure H, Lee SJ, Jung KT, Lee HS, Baron TH, Lee DK. Factors predictive of adverse events following endoscopic papillary large balloon dilation: results from a multicenter series. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1100-1109 [PMID: 23225136 DOI: 10.1007/s10620-012-2494-8]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁



胰腺癌细胞内吉西他滨耐药机制的研究进展

顾宗廷, 李宗泽, 王成锋

顾宗廷, 李宗泽, 王成锋, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室/胰胃外科 北京市 100021

顾宗廷, 主治医师, 在读博士, 主要从事胰腺癌的基础及临床研究.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程, No. 2016-I2M-1-001.

作者贡献分布: 本文综述由顾宗廷构思及撰写; 李宗泽协助收集和查阅文献; 王成锋修改及审核.

通讯作者: 王成锋, 主任医师, 教授, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室/胰胃外科. wangchengfeng62@163.com

收稿日期: 2020-08-03

修回日期: 2020-09-24

接受日期: 2020-10-26

在线出版日期: 2020-11-28

Research advances of intracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer

Zong-Ting Gu, Zong-Ze Li, Cheng-feng Wang

Zong-Ting Gu, Zong-Ze Li, Cheng-Feng Wang, State Key Lab of Molecular Oncology & Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Supported by: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences, No. 2016-I2M-1-001.

Corresponding author: Cheng-Feng Wang, Chief physician, Professor, State Key Lab of Molecular Oncology & Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. wangchengfeng62@163.com

Received: 2020-08-03

Revised: 2020-09-24

Accepted: 2020-10-26

Published online: 2020-11-28

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most deadly malignant tumors that endanger human health, and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common histological type. Due to the lack of specific clinical symptoms, physical signs, and effective screening biomarkers for early stage PDAC, only 15%-20% of patients are qualified for surgical resection. Consequently, gemcitabine (GEM)-based monotherapy or combination therapy is still the most important or even the only treatment option. However, the overall response rate of PDAC to GEM is less than 20%, and GEM resistance is one of the most important factors affecting the efficacy of chemotherapy. At present, the mechanism of GEM resistance has not been clarified, which may involve congenital and acquired regulation. The heterogeneity of PDAC further increases its complexity. However, regulation of intracellular signaling pathways is the ultimate event to induce GEM resistance. This article will review the recent advances in research of GEM metabolism and regulation of signaling pathways in PDAC cells, and discuss potential GEM chemosensitization strategies, in order to improve the effective rate of chemotherapy and the outcome.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Pancreatic ductal adenocarcinoma; Gemcitabine; Metabolism; Chemoresistance

Citation: Gu ZT, Li ZZ, Wang CF. Research advances of intracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1150-1161

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1150.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1150>

摘要

胰腺癌是人类最具致命的恶性肿瘤之一, 其中胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是最常见的组织学类型。由于PDAC早期缺乏特异的临床症状、体征及有效的筛查标志物, 仅15%-20%的患者具备手术切除条件。因此, 以吉西他滨(gemcitabine, GEM)为基础的单药或联合化疗仍是目前最主要甚至唯一的治疗方案。然而, PDAC对GEM的总反应率不足20%, 对GEM耐药是影响化疗疗效的最重要原因之一。目前GEM耐药的机制并不明确, 可能涉及先天性和获得性两个方面, PDAC的异质性则进一步增加了其复杂性。然而, 细胞内信号通路调控是实现GEM抵抗的最终途径。本文将重点对GEM在PDAC细胞内的代谢和信号通路调控的研究进展进行综述, 讨论潜在的GEM化疗增敏策略, 以期提高化疗有效率, 改善PDAC的总体预后。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 胰腺导管腺癌; 吉西他滨; 代谢; 化疗耐药

核心提要: 吉西他滨(gemcitabine, GEM)耐药是影响胰腺癌化疗疗效的重要原因。GEM耐药的机制复杂且不明确, 近年来细胞内调控机制研究取得众多新进展, 这将为潜在的GEM化疗增敏策略提供了新的靶点, 对进一步提高化疗有效率, 改善胰腺导管腺癌的总体预后具有重要意义。

文献来源: 顾宗廷, 李宗泽, 王成峰. 胰腺癌细胞内吉西他滨耐药机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1150-1161

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1150.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1150>

0 引言

胰腺癌是人类最具致命的恶性肿瘤之一, 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是其中最常见的类型, 约占90%。尽管PDAC治疗技术不断进步, 但在过去40年中生存率改善有限, 其5年生存率仍低于9%, 且在所有实体瘤中预后最差^[1]。目前, 手术切除仍是PDAC患者唯一可能治愈的手段, 但由于缺乏明确的临床症状或体征使得早期诊断变得异常困难。因此, 仅有15%-20%的患者有手术切除的指征^[2]。对于临界可切除、进展期或转移性PDAC而言, 全身化疗(包括新辅助)则是最主要甚至唯一的治疗方案。其中, 核苷类似物吉西他滨(gemcitabine, GEM)的单药或联合治疗仍是目前PDAC化疗的一线方案^[3]。GEM作为一种前药进入PDAC细胞, 经过一系列精密调控的磷酸化过程, 其衍生物可以干扰DNA合成并阻止癌细胞周期的进展^[4](图

1)。但GEM治疗胰腺癌的总反应率不足20%, 约80%的患者可在1年内因肿瘤转移而死亡^[5]。PDAC对GEM的耐药是影响化疗疗效并导致预后不良的最重要原因之一。因此, 克服GEM耐药仍是PDAC治疗中面临的主要挑战之一^[6]。肿瘤异质性是PDAC耐药性产生的主要原因, 其与肿瘤微环境、遗传物质不稳定、细胞内信号分子调控等密切相关, 因此GEM耐药机制十分复杂, 可能涉及先天性和获得性两个方面, 但细胞内信号通路调控是实现GEM抵抗的最终途径(图2)。本文将重点讨论GEM在PDAC细胞内的代谢和信号通路调控机制的研究进展(表1)。针对这些细胞及分子机制的进一步研究将有助于开发新的化疗增敏策略, 提高GEM化疗有效率, 改善总体预后。

1 GEM细胞内代谢与调控

1.1 GEM的摄取与外排 GEM是一种脱氧胞苷核苷类似物(2',2'-difluorodeoxycytidine, dFdC),其靶点位于细胞内。由于与核苷的结构相似, dFdC的摄取由核苷转运体(nucleoside transporter, NTs)负责, NTs分为浓缩核苷转运体(human concentrative nucleoside transporters, hCNTs)和平衡核苷转运体(human equilibrative nucleoside transporters, hENTs)两大类^[7]。dFdC的细胞内转运主要由hENT1介导, 也有少量由hENT2、hCNT1和hCNT3介导^[8](图1)。之前的研究表明, hENT1的高表达与胰腺癌患者更长的总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)有关, hENT1的表达水平可作为GEM化疗的胰腺癌切除患者的预后评价指标^[9]。通过增加hENT1的表达来促进dFdC的细胞内摄取是一种已知的化疗增敏机制^[7]。此外, hENT1活性也是癌细胞对GEM敏感性的重要决定因素, 因此hENT1的缺乏或活性降低可能是导致GEM耐药的原因之一^[10]。另外, 药物抑制hCNT1降解也增加了dFdC的转运, 改善GEM的药效^[11]。hCNT3高表达也与OS延长有关^[12]。遗憾的是, 最近有一项随机临床试验(JASPAC 01)显示, GEM组中ENT1的高表达与OS无关^[13]。有趣的是, GEM的饱和吸收是由其高亲和力和低亲和力成分介导的, 高亲和力和低亲和力位点分别对应与hENT1和hENT2结合^[14]。最近一项有关PDAC伴肝转移行动脉灌注GEM化疗的研究显示, GEM的肝脏摄取主要由在不饱和条件下的hENT2决定, 提示hENT2的表达水平可作为PDAC伴肝转移患者选择动脉灌注GEM化疗的标志物^[15]。此外, MUC4作为一种高分子量的跨膜黏蛋白(Mucin, MUC)在PDAC中高表达^[16], MUC4蛋白可通过NF- κ B途径负调控hCNT1转运蛋白的表达, MUC4的沉默通过增加hCNT1的表达提高对GEM的敏感性^[17]。

表 1 胰腺癌的细胞内核苷类似物吉西他滨耐药潜在靶点和功能

潜在靶点	功能	参考文献
hENT1, hENT2, hCNT1, hCNT3	介导dFdC细胞内转运	[7,9–12,15]
MUC4	通过NF-κB负性调控hCNT1表达	[17]
MRP1, MRP5	介导GEM外排	[19–21]
dCK	dFdC细胞内代谢限速酶	[25,26]
RR	DNA合成限速酶	[28–30]
CDA	通过脱氨作用灭活dFdC	[33,34]
ERCC1	修复GEM诱发的DNA链断裂	[36]
TOP-I	干扰DNA复制或转录	[8]
BCL-xl, MCL-1, BAX, BAK	凋亡调控基因	[41–43]
BH3-only	促凋亡蛋白	[44,45]
caspase-9/-3/-7	激活凋亡下游级联信号	[46]
P53	维持基因组完整性和调控凋亡	[48,49]
VMP1	诱导自噬	[54]
Beclin-1	激活ROS/Akt/mTOR通路; 诱导凋亡	[55]
Kras	通过Kras/ERK通路抑制Ferroptosis; 下调dCK, hENT1表达	[58]
ROS	维持CSC和EMT表型	[61,62]
MUC1, HIF-1α, PPP, Nampt	正性调控有氧糖酵解	[63,67]
FBP1, USP44, c-Myc, TXNIP	负性调控有氧糖酵解	[65,66]
TIGAR	调控TP53诱导的糖酵解和凋亡	[68]
N-glycosylation	参与TGF-β, TNF, NF-κB促生存通路的活化	[70]
LAT2	激活Gln依赖的mTOR通路, 促进糖酵解, 抑制凋亡	[71]
Gln	促进N-glycosylation和HBP	[72]
Met	细胞增殖的Met依赖作用	[73]
Ser	核苷酸和氨基酸合成底物	[74]
FASN	调节脂质合成; 促进糖酵解, 抑制凋亡	[77–79]
ω3-PUFA	抑制NF-κB, Akt/STAT3促生存通路活化	[80,81]
LDLR	促进胆固醇摄取	[82]
E-cadherin, ZEB-1	EMT转化表型	[88]
miRNA-410-3p/-146a-5p	激活自噬, NF-κB促生存通路; 促进EMT转化	[97–99]
circRNA	miRNA海绵作用	[100,101]

hENT: 平衡核苷转运体; hCNT: 浓缩核苷转运体; MUC: 跨膜黏蛋白; MRP: 多药耐药相关蛋白; dCK: 脱氧胞苷激酶; RR: 核糖核酸还原酶; CDA: 胞苷脱氨酶; ERCC1: DNA修复内切酶; TOP-I: 拓扑异构酶I; BH3-only: 唯BH3蛋白; VMP1: 自噬相关膜蛋白; Beclin-1: 自噬相关基因; Ferroptosis: 铁死亡; ROS: 活性氧成分; CSC: 肿瘤干细胞; EMT: 上皮-间充质转化; HIF-1α: 缺氧诱导因子; PPP: 磷酸戊糖途径; Nampt: 烟酰胺磷酸核糖转移酶; FBP1: 果糖-1,6-二磷酸酶; USP44: 泛素特异性蛋白酶44; TXNIP: 硫氧还蛋白互作蛋白; TIGAR: TP53诱导的糖酵解和凋亡的调控子; N-glycosylation: N-糖基化; LAT2: L型氨基酸转运体2; Gln: 谷氨酰胺; Met: 蛋氨酸; Ser: 丝氨酸; FASN: 脂肪酸合成酶; ω3-PUFA: ω3-不饱和脂肪酸; LDLR: 低密度脂蛋白受体; E-cadherin: E-钙黏蛋白; miRNA: 微小RNA; circRNA: 环状RNA。

GEM化疗耐药的另一机制是调节药物外排。多药耐药相关蛋白(multidrug resistance protein, MRP)是一类ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运泵, 其逆浓度梯度跨膜转运的能量来自ATP的水解, 它介导GEM等一系列化疗药的外流, 从而降低细胞内药物浓度并促进耐药发生^[18](图1)。在PDAC中, MRP1、MRP5是GEM外排的主要转运体, 且在PDAC细胞系中GEM诱导其表达呈时间和剂量依赖性^[19]。MRP1抑制剂研究已成为化疗增敏的重要策略^[20,21]。最新一项研究表明, 阿霉素可作为荧光报告分子, 用于识别新型的MRP1抑制剂^[21]。总之, 对

GEM流入/流出的蛋白调控的进一步研究有助于发现新的抗GEM耐药靶点。

1.2 GEM的代谢 图1显示了dFdC的细胞内代谢过程。dFdC进入细胞膜后, 被磷酸化限速酶脱氧胞苷激酶(deoxycytidine kinase, dCK)连续磷酸化成dFdC一/二/三磷酸核苷(dFdCMP/ dFdCDP/ dFdCTP)。其中, dFdCTP是DNA合成原料三磷酸脱氧胞苷(deoxycytidine triphosphate, dCTP)的竞争性底物, DNA聚合酶在复制中将竞争性dFdCTP掺入DNA中, 终止DNA链的延长, 并最终导致细胞死亡^[22]。有趣的是, DNA聚合酶允许在将dFdCTP与



1153



DNA链结合后再配对一个核苷酸, 导致核酸外切酶不能识别和修复DNA, 这一过程又被称之为“终止链屏蔽”^[8]。同时, dFdCDP和dFdCTP这两种活性代谢物能有效抑制核糖核酸还原酶(ribonucleotide reductase, RR), RR是DNA合成途径中的限速酶(RRM1、RRM2), 主要负责将核糖核苷酸转化为对DNA组装和修复至关重要的三磷酸脱氧核糖核苷(deoxyribonucleoside triphosphates,

dNTPs), 其抑制作用导致DNA合成所需的原料dCTP池浓度降低, 从而进一步促进dFdCTP竞争性结合DNA. 另外, dFdCDP和dFdCTP还可抑制dCMP脱氨酶(cytidine deaminase, CDA), 后者可将dFdCMP分解为无活性的单磷酸二氟脱氧尿苷(dFdUMP)^[23]. 通过上述独特的正反馈的机制, 既减少了竞争性的dCTP池, 又减少了分解代谢, 极大维持了细胞内GEM的活性和有效浓度.

作为dFdC细胞内代谢的关键限速酶, dCK和RR在化疗耐药中的作用已逐渐被揭示. 体外和体内试验均证实dCK活性与GEM敏感性呈正相关^[24]. 敲除dCK基因可导致GEM耐药, 而过度表达dCK基因则可恢复PDAC细胞对GEM的化疗敏感性^[25]. 临床免疫组化亦证实, 胰腺癌组织中dCK的表达水平是术后GEM化疗患者的预后影响指标之一^[26]. 一项最新的研究将脱氧胞苷(deoxycytidine, dC)作为化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)MRI的成像探针用于检测dCK活性, 这为临床评估GEM抗性和预测疗效提供了可能^[27]. 与之类似, RR抑制也是GEM敏感性增强的重要机制. PDAC细胞系中RRM1、RRM2蛋白过度表达可获得稳定的GEM抗性^[28]. 最近的一项Meta分析显示, 相对于RRM1高表达的GEM化疗患者, 低表达的患者有更长的OS和DFS^[29]. 因此, RR也是预测胰腺癌GEM耐药的潜在标志物^[30]. 此外, CDA在GEM化疗耐药中的作用也逐渐引起重视^[31,32]. 最近一项研究显示, 在诱导GEM耐药的PDAC细胞系中, CDA的表达显著增加, CDA过表达与GEM的耐药性有关^[33], 而CDA下调则与GEM早期毒性反应相关^[34]. 因此, CDA过表达可能是GEM化疗耐药性的标志, 且CDA有望成为增强GEM化疗敏感性的新靶标^[32].

1.3 GEM诱导的DNA损伤 dFdCTP竞争性结合DNA后, PDAC细胞周期过程被阻断在G1/S相, 机制主要是其诱导的DNA(可能还有RNA)损伤, 且在细胞水平上无法被修复^[35]. 虽然“终止链屏蔽”导致核酸外切酶不能识别和修复这种DNA, 但实际上, 仍有一些切除修复酶能够解决这一问题, 其中包括DNA修复内切酶ERCC1(ERCC Excision Repair 1), 其主要负责DNA断裂双链的切割. 研究显示, ERCC1在GEM耐药患者中过表达, 且可修复GEM诱发的链断裂^[36]. 除了“终止链屏蔽”直接机制中止DNA链的延长之外, GEM还可通过间接机制导致DNA链断裂. GEM竞争性结合DNA后可以捕获拓扑异构酶I裂解复合体, 并增强其稳定性. 拓扑异构酶I(topoisomerase I, TOP-I)是参与DNA复制、转录等多种遗传过程的关键酶之一. TOP-I裂解复合体的稳定性可干扰DNA复制或转录, 其机制可能是TOP-I裂解复合体与复制或转录复合体之间碰撞频率的增加导致了核酸链断裂不断的累积, 最终造成整个DNA链的断裂^[37]. 这种作用又被称为“TOP-I中毒”. GEM所致的TOP-I中毒造成了DNA链的断裂并把细胞导向了死亡, 因此TOP-I是GEM耐药机制的重要靶点之一^[8]. 除了诱导DNA损伤, GEM还以剂量依赖性和细胞依赖性的方式并入RNA, 并抑制RNA的合成, 尽管GEM的敏感性已证实与RNA结合量的差异相关, 但其具体机制仍不

清楚^[38]. 由于dFdCTP可能与CTP竞争结合RNA, 高浓度dFdCTP对CTP合成酶的抑制可能是dFdCTP结合RNA增加和RNA合成抑制的主要原因^[8].

1.4 GEM诱导的细胞死亡 尽管GEM的细胞毒性作用与掺入DNA和RNA的药物量显著相关, 但其导致细胞死亡的下游分子途径仍未完全阐明^[8]. 凋亡是包括GEM在内的细胞毒性药物引发细胞死亡的主要方式, 是细胞调节性死亡(regulated cell death, RCD)的一种, GEM所致的DNA损伤主要诱导内源性凋亡(又称“线粒体凋亡”)^[39]. 内源性凋亡的激活需要线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)的改变, 这种改变导致线粒体促凋亡蛋白如细胞色素C等的释放, 以触发凋亡小体的形成并激活下游凋亡启动子caspase-9和效应分子caspase-3, 引发一系列的凋亡信号级联反应. 其中, MOMP受BCL-2基因家族的严格控制, 该家族包括促凋亡(BAX、BAK等)和抗凋亡(BCL-2, BCL-xL和MCL-1等)成员^[40]. 研究证实, 抗凋亡基因BCL-xL、MCL-1表达在对GEM获得性耐药的PDAC细胞中明显上调, 而促凋亡基因BAX、BAK表达则显著下调, 反复GEM暴露后上调BCL-xL、MCL-1增强了其对胰腺癌细胞的耐药性, 且BAX/BCL-2比值可预测GEM的敏感性^[41], BCL-xL表达增强与PDAC患者生存期缩短相关^[42]. 因此, BCL-2家族促凋亡和抗凋亡基因成员之间的平衡一定程度上决定了胰腺癌细胞对GEM的敏感性^[43]. 此外, 促凋亡蛋白必须由唯BH3(BH3-only)蛋白激活后才能启动MOMP改变. 除了激活促凋亡蛋白, 单结构域的唯BH3蛋白家族(BID、BIM等)还可抑制抗凋亡蛋白, 共同促进细胞凋亡发生. 最新的一项研究显示, 上调唯BH3蛋白BIM可增加了PDAC细胞中GEM诱导的细胞死亡^[44]. 因此, 靶向唯BH3蛋白表达是提高GEM化疗敏感性的新策略^[45]. 当然, 内源性凋亡下游级联信号的激活还涉及多种caspase(如caspase-9/-3/-7等)关键酶, 这表明caspase也是评估GEM耐药性的重要标志物^[46]. 最后, 抑癌基因p53也与GEM的化疗敏感性有关, 这依赖于p53蛋白对基因组完整性的维持和对凋亡的调控作用^[47]. 研究显示, p53在GEM处理的野生型p53细胞系中明显上调, 且细胞中的BCL-2、BCL-xL蛋白水平降低, BAX蛋白水平升高. 然而, 突变型(失活)p53细胞中BCL-2水平则没有明显变化^[48]. 因此, 野生型p53通过促进了凋亡增加了GEM的化疗敏感性, 而失活的p53则可能是通过激活促增殖JAK2-STAT3信号通路诱导了GEM耐药^[49].

近年来, 伴随着自噬依赖性死亡、铁死亡(Ferroptosis)等新的RCD形式不断被发现^[39], 其在化疗耐药中的作用也逐渐受到重视, 并为克服癌症耐药性研究

提供了新的方向. 自噬是一种受控的分解代谢过程. 一方面, 自噬可以消除功能失调的蛋白质和细胞器, 保护癌细胞免受化疗药的毒性损伤; 另一方面, 在细胞内质网应激情况下, 自噬还会触发自噬依赖性细胞死亡, 从而逆转癌细胞的耐药性^[50,51]. 因此, 肿瘤自噬在化疗耐药性中的作用可能是双向的. 体外和体内的研究均证实, 自噬主要是通过抑制PDAC细胞凋亡来实现对GEM的抵抗作用, 抑制自噬可以增强GEM的化疗敏感性^[52]. 最新一项II期临床试验(NCT01506973)结果表明, 自噬抑制剂硫酸羟氯喹(HCQ)联合GEM+紫杉醇治疗PDAC可明显提高总体缓解率, 但遗憾的是未能改善1年总体生存率^[53]. 另一项关于自噬相关蛋白VMP1(vacuole membrane protein 1)的研究显示, GEM可通过内质网应激诱导PDAC细胞VMP1表达并与其耐药相关, 基于RNAi (RNA interference)技术的VMP1的基因失活可对抗这种耐药反应, 这一结果提示VMP1可作为对抗GEM耐药的潜在治疗靶点^[54]. 至于PDAC中自噬依赖性细胞死亡与GEM耐药之间的关系, 目前仍不清楚. 其中, 自噬相关基因Beclin-1介导的自噬依赖性细胞死亡可能通过诱导凋亡来增强对GEM的敏感性, 而ROS/Akt/mTOR信号轴则可能参与抵抗这一作用^[55]. 另外, Ferroptosis也是一种新定义的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式, 与Kras基因突变密切相关, 并以细胞内铁的积累和随后的脂质过氧化为特征^[56]. Kras基因是PDAC中最常见的突变基因, 因此靶向Ferroptosis作为一种胰腺癌治疗的新策略备受关注, 但Ferroptosis与GEM作用之间关系的研究仍十分有限^[57]. 最近的一项研究显示, Kras/ERK信号传导途径下游的ARF6蛋白可通过降低RSL3(一种Ferroptosis的诱导分子)诱导Ferroptosis的敏感性, 抑制Ferroptosis通路, 并下调dCK和hENT1表达, 增强GEM的耐药性^[58]. 因此, Ferroptosis通路的抑制也可能参与了PDAC对GEM的耐药过程.

2 GEM与能量代谢

通过对GEM敏感与耐药的PDAC细胞系间的能量代谢谱分析发现, 两者之间存在明显差异, 这提示GEM耐药可能与葡萄糖、氨基酸和脂质的代谢密切相关^[59]. 因此, PDAC的代谢特征研究能为抗GEM耐药治疗提供新的策略.

2.1 葡萄糖代谢 乏氧和有氧糖酵解(Warburg效应)是PDAC细胞能量代谢的重要特征^[60]. 研究表明, 诱导GEM耐药的PDAC细胞中出现有氧糖酵解增加和活性氧成分(reactive oxygen species, ROS)降低, 这一代谢转化是由缺氧诱导因子HIF-1 α 通过诱导参与糖酵解途径的酶和过表达葡萄糖转运蛋白(glucose transporter,

GLUT)介导的. 糖酵解通过下调ROS水平进一步诱导并维持肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)表型, 增强对GEM的化疗抵抗^[61]. 因此, 靶向调控细胞内ROS水平是GEM增敏的新策略, 且这一过程可能涉及Ferroptosis^[62]. 此外, HIF-1 α 还可通过增加糖酵解促进DNA合成必需的非氧化磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)及嘧啶生成, 导致细胞dCTP池增加, 从而减少dFdC并嵌入DNA, 减弱GEM的细胞毒性. 除了缺氧, 跨膜黏蛋白MUC1的表达增加也能激活和稳定HIF-1 α , 产生类似的作用. 因此, 抑制MUC1、HIF-1 α 、PPP或嘧啶合成均可增敏GEM^[63]. 有趣的是, 最近一项研究显示, PDAC核苷转运体hENT1过表达也可以通过HIF-1 α 抑制葡萄糖转运和糖酵解, 逆转GEM耐药. 这为18F-FDG PET评估靶向hENT1逆转GEM耐药的疗效提供了可能^[64]. 果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1, 6-bisphosphatase 1, FBP1)是PDAC糖异生过程中的关键酶之一, 对有氧糖酵解有负调节作用. 泛素特异性蛋白酶44(ubiquitin specific peptidase 44, USP44)可促进FBP1去泛素化以增加胰腺癌中FBP1蛋白的表达, USP44在PDAC细胞中被下调, 介导了糖酵解增加与GEM耐药^[65]. 含F-box/WD重复序列的蛋白质7(F-box and WD repeat Domain containing 7, FBW7)是一种可被癌基因KRAS突变抑制的PDAC抑制因子, FBW7以c-Myc依赖性方式调节硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)表达, 后者能抑制糖酵解并增强GEM在异种移植模型中的疗效. 但直接靶向KRAS或c-Myc的治疗策略目前在技术上是困难的, 因此, 干扰c-Myc介导的下游效应分子有望成为克服GEM耐药的治疗新途径^[66]. 此外, 胰腺癌细胞较邻近的正常组织表达更多的烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt), Nampt是参与糖酵解氧化还原反应的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)生物合成的关键限速酶. 过表达的Nampt提供大量NAD, 增加PDAC细胞糖酵解, 有助于GEM抵抗, 而抑制Nampt则可逆转这种抵抗^[67]. 在胰腺癌细胞中, TP53诱导的糖酵解和凋亡的调控子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator gene, TIGAR)表达增加并促进其生存, TIGAR是野生型TP53的下游基因, 突变型TP53可以干扰TIGAR表达, 促进糖酵解和ROS相关的自噬^[68]. 因此, TIGAR表达干扰也可能是突变型TP53所致GEM耐药的原因之一.

2.2 氨基酸代谢 有关氨基酸代谢变化在GEM化疗耐药中作用的研究仍十分有限. 在各种氨基酸中谷氨酰胺(glutamine, Gln)是氮和碳的主要来源, 对癌细胞的生存至关重要. PDAC细胞中Gln摄取和分解增加, Gln代谢增

强促进葡萄糖代谢的另一个分支(为糖基化提供底物)己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthesis pathway, HBP)和糖基化. 与生物合成机制有关的蛋白糖基化异常是PDAC的重要特征^[69]. 其中, N-糖基化活性的提高可能与TGF- β 、TNF和NF- κ B等几种信号通路有关, 并且抑制N-糖基化可以显著改善胰腺癌细胞的耐药性^[70]. 另外, L型氨基酸转运体2(L-type amino acid transporter-2, LAT2)是一种中性氨基酸转运蛋白, 也是PDAC中的一种致癌蛋白, 可以激活Gln依赖的mTOR信号通路, 抑制细胞凋亡并促进糖酵解, 导致对GEM耐药, 而抑制mTOR可以逆转这一过程^[71]. 因此, 干扰Gln代谢途径是抵抗GEM耐药的新靶点^[72]. PDAC对蛋氨酸(methionine, Met)的需求增加, 又被称为Met依赖. 干扰Met可选择性在细胞周期的S/G₂期阻滞癌细胞, 促使癌细胞对化疗敏感. Met主要来自食物, 但通过低蛋白饮食限制Met的摄入十分困难. 最近一项研究显示, 用重组蛋氨酸酶(recombinant methioninase, rMETase)靶向干扰PDAC细胞Met代谢可实现对GEM的增敏. 由于癌组织吸收的Met远多于周围的正常组织, 因此可通过¹¹C-MET-PET成像提供显著的Met信号评估靶向Met治疗的疗效^[73]. 此外, 丝氨酸(serine, Ser)的生物合成也可能是PDAC细胞化疗耐药的组成部分. Ser对癌细胞增殖过程中的核苷酸和氨基酸合成至关重要, 有助于DNA损伤的修复. 诱导GEM耐药的PDAC细胞可通过MAPK级联反应上调Ser生物合成酶的表达, 促进Ser合成. BRAF抑制剂(维罗非尼等)可抑制MAPK级联反应, 提高对GEM的敏感性^[74].

2.3 脂质代谢 脂质代谢也是癌症进展的必要条件之一, 其不仅为胞膜的形成提供了充分的物质基础, 而且为蛋白质的翻译后修饰提供了信号分子和底物^[75]. 在PDAC中, 参与从头合成脂肪酸、胆固醇途径的许多酶如脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)等明显上调, FASN是一种多功能蛋白同型二聚体, 可以将乙酰辅酶A和丙二酰辅酶A转化为棕榈酸酯, 从而调节脂质生成^[76]. FASN的表达由转录因子固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP1c)调控, 后者是PI3K/Akt、MEK/ERK等信号通路的下游^[75]. 其中, 高表达的FASN可上调丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的表达和P53信号通路, 促进糖酵解和抑制凋亡, 引发GEM抵抗^[77,78]. 此外, 高表达的FASN还可通过减轻内质网应激, 维持CSC表型, 抑制GEM诱导的细胞凋亡. 一项研究亦证实, 在PDAC原位动物模型中抑制FASN可增加GEM的敏感性^[79]. 不同的脂肪酸也在PDAC细胞的生长过程中发挥重要作用, 但具体机制仍待研究^[6]. ω 3不饱和脂肪酸(ω 3-PUFA)可通过抑制促生

存的NF- κ B和Akt/STAT3通路活化, 增强GEM的抗癌作用^[80]. 一项已完成的II期临床试验(NCT0109382)显示, GEM联合静脉 ω 3-PUFA治疗, 转移性或局部晚期PDAC患者的促炎循环生长因子和细胞因子减少, 并有助于改善预后^[81]. 除脂肪酸外, 胆固醇代谢也参与了PDAC的进展. 胆固醇含量变化介导了如ERK1/2、PI3K/Akt、EGFR依赖的促生存途径的信号转导. 在异种小鼠模型中, 用shRNA (small hairpin RNA)沉默低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)可抑制胆固醇摄取, 增强GEM的细胞毒性^[82]. 他汀类药物是胆固醇从头合成途径的抑制剂, 现已证实可提高PDAC患者的生存率, 但与GEM耐药间的关系仍待明确^[83]. 一项针对晚期PDAC的II期临床试验显示, 辛伐他汀联合GEM并未能提高GEM的疗效(NCT00944463)^[84]. 总之, 越来越多的证据证实, PDAC细胞脂质代谢与GEM耐药之间存在密切关系, 抑制脂质代谢有助于克服耐药^[6,85].

3 GEM与EMT

EMT是PDAC等上皮癌细胞的表型由上皮型向更具侵袭性的间充质型转化的动态过程^[86]. 越来越多的证据表明, EMT与PDAC细胞的GEM化疗抵抗密切相关^[87,88]. EMT通过上皮标记物(如E-钙黏蛋白、细胞角蛋白等)的下调和细胞间充质标志物(如波形蛋白、N-钙黏蛋白、纤连蛋白等)的上调, 造成细胞间失接触(封闭蛋白下调), 使癌细胞获得侵袭和迁移特性, 同时获得对GEM的天然抵抗力^[89]. 这一结构和功能转化是通过TNF- α 、TGF- β 、HIF-1 α 、Wnt、Notch、RAS和NF- κ B等介导的信号通路诱导间充质转录因子(Snail、Slug、ZEB-1、ZEB-2和Twist等)表达实现的, 但间充质转录因子下游的分子信号目前仍未明确^[90,91]. E-钙黏蛋白的表达下调是EMT的表型标志, 这一过程受间充质转录因子的负性调控^[90]. 基因表达谱分析表明, 细胞系对GEM的先天耐药性与E-钙黏蛋白的低表达和ZEB-1的高表达有关. 与先天耐药机制不同, 最近一项研究显示, PDAC的获得性耐药仅出现在GEM诱导的间充质样细胞中, 且这一过程由ERK/ZEB-1途径介导, 此时抑制ERK1/2磷酸化或ZEB-1表达可增敏GEM, 但预先处理则不会产生类似的效果^[88]. 这或许是MEK/ERK抑制剂(曲美替尼等)联合GEM治疗晚期PDAC临床试验(NCT01231581、NCT01016483)失败的原因之一^[92,93]. 总之, EMT状态变化与GEM耐药性密切相关, 靶向抑制EMT是PDAC克服GEM耐药的新策略.

4 GEM与非编码RNA

近年来, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)包括微

小RNA(microRNA, miRNA)和长非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNA)已被证实在PDAC的发生、发展中发挥重要作用^[94]。miRNA是一类由19-25个核苷酸组成的非编码小RNA, 是一种基因表达的转录后调节因子。miRNA通过与目标mRNA的3'端非翻译区(UTR)互补结合, 并促进目标mRNA沉默或降解, 抑制蛋白质翻译, 实现对相关基因表达的调控^[95]。越来越多证据显示, miRNA失调(如miRNA-410-3p、miRNA-146a-5p等)可通过不同的促生存信号通路(自噬、NF- κ B等)介导GEM抵抗^[96,97]。其中, miRNA靶向EMT途径关键蛋白的mRNA并促进EMT可能也参与了这一过程^[98]。此外, lncRNA也可促进PDAC对GEM的抵抗, 但具体机制仍不清楚^[99]。部分lncRNA和最近发现的特殊类型环状RNA(circular RNA, circRNA)可通过与miRNA结合并竞争性隔离其生理靶标, 从而负性调控miRNA的活性, 这类lncRNA又被称为“miRNA海绵”^[94]。因此, lncRNA作为miRNA海绵对miRNA活性调控作用可能是GEM化疗抵抗的原因之一^[99,100]。总之, ncRNA参与了PDAC对GEM的化疗抵抗, 靶向miRNA和miRNA海绵已成为研究新热点, 并终将为改善GEM耐药提供新的策略^[101]。

5 结论

自GEM首次报道以来的20余年中, 其单独或联合应用已成为PDAC治疗最常用的一线治疗方案。尽管最新的临床试验确立了其他如FOLFIRINOX等新的一线治疗选择, 但毒副作用的增加限制了其临床应用。因此, GEM仍是晚期PDAC姑息治疗的基石。对GEM的化疗耐药是影响PDAC治疗效果的决定性因素。随着分子生物学的持续进展, 新的参与GEM抵抗的细胞内分子机制不断被揭示, 这些研究有助于为化疗增敏策略的开发提供新方向(图2, 表1)。然而, 目前一些针对肿瘤相关分子途径的治疗并没有取得令人满意的结果, 部分原因是替代代偿途径的快速上调, 而且肿瘤的异质性和体内、体外试验的差异更增加了其复杂程度, 这可能是部分临床试验失败的原因之一。因此, 按异质性分层PDAC并开发更精准的GEM增敏方案将是未来研究发展的重点。

6 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
- 2 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]
- 3 Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, Corti F, Tomasello G, Niger M, Prinzi N, Nichetti F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Cabiddu M, Passalacqua R, de Braud F, Petrelli F. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*

- 2019; 11: [PMID: 30959763 DOI: 10.3390/cancers11040484]
- 4 Saif MW, Lee Y, Kim R. Harnessing gemcitabine metabolism: a step towards personalized medicine for pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012; 4: 341-346 [PMID: 23118809 DOI: 10.1177/1758834012453755]
- 5 Catenacci DV, Junttila MR, Karrison T, Bahary N, Horiba MN, Nattam SR, Marsh R, Wallace J, Kozloff M, Rajdev L, Cohen D, Wade J, Sleckman B, Lenz HJ, Stiff P, Kumar P, Xu P, Henderson L, Takebe N, Salgia R, Wang X, Stadler WM, de Sauvage FJ, Kindler HL. Randomized Phase Ib/II Study of Gemcitabine Plus Placebo or Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4284-4292 [PMID: 26527777 DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8719]
- 6 Qin C, Yang G, Yang J, Ren B, Wang H, Chen G, Zhao F, You L, Wang W, Zhao Y. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies. *Mol Cancer* 2020; 19: 50 [PMID: 32122374 DOI: 10.1186/s12943-020-01169-7]
- 7 Rauchwerger DR, Firby PS, Hedley DW, Moore MJ. Equilibrative-sensitive nucleoside transporter and its role in gemcitabine sensitivity. *Cancer Res* 2000; 60: 6075-6079 [PMID: 11085530]
- 8 Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 5: v7-12 [PMID: 16807468 DOI: 10.1093/annonc/mdj941]
- 9 Elander NO, Aughton K, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Palmer DH, Cox TF, Campbell F, Costello E, Halloran CM, Mackey JR, Scarfe AG, Valle JW, McDonald AC, Carter R, Tebbutt NC, Goldstein D, Shannon J, Dervenis C, Glimelius B, Deakin M, Charnley RM, Anthoney A, Lerch MM, Mayerle J, Oláh A, Büchler MW, Greenhalf W; European Study Group for Pancreatic Cancer. Expression of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and hENT1 predicts survival in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2018; 118: 947-954 [PMID: 29515256 DOI: 10.1038/s41416-018-0004-2]
- 10 Raffenne J, Nicolle R, Puleo F, Le Corre D, Boyez C, Marechal R, Emile JF, Demetter P, Bardier A, Laurent-Puig P, de Mestier L, Paradis V, Couvelard A, VanLathem JL, MacKey JR, Bachet JB, Svrcek M, Cros J. hENT1 Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Are We Ready? A Multimodal Evaluation of hENT1 Status. *Cancers (Basel)* 2019; 11: [PMID: 31752123 DOI: 10.3390/cancers11111808]
- 11 Bhutia YD, Hung SW, Patel B, Lovin D, Govindarajan R. CNT1 expression influences proliferation and chemosensitivity in drug-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2011; 71: 1825-1835 [PMID: 21343396 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2736]
- 12 Maréchal R, Mackey JR, Lai R, Demetter P, Peeters M, Polus M, Cass CE, Young J, Salmon I, Devière J, Van Laethem JL. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and human concentrative nucleoside transporter 3 predict survival after adjuvant gemcitabine therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2913-2919 [PMID: 19318496 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2080]
- 13 Okamura Y, Yasukawa S, Narimatsu H, Boku N, Fukutomi A, Konishi M, Morinaga S, Toyama H, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sata N, Yamakita K, Takahashi A, Kainuma O, Hishinuma S, Yamaguchi R, Nagino M, Hirano S, Yanagisawa A, Mori K, Uesaka K. Human equilibrative nucleoside transporter-1 expression is a predictor in patients with resected pancreatic cancer treated with adjuvant S-1 chemotherapy. *Cancer Sci* 2020; 111: 548-560 [PMID: 31778273 DOI: 10.1111/cas.14258]
- 14 Boswell-Casteel RC, Hays FA. Equilibrative nucleoside transporters-A review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2017; 36: 7-30 [PMID: 27759477 DOI: 10.1080/15257770.2016.1210805]
- 15 Hioki M, Shimada T, Yuan T, Nakanishi T, Tajima H, Yamazaki

- M, Yokono R, Takabayashi M, Sawamoto K, Akashita G, Miyamoto KI, Ohta T, Tamai I, Shimada T, Sai Y. Contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 to gemcitabine uptake in pancreatic cancer cells. *Biopharm Drug Dispos* 2018; 39: 256-264 [PMID: 29682747 DOI: 10.1002/bdd.2131]
- 16 Andrianifahanana M, Moniaux N, Schmied BM, Ringel J, Friess H, Hollingsworth MA, Büchler MW, Aubert JP, Batra SK. Mucin (MUC) gene expression in human pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a potential role of MUC4 as a tumor marker of diagnostic significance. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4033-4040 [PMID: 11751498]
- 17 Skrypek N, Duchêne B, Hebban M, Leteurtre E, van Seuningem I, Jonckheere N. The MUC4 mucin mediates gemcitabine resistance of human pancreatic cancer cells via the Concentrative Nucleoside Transporter family. *Oncogene* 2013; 32: 1714-1723 [PMID: 22580602 DOI: 10.1038/onc.2012.179]
- 18 Arana MR, Altenberg GA. ATP-binding Cassette Exporters: Structure and Mechanism with a Focus on P-glycoprotein and MRP1. *Curr Med Chem* 2019; 26: 1062-1078 [PMID: 29022498 DOI: 10.2174/0929867324666171012105143]
- 19 Kohan HG, Boroujerdi M. Time and concentration dependency of P-gp, MRP1 and MRP5 induction in response to gemcitabine uptake in Capan-2 pancreatic cancer cells. *Xenobiotica* 2015; 45: 642-652 [PMID: 25564970 DOI: 10.3109/00498254.2014.1001809]
- 20 Ranjbar S, Khonkarn R, Moreno A, Baubichon-Cortay H, Miri R, Khoshneviszadeh M, Saso L, Edraki N, Falson P, Firuzi O. 5-Oxo-hexahydroquinoline derivatives as modulators of P-gp, MRP1 and BCRP transporters to overcome multidrug resistance in cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 362: 136-149 [PMID: 30391378 DOI: 10.1016/j.taap.2018.10.025]
- 21 Sampson A, Peterson BG, Tan KW, Iram SH. Doxorubicin as a fluorescent reporter identifies novel MRP1 (ABCC1) inhibitors missed by calcein-based high content screening of anticancer agents. *Biomed Pharmacother* 2019; 118: 109289 [PMID: 31401398 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109289]
- 22 Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6110-6117 [PMID: 1718594]
- 23 Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grunewald R, Gandhi V. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995; 22: 3-10 [PMID: 7481842]
- 24 Ohmine K, Kawaguchi K, Ohtsuki S, Motoi F, Ohtsuka H, Kamiie J, Abe T, Unno M, Terasaki T. Quantitative Targeted Proteomics of Pancreatic Cancer: Deoxycytidine Kinase Protein Level Correlates to Progression-Free Survival of Patients Receiving Gemcitabine Treatment. *Mol Pharm* 2015; 12: 3282-3291 [PMID: 26280109 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00282]
- 25 Saiki Y, Yoshino Y, Fujimura H, Manabe T, Kudo Y, Shimada M, Mano N, Nakano T, Lee Y, Shimizu S, Oba S, Fujiwara S, Shimizu H, Chen N, Nezhad ZK, Jin G, Fukushige S, Sunamura M, Ishida M, Motoi F, Egawa S, Unno M, Horii A. DCK is frequently inactivated in acquired gemcitabine-resistant human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 98-104 [PMID: 22490663 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.122]
- 26 Sierzega M, Pach R, Kulig P, Legutko J, Kulig J. Prognostic Implications of Expression Profiling for Gemcitabine-Related Genes (hENT1, dCK, RRM1, RRM2) in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Pancreas* 2017; 46: 684-689 [PMID: 28196013 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000807]
- 27 Han Z, Li Y, Zhang J, Liu J, Chen C, van Zijl PC, Liu G. Molecular Imaging of Deoxycytidine Kinase Activity Using Deoxycytidine-Enhanced CEST MRI. *Cancer Res* 2019; 79: 2775-2783 [PMID: 30940660 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3565]
- 28 Wang C, Zhang W, Fu M, Yang A, Huang H, Xie J. Establishment of human pancreatic cancer gemcitabine-resistant cell line with ribonucleotide reductase overexpression. *Oncol Rep* 2015; 33: 383-390 [PMID: 25394408 DOI: 10.3892/or.2014.3599]
- 29 Han QL, Zhou YH, Lyu Y, Yan H, Dai GH. Effect of ribonucleotide reductase M1 expression on overall survival in patients with pancreatic cancer receiving gemcitabine chemotherapy: A literature-based meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 163-169 [PMID: 29214667 DOI: 10.1111/jcpt.12655]
- 30 Zhou J, Zhang L, Zheng H, Ge W, Huang Y, Yan Y, Zhou X, Zhu W, Kong Y, Ding Y, Wang W. Identification of chemoresistance-related mRNAs based on gemcitabine-resistant pancreatic cancer cell lines. *Cancer Med* 2020; 9: 1115-1130 [PMID: 31823522 DOI: 10.1002/cam4.2764]
- 31 Frances A, Cordelier P. The Emerging Role of Cytidine Deaminase in Human Diseases: A New Opportunity for Therapy? *Mol Ther* 2020; 28: 357-366 [PMID: 31870623 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.026]
- 32 Mameri H, Bièche I, Meseure D, Marangoni E, Buhagiar-Labarchède G, Nicolas A, Vacher S, Onclercq-Delic R, Rajapakse V, Varma S, Reinhold WC, Pommier Y, Amor-Guérét M. Cytidine Deaminase Deficiency Reveals New Therapeutic Opportunities against Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2116-2126 [PMID: 27601591 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0626]
- 33 Rajabpour A, Afgar A, Mahmoodzadeh H, Radfar JE, Rajaei F, Teimoori-Toolabi L. MiR-608 regulating the expression of ribonucleotide reductase M1 and cytidine deaminase is repressed through induced gemcitabine chemoresistance in pancreatic cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80: 765-775 [PMID: 28887583 DOI: 10.1007/s00280-017-3418-2]
- 34 Ciccolini J, Dahan L, André N, Evrard A, Duluc M, Blesius A, Yang C, Giacometti S, Brunet C, Raynal C, Ortiz A, Frances N, Iliadis A, Duffaud F, Seitz JF, Mercier C. Cytidine deaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapies. *J Clin Oncol* 2010; 28: 160-165 [PMID: 19933910 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4491]
- 35 Binenbaum Y, Na'ara S, Gil Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Drug Resist Updat* 2015; 23: 55-68 [PMID: 26690340 DOI: 10.1016/j.drug.2015.10.002]
- 36 Akita H, Zheng Z, Takeda Y, Kim C, Kittaka N, Kobayashi S, Marubashi S, Takemasa I, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Monden M, Mori M, Doki Y, Bepko G. Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene* 2009; 28: 2903-2909 [PMID: 19543324 DOI: 10.1038/onc.2009.158]
- 37 Pourquier P, Gioffre C, Kohlhaagen G, Urasaki Y, Goldwasser F, Hertel LW, Yu S, Pon RT, Gmeiner WH, Pommier Y. Gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine), an antimetabolite that poisons topoisomerase I. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2499-2504 [PMID: 12171875]
- 38 Kroep JR, Giaccone G, Tolis C, Voorn DA, Loves WJ, Groenigen CJ, Pinedo HM, Peters GJ. Sequence dependent effect of paclitaxel on gemcitabine metabolism in relation to cell cycle and cytotoxicity in non-small-cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 83: 1069-1076 [PMID: 10993656 DOI: 10.1054/bjoc.2000.1399]
- 39 Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res* 2019; 29: 347-364 [PMID: 30948788 DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5]
- 40 Spierings D, McStay G, Saleh M, Bender C, Chipuk J, Maurer U, Green DR. Connected to death: the (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis. *Science* 2005; 310: 66-67 [PMID: 16210526 DOI: 10.1126/science.1117105]
- 41 Shi X, Liu S, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Acquired

- resistance of pancreatic cancer cells towards 5-Fluorouracil and gemcitabine is associated with altered expression of apoptosis-regulating genes. *Oncology* 2002; 62: 354-362 [PMID: 12138244 DOI: 10.1159/000065068]
- 42 Friess H, Lu Z, Andrén-Sandberg A, Berberat P, Zimmermann A, Adler G, Schmid R, Büchler MW. Moderate activation of the apoptosis inhibitor bcl-xL worsens the prognosis in pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 780-787 [PMID: 9860477 DOI: 10.1097/0000658-199812000-00009]
 - 43 Bauer C, Hees C, Sterzik A, Bauernfeind F, Mak'Anyengo R, Duewell P, Lehr HA, Noessner E, Wank R, Trauzold A, Endres S, Dauer M, Schnurr M. Proapoptotic and antiapoptotic proteins of the Bcl-2 family regulate sensitivity of pancreatic cancer cells toward gemcitabine and T-cell-mediated cytotoxicity. *J Immunother* 2015; 38: 116-126 [PMID: 25751501 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000073]
 - 44 Suhaili SH, Karimian H, Stellato M, Lee TH, Aguilar MI. Mitochondrial outer membrane permeabilization: a focus on the role of mitochondrial membrane structural organization. *Biophys Rev* 2017; 9: 443-457 [PMID: 28823106 DOI: 10.1007/s12551-017-0308-0]
 - 45 Xie F, Huang M, Lin X, Liu C, Liu Z, Meng F, Wang C, Huang Q. The BET inhibitor I-BET762 inhibits pancreatic ductal adenocarcinoma cell proliferation and enhances the therapeutic effect of gemcitabine. *Sci Rep* 2018; 8: 8102 [PMID: 29802402 DOI: 10.1038/s41598-018-26496-0]
 - 46 Lim CY, Chang JH, Lee WS, Lee KM, Yoon YC, Kim J, Park IY. Organotypic slice cultures of pancreatic ductal adenocarcinoma preserve the tumor microenvironment and provide a platform for drug response. *Pancreatol* 2018; 18: 913-927 [PMID: 30292644 DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.009]
 - 47 Hientz K, Mohr A, Bhakta-Guha D, Efferth T. The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy. *Oncotarget* 2017; 8: 8921-8946 [PMID: 27888811 DOI: 10.18632/oncotarget.13475]
 - 48 Galmarini CM, Clarke ML, Falette N, Puisieux A, Mackey JR, Dumontet C. Expression of a non-functional p53 affects the sensitivity of cancer cells to gemcitabine. *Int J Cancer* 2002; 97: 439-445 [PMID: 11802204 DOI: 10.1002/ijc.1628]
 - 49 Wörmann SM, Song L, Ai J, Diakopoulos KN, Kurkowski MU, Görgülü K, Ruess D, Campbell A, Doglioni C, Jodrell D, Neesse A, Demir IE, Karpathaki AP, Barenboim M, Hagemann T, Rose-John S, Sansom O, Schmid RM, Protti MP, Lesina M, Algül H. Loss of P53 Function Activates JAK2-STAT3 Signaling to Promote Pancreatic Tumor Growth, Stroma Modification, and Gemcitabine Resistance in Mice and Is Associated With Patient Survival. *Gastroenterology* 2016; 151: 180-193.e12 [PMID: 27003603 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.010]
 - 50 Nassour J, Radford R, Correia A, Fusté JM, Schoell B, Jauch A, Shaw RJ, Karlseder J. Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis. *Nature* 2019; 565: 659-663 [PMID: 30675059 DOI: 10.1038/s41586-019-0885-0]
 - 51 Zhou Y, Shen Y, Chen C, Sui X, Yang J, Wang L, Zhou J. The crosstalk between autophagy and ferroptosis: what can we learn to target drug resistance in cancer? *Cancer Biol Med* 2019; 16: 630-646 [PMID: 31908884 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0158]
 - 52 Papademetrio DL, Cavaliere V, Simunovich T, Costantino S, Campos MD, Lombardo T, Kaiser CM, Alvarez E. Interplay between autophagy and apoptosis in pancreatic tumors in response to gemcitabine. *Target Oncol* 2014; 9: 123-134 [PMID: 23588416 DOI: 10.1007/s11523-013-0278-5]
 - 53 Karasic TB, O'Hara MH, Loaiza-Bonilla A, Reiss KA, Teitelbaum UR, Borazanci E, De Jesus-Acosta A, Redlinger C, Burrell JA, Laheru DA, Von Hoff DD, Amaravadi RK, Drebin JA, O'Dwyer PJ. Effect of Gemcitabine and nab-Paclitaxel With or Without Hydroxychloroquine on Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 993-998 [PMID: 31120501 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0684]
 - 54 Gilabert M, Vaccaro MI, Fernandez-Zapico ME, Calvo EL, Turrini O, Secq V, Garcia S, Moutardier V, Lomber G, Dusetti N, Urrutia R, Iovanna JL. Novel role of VMP1 as modifier of the pancreatic tumor cell response to chemotherapeutic drugs. *J Cell Physiol* 2013; 228: 1834-1843 [PMID: 23460482 DOI: 10.1002/jcp.24343]
 - 55 Fiorini C, Cordani M, Gotte G, Picone D, Donadelli M. Onconase induces autophagy sensitizing pancreatic cancer cells to gemcitabine and activates Akt/mTOR pathway in a ROS-dependent manner. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853: 549-560 [PMID: 25533084 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.12.016]
 - 56 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]
 - 57 Chen G, Guo G, Zhou X, Chen H. Potential mechanism of ferroptosis in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2020; 19: 579-587 [PMID: 31897173 DOI: 10.3892/ol.2019.11159]
 - 58 Ye Z, Hu Q, Zhuo Q, Zhu Y, Fan G, Liu M, Sun Q, Zhang Z, Liu W, Xu W, Ji S, Yu X, Xu X, Qin Y. Abrogation of ARF6 promotes RSL3-induced ferroptosis and mitigates gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 1182-1193 [PMID: 32368394]
 - 59 Fujimura Y, Ikenaga N, Ohuchida K, Setoyama D, Irie M, Miura D, Wariishi H, Murata M, Mizumoto K, Hashizume M, Tanaka M. Mass spectrometry-based metabolic profiling of gemcitabine-sensitive and gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Pancreas* 2014; 43: 311-318 [PMID: 24518513 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000092]
 - 60 Koong AC, Mehta VK, Le QT, Fisher GA, Terris DJ, Brown JM, Bastidas AJ, Viera M. Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 919-922 [PMID: 11072146 DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00803-8]
 - 61 Zhao H, Duan Q, Zhang Z, Li H, Wu H, Shen Q, Wang C, Yin T. Up-regulation of glycolysis promotes the stemness and EMT phenotypes in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2055-2067 [PMID: 28244691 DOI: 10.1111/jcmm.13126]
 - 62 Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med* 2017; 104: 144-164 [PMID: 28088622 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004]
 - 63 Shukla SK, Purohit V, Mehla K, Gunda V, Chaika NV, Vernucci E, King RJ, Abrego J, Goode GD, Dasgupta A, Illies AL, Gebregiorgis T, Dai B, Augustine JJ, Murthy D, Attri KS, Mashadova O, Grandgenett PM, Powers R, Ly QP, Lazenby AJ, Grem JL, Yu F, Matés JM, Asara JM, Kim JW, Hankins JH, Weekes C, Hollingsworth MA, Serkova NJ, Sasson AR, Fleming JB, Oliveto JM, Lyssiotis CA, Cantley LC, Berim L, Singh PK. MUC1 and HIF-1α Signaling Crosstalk Induces Anabolic Glucose Metabolism to Impart Gemcitabine Resistance to Pancreatic Cancer. *Cancer Cell* 2017; 32: 71-87.e7 [PMID: 28697344 DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.004]
 - 64 Xi Y, Yuan P, Li T, Zhang M, Liu MF, Li B. hENT1 reverses chemoresistance by regulating glycolysis in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2020; 479: 112-122 [PMID: 32200037 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.03.015]
 - 65 Yang C, Zhu S, Yang H, Deng S, Fan P, Li M, Jin X. USP44 suppresses pancreatic cancer progression and overcomes gemcitabine resistance by deubiquitinating FBP1. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 1722-1733 [PMID: 31497353]

- 66 Ji S, Qin Y, Liang C, Huang R, Shi S, Liu J, Jin K, Liang D, Xu W, Zhang B, Liu L, Liu C, Xu J, Ni Q, Chiao PJ, Li M, Yu X. FBW7 (F-box and WD Repeat Domain-Containing 7) Negatively Regulates Glucose Metabolism by Targeting the c-Myc/TXNIP (Thioredoxin-Binding Protein) Axis in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3950-3960 [PMID: 26983463 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2380]
- 67 Ju HQ, Zhuang ZN, Li H, Tian T, Lu YX, Fan XQ, Zhou HJ, Mo HY, Sheng H, Chiao PJ, Xu RH. Regulation of the Nampt-mediated NAD salvage pathway and its therapeutic implications in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2016; 379: 1-11 [PMID: 27233476 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.05.024]
- 68 Xie JM, Li B, Yu HP, Gao QG, Li W, Wu HR, Qin ZH. TIGAR has a dual role in cancer cell survival through regulating apoptosis and autophagy. *Cancer Res* 2014; 74: 5127-5138 [PMID: 25085248 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3517]
- 69 Vasconcelos-Dos-Santos A, Oliveira IA, Lucena MC, Mantuano NR, Whelan SA, Dias WB, Todeschini AR. Biosynthetic Machinery Involved in Aberrant Glycosylation: Promising Targets for Developing of Drugs Against Cancer. *Front Oncol* 2015; 5: 138 [PMID: 26161361 DOI: 10.3389/fonc.2015.00138]
- 70 Pan S, Chen R, Tamura Y, Crispin DA, Lai LA, May DH, McIntosh MW, Goodlett DR, Brentnall TA. Quantitative glycoproteomics analysis reveals changes in N-glycosylation level associated with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Proteome Res* 2014; 13: 1293-1306 [PMID: 24471499 DOI: 10.1021/pr4010184]
- 71 Feng M, Xiong G, Cao Z, Yang G, Zheng S, Qiu J, You L, Zheng L, Zhang T, Zhao Y. LAT2 regulates glutamine-dependent mTOR activation to promote glycolysis and chemoresistance in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 274 [PMID: 30419950 DOI: 10.1186/s13046-018-0947-4]
- 72 Chen R, Lai LA, Sullivan Y, Wong M, Wang L, Riddell J, Jung L, Pillarisetty VG, Brentnall TA, Pan S. Disrupting glutamine metabolic pathways to sensitize gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 7950 [PMID: 28801576 DOI: 10.1038/s41598-017-08436-6]
- 73 Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, Li S, Tan Y, Igarashi K, Lwin TM, Higuchi T, Kiyuna T, Miyake M, Oshiro H, Bouvet M, Unno M, Hoffman RM. Targeting altered cancer methionine metabolism with recombinant methioninase (rMETase) overcomes partial gemcitabine-resistance and regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model of pancreatic cancer. *Cell Cycle* 2018; 17: 868-873 [PMID: 29623758 DOI: 10.1080/15384101.2018.1445907]
- 74 Ross KC, Andrews AJ, Marion CD, Yen TJ, Bhattacharjee V. Identification of the Serine Biosynthesis Pathway as a Critical Component of BRAF Inhibitor Resistance of Melanoma, Pancreatic, and Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 1596-1609 [PMID: 28500236 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0798]
- 75 Sunami Y, Rebelo A, Kleeff J. Lipid Metabolism and Lipid Droplets in Pancreatic Cancer and Stellate Cells. *Cancers (Basel)* 2017; 10: [PMID: 29295482 DOI: 10.3390/cancers10010003]
- 76 Walter K, Hong SM, Nyhan S, Canto M, Fedarko N, Klein A, Griffith M, Omura N, Medghalchi S, Kuhajda F, Goggins M. Serum fatty acid synthase as a marker of pancreatic neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2380-2385 [PMID: 19723916 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0144]
- 77 Tian S, Li P, Sheng S, Jin X. Upregulation of pyruvate kinase M2 expression by fatty acid synthase contributes to gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 2211-2217 [PMID: 29434927 DOI: 10.3892/ol.2017.7598]
- 78 Kim DJ, Park YS, Kang MG, You YM, Jung Y, Koo H, Kim JA, Kim MJ, Hong SM, Lee KB, Jang JJ, Park KC, Yeom YI. Pyruvate kinase isoenzyme M2 is a therapeutic target of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Exp Cell Res* 2015; 336: 119-129 [PMID: 26112218 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.017]
- 79 Tadros S, Shukla SK, King RJ, Gunda V, Vernucci E, Abrego J, Chaika NV, Yu F, Lazenby AJ, Berim L, Grem J, Sasson AR, Singh PK. De Novo Lipid Synthesis Facilitates Gemcitabine Resistance through Endoplasmic Reticulum Stress in Pancreatic Cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 5503-5517 [PMID: 28811332 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3062]
- 80 Hering J, Garrean S, Dekoj TR, Razzak A, Saied A, Trevino J, Babcock TA, Espat NJ. Inhibition of proliferation by omega-3 fatty acids in chemoresistant pancreatic cancer cells. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3620-3628 [PMID: 17896154 DOI: 10.1245/s10434-007-9556-8]
- 81 Arshad A, Chung WY, Steward W, Metcalfe MS, Dennison AR. Reduction in circulating pro-angiogenic and pro-inflammatory factors is related to improved outcomes in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous omega-3 fish oil. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 428-432 [PMID: 23458624 DOI: 10.1111/hpb.12002]
- 82 Guillaumond F, Bidaut G, Ouassini M, Servais S, Gouirand V, Olivares O, Lac S, Borge L, Roques J, Gayet O, Pinault M, Guimaraes C, Nigri J, Loncle C, Lavaut MN, Garcia S, Tailleux A, Staels B, Calvo E, Tomasini R, Iovanna JL, Vasseur S. Cholesterol uptake disruption, in association with chemotherapy, is a promising combined metabolic therapy for pancreatic adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 2473-2478 [PMID: 25675507 DOI: 10.1073/pnas.1421601112]
- 83 Huang BZ, Chang JI, Li E, Xiang AH, Wu BU. Influence of Statins and Cholesterol on Mortality Among Patients With Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: [PMID: 28040693 DOI: 10.1093/jnci/djw275]
- 84 Hong JY, Nam EM, Lee J, Park JO, Lee SC, Song SY, Choi SH, Heo JS, Park SH, Lim HY, Kang WK, Park YS. Randomized double-blinded, placebo-controlled phase II trial of simvastatin and gemcitabine in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 125-130 [PMID: 24162380 DOI: 10.1007/s00280-013-2328-1]
- 85 Shetty A, Nagesh PKB, Setua S, Hafeez BB, Jaggi M, Yallapu MM, Chauhan SC. Novel Paclitaxel Nanoformulation Impairs De Novo Lipid Synthesis in Pancreatic Cancer Cells and Enhances Gemcitabine Efficacy. *ACS Omega* 2020; 5: 8982-8991 [PMID: 32337462 DOI: 10.1021/acsomega.0c00793]
- 86 Ribatti D, Tamma R, Annese T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Transl Oncol* 2020; 13: 100773 [PMID: 32334405 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100773]
- 87 Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, Wu CC, LeBleu VS, Kalluri R. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 2015; 527: 525-530 [PMID: 26560028 DOI: 10.1038/nature16064]
- 88 El Amrani M, Corfiotti F, Corvaisier M, Vasseur R, Fulbert M, Skrzypczyk C, Deshorgues AC, Gnemmi V, Tulasne D, Lahdaoui F, Vincent A, Pruvot FR, Van Seuningen I, Huet G, Truant S. Gemcitabine-induced epithelial-mesenchymal transition-like changes sustain chemoresistance of pancreatic cancer cells of mesenchymal-like phenotype. *Mol Carcinog* 2019; 58: 1985-1997 [PMID: 31373074 DOI: 10.1002/mc.23090]
- 89 Arumugam T, Ramachandran V, Fournier KF, Wang H, Marquis L, Abbruzzese JL, Gallick GE, Logsdon CD, McConkey DJ, Choi W. Epithelial to mesenchymal transition contributes to drug resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5820-5828 [PMID: 19584296 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2819]
- 90 Puisieux A, Brabletz T, Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 488-494 [PMID: 24875735 DOI: 10.1038/ncb2976]

- 91 Singh M, Yelle N, Venugopal C, Singh SK. EMT: Mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2018; 182: 80-94 [PMID: 28834698 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.009]
- 92 Infante JR, Somer BG, Park JO, Li CP, Scheulen ME, Kasubhai SM, Oh DY, Liu Y, Redhu S, Stepkowski K, Le N. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2072-2081 [PMID: 24915778 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.024]
- 93 Van Cutsem E, Hidalgo M, Canon JL, Macarulla T, Bazin I, Poddubskaya E, Manojlovic N, Radenkovic D, Verslype C, Raymond E, Cubillo A, Schueler A, Zhao C, Hammel P. Phase I/II trial of pimasertib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2018; 143: 2053-2064 [PMID: 29756206 DOI: 10.1002/ijc.31603]
- 94 Bak RO, Mikkelsen JG. miRNA sponges: soaking up miRNAs for regulation of gene expression. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2014; 5: 317-333 [PMID: 24375960 DOI: 10.1002/wrna.1213]
- 95 Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol* 2019; 234: 5451-5465 [PMID: 30471116 DOI: 10.1002/jcp.27486]
- 96 Xiong J, Wang D, Wei A, Ke N, Wang Y, Tang J, He S, Hu W, Liu X. MicroRNA-410-3p attenuates gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma by inhibiting HMGB1-mediated autophagy. *Oncotarget* 2017; 8: 107500-107512 [PMID: 29296182 DOI: 10.18632/oncotarget.22494]
- 97 Meng Q, Liang C, Hua J, Zhang B, Liu J, Zhang Y, Wei M, Yu X, Xu J, Shi S. A miR-146a-5p/TRAF6/NF- κ B p65 axis regulates pancreatic cancer chemoresistance: functional validation and clinical significance. *Theranostics* 2020; 10: 3967-3979 [PMID: 32226532 DOI: 10.7150/thno.40566]
- 98 Dhayat SA, Traeger MM, Rehkaemper J, Stroese AJ, Steinestel K, Wardelmann E, Kabar I, Senninger N. Clinical Impact of Epithelial-to-Mesenchymal Transition Regulating MicroRNAs in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2018; 10: [PMID: 30217058 DOI: 10.3390/cancers10090328]
- 99 Xiong G, Liu C, Yang G, Feng M, Xu J, Zhao F, You L, Zhou L, Zheng L, Hu Y, Wang X, Zhang T, Zhao Y. Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 97 [PMID: 31514732 DOI: 10.1186/s13045-019-0777-7]
- 100 Hua YQ, Zhu YD, Xie GQ, Zhang K, Sheng J, Zhu ZF, Ning ZY, Chen H, Chen Z, Meng ZQ, Liu LM. Long non-coding SBF2-AS1 acting as a competing endogenous RNA to sponge microRNA-142-3p to participate in gemcitabine resistance in pancreatic cancer via upregulating TWF1. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 8860-8878 [PMID: 31619579 DOI: 10.18632/aging.102307]
- 101 Liu Y, Xia L, Dong L, Wang J, Xiao Q, Yu X, Zhu H. CircHIPK3 Promotes Gemcitabine (GEM) Resistance in Pancreatic Cancer Cells by Sponging miR-330-5p and Targets RASSF1. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 921-929 [PMID: 32104074 DOI: 10.2147/CMAR.S239326]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃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P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或 $\frac{1}{2}$, V_{max}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. 如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*检验和概率*P*, 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*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *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), ϕ (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.

水辅助结肠镜的发展现状

沈军权

沈军权, 余姚市人民医院肛肠外科 浙江省余姚市 315400

沈军权, 研究生, 主治医师, 主要从事肛瘘、结肠息肉、结肠肿瘤等相关疾病研究。

基金项目: 宁波市医学科技计划项目, No. 2018A02.

作者贡献分布: 本文由沈军权独立完成。

通讯作者: 沈军权, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东路800号, 余姚市人民医院肛肠外科. shenjunquan@163.com

收稿日期: 2020-08-25

修回日期: 2020-10-03

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-11-28

Current status of water-assisted colonoscopy

Jun-Quan Shen

Jun-Quan Shen, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Supported by: Ningbo Medical Science and Technology Project, No. 2018A02.

Corresponding author: Jun-Quan Shen, Doctor-in-charge, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, No. 800 Chengdong Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. shenjunquan@163.com

Received: 2020-08-25

Revised: 2020-10-03

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-11-28

Abstract

Compared with the traditional air insufflation method, water-assisted colonoscopy has many advantages in clinical application with regard to reduced abdominal pain, increased cecal intubation rate, increased detection

rate of colon adenoma, and increased complete resection rate of larger polyps. It has gradually attracted more and more attention both in China and other countries. The aim of this article is to elaborate the invention, development, and therapeutic applications of water-assisted colonoscopy, as well as its advantages and shortcomings.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Water-assisted colonoscopy; Water injection; Air insufflation; Underwater endoscopic mucosal resection; Underwater endoscopic submucosal dissection

Citation: Shen JQ. Current status of water-assisted colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1162-1166

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1162.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1162>

摘要

水辅助结肠镜较于传统注气法在临床应用中有减轻腹痛程度、提高盲肠插管率、提高结肠腺瘤检出率、提高较大息肉的完整切除率等优势, 正逐渐成为国内外关注的焦点。本文就水辅助结肠镜的产生、发展、检查优势、治疗上的应用及存在的不足等方面进行详细阐述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 水辅助结肠镜; 注水法; 注气法; 水下内镜黏膜切除术; 水下内镜黏膜下剥离术

核心提要: 水辅助结肠镜较于传统注气法在临床应用中有减轻腹痛程度、提高盲肠插管率、提高结肠腺瘤检出率、提高较大息肉的完整切除率等优势, 正逐渐成为国

内外关注的焦点,特别是水下内镜黏膜切除术及水下内镜黏膜下剥离术技术的开展。

文献来源: 沈军权. 水辅助结肠镜的发展现状. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1162-1166

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1162.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1162>

0 引言

结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)是人类最常见的恶性肿瘤之一,根据2012年WHO(世界卫生组织)统计, CRC全球新发病例136万人,位居女性恶性肿瘤第2位,男性恶性肿瘤第3位;同年死亡病例69.4万人,占有恶性肿瘤死亡的8.5%,严重威胁了人类健康。内镜检查是早期CRC筛查的金标准^[1],且结肠镜的应用也随着现代技术发展,从最初对疾病的诊断发展到对息肉、早癌等疾病进行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(underwater endoscopic submucosal dissection, ESD)的微创治疗^[2,3]。传统注气式结肠镜属于有创操作,可造成患者腹胀、腹痛等不适。部分患者由于对腹痛的恐惧,要求无痛肠镜检查,甚至拒绝检查,影响了疾病的诊治。为了减少患者对结肠镜检查的恐惧,提高其耐受性,水辅助结肠镜的出现为解决上述问题提供了有利条件,并逐渐成为国内外医师关注的焦点^[4,5]。本文将从四个方面对水辅助结肠镜进行阐述。

1 水辅助结肠镜的产生及发展

在大肠疾病的诊断和治疗中,结肠镜的作用仍然不可替代。目前,各国内镜进镜方法常规采用空气注入法和Kudo Sinea的“循腔进镜,纵轴短缩”法,辅以腹部按压和体位改变来完成对全结肠的探查。这种检查方法容易导致肠管过度膨胀和延伸,加重肠管成袢、成角,使内镜难以插入,容易引起患者腹痛、腹胀不适,少数患者甚至因此而中止诊疗,或拒绝复查,极大地限制了肠镜普及。为提高病人的耐受性,对注入介质的更换、镇静镇痛药物的应用、插镜技巧改进等进行了尝试,其中,无痛肠镜应用最广。

然而,静脉麻醉是一把双刃剑,在减轻患者腹部不适的同时,术中的麻醉风险是一大隐患。无痛肠镜检查有一定的适应人群,胃肠道出血、心律失常、电解质紊乱等是麻醉的禁忌症,而静脉麻醉费用相对较高,且现场必须有麻醉医师监护,术后苏醒和恢复时间较长,这大大限制了无痛结肠镜的发展^[6,7]。因此,寻找一种痛苦小、操作简便、成本低的结肠镜检查方法,对内镜医师具有重要的意义。

美国学者Falchuk和Griffin^[8]于1984年首次报道采用注水法应用于内镜检查,解决了传统注气法无法通过多发憩室的问题,从而开辟了注水结肠镜的发展之路。直至2011年, Leung等^[9]于DDW先锋论坛上正式完整阐述了注水进镜方法: (1)在操作前先检查内镜的注水泵及注气泵是否正常; (2)在进镜时,为避免注入空气,要求关闭注气泵; (3)脚踏控制注水泵,通过活检孔道注水开放肠腔,以结肠镜能辨认肠腔走形为宜; (4)如果肠道内有较多伴有粪杂的混悬液,尽可能的吸除,进行水交换,避免吸到肠腔黏膜,使肠腔清晰可见; (5)如果插镜顺利,需将多余的水吸除,同时吸除肠腔残余气体,以免过度充盈肠腔,易于成角,增加患者的不适; (6)确认见到回盲瓣和阑尾口即为盲肠插管完成。退镜时打开主机注气泵,注气仔细观察结肠,并吸除残留水; (7)在进镜的过程中,始终按“循腔进镜、纵轴短缩”法进行,并辅以腹部按压,必要时改变患者体位。至此奠定了注水结肠镜在临床应用中独立的诊疗价值和地位。随后内镜医师们对注水结肠镜的研究热情高涨,广泛开展,并逐渐形成了2种方式:水交换结肠镜(water exchange colonoscopy, WEC)及注水式结肠镜(water immersion colonoscopy, WIC)。他们的不同在于WEC是在进镜同时吸出伴有粪杂的混悬液,通过水交换以提高肠腔视野^[10,11]; WIC需在撤镜过程中清除注入的水^[12,13]。但也有内镜医师在临床工作中不具体区分,并将其统称为“注水式结肠镜检查法”。

2 水辅助结肠镜检查较注气结肠镜检查的优势

2.1 能减轻患者检查过程中的腹痛,提高患者的满意度
水辅助结肠镜检查减轻腹痛^[14-16]原因分析:结肠镜检查时患者常规取左侧卧位,乙状结肠的位置高于降结肠,注入的水由于受到重力作用,从位置较高的乙状结肠流向位置较低的降结肠,拉伸、拉直了乙状结肠,克服了传统注气法中空气容易在乙状结肠形成“气袋”,在浮力的作用下使其移向患者右侧及脐侧,加重乙状结肠扭曲的这一缺点,从而减少成袢、成角,降低移向腹腔中心的概率,使肠镜易于通过左半结肠^[17,18],减少了肠系膜牵拉^[19],降低腹痛发生率。也有一些研究认为水辅助结肠镜中注入的温水能润滑肠道,使肠镜通过更顺利;同时注入的温水能缓解肠道的痉挛^[20,21],从而减轻腹痛,但水温的升高并不能提高腹痛的缓解率^[15]。水辅助结肠镜在一定程度上能减轻患者不适感,提高对检查的满意度,从而减少对麻醉的需求,进而减少麻醉风险,同时减轻了患者的经济负担;但能否完全替代无痛结肠镜仍需要大量的临床研究来进一步证实。

2.2 提高盲肠插管的成功率 结肠镜检查中最令人关注

的除了腹痛程度, 还有到达回盲部的成功率, 特别是在困难肠镜的操作。目前对于困难肠镜尚无明确的定义, 但往往与下列因素相关, 如年龄(<20岁或>80岁)、性别(低BMI的女性)、肠道准备不理想、既往有腹、盆腔手术史、结肠冗长、肠道炎症、下消化道出血等^[22,23]。Leung等^[24]对有腹部手术史的退伍军人进行随机对照试验分析, 结果注水组(19/22)完成未镇静结肠镜检查的比例显著高于空气组(11/22) ($P = 0.0217$), 认为注水法在困难结肠镜检查中有优势。Vemulapalli等^[25]对包含了既往有盆腹部手术史及低BMI的女性的110例患者进行了随机对照研究, 结果表明注水组的达盲率更高, 腹痛评分更低。西京医院罗慧等^[26]一项随机对照研究显示, 水辅助结肠镜检查能明显提高对既往有腹、盆腔手术的非麻醉患者盲肠插管率(92.7% vs 76.4%)。应用注水法能够提高盲肠插管成功率, 因为注水不会过度延长肠管, 在重力作用下, 水具有导航作用, 能够帮助寻腔, 辅助完成肠镜检查, 从而使标准肠镜的长度足以到达回盲部^[27]。在初学者培训方面, 水辅助结肠镜较注气法不易过度充气、扩张肠管, 减少成攀、成角, 操作易于学习, 盲肠插管率优于传统注气法, 但能否作为培训初学者的新方式需要更多的研究^[28]。

2.3 提高结肠腺瘤的检出率 腺瘤检出率是评价肠镜操作水平的一项标准, 若腺瘤检出率低, 则患者罹患结肠肿瘤的风险会增加。一些研究表明^[29]水辅助结肠镜检查, 能够提高结肠腺瘤的检出率。其可能原因是注水法进镜, 相当于间接清洗肠道过程, 能够增加视野的清晰度; 同时水有放大的功能, 能够便于腺瘤的发现; 且注水法不易致肠道过度延展, 使息肉不被拉伸而变得平坦, 容易被发现。然而也有研究认为注水法与注气法在腺瘤检出率无差别^[16]。但随着人们对水辅助结肠镜的不断研究与推广, 关于腺瘤检出率方面的研究会更完善。

3 水辅助结肠镜在治疗上的最新进展

3.1 水下内镜黏膜切除术 2012年Binmoeller等^[30]受超声内镜检查的启发, 发现肠腔充水后, 结肠的黏膜及黏膜下层可产生类似水的“浮力”作用, 可与固有肌层分离, 从而提出了水下内镜黏膜切除术(*underwater endoscopic mucosal resection*, UEMR)。近期Schenck等^[31]通过对101例息肉(≥ 15 mm)摘除患者进行回顾性分析(55例UEMR, 46例EMR), 结果发现UEMR组对于较大息肉完整切除率(98.6%)显著高于EMR组(87.6%); 通过肠镜随访, EMR组的复发率明显高于UEMR组(28.3% vs 7.6%, $P = 0.008$)。温必盛等^[32]对37例结直肠广基息肉(≥ 20 mm)均行UEMR, 术后进行9-48 mo随访, 中位随访时间为25.6 mo, 均未复发。以上研究显示在较大结直肠

息肉切除上UEMR优于常规EMR。初步显示了UEMR有较好的可行性, 值得临床进一步深入研究。

3.2 水下内镜黏膜下剥离术 2016年日本学者Yoshii等^[33]首次成功开展了1例直肠黏膜下神经内分泌肿瘤水下内镜黏膜下剥离术(*underwater endoscopic submucosal dissection*, UESD), 随后Yoshii等^[34]又对1例胃体大弯侧早期胃癌实施UESD, 也完整剥离病灶。这些个案研究结果显示黏膜及黏膜下组织由于受水的浮力, 可克服重力, 产生“漂浮”, 进而起着较好的辅助牵引作用。水下的光学变焦效应可放大组织结构, 在纤维化时也有助于提供更为精准的剥离层面, 提示UESD不失为一种有前途的微创治疗手段。但该技术开展时间短, 样本量较少, 目前很难对其做出恰当的评价, 还需更多的临床研究资料予以进一步证实。

4 水辅助结肠镜技术不足

尽管有上述诸多优点, 其也存在一些缺点。如遇到困难肠镜, 水辅助结肠镜注入的无菌水过多(≥ 2 L), 需注意患者的水电解质平衡的监测, 有可能发生水中毒^[35], 出现头痛、共济失调等精神症状, 严重时甚至可发生脑水肿, 引发脑疝危及生命。退镜观察时, 结肠的大量注水须吸除, 会导致检查时间相对延长, 在一定程度上会加重我国大型医院肠镜诊疗任务。对于老年患者, 往往伴有肛门括约肌松弛, 可能会出现一边注水一边污染床单及衣物, 影响患者及操作者心情; 同时术中需要间断补充注水^[33], 相对影响操作时间。肠腔收缩或术中出血量大会影响操作视野, 需吸去水而换用注气法^[35,36]。

5 结论

综上所述, 水辅助结肠镜技术作为一项新兴的技术, 拓宽了内镜检查及微创治疗手段, 也使这项技术易于掌握且操作方便。今后尚需开展临床随机对照研究, 进一步明确水辅助检查镜检、UESD、UEMR与常规注气法、EMR、ESD相比的优势及适应证, 以便在临床应用推广。

6 参考文献

- 1 Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S, Chan AT. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095-1105 [PMID: 24047059 DOI: 10.1056/NEJMoa1301969]
- 2 Paik JH, Jung EJ, Ryu CG, Hwang DY. Detection of Polyps After Resection of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2015; 31: 182-186 [PMID: 26576396 DOI: 10.3393/ac.2015.31.5.182]
- 3 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5149-5157 [PMID: 26576396 DOI: 10.3393/ac.2015.31.5.182]

- 25954088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5149]
- 4 Lin S, Zhu W, Xiao K, Su P, Liu Y, Chen P, Bai Y. Water intubation method can reduce patients' pain and sedation rate in colonoscopy: a meta-analysis. *Dig Endosc* 2013; 25: 231-240 [PMID: 23368955 DOI: 10.1111/den.12018]
 - 5 张荣, 田叶红, 张利云, 郑百战, 孙英. 注水法在结肠镜检查中的应用价值. *山西医科大学学报* 2016; 47: 71-74
 - 6 李小娅. 磷酸丙泊酸钠用于结肠镜检查麻醉中的效果分析. *河北医药* 2016; 38: 1989-1991
 - 7 Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53 [PMID: 25480100 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.058]
 - 8 Falchuk ZM, Griffin PH. A technique to facilitate colonoscopy in areas of severe diverticular disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 598 [PMID: 6694718 DOI: 10.1056/NEJM198403013100919]
 - 9 Leung FW, Leung JW, Mann SK, Friedland S, Ramirez FC, Olafsson S. DDW 2011 cutting edge colonoscopy techniques - state of the art lecture master class - warm water infusion/CO(2) insufflation for colonoscopy. *J Interv Gastroenterol* 2011; 1: 78-82 [PMID: 21776430 DOI: 10.4161/jig.1.2.16830]
 - 10 Cadoni S, Gallitu P, Sanna S, Fanari V, Porcedda ML, Erriu M, Leung FW. A two-center randomized controlled trial of water-aided colonoscopy versus air insufflation colonoscopy. *Endoscopy* 2014; 46: 212-218 [PMID: 24218307 DOI: 10.1055/s-0033-1353604]
 - 11 Garborg K, Kaminski MF, Lindenburger W, Wiig H, Hasund A, Wronska E, Bie RB, Kleist B, Løvdal L, Holme Ø, Kalager M, Hoff G, Bretthauer M. Water exchange versus carbon dioxide insufflation in unsedated colonoscopy: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015; 47: 192-199 [PMID: 25412093 DOI: 10.1055/s-0034-1390795]
 - 12 Falt P, Liberda M, Smajstrla V, Kliment M, Bártková A, Tvrdík J, Fojtík P, Urban O. Combination of water immersion and carbon dioxide insufflation for minimal sedation colonoscopy: a prospective, randomized, single-center trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 971-977 [PMID: 22569079 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283543f16]
 - 13 Amato A, Radaelli F, Paggi S, Baccarin A, Spinzi G, Terruzzi V. Carbon dioxide insufflation or warm-water infusion versus standard air insufflation for unsedated colonoscopy: a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 511-518 [PMID: 23478620 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318279addd]
 - 14 Sugimoto S, Mizukami T. Diagnostic and therapeutic applications of water-immersion colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6451-6459 [PMID: 26074684 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6451]
 - 15 张慧超, 杨幼林, 牛思佳, 尚国印, 陈颖颖. 肠镜用水温度对注水法肠镜影响的临床分析. *中华结直肠肛门病电子杂志* 2019; 8: 486-490
 - 16 何飞云, 叶斌, 刘双亮, 陈静, 于可. 注水辅助结肠镜检查的应用价值研究. *浙江医学* 2019; 41: 1057-1058 [DOI: 10.12056/j.isn.1006-2785.2019.41.10.2018-1512]
 - 17 Baumann UA. Water intubation of the sigmoid colon: water instillation speeds up left-sided colonoscopy. *Endoscopy* 1999; 31: 314-317 [PMID: 10376459 DOI: 10.1055/s-1999-23]
 - 18 Ransibrahmanakul K, Leung JW, Mann SK, Siao-Salera R, Lim BS, Hasyagar C, Yen D, Nastaskin I, Leung FW. Comparative effectiveness of water vs. air methods in minimal sedation colonoscopy performed by supervised trainees in the US randomized controlled trial. *Am J Clin Med* 2010; 7: 113-118
 - 19 Leung FW, Harker JO, Jackson G, Okamoto KE, Behbahani OM, Jamgotchian NJ, Aharonian HS, Guth PH, Mann SK, Leung JW. A proof-of-principle, prospective, randomized, controlled trial demonstrating improved outcomes in scheduled unsedated colonoscopy by the water method. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 693-700 [PMID: 20619405 DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.020]
 - 20 Lee BY, Katon R, Herzig D, Fennerty MB. Warm water infusion during sedated colonoscopy does not decrease amount of sedation medication used. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1182-1187 [PMID: 23021168 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.002]
 - 21 Rabenstein T, Radaelli F, Zolk O. Warm water infusion colonoscopy: a review and meta-analysis. *Endoscopy* 2012; 44: 940-951 [PMID: 22987214 DOI: 10.1055/s-0032-1310157]
 - 22 Anderson JC, Messina CR, Cohn W, Gottfried E, Ingber S, Bernstein G, Coman E, Polito J. Factors predictive of difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 558-562 [PMID: 11677470 DOI: 10.1067/mge.2001.118950]
 - 23 Chung YW, Han DS, Yoo KS, Park CK. Patient factors predictive of pain and difficulty during sedation-free colonoscopy: a prospective study in Korea. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 872-876 [PMID: 17652041 DOI: 10.1016/j.dld.2007.04.019]
 - 24 Leung FW, Mann SK, Leung JW, Siao-Salera RM, Guy J. The water method is effective in difficult colonoscopy - it enhances cecal intubation in unsedated patients with a history of abdominal surgery. *J Interv Gastroenterol* 2011; 1: 172-176 [PMID: 22586531 DOI: 10.4161/jig.19960]
 - 25 Vemulapalli KC, Rex DK. Water immersion simplifies cecal intubation in patients with redundant colons and previous incomplete colonoscopies. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 812-817 [PMID: 22901988 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.033]
 - 26 Luo H, Zhang L, Liu X, Leung FW, Liu Z, Wang X, Xue L, Wu K, Fan D, Pan Y, Guo X. Water exchange enhanced cecal intubation in potentially difficult colonoscopy. Unsedated patients with prior abdominal or pelvic surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 767-773 [PMID: 23394837 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.007]
 - 27 Anderson JC, Gonzalez JD, Messina CR, Pollack BJ. Factors that predict incomplete colonoscopy: thinner is not always better. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2784-2787 [PMID: 11051348 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03186.x]
 - 28 孟令君, 杨幼林. 注水式结肠镜检查的优势. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 1183-1185 [DOI: 10.3969/j.jissn.1006-5709.2017.10.029]
 - 29 韩曼曼, 羊轶驹. 水辅助结肠镜临床应用研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志* 2017; 31: 200-202 [DOI: 10.13507/j.jissn.1674-3474.2017.02.031]
 - 30 Binmoeller KF, Weiler F, Shah J, Bhat Y, Kane S. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1086-1091 [PMID: 22365184 DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.022]
 - 31 Schenck RJ, Jahann DA, Patrie JT, Stelow EB, Cox DG, Uppal DS, Sauer BG, Shami VM, Strand DS, Wang AY. Underwater endoscopic mucosal resection is associated with fewer recurrences and earlier curative resections compared to conventional endoscopic mucosal resection for large colorectal polyps. *Surg Endosc* 2017; 31: 4174-4183 [PMID: 28342125 DOI: 10.1007/s00464-017-5474-4]
 - 32 温必盛, 杨维忠, 崔光锐, 蔡仁颂, 赖雪珍, 陈晓莉. 注水结肠镜下黏膜切除术治疗结肠肠无蒂大息肉的临床应用. *现代消化及介入诊疗* 2018; 23: 438-440 [DOI: 10.3969/j.jissn.1672-2159.2018.04.002]
 - 33 Yoshii S, Hayashi Y, Matsui T, Aoi K, Tsujii Y, Iijima H, Takehara T. "Underwater" endoscopic submucosal dissection: a novel technique for complete resection of a rectal neuroendocrine tumor. *Endoscopy* 2016; 48 Suppl 1 UCTN: E67-E68 [PMID: 26890547 DOI: 10.1055/s-0042-101855]
 - 34 Yoshii S, Hayashi Y, Tsujii Y, Takehara T. Underwater endoscopic submucosal dissection: a novel resection strategy

- for early gastric cancer located on the greater curvature of the gastric body. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 364 [PMID: 28469368 DOI: 10.20524/aog.2017.0123]
- 35 Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, Kane SD. "Underwater" EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 496-502 [PMID: 23642790 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1330]
- 36 Binmoeller KF, Hamerski CM, Shah JN, Bhat YM, Kane SD, Garcia-Kennedy R. Attempted underwater en bloc resection for large (2-4 cm) colorectal laterally spreading tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 713-718 [PMID: 25708759 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.044]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 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.

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致谢中. 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 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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 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。

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

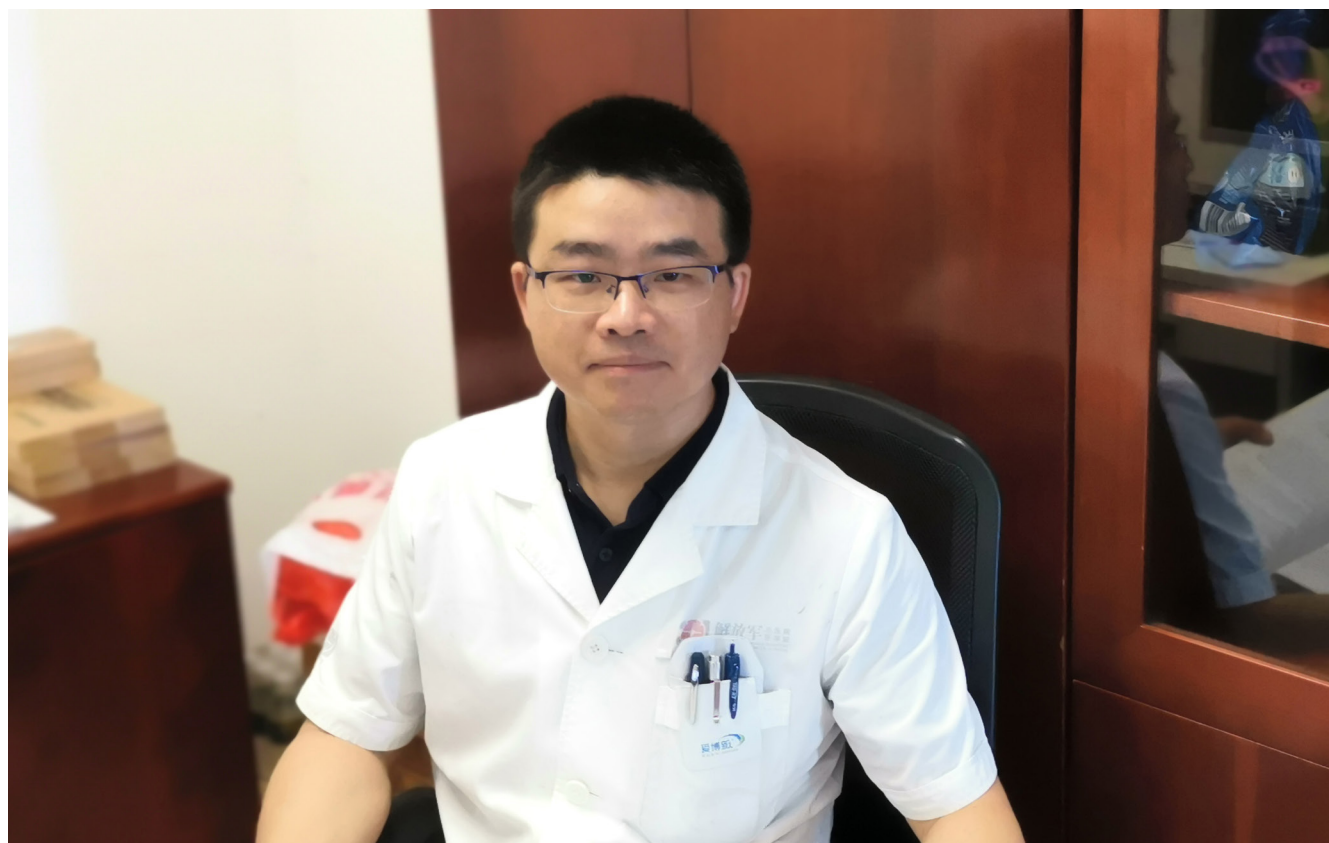


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 12 月 8 日 第 28 卷 第 23 期 (Volume 28 Number 23)



23 / 2020

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1167 意外胆囊癌误漏诊原因与临床防治策略

秦建民

临床研究

- 1177 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的疗效分析

王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌

文献综述

- 1183 简述胃肠动力调节机制的研究进展

于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵

- 1192 代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展

李玉丽, 肖嫩群, 谭周进

临床实践

- 1200 经颈静脉肝组织活检术的临床应用

朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富

- 1206 疑似恶性肿瘤的IgG4相关硬化性胆管炎5例临床分析

雷莉, 李丽, 宋文艳, 刘晖

- 1212 超声内镜与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值

徐珊珊, 黄海涛, 徐建磊, 周华玲, 李阳

研究快报

- 1218 老年慢性功能性便秘患者认知性情绪调节策略和忧郁型人格行为分析

宋昌群, 张雨轶, 吴珍

消 息

- 1282 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1205 《世界华人消化杂志》正文要求
1211 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1217 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

颜兵, 主治医师, 初级药师, 医学博士, 解放军总医院海南医院肿瘤科。从事临床工作6年, 曾获国家留学基金委资助前往西班牙庞培·法布拉大学IMIM研究所进行结肠癌的分子机制研究, 对胃肠道恶性肿瘤发生发展的分子机制、肿瘤干细胞生物学特性及临床胃肠道恶性肿瘤患者的预后关键生物标记物有较深入的研究。擅长胃癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌等实体肿瘤的临床诊治, 开展手臂港、胸壁港植入术150例次。曾兼任北京肿瘤防治研究会消化肿瘤分会常务委员及乳腺癌分会、缓和医疗分会、药物不良反应管理分会委员等职。主持国家自然科学基金、海南省自然科学基金、三亚市医疗卫生科技创新项目等4项课题, 发表学术论文40余篇, 获国家新型实用专利授权1项。担任《世界华人消化杂志》期刊编委, 为World Journal of Gastroenterology等期刊审稿定稿累计140余次。

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1167 Causes of misdiagnosis and missed diagnosis and therapeutic and preventive strategies for unexpected gallbladder carcinoma
Qin JM

CLINICAL RESEARCH

- 1177 Efficacy of peroral endoscopic cardiac constriction for gastroesophageal reflux disease
Wang JL, Nan SS, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB

REVIEW

- 1183 Progress in research of gastrointestinal motility regulation
Yu HZ, Fu MH, Ji XP, E-Ni RG
- 1192 Intestinal microflora in metabolic diseases
Li YL, Xiao NQ, Tan ZJ

CLINICAL PRACTICE

- 1200 Clinical application of transjugular liver biopsy
Zhu YJ, Cheng DL, Zhou CZ, Lv WF
- 1206 IgG4-related sclerosing cholangitis suspected of being malignant tumors: A case series
Lei L, Li L, Song WY, Liu H
- 1212 Application value of endoscopic ultrasonography combined with enhanced MRI in preoperative staging of rectal cancer
Xu SS, Huang HT, Xu JL, Zhou HL, Li Y

RAPID COMMUNICATION

- 1218 Cognitive emotional regulation strategy and melancholic personality behavior in elderly patients with chronic functional constipation
Song CQ, Zhang YY, Wu Z

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 23 December 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bing Yan, Attending Doctor, Primary Pharmacists, Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Haitang District, Sanya 572000, Hainan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han 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 December 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

意外胆囊癌误漏诊原因与临床防治策略

秦建民

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗。

作者贡献分布: 本文由秦建民独立完成。

通讯作者: 秦建民, 博士, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科, jianminqin@yahoo.com

收稿日期: 2020-01-04

修回日期: 2020-09-21

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-12-08

Causes of misdiagnosis and missed diagnosis and therapeutic and preventive strategies for unexpected gallbladder carcinoma

Jian-Min Qin

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Corresponding author: Jian-Min Qin, PhD, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2020-01-04

Revised: 2020-09-21

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-12-08

Abstract

Laparoscopic cholecystectomy (LC) has been widely used in the treatment of gallbladder diseases. Since the indications for operation are constantly expanding, the intraoperative or postoperative incidence of unexpected gallbladder carcinoma (UGC) is gradually increasing.

The incidence of UGC in LC and open cholecystectomy is 2.09% and 0.91%, respectively. Because gallbladder carcinoma is often accompanied by gallstones or inflammation and lacks specific clinical manifestations, imaging features, and specific serum tumor markers, the preoperative diagnostic rate of gallbladder carcinoma is only 30%, and 30% of cases of gallbladder carcinoma are diagnosed intraoperatively or postoperatively. Pathological T stage, lymph node metastasis, and gallbladder rupture are independent risk factors for the prognosis of patients with UGC. Preoperative imaging combined with serological tumor markers, intraoperative careful exploration, and rapid pathological examination are important measures to reduce the misdiagnosis and missed diagnosis of UGC. For patients with benign gallbladder diseases with a high potential of canceration, performing cholecystectomy in time and strictly grasping the indications for preserving gallbladder for benign gallbladder diseases are important preventive measures to reduce the incidence of UGC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Unexpected gallbladder carcinoma; Misdiagnosis and missed diagnosis; Causes; Treatment; Strategy; Prevention

Citation: Qin JM. Causes of misdiagnosis and missed diagnosis and therapeutic and preventive strategies for unexpected gallbladder carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1167-1176
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1167.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i23.1167>

摘要

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已广泛应用于胆囊疾病治疗, 术中或术后意外发现胆囊癌逐渐增加, LC和开腹胆囊切除术意外胆囊癌

(unexpected gallbladder carcinoma, UGC)发生率分别为2.09%和0.91%。由于胆囊癌多伴有胆囊结石或炎症,早期缺乏特异性临床表现、影像学特征和特异性血清肿瘤标志物,术前胆囊癌确诊率仅30%,30%胆囊癌在术中或术后诊断。病理T分期、有无淋巴结转移、术中是否有胆囊破裂是影响UGC患者预后的独立危险因素。术前影像学联合血清学肿瘤标志物检查,术中仔细探查和快速病理检查,是降低UGC误漏诊的重要措施。对于存在高危因素的胆囊良性疾病患者,及时选择胆囊切除,严格掌握保胆指征,是降低UGC发生率的重要预防措施。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 意外胆囊癌; 误漏诊; 原因; 治疗; 策略; 预防

核心提要: 术前影像学联合血清学肿瘤标志物检查,术中仔细探查和快速病理检查,是降低意外胆囊癌(unexpected gallbladder carcinoma, UGC)误漏诊的重要措施。对于存在高危因素的胆囊良性疾病患者,适时选择胆囊切除,是降低UGC发生率的重要预防措施。

文献来源: 秦建民. 意外胆囊癌误漏诊原因与临床防治策略. 世界华人消化杂志 2020; 28(23): 1167-1176

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1167.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1167>

0 引言

随着生活水平的不断改善以及诊断技术的提高,胆囊结石、息肉等疾病发病率逐渐增加,因胆囊良性疾病行胆囊切除手术亦随之增加。腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)具有微创、术后恢复快等优点,目前已经成为胆囊良性疾病手术切除的首选方法,近年来LC技术已广泛应用临床,术中或术后意外发现胆囊癌发生率逐渐增加。意外胆囊癌(unexpected gallbladder carcinoma, UGC)是指临床上因胆囊良性疾病行胆囊切除,术中或术后偶然发现的胆囊癌。LC UGC的发生率为0.2%-2%,占胆囊癌总数50%^[1,2]。国内LC术中和术后UGC发生率为0.17%-0.34%^[3],低于国外0.22%-0.84%^[4,5]。70%胆囊癌发生与胆囊结石有关,胆囊结石患者胆囊癌危险度是无结石患者的13.7倍,由于胆囊癌多伴有胆囊结石或炎症,缺乏特异性临床表现和血肿瘤标志物,导致30%胆囊癌在术中或术后诊断^[6,7],术前胆囊癌确诊率仅30%,胆囊癌恶性程度高,较早出现淋巴结转移和侵犯临近脏器,手术切除率低,5年生存率不足5%^[8-10]。由于UGC手术仅按胆囊良性疾病切除胆囊,未按恶性肿瘤原则处理,术后容易导致肿瘤种植、转移淋

巴结肿瘤残留等问题,严重影响预后。因此早期发现胆囊癌,减少误漏诊发生,对UGC选择合理的治疗方法,是提高胆囊癌疗效和改善预后的关键。

1 UGC的临床特点与早期诊断

1.1 UGC误漏诊原因 胆囊癌发病隐匿,70%以上合并胆石症,而胆石症患者胆囊癌发生率为4.5%-14%,27%-41%胆囊癌患者是以UGC形式被发现^[11,12]。超过1%急性胆囊炎患者并发胆囊癌,非急性胆囊炎中胆囊癌发生率为0.4%,以急性胆囊炎为临床表现患者中UGC的发生率高于非急性胆囊炎患者,急性炎症临床表现极易掩盖胆囊癌的临床表现和影像学表现,导致术前UGC误漏诊^[13,14]。术前准备时间短、检查不够充分,是UGC发生误漏诊的主要原因之一。胆囊结石或息肉合并胆囊炎症时B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和/或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对胆囊壁内微小病灶、胆囊壁厚度、胆囊壁与周围组织的界限显示欠清晰,易掩盖胆囊癌早期的影像学特征。胆囊息肉样病变分为肿瘤性(腺癌和腺瘤)和非肿瘤性(炎性息肉、胆固醇息肉、腺肌增生等),胆囊腺瘤癌变率为10%-19.3%^[15]。目前影像学 and 血液肿瘤标志物等尚不能判断胆囊息肉样病变是否恶变,而且腹腔镜手术中医生对胆囊病变无触觉感,尤其胆囊癌早期病变未侵犯浆膜层时,术中更难以发现异常。若存在急性炎症、充血、水肿、粘连等病理变化时,术前、术中诊断更加困难、容易误漏诊。

1.2 重视术前影像学 and 肿瘤标志物检查在早期胆囊癌诊断中的作用 超声简便易行、敏感性高,是诊断胆囊疾病的首选检查方法,准确率与检查设备、操作医生技术和临床经验密切相关。增强CT与MRI、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查能客观反映胆囊与胆管影像全貌和临近脏器关系,对临床治疗方案的制定具有重要参考价值。胆囊癌早期检出率仅为8.3%,超声、CT、MRI诊断准确率分别为63.8%、58.3%、72.2%,超声、CT和MRI联合诊断准确率为86.1%。超声及MRI对胆囊腔内病变显示优于CT。CT、MRI对合并周围脏器浸润的显示较超声清晰,MRI能够更加敏感分辨血管及肿大淋巴结^[16]。早期胆囊癌尤其合并结石者,B超诊断的敏感性下降,仅为53%,彩色多普勒超声对小结节型胆囊癌,以最大血流速度 $V_{max} \geq 0.2$ m/s作为判断恶性病变的指标,敏感性为81.8%,特异性为98.5%,准确性为96%;若以阻力指数 $RI > 0.6$ 作为判断恶性病变的指标,其敏感性为72.7%,特异性为98.5%,准确性为94.7%^[17,18]。超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)诊断胆囊癌符

合率为92.31%, 优于彩色多普勒超声, CEUS对于肿瘤性壁增厚的胆囊癌诊断敏感性、特异性、准确率分别为84.6%、100%、98.4%^[19,20]。谐波对比增强超声内镜(contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography, CEH-EUS)对壁厚型胆囊癌诊断的敏感性、特异性、准确率分别为89.6%、98%和94.4%, 敏感性高于超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS); CEH-EUS对胆囊恶性结节样病变诊断的敏感性、特异性、准确率分别为100.0%、94.4%和95.8%, 表明CEH-EUS对于区分胆囊良恶性病变具有重要的临床应用价值^[21,22]。CEH-EUS对直径大于1 cm息肉样胆囊癌诊断的敏感性和特异性分别为93.5%和93.2%优于EUS(90%、91.1%)^[23]。增强CT对胆囊癌诊断符合率为84.35%, 与超声相比, CT在胆囊癌和慢性胆囊炎、胆囊息肉的鉴别诊断以及临床分期和可切除性判断等方面具有更强的优势, 对胆囊癌的总确诊率高于超声^[24]。MRI对胆囊癌术前诊断符合率为91.57%, 肝脏直接浸润诊断符合率为70.45%, 淋巴结转移敏感性为64.51%, MRI弥散加权胆囊癌的诊断敏感性和特异性分别为83.3%和100%^[25,26]。MRI结合MRCP更能敏感地显示胆囊癌及其与邻近脏器受累情况, 清晰地显示肝内外胆管受累所致胆道梗阻征象, 有利于准确评估肿瘤局部浸润范围。MRI在区分胆囊癌T1期(肿瘤局限于黏膜层)和T2期(肿瘤局限于黏膜肌层)敏感性(84.9%)优于CT(83.9%)和EUS(79.5%)^[27,28]。正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT作为一种功能及解剖显像, 胆囊癌诊断准确率为95.9%, 淋巴结转移为85.7%, 远处转移为95.9%, 术后局部残余癌诊断敏感性和特异性分别为78%和80%, 表明PET-CT对胆囊癌诊断、淋巴结、远处转移和疗效评估具有重要价值^[29,30]。浸润型胆囊癌误漏诊率最多, 为63.16%, 与病灶较小、侵及肌层, 影像学检查早期难以清晰发现有关; 结节型胆囊癌易将病灶误认为是结石、息肉, 肿块型胆囊癌易误诊为胆汁分层改变^[31]。

目前胆囊癌缺乏一种特异性公认的血清学肿瘤标志物, 虽然现有的一些血清学肿瘤标志物对胆囊癌早期诊断缺乏特异性, 但这些肿瘤标志物表达水平的异常对早期胆囊癌的诊断具有一定参考价值。CA242对胆道恶性肿瘤的敏感性优于CA19-9、CEA, 其敏感性、特异性分别为84%、98.7%, 是目前已知的胆道肿瘤最敏感肿瘤标志物^[32,33]。CA19-9对胆囊癌诊断阳性率为32%, CEA对胆囊癌诊断阳性率为26%, 二者联合检测阳性率为64%^[34]。术前CEA、CA19-9双阴性组、单独CA19-9阳性组、单独CEA阳性组和CEA、CA19-9双阳性组的胆囊癌患者R0切除率分别为86.1%、73.1%、71.4%、45.1%, 术后5年生存率分别为36.7%、5.6%、9.5%、0,

其中CEA、CA19-9双阴性组患者R0切除率较高、预后最好, 建议积极行根治性手术治疗, 而CEA、CA19-9双阳性组患者R0切除率偏低、预后较差, 且常合并有临近脏器和淋巴结转移, 是否需要行扩大性手术切除范围需要综合评估, 谨慎选择^[35]。四个标志物联合检测有助于胆囊癌早期诊断、治疗效果和预后评估^[36]。超声联合血清CA19-9、CEA诊断胆囊癌敏感性为90%, 特异性92%, 高于单纯B超或血清CA19-9、CEA检查^[37]。术前血清CA125和CA19-9水平高的胆囊癌患者中位生存时间明显短于低水平者($P<0.05$), 但术前血清CEA水平与总体生存时间无关($P>0.05$), 术前血清CA19-9及CA125可以作为胆囊癌诊断及预后判断指标^[33,38]。影像学联合血清学肿瘤标志物检查, 对于提高胆囊癌早期检出率, 降低UGC发生率, 具有重要的临床应用价值。

2 术中仔细探查和快速病理检查是降低UGC误漏诊的重要措施

对于高危的胆囊癌患者, 尤其术前影像学或/或血清肿瘤标志物异常, 高度怀疑胆囊癌的患者实施胆囊切除术, 应仔细操作, 尽可能避免术中胆囊破裂、胆汁外溢情况发生, 如果局部炎症粘连严重, LC操作切除困难, 及时中转开腹, 保证胆囊切除的完整性, 术中对肝脏结节或肿大淋巴结获取组织病理检查。UGC的诊断主要依赖于手术中病理检查。术中发现胆囊内有肿块或胆囊壁有浸润性或增厚性改变时应快速冰冻病理检查, 术中快速病理检查诊断胆囊癌的特异度和灵敏度分别为100%和65%, 对于胆囊原位癌诊断率为42%^[39,40]。因此术中发现胆囊异常, 胆囊切除后标本均应常规剖开检查, 仔细观察和触摸胆囊壁有无异常肿块、硬结以及局限增厚情况, 胆囊黏膜是否规则、完整, 有无溃疡、中断、增厚突起、皱缩变硬, 胆囊黏膜有无灰白色颜色改变, 和乳头状物附着等。病变处或可疑病变处组织多点全层取材, 尤其病变与胆囊粘膜交汇处组织, 减少漏诊率, 提高快速病理准确率。

3 UGC治疗方法的选择

3.1 术中或术后病理分期是选择UGC治疗方法的重要依据 由于胆囊壁生理解剖结构特殊, 仅有黏膜层与肌层直接相连, 而无黏膜下组织, 且肌层薄弱, 使胆囊癌易侵犯肌层而突出浆膜外, 造成周围局部组织器官受^[41,42]。15%-20%胆囊癌是在术中探查或术后病理检查发现, 而在胆囊癌得到确诊时, 仅有20%患者病变局限于胆囊壁内, 80%已侵犯临近组织或出现远处转移^[43]。胆囊癌患者预后与肿瘤是否R0切除、淋巴结转移、病理T分期、血管侵犯等因素密切相关, 由于初次手术仅行单纯

胆囊切除缺乏淋巴结、临近脏器是否有转移等资料, 无法完成TNM分期准确评估, 因此将病理T分期作为UGC危险因素评估和治疗方法选择的重要依据^[44-46]. TNM分期中原发肿瘤T分期^[47]: (1)Tis为黏膜原位癌; (2)T1为肿瘤侵犯黏膜固有层(T1a)或肌层(T1b); (3)T2为肿瘤穿透肌层, 但未侵犯浆膜或肝脏; (4)T3为肿瘤穿透浆膜层, 或直接侵犯肝脏和(或)一个邻近器官; (5)T4为肿瘤侵犯门静脉主干或肝动脉, 或直接侵犯两个或以上肝外器官. UGC中T2期肿瘤最常见, 占47%, T3期与T1期分别位25.1%、23%, T4期与Tis期较少见, 分别为4.2%、2.4%^[47]. 由于术中冰冻病理检查取材范围局限性, 不可能涉及整个胆囊壁, 而且冰冻病理检查难以区分黏膜不典型增生与胆囊局灶癌变, 导致术中冰冻病理检出癌细胞灵敏度为64%-84.2%, 灵敏度随肿瘤浸润深度增加而增加. 术中冰冻病理检查评估Tis期灵敏度为40%, T2及T3期肿瘤灵敏度为83%, 术中冰冻病理检查对癌细胞侵犯深度的评估准确性为70%-85.7%, 对胆管切缘阳性诊断误差率为25%^[48-50]. 胆囊癌淋巴结转移与肿瘤浸润深度(T分期)密切相关, 淋巴结转移和淋巴管侵犯在T1b期中分别为15.7%、18.4%, T2、T3、T4期淋巴结转移阳性率随T分期逐渐增加, 分别为46%-48%、72%和80%, 淋巴结转移程度与患者预后明显相关, pN0、pN1、pN2及pN3期胆囊癌患者5年生存率分别为60.3%、30%、16.8%及5.9%; T1a期、T1b期、T2期、T3期患者5年累积生存率分别为95.7%、90%、75%、40%, 随T分期和淋巴结转移增加胆囊癌生存率逐渐降低^[51,52]. UGC行LC后肿瘤复发和腹膜种植发生率为10%-29%, 胆漏发生率为22%, 癌细胞可能会通过漏出的胆汁种植于腹膜、大网膜、皮肤切口或其他器官表面, 造成腹腔种植转移或切口转移, 胆囊破溃胆汁漏出是切口及腹膜转移的主要原因, 是影响Tis及T1期UGC预后的重要因素^[53-57]. 病理T分期、有无淋巴结转移、术中胆囊破裂是影响UGC患者预后的独立危险因素^[52], 因此术中或术后病理分期是评估UGC严重程度和制定治疗方案的客观依据.

3.2 坚持循证医学原则, 合理选择UGC治疗方法 术中或术后发现UGC, 依据术中探查情况、淋巴结和肿瘤组织病理检查结果, 需要术中及时中转开腹或腹腔镜胆囊癌根治切除术, 以及术后再次行胆囊癌根治性手术. Tis期、T1a期胆囊癌肿瘤未侵及肌层, 淋巴结转移率为2.5%, 84%UGC患者行单纯胆囊切除术, 其中46%采用LC, 单纯胆囊切除术后肿瘤复发率为1.1%-3.7%, 5年生存率为90%-100%^[57,58-60]. 术中胆囊完整切除, 无破溃及胆汁溢出, 单纯切除胆囊即达到根治效果, 无需常规行胆囊床肝脏楔形切除和肝十二指肠韧带淋巴结清扫, 术后1、3、5年累计生存率分别为100%、96.2%、

96.2%^[61-63]. T1b期UGC侵及胆囊肌层, 胆囊床侧胆囊没有浆膜层, 癌细胞通过胆囊静脉回流入肝脏致肝床微转移, 肿瘤肝床微转移距离不超过1.6 cm, 需行距胆囊床2 cm以上肝组织切除, 获得肿瘤根治性切除. 淋巴结转移首先累及胆囊三角淋巴结及沿胆总管分布的淋巴结, 淋巴结转移率15.7%, 淋巴管浸润率为18%. 术中常规行13a淋巴结活检, 若13a淋巴结活检阴性, 行12组和8组淋巴结清扫; 若13a淋巴结活检阳性, 则行扩大淋巴结清扫, 包括12组、8组、13组和9组淋巴结^[64,65]. T1b期UGC患者术后1、3、5年累积生存率分别为100%、89.7%和82.8%. T1b期胆囊癌根治术后淋巴结转移率仅为1.4%, 扩大切除并未增加T1b期胆囊癌的长期生存率, 根治切除术后5年生存率为83.3%, 与开腹胆囊切除、LC术后5年生存率84.4%、68.8%相比, 无显著性差异($P>0.05$)^[59,66-69]. 但多数研究发现T1b期UGC出现淋巴管、神经侵犯发生率分别为12%、2.5%, 远高于T1a期的2.5%、0.4%. T1b期UGC行单纯胆囊切除术后肿瘤残留发生率为10%, 胆囊癌根治手术使T1b期胆囊癌5年生存率由42%增加为79%, 肿瘤复发率由24.5%降低为8.6%, 差异具有显著性($P<0.05$)^[59,67]. 因此基于T1b期UGC病理和生物学行为特点, 笔者认为对于T1b期UGC行胆囊癌根治性切除术是合理的选择.

T2期UGC侵犯胆囊肌层及周围结缔组织, 但未突破浆膜层或未侵及肝脏, 胆囊癌细胞经胆囊静脉回流入肝脏, 回流肝脏范围距胆囊床2-5 cm, 且至少有1个方向范围 >4 cm. 31% T2期胆囊癌患者合并肝转移, 因此对于T2期UGC患者常规行肝脏IVb和V段切除^[65,70]. T2期UGC中将胆囊腹腔游离侧肿瘤分为T2a期, 肝脏侧分为T2b期, T2a期淋巴结转移、神经侵犯和血管侵犯概率远低于T2b期胆囊癌. T2a期UGC患者接受根治性切除术5年生存率(70.5%), 与未行肝切除的患者(54.8%)无显著性差异, 而T2b期UGC患者行根治性切除术后5年生存率为80.3%, 明显高于未行肝切除30%; T2a期胆囊癌术后3年、5年存活率(73.7%、64.7%)显著高于T2b期(52.1%、42.6%), T2a期胆囊癌预后优于T2b期胆囊癌^[71,72]. T2期胆囊癌中神经浸润发生率为25%-35%, 淋巴结转移率为19%-62%, 术中先行16组淋巴结病理检查, 若为阳性表明已有远处转移, 仅行姑息治疗; 若16组淋巴结阴性, 再行13a组淋巴结活检, 13a组淋巴结活检阳性者, 则行8组、12组、13a组、9组淋巴结和神经纤维组织清扫; 13a组淋巴结活检阴性者, 需要清扫8组、12组淋巴结和神经纤维组织; T2期胆囊癌患者术中行淋巴结清扫和未清扫术后5年生存率分别为50%、10%, 有显著性差异($P<0.05$)^[65,73,74]. 由于T2期UGC行单纯胆囊切除术后肿瘤残留率为40%, 单纯胆囊切除术后5年生

存率显著低于胆囊癌根治术(38% vs 78%), 胆囊癌根治性切除术显著提高T2期UGC患者生存率^[75-77], T3期UGC神经浸润发生率为25%-35%, 36.4%患者出现肝脏转移, 淋巴结转移发生率为45%-70%, 肿瘤残留发生率为36%, 单纯胆囊切除术后5年存活率(8%-19%)显著低于胆囊癌根治术(34%-40%)^[74,78,79], 因此T3期胆囊癌需行胆囊癌扩大根治术, 包括胆囊肿瘤切除、受累部分肝脏切除、临近脏器组织联合切除及淋巴结清扫, 达到R0切除的T3期胆囊癌患者术后5年生存率可达到60.6%^[80,81]。由于T4期胆囊癌肿瘤累及临近或远处多个脏器组织, 淋巴结转移率高达67%-80%, 预后差, 但对于部分患者可行扩大性根治性手术, 包括受累肝脏的半肝以上切除、联合临近受累脏器、动脉或静脉切除、扩大淋巴结范围清扫, 可改善其预后^[80,82]。对于UGC是否需要肝外胆管切除, 与肿瘤部位、胆囊管切缘是否受侵有关, 如果术中发现肿瘤累及胆囊管或病理检查胆囊管残端肿瘤残留, 则需要肝外胆管切除。对于胆囊颈部或胆囊管癌患者, 胆囊管癌易经肝十二指肠韧带侵犯至胰头、主动脉旁淋巴组织及肝脏Glisson鞘, 胆囊管癌对周围神经、淋巴结/管、血管的侵犯比例明显高于胆囊底、体部癌, 胆囊管癌3、5年生存率明显低于胆囊底、体部癌, 胆囊管癌要比同期的其它部位胆囊癌手术范围更大, 无论任何分期均需要行联合肝外胆管切除的胆囊癌根治术, 降低术后复发率, 改善预后^[83,84]。

术后发现UGC需要再次手术的胆囊癌患者, 再次手术的时机一直是临床医生关注的问题。肿瘤的转移发生在第1次手术后30 d内, 建议再次手术间隔时间为第1次手术后6 wk内^[64,85]。虽然Butte等^[86]研究发现UGC首次行胆囊切除术与二次切除的时间间隔长短对预后无明显影响, 首次手术方式(LC、开腹胆囊切除、LC+中转开腹、剖腹探查等)对再次根治性切除患者生存率无显著影响, 但大多数研究认为再次手术应在初次手术后1-4 wk内实施为宜^[87,88]。Du等^[89]分析UGC术后2 wk内、2 wk-1 mo和超过1 mo再次行根治性手术, 结果发现2 wk内再次手术术后1、3、5年累积生存率分别为94.6%、69.6%和41.4%($P<0.01$), 但2 wk-1 mo和超过1 mo再次行根治性手术后生存期之间无显著性差异($P>0.01$), 2 wk内再次手术术后生存期优于2 wk后手术, 建议UGC再次手术时间宜在2 wk内进行, 延迟手术可使肿瘤播散, 失去根治性手术机会。孟强芳等^[90]研究发现UGC术后生存期与初次手术T分期、病理分化程度、有无病灶残留、二次术后N分期及切缘有关, 而与性别、年龄及二次手术时间无关, 初次手术有无病灶残留和二次术后手术切缘是影响UGC预后重要因素。无病灶残留UGC患者预后与二次手术时间无关, 但对有病灶残留的UGC

患者, 手术时间越早, 患者预后越好, 二次手术力求达到R0切除。术后依据病理分期决定是否需要化疗和/或局部放疗, 对于无法根治性切除的患者术后依据肿瘤生物学行为和基因检测结果, 针对高肿瘤负荷、高微卫星不稳定性、DNA错配修复的UGC患者, 联合化疗、分子靶向药物、pembrolizumab单抗、放疗等综合性治疗, 延长患者生存期。

4 心理支持在UGC患者康复中具有不可忽视的重要作用

LC或开腹胆囊切除术后发现UGC, 患者在术后短期内需要接受第二次手术, 短期内再次手术作为一种强烈的心理应激源, 导致患者紧张、恐惧、焦虑和悲观等不良心理反应, 严重者出现失眠、食欲减退、失去生活信心等负面情绪, 这种心理状态直接影响患者术后康复和疗效, 因此根据患者心理状态评估, 制定针对性心理干预计划, 通过耐心、细致的心理疏导, 解答患者提出的各种问题, 消除内心疑虑、恐惧和悲观情绪, 提高患者对疾病以及再次治疗手术方式的了解, 建立良好的支持性家庭社会关系, 消除紧张、焦虑的负面情绪^[91]。有效的心理支持可消除患者的心理问题, 通过音乐疗法、心理暗示法、转移注意力法等缓解患者负性情绪, 必要时让手术成功UGC患者面对面分享经验, 帮助患者树立治疗信心, 增强患者对抗疾病的信心^[92]。

5 重视胆囊癌的早期预防, 降低UGC发生率

国内胆囊癌伴发胆囊结石为20%-82.6%, 国外胆囊癌伴发胆囊结石为54.3%-100%, 胆囊结石患者发生胆囊癌危险度是无胆囊结石的13.7倍, 结石<1 cm患癌概率为1%, 结石2-2.2 cm为2.4%, 结石>3 cm为10%, 胆囊结石反复机械刺激、合并细菌感染、胆汁中毒素刺激诱发胆囊癌发生^[93-95]。胆囊腺癌占胆囊息肉样病变8.4%-16.4%, 胆囊腺瘤的癌变率为19.3%-58.8%^[96,97]。胆囊息肉病变直径>14.5 mm应高度怀疑癌变, T1期胆囊癌病变平均直径为20.5 mm±5.8 mm, 超过27 mm则可能在T2期及以上, 表明胆囊息肉样病变大小与胆囊癌发生有一定的相关性^[98]。胆囊腺瘤直径>1 cm腺瘤恶变几率更高, 胆囊腺肌病为癌前病变, 具有癌变倾向^[99,100]。

胆囊癌发生的高危因素^[101,102]: (1)年龄≥60岁, 慢性胆囊炎、胆囊结石病史≥10年, 疼痛反复发作; (2)胆囊充满型结石或结石占据胆囊腔50%以上, 结石直径≥2 cm; (3)长期胆囊结石伴胆囊萎缩, 或伴胆囊壁增厚、钙化, 尤其瓷化胆囊; (4)单个广基、无蒂的息肉, 直径>1 cm, 近期明显增大; (5)胆囊结石合并胆囊息肉; (6)糖尿病合并胆囊结石, 反复发作; (7)胆囊腺肌症、胆囊黄色肉芽肿性胆囊炎、胆囊腺瘤。对于胆囊结石或/和胆囊

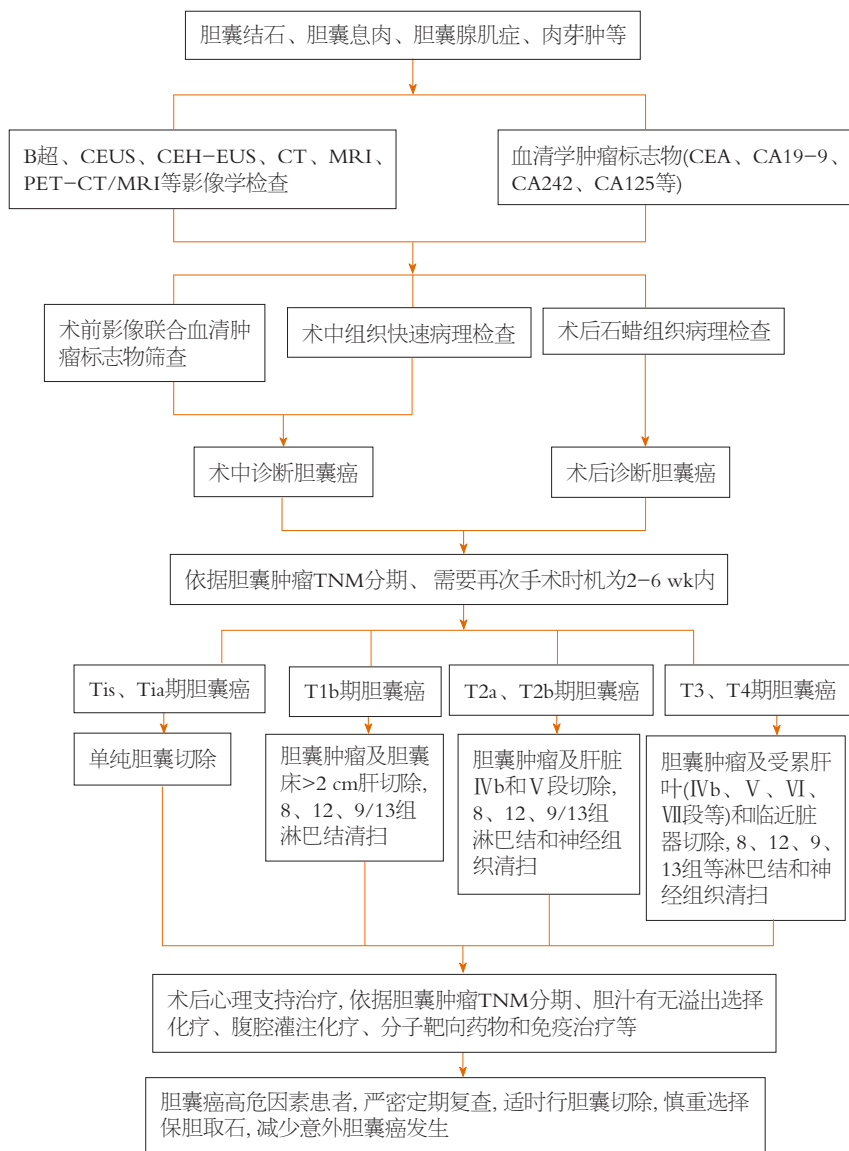


图1 意外胆囊癌临床诊治流程. CEUS: 超声造影; CEH-EUS: 谐波对比增强超声内镜; CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; PET: 正电子发射断层扫描.

息肉患者腹痛失去原有的诱因与规律性, 疼痛时间明显延长; 无症状的胆囊息肉、萎缩性胆囊炎近期出现明显持续性疼痛; 明显的饮食减少、乏力、体重下降而又排除胃肠道疾病等情况时, 应警惕胆囊癌变发生^[103]. 对有高危因素的胆囊良性疾病患者, 应做到术前结合B超、CEUS、CA19-9、CA125、CEA等进行初步筛选, 必要时行CT、MRI、CEH-EUS、PET-CT等影像学检查进行定位诊断, 以实现早期诊断胆囊癌. 对于结石性萎缩胆囊炎、瓷化胆囊或直径1 cm以上的胆囊息肉、腺瘤、腺肌症, 以及胆囊结石合并胆囊息肉者, 不管息肉大小或有无症状, 因为胆囊结石反复刺激胆囊黏膜和息肉, 双重危险因素会增加胆囊癌发生, 均应积极行预防性胆囊切除, 降低胆囊癌的发生率.

胆囊具有储存、浓缩胆汁和收缩功能, 以及复杂的

化学和免疫功能, 胆汁进入胆囊进行存储和浓缩(浓缩后的胆汁比肝胆汁浓缩30倍), 胆囊具有重要的调节消化功能, 胆囊切除术后胆汁持续排入肠道, 因此胆汁返流性胃炎的机会增加, 进食时无足够的胆汁, 影响肠道消化降解及细菌调节功能, 从而引起消化不良、腹胀、腹泻等症状^[104]. 另外胆囊切除术后胆盐代谢异常和自主神经功能紊乱, 胆道压力改变使胆管内流体压力失去了缓冲作用, 导致胆总管内压力增高, 引起胆总管代偿性扩张, 胆汁容易在胆管内形成涡流产生结石. 胆汁压力改变、涡流形成及胆汁返流引起胆管下端局部慢性炎症水肿, 导致Oddi括约肌狭窄和缩窄性 Vater乳头炎, 引起腹痛等症状^[105]. 胆囊切除术后胆管损伤发生率为0.6%-1.5%, 因胆管损伤所致病死率为6%^[106,107]. 胆囊切除术后结肠癌发生危险性增加1.34倍, 尤其右半结肠癌

增加1.88倍,多发生于胆囊切除术后10-15年^[108]。由于胆囊切除术后这些因素的影响,近年来腹腔镜保留胆囊取石、息肉摘除术作为治疗胆囊结石、息肉等胆囊良性疾病的治疗方法之一,具有创伤小、恢复快、并发症少等特点,在临床上应用逐渐增多,但UGC与结石、息肉术后再复发逐渐成为胆囊保留取石或息肉摘除手术后不可避免的问题,成为制约胆囊保留性手术发展的重要因素,保留胆囊息肉摘除后息肉复发率0.1%,胆囊结石复发率为3.9%,UGC发生率为0.53%^[109]。由于保胆手术中的胆囊切开、术中反复冲洗和挤压胆囊、术中胆道镜、腔内超声检查等方法的运用,将难以避免造成胆汁外溢,如果存在恶性肿瘤时有促进肿瘤腹腔转移的可能,恶变的胆囊息肉摘除术后可能存在基底部肿瘤残留。

因此,对于有胆囊结石或/和息肉的患者有强烈保胆治疗愿望时,应严格掌握保胆手术的指征,对于存在胆囊癌高危因素的胆囊良性疾病不宜采用保胆手术治疗,不应将患者主观保胆愿望作为保胆治疗的附加条件,严格掌握保胆手术的技术规范和适应证,术前需要影像学和血肿瘤标记物等严格筛查,加强术中对可疑胆囊壁病变或息肉快速病理检查,降低UGC发生率。

6 结论

UGC是在胆囊切除术中或术后意外发现的,由于UGC临床上常以胆囊结石、慢性胆囊炎表现为主,早期缺乏特异性临床表现、影像学特征和特异性血清肿瘤标志物,导致早期确诊困难,易误诊或漏诊。随着LC临床应用和手术指征不断扩大,UGC发生率逐渐增加,如何降低UGC发生率和处理好不同分期的UGC,是目前临床医生面临的主要问题,只有加强规范化的临床诊治流程,才能有效降低UGC发生率,提高临床疗效(图1)。虽然现在的影像学检查和血清肿瘤标志物虽然缺乏特异性,但这些辅助检查的异常表现能够为临床胆囊癌早期诊断提供重要的参考价值,尤其对于存在胆囊癌高危因素的患者,临床医生要引起足够的重视。与术前已确诊的胆囊癌相比,因为UGC仅行单纯胆囊切除,未按恶性肿瘤原则实施手术,而且不同病理分期临床处理具有相对特殊性,因此需要采用个体化的治疗方案,选择合适的治疗时机和方法,术后加强患者心理支持和其它辅助治疗,才能提高UGC疗效。

7 参考文献

- 1 Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, Berger D, Fernandez-del Castillo C, Tanabe KK, Zheng H, Lauwers GY, Ferrone CR. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. *Arch Surg* 2009; 144: 441-7; discussion

- 447 [PMID: 19451486 DOI: 10.1001/archsurg.2009.46]
- 2 Tania O, Jain M, Khanna S, Sen B. Incidental carcinoma gall bladder during laparoscopic cholecystectomy for symptomatic gall stone disease. *Surg Endosc* 2009; 23: 2041-2046 [PMID: 18443860 DOI: 10.1007/s00464-008-9950-8]
- 3 孙谷, 赵翰林, 陆文熊, 孙耀明, 白剑锋, 付赞. 重视腹腔镜胆囊切除术中胆道隐性疾病的发现与处理. *肝胆外科杂志* 2001; 9: 112-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2001.02.016]
- 4 Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000; 14: 712-716 [PMID: 10954815 DOI: 10.1007/s004640000145]
- 5 Frauenschuh D, Greim R, Kraas E. How to proceed in patients with carcinoma detected after laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 495-500 [PMID: 11201004 DOI: 10.1007/s004230000177]
- 6 张林, 邹声泉. 胆囊癌和胆囊结石相关危险性的分析. *临床外科杂志* 2003; 11: 214-215 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2003.04.011]
- 7 毕旭东, 付晓光, 白光. 原发性胆囊癌的手术治疗. *中国普通外科杂志* 2005; 14: 112-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6947.2005.01.023]
- 8 Lilic N, Addison B, Hammodat H. Gallbladder carcinoma: a New Zealand centre's 10-year experience with presentation, ethnic diversity and survival rate. *ANZ J Surg* 2015; 85: 260-263 [PMID: 24438645 DOI: 10.1111/ans.12503]
- 9 Gourgoutis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 252-264 [PMID: 18466866 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.11.011]
- 10 Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Viganò L. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Biliary Lithiasis* 2008; 249-253 [DOI: 10.1007/978-88-470-0763-5-20]
- 11 Alexander S, Lemmens VE, Houterman S, Nollen L, Roumen R, Slooter GD. Gallbladder cancer, a vanishing disease? *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1705-1709 [PMID: 22926299 DOI: 10.1007/s10552-012-0049-0]
- 12 董臣. 意外胆囊癌治疗的研究进展. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 236-239 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.02.019]
- 13 Kim SH, Jung D, Ahn JH, Kim KS. Differentiation between gallbladder cancer with acute cholecystitis: Considerations for surgeons during emergency cholecystectomy, a cohort study. *Int J Surg* 2017; 45: 1-7 [PMID: 28716660 DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.07.046]
- 14 Park TJ, Ahn KS, Kim YH, Kim TS, Hong JH, Kang KJ. The optimal surgical resection approach for T2 gallbladder carcinoma: evaluating the role of surgical extent according to the tumor location. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94: 135-141 [PMID: 29520347 DOI: 10.4174/astr.2018.94.3.135]
- 15 徐舰. 原发性胆囊癌影像学误诊分析. *中国药物经济学杂志* 2014; 99-100
- 16 陈杨, 刘璐. 胆囊癌的影像诊断与临床病理对照研究. *中国CT和MRI杂志* 2018; 16: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.02.004]
- 17 Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Blumgart LH, Fong Y. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 310-315 [PMID: 14993027 DOI: 10.1245/aso.2004.03.011]
- 18 程怡, 岳梅, 孟洋. 彩色多普勒超声对胆囊息肉样病变的鉴别诊断价值. *中国全科医学杂志* 2008; 11: 699-701 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2008.08.026]
- 19 伍瑛, 杜联芳, 李凡, 何颖倩, 张会萍. 超声造影鉴别诊断胆囊良恶性病变的价值. *临床超声医学杂志* 2010; 12: 238-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2010.04.007]
- 20 Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Choi SH. Clinical usefulness of endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 508-515 [PMID: 21879282 DOI: 10.1007/s10620-011-1870-0]

- 21 Imazu H, Mori N, Kanazawa K, Chiba M, Toyozumi H, Torisu Y, Koyama S, Hino S, Ang TL, Tajiri H. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1909-1916 [PMID: 24664415 DOI: 10.1007/s10620-014-3115-5]
- 22 Sugimoto M, Takagi T, Konno N, Suzuki R, Asama H, Hikichi T, Watanabe K, Waragai Y, Kikuchi H, Takasumi M, Ohira H. The efficacy of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in diagnosing gallbladder cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 25848 [PMID: 27162097 DOI: 10.1038/srep25848]
- 23 Choi JH, Seo DW, Choi JH, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. Utility of contrast-enhanced harmonic EUS in the diagnosis of malignant gallbladder polyps (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 484-493 [PMID: 23642490 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1328]
- 24 朱铖, 周海伟, 王红梅, 郑笑娟, 王昊. 超声造影与增强CT在胆囊疾病诊断中的对比分析. *医学影像学杂志* 2011; 21: 65-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2011.01.023]
- 25 杨新焕, 袁曙光, 闫东, 郝建成, 郝金刚. 原发性胆囊癌的MRI诊断. *放射学实践杂志* 2010; 25: 174-177 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2010.02.016]
- 26 Sugita R, Yamazaki T, Furuta A, Itoh K, Fujita N, Takahashi S. High b-value diffusion-weighted MRI for detecting gallbladder carcinoma: preliminary study and results. *Eur Radiol* 2009; 19: 1794-1798 [PMID: 19190910 DOI: 10.1007/s00330-009-1322-9]
- 27 杨新焕, 闫东, 袁曙光, 杨有. 原发性胆囊癌的MRI、MRCP. *实用放射学杂志* 2010; 26: 36-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2010.01.010]
- 28 Kim SJ, Lee JM, Lee ES, Han JK, Choi BI. Preoperative staging of gallbladder carcinoma using biliary MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 314-321 [PMID: 24470425 DOI: 10.1002/jmri.24537]
- 29 Ramos-Font C, Gómez-Río M, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-Heffernan A, Sánchez Sánchez R, Llamas-Elvira JM. Ability of FDG-PET/CT in the detection of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 218-224 [PMID: 24165875 DOI: 10.1002/jso.23476]
- 30 Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-97 [PMID: 14746840 DOI: 10.1016/j.gassur.2003.10.003]
- 31 侯梅华, 田广磊, 黄建国. 38 例意外胆囊癌的CT 和MRI 影像分析. *影像研究与医学应用杂志* 2018; 2: 120-121
- 32 Rana S, Dutta U, Kochhar R, Rana SV, Gupta R, Pal R, Jain K, Srinivasan R, Nagi B, Nain CK, Singh K. Evaluation of CA 242 as a tumor marker in gallbladder cancer. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 267-271 [PMID: 21573879 DOI: 10.1007/s12029-011-9288-7]
- 33 Wang YH, Feng FL, Zhao XH, Ye ZX, Zeng HP, Li Z, Jiang XQ, Peng ZH. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4085-4092 [PMID: 24744600 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.4085]
- 34 王强, 祁晶晶, 胡兰英. 血清肿瘤标志物联合检测在胆囊癌诊断中的临床意义. *国际检验医学杂志* 2016; 37: 106-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.050]
- 35 温志坚, 张宝华, 黄军利, 夏晓刚, 曾建军, 王志斌, 李文岗. 联合应用癌胚抗原和糖类抗原19-9提高胆囊癌预后判断的临床意义. *国际外科杂志* 2017; 44: 661-667 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2017.10.005]
- 36 何丽琳, 沈永祥. 四项肿瘤标志物联合测定对胆囊癌患者预后的影响. *检验医学与临床杂志* 2018; 15: 1014-1017 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.041]
- 37 高磊, 湛松霖, 王光霞. 超声联合CA19-9及CEA检测对胆囊癌早期诊断准确性的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2017; 23: 239-242 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2017.03.005]
- 38 汪功理, 安丹, 仵正. 术前血清CA19-9、CA125及CEA水平与胆囊癌手术预后的相关性研究. *临床医学研究与实践杂志* 2017; 2: 7-11 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.2017131003]
- 39 Aoki T, Tsuchida A, Kasuya K, Inoue K, Saito H, Koyanagi Y. Is frozen section effective for diagnosis of unsuspected gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy? *Surg Endosc* 2002; 16: 197-200 [PMID: 11961639 DOI: 10.1007/s004640080207]
- 40 刘俊, 刘菊元, 晏俊, 田启维. 腹腔镜胆囊切除术意外胆囊癌的诊治与疗效. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 985-988
- 41 陈杨, 刘璐. 胆囊癌的影像诊断与临床病理对照研究. *中国CT和MRI杂志* 2018; 16: 11-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.02.004]
- 42 龚志高. CT和MRI对中晚期胆囊癌周围脏器侵袭和转移的诊断价值. *中国医药指南杂志* 2016; 14: 163-164
- 43 Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-176 [PMID: 12623362 DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01021-0]
- 44 Hueman MT, Vollmer CM Jr, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2101-2115 [PMID: 19495882 DOI: 10.1245/s10434-009-0538-x]
- 45 Cucinotta E, Lorenzini C, Melita G, Iapichino G, Currò G. Incidental gall bladder carcinoma: does the surgical approach influence the outcome? *ANZ J Surg* 2005; 75: 795-798 [PMID: 16173995 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03528.x]
- 46 Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1188-1193 [PMID: 17712596 DOI: 10.1007/s11605-007-0115-1]
- 47 Choi KS, Choi SB, Park P, Kim WB, Choi SY. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1315-1323 [PMID: 25632207 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1315]
- 48 Yi X, Long X, Zai H, Xiao D, Li W, Li Y. Unsuspected gallbladder carcinoma discovered during or after cholecystectomy: focus on appropriate radical re-resection according to the T-stage. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 652-658 [PMID: 23359177 DOI: 10.1007/s12094-012-0988-7]
- 49 Azuma T, Yoshikawa T, Araidai T, Takasaki K. Intraoperative evaluation of the depth of invasion of gallbladder cancer. *Am J Surg* 1999; 178: 381-384 [PMID: 10612532 DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00210-x]
- 50 Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Shimizu S, Tsuneyoshi M, Tanaka M. Reliability of frozen section diagnosis of gallbladder tumor for detecting carcinoma and depth of its invasion. *J Surg Oncol* 1997; 65: 132-136 [PMID: 9209526 DOI: 10.1002/(sici)1096-9098(199706)65:2<132::aid-jso111>3.0.co;2-7]
- 51 Kinoshita H, Hashino K, Hashimoto M, Kodama T, Nishimura K, Kawabata M, Furukawa S, Tamae T, Nagashima J, Hara M, Imayama H, Aoyagi S. Clinicopathological evaluation of surgical treatment for early gallbladder cancer. *Kurume Med J* 2001; 48: 267-271 [PMID: 11830926 DOI: 10.2739/curumemedj.48.267]
- 52 田远虎, 杨广运, 刘博, 夏红天, 王敬, 张爱群, 黄志强, 董家鸿. 腹腔镜胆囊切除术中或术后发现意外胆囊癌的外科治疗. *中华外科杂志* 2015; 53: 135-139 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.02.012]
- 53 Jin K, Lan H, Zhu T, He K, Teng L. Gallbladder carcinoma incidentally encountered during laparoscopic cholecystectomy: how to deal with it. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 25-33 [PMID: 21239352 DOI: 10.1007/s12094-011-0613-1]
- 54 Yamamoto H, Hayakawa N, Kitagawa Y, Katohno Y, Sasaya T, Takara D, Nagino M, Nimura Y. Unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 391-398 [PMID: 16258808 DOI: 10.1007/s00534-005-0996-x]
- 55 Sarli L, Contini S, Sansebastiano G, Gobbi S, Costi R, Roncoroni

- L. Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer? *Arch Surg* 2000; 135: 1340-1344 [PMID: 11074893 DOI: 10.1001/archsurg.135.11.1340]
- 56 Wullstein C, Woeste G, Barkhausen S, Gross E, Hopt UT. Do complications related to laparoscopic cholecystectomy influence the prognosis of gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2002; 16: 828-832 [PMID: 11997831 DOI: 10.1007/s00464-001-9085-7]
- 57 Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002; 26: 867-871 [PMID: 11960212 DOI: 10.1007/s00268-002-6274-z]
- 58 You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008; 247: 835-838 [PMID: 18438121 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181675842]
- 59 Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 174-180 [PMID: 21245989 DOI: 10.3748/wjg.v17.i2.174]
- 60 Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Oncol* 2008; 97: 241-245 [PMID: 18095299 DOI: 10.1002/jso.20944]
- 61 Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991; 15: 337-343 [PMID: 1853612 DOI: 10.1007/bf01658725]
- 62 刘文龙, 田远虎, 梁斌, 刘洋, 杨滔, 辛宪磊, 石怀银, 刘博. T1a期意外胆囊癌29例行腹腔镜胆囊切除术的临床效果及预后. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 176-179 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.03.009]
- 63 Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Lo Menzo E, Berretta M, Zanghi A, Di Vita M, Cappellani A. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4019-4027 [PMID: 22912553 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4019]
- 64 Isambert M, Leux C, Métairie S, Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148: e77-e84 [PMID: 21478068 DOI: 10.1016/j.jvisc.2011.02.005]
- 65 Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German Registry. *Surg Endosc* 2012; 26: 1382-1389 [PMID: 22089259 DOI: 10.1007/s00464-011-2044-z]
- 66 刘文龙, 梁斌, 田远虎. 单纯腹腔镜胆囊切除术与胆囊癌根治术治疗T1b期意外胆囊癌患者的预后比较. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 754-757 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.04.031]
- 67 Yoon JH, Lee YJ, Kim SC, Lee JH, Song KB, Hwang JW, Lee JW, Lee DJ, Park KM. What is the better choice for T1b gallbladder cancer: simple versus extended cholecystectomy. *World J Surg* 2014; 38: 3222-3227 [PMID: 25135174 DOI: 10.1007/s00268-014-2713-x]
- 68 Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2008; 22: 2462-2465 [PMID: 18247090 DOI: 10.1007/s00464-008-9747-9]
- 69 Ha TY, Yoon YI, Hwang S, Park YJ, Kang SH, Jung BH, Kim WJ, Sin MH, Ahn CS, Moon DB, Song GW, Jung DH, Lee YJ, Park KM, Kim KH, Lee SG. Effect of reoperation on long-term outcome of pT1b/T2 gallbladder carcinoma after initial laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 298-305 [PMID: 25373705 DOI: 10.1007/s11605-014-2692-0]
- 70 Ito H, Ito K, D'Angelica M, Gonen M, Klimstra D, Allen P, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg* 2011; 254: 320-325 [PMID: 21617582 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822238d8]
- 71 Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmitti G, Javle M, Conrad C, Maru DM, Aoki T, Vigano L, Ribero D, Kokudo N, Capussotti L, Vauthey JN. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015; 261: 733-739 [PMID: 24854451 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000728]
- 72 Lee W, Jeong CY, Jang JY, Kim YH, Roh YH, Kim KW, Kang SH, Yoon MH, Seo HI, Yun SP, Park JI, Jung BH, Shin DH, Choi YI, Moon HH, Chu CW, Ryu JH, Yang K, Park YM, Hong SC. Do hepatic-sided tumors require more extensive resection than peritoneal-sided tumors in patients with T2 gallbladder cancer? Results of a retrospective multicenter study. *Surgery* 2017; 162: 515-524 [PMID: 28629653 DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.004]
- 73 Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1188-1193 [PMID: 17712596 DOI: 10.1007/s11605-007-0115-1]
- 74 Yamaguchi R, Nagino M, Oda K, Kamiya J, Uesaka K, Nimura Y. Perineural invasion has a negative impact on survival of patients with gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 1130-1136 [PMID: 12190678 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02184.x]
- 75 Rakić M, Patrlj L, Kopljarić M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busić Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 221-226 [PMID: 25392833 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03]
- 76 Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232: 557-569 [PMID: 10998654 DOI: 10.1097/0000658-200010000-00011]
- 77 Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR, Chiche L, Farges O. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35: 1887-1897 [PMID: 21547420 DOI: 10.1007/s00268-011-1134-3]
- 78 Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, Adams RB, Staley CA, Trindade EN, Schulick RD, Choti MA, Capussotti L. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478-86; discussion 1486-7 [PMID: 17846848 DOI: 10.1007/s11605-007-0309-6]
- 79 Goetze TO, Paolucci V. Prognosis of incidental gallbladder carcinoma is not influenced by the primary access technique: analysis of 837 incidental gallbladder carcinomas in the German Registry. *Surg Endosc* 2013; 27: 2821-2828 [PMID: 23404149 DOI: 10.1007/s00464-013-2819-5]
- 80 D'Hondt M, Lapointe R, Benamira Z, Pottel H, Plasse M, Letourneau R, Roy A, Dagenais M, Vandenbroucke-Menu F. Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 548-553 [PMID: 23522952 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.010]
- 81 Hwang KY, Yoon YI, Hwang S, Ha TY, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Song GW, Jung DH, Lee YJ, Park KM, Lee SG. Survival analysis following resection of AJCC stage III gallbladder carcinoma based on different combinations of T and N stages. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2015; 19: 11-16 [PMID: 26155271 DOI: 10.14701/kjhbps.2015.19.1.11]
- 82 Lee SE, Kim KS, Kim WB, Kim IG, Nah YW, Ryu DH, Park JS, Yoon MH, Cho JY, Hong TH, Hwang DW, Choi DW; Korean Association of Hepato-Biliary and Pancreas Surgery. Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1333-1340 [PMID: 25368485 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.10.1333]
- 83 Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Kawasaki Y, Mori S, Arigami T, Kijima Y, Shintchi H, Natsugoe S. Indication of extrahepatic bile duct resection for gallbladder

- cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 45-51 [PMID: 28875312 DOI: 10.1007/s00423-017-1620-7]
- 84 Nakata T, Kobayashi A, Miwa S, Soeda J, Miyagawa S. Impact of tumor spread to the cystic duct on the prognosis of patients with gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 155-61; discussion 162-3 [PMID: 17180477 DOI: 10.1007/s00268-006-0118-1]
 - 85 Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. *Ann Surg* 2008; 247: 104-108 [PMID: 18156929 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318154bf5d]
 - 86 Butte JM, Kingham TP, Gönen M, D'Angelica MI, Allen PJ, Fong Y, DeMatteo RP, Jarnagin WR. Residual disease predicts outcomes after definitive resection for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 416-429 [PMID: 25087941 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.069]
 - 87 姜小清, 邱应和. 意外胆囊癌的诊治. *中华消化外科杂志* 2011; 2: 91-92 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.02.004]
 - 88 Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232: 557-569 [PMID: 10998654 DOI: 10.1097/0000658-200010000-00011]
 - 89 Du J, Yang XW, Wen ZJ, Xue C, Wu YM, Wu MC, Zhang LL. Relationship between Prognosis and Time Interval from Cholecystectomy to Reoperation in Postoperative Incidental Gallbladder Carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 2503-2505 [PMID: 30334540 DOI: 10.4103/0366-6999.243565]
 - 90 孟强, 王林, 张瑞, 蔡慧强, 李起, 陈晨, 耿智敏. 胆囊术后意外胆囊癌的诊治分析. *西部医学杂志* 2018; 30: 966-970 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.07.007]
 - 91 励婷瑶, 许海荣, 王晓慧, 赵洁. 心理支持对LC术后短期内发现意外胆囊癌患者再次行根治性手术的影响. *国际护理学杂志* 2018; 37: 2546-2549 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2018.18.031]
 - 92 路燕, 段艳霞, 杨荔, 孙云, 田亚亚. 心理认知疗法对腹腔镜胆囊癌手术患者的影响. *国际护理学杂志* 2016; 35: 1784-1787 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2016.13.019]
 - 93 王晓波, 董玉莲. 多层螺旋CT对慢性胆囊炎与浸润型胆囊癌的诊断价值. *山西医药杂志* 2010; 39: 724-725
 - 94 陈琳, 杨涛, 周玲, 郭晓枫, 马玉革, 李桂芳. 意外胆囊癌129例临床病理分析. *武警医学杂志* 2013; 24: 860-865
 - 95 邹声泉, 张林. 全国胆囊癌临床流行病学调查报告. *中国实用外科杂志* 2000; 20: 43-46 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2000.01.021]
 - 96 高勇, 李治国. 原发性胆囊癌41例误诊分析. *山东医药杂志* 2007; 47: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2007.24.031]
 - 97 李轲宇, 刘连新. 胆囊腺瘤癌变诊治进展. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 794-796 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.07.28]
 - 98 Sung JE, Nam CW, Nah YW, Kim BS. Analysis of gallbladder polypoid lesion size as an indication of the risk of gallbladder cancer. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2014; 18: 9-13 [PMID: 26155240 DOI: 10.14701/kjhbps.2014.18.1.9]
 - 99 李国才. 原发性胆囊癌的高危因素. *中华肝胆外科杂志* 1999; 5: 349-351
 - 100 Wistuba II, Miquel JF, Gazdar AF, Albores-Saavedra J. Gallbladder adenomas have molecular abnormalities different from those present in gallbladder carcinomas. *Hum Pathol* 1999; 30: 21-25 [PMID: 9923922 DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90295-2]
 - 101 全志伟. 胆囊癌诊治中几个值得关注的问题. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 189-191
 - 102 刘泽良, 凌凯. 腹腔镜胆囊切除术意外胆囊癌的处理体会. *腹腔镜外科杂志* 2011; 16: 685-687
 - 103 徐红军, 郝小军, 王完成, 郭本丰, 陈灿林. 腹腔镜胆囊切除术意外胆囊癌的诊治体会. *腹腔镜外科杂志* 2018; 23: 474-476 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2018.06.474]
 - 104 Navaneethan U, Choure A, Venkatesh PG, Hammel J, Lin J, Goldblum JR, Manilich E, Kiran RP, Remzi FH, Shen B. Presence of concomitant inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of postcholecystectomy complications. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1682-1688 [PMID: 22069246 DOI: 10.1002/ibd.21917]
 - 105 Ahmad J, McElvanna K, McKie L, Taylor M, Diamond T. Biliary complications during a decade of increased cholecystectomy rate. *Ulster Med J* 2012; 81: 79-82 [PMID: 23526693]
 - 106 王秋生. LC胆管损伤的发生与防范. *中华消化外科杂志* 2008; 7: 78-80 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2008.01.033]
 - 107 黄志强. 医源性胆管狭窄: 胆道外科之痛. *中华消化外科杂志* 2008; 7: 1-5
 - 108 Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 130-141 [PMID: 8514030 DOI: 10.1016/0016-5085(93)90018-8]
 - 109 荣万水, 刘京山, 雷福明, 吴建华. 胆囊保留性手术与意外胆囊癌. *中国内镜杂志* 2010; 16: 602-605

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁



经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的疗效分析

王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌

王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌, 天津市第五中心医院
消化内科 天津市 300450

王珏磊, 医师, 2013年解放军总医院硕士, 主要从事胃食管反流病的诊断
与治疗方面的工作。

基金项目: 天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目, No.
2018BWKY025.

作者贡献分布: 本课题由王珏磊与孙光斌设计; 操作过程由王珏磊、王超
及李朝霞操作完成; 课题所用试剂由窦广仙提供; 数据分析由王珏磊与南
寿山完成; 本论文写作由王珏磊完成。

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市
第五中心医院消化内科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2020-08-07

修回日期: 2020-09-21

接受日期: 2020-11-05

在线出版日期: 2020-12-08

Efficacy of peroral endoscopic cardial constriction for gastroesophageal reflux disease

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Chao Wang, Zhao-Xia Li, Guang-
Xian Dou, Guang-Bin Sun

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Chao Wang, Zhao-
Xia Li, Guang-Xian Dou, Guang-Bin Sun, Department of
Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450,
China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin
Binhai New Area Health and Family Planning Commission, No.
2018BWKY025.

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician,
Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin,
No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450,
China. sun19660901@sina.com

Received: 2020-08-07

Revised: 2020-09-21

Accepted: 2020-11-05

Published online: 2020-12-08

Abstract

BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic progressive
condition, and its prevalence is increasing worldwide. Proton
pump inhibitor treatment has the risk of recurrence after
drug withdrawal and side effects. Peroral endoscopic
cardial constriction (PECC) is a new endoscopic treatment
for GERD. It is easy to perform, can achieve satisfactory
curative effect, and has a low incidence of complications.

AIM

To analyze the efficacy of PECC in the treatment of GERD
by selecting 15 patients who received PECC after 24-h
esophageal pH-resistance monitoring and gastroscopy in
this study.

METHODS

Fifteen patients with GERD who received PECC from
June 2018 to July 2020 at Tianjin Fifth Central Hospital
were selected for this retrospective study. The endoscopic
characteristics, 24-h esophageal pH-resistance monitoring
scores, GERD-questionnaire (GerdQ) symptom scores, and
patient-satisfaction scores before and after operation were
compared.

RESULTS

The reflux related symptoms of 15 GERD patients after
PECC treatment were relieved to varying degrees, and no
serious treatment-related complications were reported.
DeMeester score, the percentage of time with pH < 4, reflux
times, long reflux times, and long reflux duration decreased
after PECC treatment. GERD Q score significantly decreased
and patient-satisfaction score significantly increased
compared with the values before PECC.

CONCLUSION

PECC is safe and effective for GERD, and the postoperative
recovery is quick. PECC can be widely used in clinical practice.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peroral endoscopic cardiac constriction; Gastroesophageal reflux disease; Endoscopy

Citation: Wang JL, Nan SS, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB. Efficacy of peroral endoscopic cardiac constriction for gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1177-1182
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1177.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1177>

摘要

背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种慢性疾病,其发病率近年在世界范围内呈上升趋势。传统的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)治疗具有停药后易复发,副作用等风险。经口内镜下贲门缩窄术(peroral endoscopic cardiac constriction, PECC)是一种新型治疗GERD的内镜下微创手术,其操作简单,疗效显著,创伤少,国内外鲜有报道。

目的

本研究选取15例经食管24 h pH-阻抗监测、胃镜检查后接受PECC治疗的患者临床资料,对PECC治疗胃食管反流病的疗效进行分析。

方法

选取天津市第五中心医院2018-06/2020-07期间15例接受PECC治疗的GERD患者进行回顾性研究,比较手术前后胃镜、食管24 h pH-阻抗监测、GerdQ量表评分、患者症状满意度评分,随访观察其疗效。

结果

15例接受PECC治疗后的GERD患者术后反流相关症状均呈不同程度缓解,无严重术后并发症。术后2 mo复查DeMeester评分、pH<4时间百分比、反流次数、长反流次数及长反流持续时间、GerdQ评分均明显下降,患者满意度评分明显升高。

结论

经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病临床疗效显著,术后恢复快,安全有效,可广泛应用于临床。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经口内镜下贲门缩窄术; 胃食管反流病; 内窥镜检查

核心提要: 经口内镜下贲门缩窄术是一种新型治疗胃食管反流病的内镜下微创手术,该手术简单易行,短期疗效显著,并发症低,住院时间短,极大地增强了胃镜下微创抗反流治疗的能力。

文献来源: 王珏磊, 南寿山, 王超, 李朝霞, 奚广仙, 孙光斌. 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的疗效分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1177-1182

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1177.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1177>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管、口腔、肺部等,引起不适症状和并发症的一种疾病^[1],其发病机制主要是抗反流防御机制的减弱及反流物对食管黏膜攻击作用增强,从而导致食管下段括约肌功能障碍。该病长期以来是消化科门诊常见的良性、慢性疾病,发病高峰年龄为40-60岁,西方国家患病率约占人口的10%-20%^[1],我国因上消化道症状就诊的GERD患者占13%^[2],并且随着经济迅速发展、人们饮食结构及生活方式的改变,GERD的发病率呈逐年升高趋势,极大地影响患者的生活质量,给患者和社会带来巨大压力及经济负担。

GERD典型症状为反酸、烧心,常伴有嗝气、食管异物感、吞咽困难等,亦可伴有食管外症状如胸骨后疼痛、咳嗽、憋气、喉炎、牙蚀症等,常见的并发症有反流性食管炎、Barrett食管和腺癌、消化道出血及食管狭窄等^[1]。GERD的常见治疗方法为生活方式指导、内科药物治疗、内镜下微创手术及外科胃底折叠术治疗,最终达到缓解症状、治愈食管炎从而提高生活质量,以及防止并发症出现^[3]。目前,GERD的内科治疗方法主要为口服质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs),但长期口服可能出现诸多副作用,且停药后反流症状易复发,同时对于难治性GERD治疗效果欠佳^[3]。目前,GERD的治疗除传统的药物治疗及胃底折叠术外,逐渐出现了多种替代传统治疗方法的内镜新技术,如内镜下食管射频消融、腔内折叠及缝合术、填充剂注射及植入治疗等,但因并发症多、安全性差、费用高、术后疗效有限等均具有不同弊端。经口内镜下贲门缩窄术(peroral endoscopic cardiac constriction, PECC)是一种新型治疗GERD的内镜下微创手术,由令狐恩强教授于2013年首次创造^[4]。目前国内外对于该微创手术的文献报道较少,故本研究将从患者术后疗效、患者满意度评价等方面进一步研究讨论,以期对GERD的临床诊治提供帮助。

1 材料和方法

1.1 材料 对2018-06/2020-07就诊于天津市第五中心医院的48例GERD临床资料进行分析,选取接受PECC治疗的15例患者临床资料进行回顾性研究。其中男13例(86.7%),女2例(13.3%),男女比例1.00:0.15,年龄33-68(50.89±13.69)岁;病程0.2-30(9.46±11.99)年。纳入标准:

(1)具有典型的反酸、烧心、嗝气、咽痒、咳嗽、胸骨后疼痛、食管异物感等症状, GerdQ量表 ≥ 8 分^[5]; (2)胃镜检查显示贲门口松弛或食管裂孔直径 < 3 cm, 食管24 h pH-阻抗监测符合胃食管病理性酸反流, 症状与反流具有相关性; (3)以质子泵抑制剂为主规律治疗2 mo以上, 症状缓解程度不明显或者缓解后复发; (4)医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。排除标准^[3]: (1)病理活检证实为Barrett食管或食管癌患者; (2)食管及胃正常生理解剖结构已被破坏的患者; (3)巨大食管裂孔疝, 且疝囊直径 > 3 cm; (4)心肺功能较差或精神疾病不能合作患者^[3]。

手术器械: GIF-H290胃镜及主机(日本Olympus公司)、单环套扎器(常州贺氏微创医疗器械有限公司)、钛夹(杭州安杰思医学科技有限公司)、食管24 h pH-阻抗联合监测检查系统(重庆金山科技集团有限公司)等。

1.2 方法 手术均由具有专业资质的医师操作, 具体步骤: (1)术前禁食水至少8 h, 术前30 min给予患者镇静、解痉治疗; (2)常规胃镜检查: 明确食管、贲门、胃底的情况; 食管24 h pH-阻抗监测: 评估患者24 h食管pH变化及反流情况; (3)手术过程(图1): 于胃镜前端安装好单环套扎器, 进镜至食管下段胃食管连接处, 于食管侧充分吸引黏膜层及部分肌层, 释放套扎环在同一水平段均分三等份行3处套扎, 并于套扎环根部以钛夹固定; (4)术后给予禁食水1-3 d, 予抑酸、保护食管胃黏膜等对症治疗, 部分患者术后给予头孢呋辛预防感染24-48 h; 术后口服PPIs治疗2 wk-1 mo; (5)术后随访2-3 mo, 复查胃镜及食管24 h pH-阻抗监测。

1.3 疗效评价 通过手术前后胃镜、食管24 h pH-阻抗监测、GerdQ量表评分、患者症状满意度评价(为本科室自编的患者症状满意度调查表, 总评分为10分, 9-10分为特别满意, 7-8分为满意, 7分以下为不满意)综合评价患者治疗效果。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件处理所有数据。计量数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数数据以百分率表示; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 定量资料采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究入组的经PECC术治疗的15例胃食管反流病患者均以反酸、烧心为主要症状, 其中10例有嗝气, 6例有胸骨后疼痛, 4例有食管异物感, 1例有咽痒症状, 1例有咳嗽症状。按洛杉矶分级(LA)对反流性食管炎进行分级^[6]: A级7例, B级5例, C级2例, D级0例, 食管黏膜正常1例。按Hill分类法^[7]对胃食管阀瓣进行GEFV分级: I级0例, II级4例, III级10例, IV级1例。

2.2 PECC治疗GERD的有效性 所有患者PECC术后2 mo反流症状明显缓解, 复查DeMeester评分、 $\text{pH} < 4$ 时间百分比、反流及长反流次数、长反流持续时间, GerdQ评分均明显下降, 差异有统计学意义(表1)。术后复查胃镜见食管下段条形红斑消失, 糜烂愈合, 贲门较前缩小, 反转胃底镜身周围裂隙减小(图2)。其中14例患者PECC治疗1 mo停用PPIs, 1例减量或间断口服PPIs。对本研究8例患者进行术后半年随访, 反流症状较术前均有明显缓解。

2.3 术后患者满意度评价 PECC治疗后GERD患者反酸烧心、嗝气等症状明显缓解, 治疗前后患者效果满意度明显上升, 与治疗前比, 差异有统计学意义(表2)。

2.4 术后治疗 术后禁食水1-3 d, 并给予PPIs抑酸、保护食管胃黏膜及营养支持等治疗, 2例患者术中手术创面略渗血, 术后给予头孢呋辛预防感染治疗。6例患者术后出现胸部轻微疼痛、紧缩感及进食梗噎感, 未使用止痛药物2-3 d后症状消失, 没有出现术后严重并发症。术后当天, 1例恢复流食, 9例术后第1 d恢复恢复流食或半流食, 5例术后第2-3 d恢复流食或半流食。出院后患者继续口服PPIs 2 wk或以上。术后患者住院时间2-5 d, 平均 3.22 ± 0.97 d。

3 讨论

胃食管反流病主要是胃内容物或胆汁反流至食管、口腔(包括咽喉)、和气管(肺), 导致的一系列症状和并发症的一种疾病。GERD是一种消化道动力障碍性疾病, 主要作用机制是下食管括约肌松弛或抗反流瓣机制被破坏^[8]。目前, GERD已成为一种常见的, 甚至危害极大的慢性疾病^[9], 尤其难治性GERD因治疗效果差、病情反复, 给患者及社会带来很大的经济负担^[10]。近20年来, 随着人们逐渐对GERD的普遍性和危害性的认识, 其检查水平及治疗手段逐步得到提高, 越来越多的医生开始关注和重视GERD的诊疗。一些科室如呼吸科、心血管科、耳鼻喉科、外科的加入, 甚至胃食管反流病专科的成立, 极大地完善和普及了专科检查以及形成治疗手段多样化, 有效推动了胃食管反流病学科的临床进展^[11]。

传统的PPIs按需治疗可以有效地缓解多数GERD患者的反酸烧心等临床症状, 但是存在停药后复发、副作用等风险。有研究^[12]表明, 长期使用质子泵抑制剂可导致胃酸屏障功能下降, 进而引起胃内细菌定植、肠道生物屏障受损, 增加了肠源性感染风险。对于合并食管裂孔疝的GERD患者以及重度食管炎患者, PPIs剂量通常需要加倍或延长疗程, 或仅有部分疗效^[13]。由于胃食管交界区(gastroesophageal junction, GEJ)松弛和食管裂孔疝的解剖结构形成, 部分GERD患者症状长期迁延, 药

表 1 治疗前后24 h食管pH-阻抗监测结果及GerdQ评分的比较(mean ± SD)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i> 值
DeMeester (分)	48.49 ± 27.72	9.70 ± 8.01	5.66	<0.001
反流时长(pH≤4) (%)	25.74 ± 23.83	5.40 ± 8.86	3.84	0.005
反流次数	118.42 ± 49.33	41.03 ± 18.37	6.29	<0.001
长反流次数(>5 min)	6.29 ± 5.11	2.28 ± 2.13	3.71	0.006
长反流持续时间(min)	37.00 ± 45.04	1.80 ± 1.17	2.40	0.044
Gerd Q评分(分)	10.11 ± 1.76	3.00 ± 2.55	8.81	<0.001

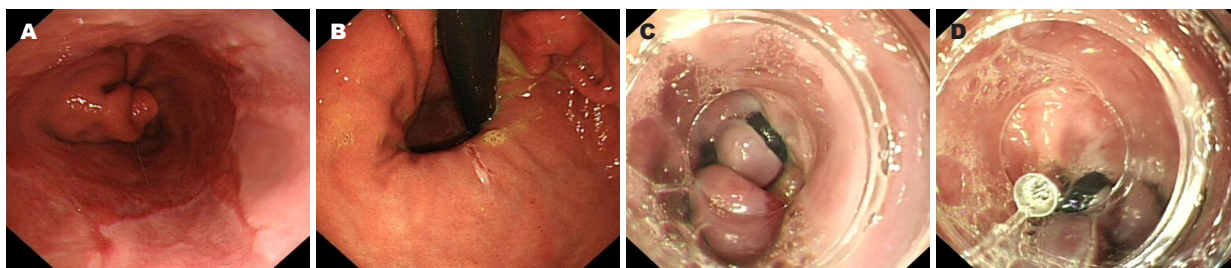


图 1 经口内镜下贲门缩窄术操作过程. A: 食管下段可见多发条形红斑; B: 反转内镜可见贲门口松弛, 大于2个镜身; C: 充分吸引黏膜层及部分肌层后于齿状线上方分别套扎; D: 套扎环根部以钛夹固定.

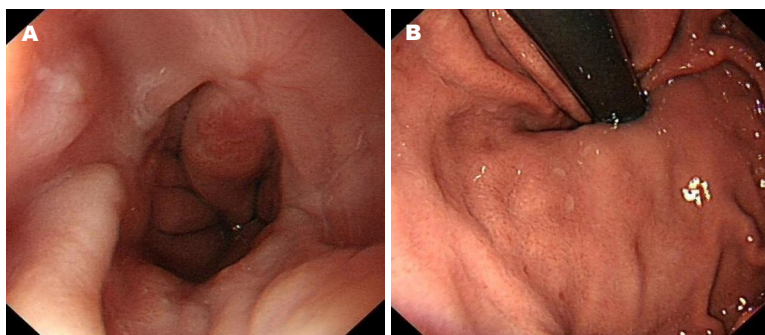


图 2 经口内镜下贲门缩窄术后2 mo复查内镜表现. A: 食管下段红斑及糜烂愈合, 可见白色瘢痕形成, 贲门口黏膜收紧聚集; B: 反转镜身可见抗反流阀瓣形成, 镜身周围裂隙减小.

物治疗效果不佳, 该类患者有内镜下微创治疗或腹腔镜下胃底折叠术抗反流治疗指征^[14]. 而外科手术创伤大, 住院时间长, 费用高, 术后并发症多, 近年来, GERD的内镜下微创手术逐渐成为研究新热点.

PECC是一种治疗GERD的新型内镜下微创手术, 其机制是通过内镜下套扎加固定的方法使套扎局部及黏膜下形成瘢痕, 缩小贲门直径, 增加食管下段括约肌压力, 从而减少胃内容物反流^[4]. 该手术操作简单, 类似于食管静脉曲张套扎术, 具有创伤小、费用低、住院时间短、效果良好等特点, 显著优于外科手术. 本研究中15例GERD患者接受PECC治疗后反酸、烧心症状明显缓解, 术后2 mo随访DeMeester评分、pH<4时间百分比、反流及长反流次数、长反流持续时间较术前均明显下降, 与既往报道“PECC治疗能改变GERD患者胃酸分泌

状况和食管酸性环境”^[15]结果一致, 临床疗效稳定.

胃食管阀瓣(gastroesophageal flap valve, GEFV)是位于胃食管交界处的屏障结构, 有着重要的抗反流作用, 其分级可准确反映胃食管连接处抗反流屏障的功能. 随着GEFV分级的增加, 食管下括约肌压力随之减低, 机体抗反流屏障功能逐渐减弱, 反流性食管炎及Barrett食管的发生率均增加, 需手术干预的必要性也逐渐增加^[11]. PECC通过内镜下套扎的方法使食管贲门重新收紧或形成抗反流阀瓣结构就可以达到抗反流治疗的作用. 本研究所有GERD患者术前均进行严格的GEFV分级评估, 术后患者症状明显缓解, 术后2 mo复查胃镜贲门口较前明显缩窄, GEFV分级较前下降, 术后1 mo随访14例患者可以完全停用PPIs, 1例减量. 所有患者随访治疗满意度均较前增加, 无明显不良反应, 提示治疗效果显著, 短期

表 2 治疗前后患者效果满意度比较(n)

	特别满意	满意	不满意	满意率
术前	0	4	11	26.67%
术后	12	3	0	100%

手术前后比较Pearson $\chi^2 = 15.33$, $P < 0.001$.

疗效肯定. 本研究仅对8例患者进行术后半年随访, 反流症状较术前均有明显缓解, 还需增加病例数及延长随访时间进一步评估PECC术远期疗效. 也有研究报道^[16]称, 在齿状线上方和下方的黏膜及部分肌层分别进行食管长节段套扎可以更加增加下食管括约肌及贲门附近的压力, 治疗效果显著高于既往报道^[17], 该方法还需进一步扩大临床样本量进行验证. 此外, 手术过程需注意套扎位置、深度的控制及详细观察钛夹和套扎环脱落的时间对疗效的影响.

4 结论

综上, 根据本研究初步显示, 经口内镜下贲门缩窄术作为治疗GERD的新型内镜手术, 简单易行, 短期疗效显著, 并发症低, 住院时间短, 极大地增强了内镜下微创抗反流治疗的能力, 降低患者心理压力及经济负担, 值得临床推广.

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的主要治疗方法为口服质子泵抑制剂, 但可能出现副作用、停药后易复发, 且对难治性GERD疗效欠佳. 胃食管反流病除传统的药物治疗及胃底折叠术外, 逐渐出现了多种替代传统治疗方法的内镜新技术, 如内镜下射频消融、腔内折叠及缝合术、填充剂注射及植入治疗等, 但因并发症多、费用高、安全性差、术后疗效有限等均具有不同弊端.

实验动机

目前国内外对于经口内镜下贲门缩窄术(peroral endoscopic cardiac constriction, PECC)术的文献报道较少, 本研究将从患者术后疗效、患者满意度评价等方面进一步研究讨论, 以期GERD的临床诊治提供帮助.

实验目标

本研究的主要目标是探讨PECC术在GERD患者临床治疗中的效果及患者满意度评价, 为临床治疗GERD提供新的内镜手术途径.

实验方法

通过纳入排除标准收集15例接受PECC术患者临床数据及进行术后随访, 比较手术前后胃镜表现、食管24 h pH-阻抗监测、GerdQ量表评分、患者症状满意度评分, 通过采用 χ^2 检验及配对t检验等统计学方法, 验证了PECC对GERD的诊疗价值.

实验结果

本研究发现PECC对GERD患者治疗效果显著, 术后2 mo复查DeMeester评分、pH<4时间百分比、反流次数、长反流次数及长反流持续时间、GerdQ评分均明显下降, 患者满意度评分明显升高. 复查内镜发现食管下段红斑及糜烂愈合, 贲门口黏膜收紧聚集缓解患者反流症状.

实验结论

PECC对缓解GERD患者的反流症状安全且有效, 具有良好的临床意义和应用价值.

展望前景

本研究尚存在样本量较小以及术后随访时长有限等不足, 未来还需进一步扩大样本量并通过延长随访时间进一步对PECC术治疗胃食管反流病的远期疗效进一步补充研究.

5 参考文献

- 林果为, 王吉耀, 葛俊波. 实用内科学(15版). 人民卫生出版社, 2017; 1494
- 周丽雅, 郝建宇, 李兆申, 陈旻湖, 姜泊, 李瑜元, 侯晓华, 唐承薇, 王邦茂. 胃食管反流病量表和质子泵抑制剂试验对胃食管反流病的诊断价值的多中心研究. 中华消化杂志 2016; 36: 241-245 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.008]
- 胡海清, 柴宁莉, 令狐恩强, 李惠凯, 熊英, 张彬彬, 支俊丽, 王潇潇, 艾洁. 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的临床研究. 中华胃肠内镜电子杂志 2016; 3: 65-67 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2016.02.004]
- 令狐恩强, 王宇菲, 王潇潇. 内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病的报道一例. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2013; 6: 64-64 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2013.06.018]
- Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 1030-1038 [PMID: 19737151 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x]
- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. Gastroenterology 1996; 111: 85-92 [PMID: 8698230 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698230]
- Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, Aye RW, Mercer CD, Low DE, Pope CE 2nd. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. Gastrointest Endosc 1996; 44: 541-547 [PMID: 8934159 DOI: 10.1016/s0016-5107(96)70006-8]
- 田文, 马冰. 胃食管反流病的外科治疗策略. 中华消

- 化外科杂志 2016, 15: 1052-1054 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.11.004]
- 9 Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67: 1351-1362 [PMID: 29437910 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722]
- 10 牛海静, 胡海清, 苏秉忠. 难治性胃食管反流病研究进展. 中华胃肠内镜电子杂志 2014; 000: 15-18 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2014.01.000]
- 11 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识. 中国医学前沿杂志(电子版) 2019; 11: 30-56 [DOI: 10.12037/YXQY.2019.09-06]
- 12 何海涛, 丁西平, 王金平, 李辉. 长期使用质子泵抑制剂对老年胃食管反流病患者肠道菌群的影响. 山东医药 2018; 058: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.18.014]
- 13 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管反流病的现状诊治难点及对策. 中华医学杂志 2016; 96: 988-992 [DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.021]
- 14 胡志伟, 许辉, 湛莹, 辛荣华, 孙潮涌, 田书瑞, 战秀岚, 陈冬, 汪忠镐, 吴继敏. 胃食管反流病的酸反流程度与食管动力、食管炎及贲门形态的相互关系. 中华医学杂志 2019; 99: 3494-3499 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.009]
- 15 Hu HQ, Li HK, Xiong Y, Zhang XB, Zhi JL, Wang XX, Ling-Hu EQ. Peroral endoscopic cardiac constriction in gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0169 [PMID: 29642142 DOI: 10.1097/MD.00000000000010169]
- 16 李治全, 季锋, 韩新巍, 陈立东, 吴刚, 袁莉莉, 汪忠镐, 彭德禄, 李鹏. 经口内镜下贲门缩窄术治疗胃食管反流病食管外症状的效果观察. 中华消化杂志 2019; 39: 405-406 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.06.012]
- 17 Li X, Zhang XB, Hu HQ, Li HK, Wang XX, Linghu EQ. Effect and Safety of Peroral Endoscopic Cardiac Constriction for Gastroesophageal Reflux Disease. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 1749-1750 [PMID: 28685732 DOI: 10.4103/0366-6999.209898]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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位胃肠病学和肝病学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学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学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者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

简述胃肠动力调节机制的研究进展

于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵

于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵, 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古自治区通辽市 028000

于红珍, 在读硕士研究生, 主要从事蒙药苦味药性调节胃肠功能研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81803845; 内蒙古自治区蒙药食药源保护与利用创新团队建设项目, No. 190301; 内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目重点项目, No. NJZZ18153.

作者贡献分布: 本文综述由于红珍、吉小平及额尼荣贵共同完成; 付明海审校.

通讯作者: 付明海, 博士, 副教授, 028000, 内蒙古自治区通辽市科尔沁区西拉木伦大街996号, 内蒙古民族大学蒙医药学院. mfu@imn.edu.cn

收稿日期: 2020-08-20

修回日期: 2020-09-29

接受日期: 2020-11-10

在线出版日期: 2020-12-08

Progress in research of gastrointestinal motility regulation

Hong-Zhen Yu, Ming-Hai Fu, Xiao-Ping Ji, Rong-Gui E-Ni

Hong-Zhen Yu, Ming-Hai Fu, Xiao-Ping Ji, Rong-Gui E-Ni, School of Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81803845; "Mongolian Medicine Food and Drug Source Protection and Utilization Innovation Team" Construction Project, No. 190301; Higher Educational Scientific Research Projects of Inner Mongolia Autonomous Region, No. NJZZ18153.

Corresponding author: Ming-Hai Fu, PhD, Associate Professor, School of Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, No. 996 Xilamulun Street, Keerqin District, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China. mfu@imn.edu.cn

Received: 2020-08-20

Revised: 2020-09-29

Accepted: 2020-11-10

Published online: 2020-12-08

Abstract

Gastrointestinal motility is an important part of the physiological function of the digestive tract, and its dysfunction is one of the key factors that cause different gastrointestinal motility disorders. These diseases seriously affect patients' normal life. With the development of scientific research and technology, well-designed research studies have been conducted on the regulatory mechanisms of gastrointestinal motility, which mainly include the regulation of gastrointestinal hormones, intestinal microflora, neurotransmitters, brain-gut peptides, interstitial cells of Cajal, and gastrointestinal electrical activities. In addition, current studies have proved that bitter taste receptors have certain regulatory effects on gastrointestinal motility. This paper primarily discusses the relevant pathways controlling gastrointestinal motility.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal motility; Brain-gut peptide; Intestinal microflora; Interstitial cells of Cajal; Bitter taste receptor

Citation: Yu HZ, Fu MH, Ji XP, E-Ni RG. Progress in research of gastrointestinal motility regulation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(23): 1183-1191

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1183.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i23.1183>

摘要

胃肠动力是消化道生理功能的重要组成部分, 其功能紊乱是引起多种胃肠动力障碍疾病的关键因素之一. 这些疾病严重影响人们的正常生活. 随着科技技术的发展, 人们对胃肠动力调节机制方面的研究越来越多, 其作用机制主要涉及对胃肠激素、肠道菌

群、胃肠道神经递质、脑-肠肽、Cajal间质细胞和胃肠电活动的调节等。除此之外, 很多研究发现苦味及其受体对胃肠运动有一定的调节作用。该文章主要简述了几种调节胃肠动力的机制研究进展。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠动力; 脑肠肽; 肠道菌群; Cajal间质细胞; 苦味受体

核心提要: 胃肠动力障碍是临床上常见的高发病症。任何影响胃肠道节律性运动的因素都可能引发该疾病。目前, 人们对胃肠动力调节机制的研究主要集中在中枢神经、肠神经、自主神经、Cajal间质细胞、脑肠肽及离子通道等方面。近年来, 苦味受体在胃肠道中的功能性表达受到广泛关注。激活苦味受体可直接或间接调控肠道平滑肌收缩, 进而影响胃肠动力。

文献来源: 于红珍, 付明海, 吉小平, 额尼荣贵. 简述胃肠动力调节机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(23):1183-1191

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1183.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1183>

0 引言

胃肠动力障碍疾病(disorder of gastrointestinal motility, DGIM)严重影响人类的生活质量, 是世界各地常见的公共健康问题, 其发病机制与胃肠动力紊乱和肠内分泌细胞分泌的胃肠激素水平失衡密切相关^[1,2]。众所周知, 便秘和消化不良是临床最常见的胃肠动力障碍疾病。大量调查显示, 消化不良影响5%-10%的人, 而我国的功能性便秘的患病率约为3.1%-25.92%^[3,4]。胃肠动力是指胃肠道肌肉的收缩和蠕动能力, 包括胃肠道肌肉收缩的频率和力量, 是维持胃肠道正常生理功能的关键组成部分。胃肠动力功能紊乱是导致DGIM的主要因素之一, 在胃肠病门诊患者中胃肠动力障碍患者占40%以上, 且影响了总人口的20%以上^[5]。目前, 在我国胃肠动力障碍性疾病的发病率非常高, 并且已成为消化内科的重点研究对象。随着现代医学对DGIM的深入研究, 发现胃肠动力调节机制的复杂性(图1), 它是在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的调节和控制下, 由自主神经系统、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和平滑肌细胞等相互调控来完成胃肠道的正常节律性运动^[6]。ENS主要由肌间神经丛和黏膜下神经丛组成, 位于纵向平滑肌和横向平滑肌层之间的肌间神经丛, 并参与平滑肌收缩的启动和控制, 对胃肠运动的调节起着至关重要的作用^[7]。近年来许多研究表明, ENS、Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)、平滑肌细胞(smooth

muscle cells, SMCs)构成一个网络体系, 参与胃肠动力的调节^[8,9]。本文主要综述了近年来调节胃肠动力的几种因素。

1 胃肠激素对胃肠动力的调节

胃肠黏膜层内分布着40多种内分泌细胞, 约占胃肠道上皮细胞总数的1%, 它们分别以单个细胞的形式分布于整个肠道上皮^[10]。这些肠内分泌细胞主要分泌一些特殊化学物质, 如胃肠激素, 胃肠激素是肠内分泌细胞的主要产物。目前已发现并鉴定的胃肠激素有20多种, 这些激素在感知肠内容物、调节胃肠运动、系统代谢、食物摄入、营养物质的消化和吸收等方面发挥重要作用^[11]。胃肠道激素不仅存在于胃肠道中, 而且又存在于脑组织中, 因此又被称为脑肠肽, 在消化系统疾病中扮演着非常重要的角色。其主要功能包括兴奋或抑制胃肠道动力。

1.1 胃动素 胃动素(motilin, MTL)是一种活性肽, 由22个氨基酸组成, 能兴奋胃肠平滑肌。1966年被Brown^[12]从狗十二指肠内发现的。MTL主要通过胃动素受体发挥作用。此外, 它还能与中枢神经系统中G蛋白耦连受体结合, 促进磷酸肌醇酯生成, 增加细胞内Ca²⁺水平, 加强胃肠蠕动^[13]; 还能促进胃蛋白酶的分泌, 加快平滑肌收缩, 提高胃排空率, 缩短食物在小肠内的时间^[14,15]; 还能与迷走神经结合促进乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)释放, 加快胃肠运动。MTL主要由Mo细胞分泌, 广泛分布在十二指肠、空肠、胃窦部等, 除胃肠黏膜外, 也存在于神经系统, 如大脑、外周神经和肠壁内神经。此外, MTL的分泌与移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)密切相关, 在MMCIII相时分泌可达到高峰值^[16]。MTL在体内含量的高低直接影响患者的临床症状, MTL含量升高会使患者腹泻; 含量降低则有便秘的症状^[17]。目前研究表明, MTL与胃肠动力紊乱有关, 且有大量研究显示, 中药可以通过增加MTL表达, 促进胃排空率^[18,19]。综合上述, MTL与胃肠动力密切相关, 它是调节胃肠动力的重要机制之一。

1.2 胃饥饿素 胃饥饿素(Ghrelin)是由28个氨基酸组成的一种多功能胃肠激素, 1999年被Kojima等^[20]首次从大鼠胃中提纯出来的一种兴奋性脑-肠肽。由胃内分泌的X/A样细胞分泌^[21], 分布在整个胃肠道中, 在胃底的含量最高。能促进生长激素的释放, 是一种生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。可以促进胃肠动力, 调节小肠平滑肌收缩, 增加进食量, 调节能量代谢和胃酸分泌^[22,23]。潘小丽等^[24]研究发现, 电针治疗可以提高体内ghrelin和GHSR-1a的表达, 从而调节胃肠动力, 促进胃排空, 加快消化达到改善

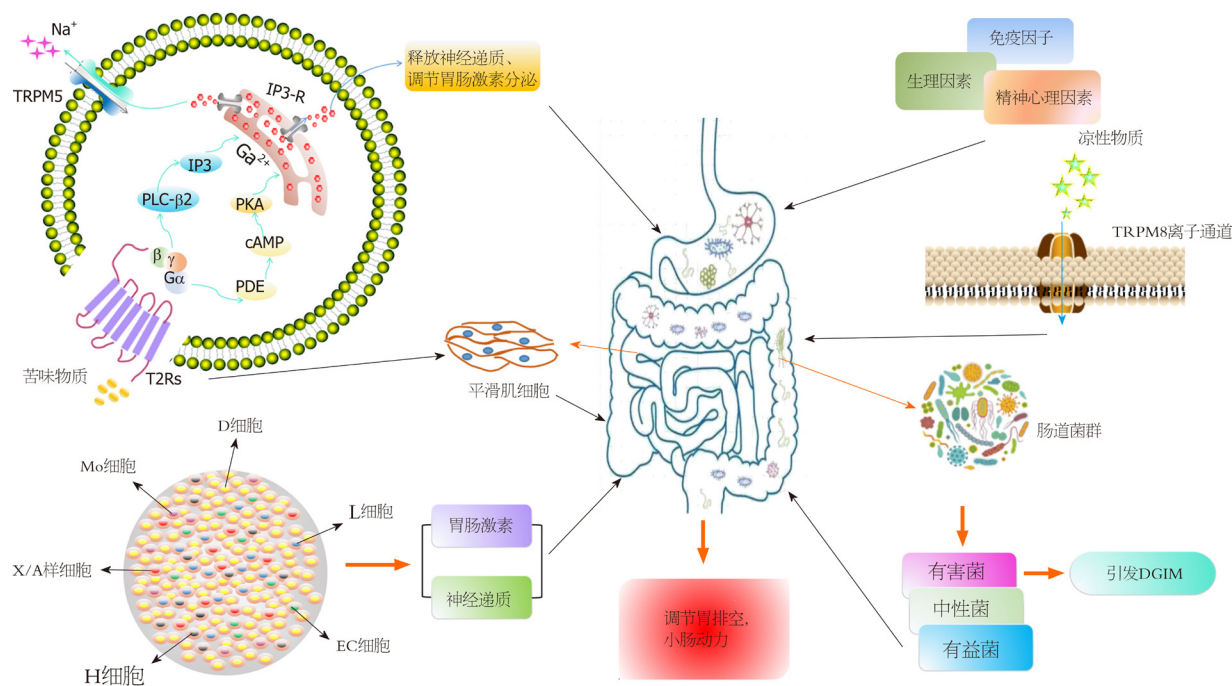


图1 胃肠动力调节机制示意图。TRPM5: 瞬时受体电位通道M5; T2Rs: 苦味受体; PLC-β2: 磷脂酶C β2; IP3: 肌醇1,4,5-三磷酸; IP3-R: 肌醇1,4,5-三磷酸受体; PKA: 蛋白激酶A; cAMP: 环磷酸腺苷; PDE: 磷酸二酯酶; TRPM8: 瞬时受体电位通道M8; DGIM: 胃肠动力障碍疾病。

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的作用。詹程膈等^[25]利用半夏汤治疗腹泻型肠易激综合征(Diarrheal irritable bowel syndrome, D-IBS)发现, 半夏汤可能是通过调节ghrelin的释放, 改善胃肠动力紊乱, 从而缓解D-IBS的症状。

1.3 胃泌素 胃泌素(gastrin, GAS)是最早发现的多肽类激素之一, 又称促胃液素。由十二指肠黏膜G细胞和胃窦分泌, 在胃底、十二指肠和空肠等部位分布广泛, 具有调节胃肠运动, 促进胃排空和刺激胃酸分泌的功能, 还可直接刺激胃肠平滑肌发生收缩作用^[26,27]。研究表明, GAS与MTL类似, 都能减少胃残留率, 也可直接作用于平滑肌细胞的特异性受体, 激发胃窦平滑肌的收缩反应, 二者分泌紊乱均可导致胃动力障碍疾病。徐萌等^[28]研究显示, 患有胃肠动力障碍小鼠血液中MTL和GAS表达水平明显低于正常对照组, 且GAS表达的变化比MTL更为显著, 提高MTL和GAS表达水平, 可改善胃肠动力障碍疾病的症状。

1.4 胰高血糖素样肽-1 胰高血糖素样肽-1 (Glucagon like peptide, GLP-1)又称肠促胰岛素, 它是由29个氨基酸残基构成的一种胰高血糖素原的产物, 由胰腺α细胞, 小肠下层和结肠内分泌细胞L细胞分泌。GLP-1主要与GLP-1受体结合而发挥各项生理作用, 包括降血糖、改善胰岛素敏感性、调节脂代谢和肥胖、心血管保护、肾脏保护及胃肠运动调节等功能^[29]。研究表明, GLP-1对胃肠动力和胃排空率有一定的抑制作用^[30], 并且与激

活迷走神经有关, 认为GLP-1通过激活迷走神经传入的GLP-1受体发挥作用^[31]。另有研究发现, GLP-1与兴奋性胆碱能神经突触前GLP-1受体结合, 调节一氧化氮(nitric oxide, NO)释放而发挥作用^[32]。

1.5 胆囊收缩素 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是由33个氨基酸组成的多肽激素, 是首个能给人产生厌食感觉的胃肠激素, 它的分泌是由消耗蛋白质、脂肪和碳水化合物等营养物质引起的, 主要由小肠黏膜L细胞分泌^[33]。研究发现, CCK及其受体广泛存在于胃肠道和中枢神经系统中, 主要受体是CKK1和CKK2受体, 并且每个受体的分布和功能都是不同的^[34]。CKK1受体主要分布在胃肠道系统中, 而CKK2受体主要表达在中枢神经系统中。CCK作为胃肠激素和神经肽, 具有调节胃肠蠕动、促进胆囊和胃肠平滑肌收缩、抑制胃酸分泌、抑制餐后胃排空和抑制结肠转运的作用, 这些作用主要是通过CKK1受体完成^[35]。有研究报道, 内源性和外源性CCK均可抑制大鼠胃排空和肠转运^[36]。

除此之外, 生长抑素(somatostatin, SS)、瘦素(leptin, LEP)、胃肠激素肽(peptide YY, PYY)、神经降压素(neurotensin, NT)、降钙素基因相关肽(calcitonin generelated peptide, CGRP)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)等多种胃肠激素均有调节胃肠道功能的作用。LEP广泛分布与胃肠道, 由脂肪细胞分泌, 具有抑制胃排空和食欲, 影响其他胃肠激素分泌的作用^[37]。CRH由垂体分泌, 也是抑制性胃

肠激素, 能抑制胃排空^[38]. CGRP作为重要的脑肠肽, 能调节胃肠道平滑肌收缩, 在FD患者的胃肠道中表达量高, 推测可能参与FD的发病过程^[39]. NT能减少胃肠蠕动, 保护胃肠黏膜, 在消化不良疾病中起到一定的作用^[40]. 这些激素不同程度的影响胃肠运动, 并且与DGIM的发生有着密切的关系.

2 神经递质对胃肠动力调节的影响

ENS是由大量神经元和神经胶质细胞组成, 能独立调节和控制胃肠道功能, 是机体的第二大脑, 又称肠脑. ENS富含兴奋和抑制性神经递质, 可直接作用于胃肠道平滑肌细胞^[41], 以调节肠道的正常蠕动功能. Ach是兴奋胃肠动力最重要的神经递质之一, 由胆碱能神经释放, 在体内与胃肠平滑肌细胞上的M受体特异性结合, 使胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)下降, 细胞膜去极化, 导致 Ga^{2+} 通道开放, 细胞内 Ga^{2+} 浓度增加, 从而调节胃肠蠕动, 促进胃肠道平滑肌收缩^[42-44]. P物质(substance P, SP)是由11个氨基酸组成的兴奋性神经递质, 广泛存在于整个胃肠道, 能直接与肠道平滑肌细胞上相应的离子通道结合后收缩肠管^[45,46]. 5-HT也是一种兴奋性神经递质, 由肠道EC细胞合成和分泌, 是调节胃肠道的必要因子, 可以调节胃肠动力, 收缩肠管, 促进胃肠蠕动^[47,48]. 肠道内的5-HT受体是药物治疗胃肠动力障碍的重要靶点^[49]. 血管活性肠肽和NO是由抑制性神经元释放的抑制性神经递质, 能抑制肌肉收缩, 舒张平滑肌^[50,51]. NO由一氧化氮合成酶生成, 改变NO的生成会破坏正常的胃肠运动. 据报道, NO通过激活可溶性鸟苷酸环化酶产生cAMP, 使细胞内cAMP浓度升高, cAMP激活蛋白激酶G, 促进平滑肌舒张^[52,53]. 此外, 还有很多调节胃肠道功能的神经递质, 这些神经元共同维持胃肠道的正常生理功能.

3 肠道菌群对胃肠动力的调节

胃肠道内有大量的微生物群, 包括细菌、真菌、原虫、病毒, 其中细菌被称为人体第二大基因组—肠道菌群. 其数量繁多, 种类丰富, 不同菌群的微生物数量比人体内细胞数多100倍^[43]. 一般将细菌分为3类, 有益菌, 中性菌和有害菌. 这些生活在胃肠道的菌群与人体内细胞相互作用一起调控机体的生理功能, 正常的肠道菌群能维持肠道内健康稳定的微生态环境. 肠道菌群对人体消化系统的功能至关重要, 它能促进消化系统对营养物质的消化和吸收, 同时调节胃肠动力、调节免疫系统的活性和促进大脑发育^[54,55]. 高热量饮食是菌群失调的主要因素. Sheng等^[56]对高热量饮食大鼠的菌群结构进行分析, 发现拟杆菌门和厚壁菌门比例明显下降, 导致肠道

代谢紊乱. 越来越多的证据表明, 肠道菌群结构的变化与饮食结构的改变密切相关^[57]. 近年来研究发现, 昼夜节律也调节肠道菌群^[58]. 一旦肠道内环境改变, 菌群失衡, 则会导致一系列疾病的发生, 其中胃肠道疾病与其关系最为密切^[59]. 研究发现, FD患者的胃液存在菌群失调的状况, 认为小肠内容物回流到胃内引起细菌改变, 并参与FD的病理生理过程, 然而用含有益生菌乳酸杆菌LG21酸奶干预后恢复胃液菌群平衡, 改善胃排空和FD症状^[60]. 此外, 赵军海等^[61]利用肠易激综合征患儿的粪便制成粪菌液灌胃小鼠后发现, 小鼠小肠推进率和MTL, GAS明显降低, 并且小肠和结肠中的酸敏感离子通道(acid sensitive ion channels, ASICs)表达显著增加, 认为肠道菌群调节胃肠动力可能与激活ASICs有关.

4 Cajal间质细胞对胃肠动力的调节

胃肠道的运动取决于肌电活动, 而肌电活动的起步电位是慢波, 它对平滑肌收缩非常关键, 也是胃肠动力的基础^[62]. ICCs具有产生慢波并转导电活动的功能, 是胃肠道慢波活动的起搏和调节细胞^[63,64]. 除此以外, 还能介导神经递质与SMCs之间的信号传递^[65]. 1893年西班牙神经解剖学家Cajal首次在胃肠道中发现ICCs^[66]. 后来发现它广泛分布在消化道的各个肌层, 如食管括约肌、胃、小肠、结肠等部位^[67]. 其主要功能包括, 参与胃肠慢波活动的起搏和调节; 传播肌电活动, ICCs产生的慢波将肌电活动传递给胃肠平滑肌细胞, 从而调节胃肠道平滑肌的收缩, 舒张和蠕动; 介导胃肠道神经递质的作用; 调节胃肠激素分泌等^[67,68]. 众所周知, 节律性蠕动对于消化系统功能至关重要, 而节律性运动离不开ICCs的参与和调控, 通过调节ICCs的表达可以改善胃肠动力^[69,70]. 研究表明, 分布在食管中的ICCs能调节食管括约肌的张力, 并影响吞咽功能, 其机制是通过鸟苷酸环化酶介导的^[71]. 在胃肠道中, ICCs作为慢波电活动的发起者和传播者, 在胃肠道平滑肌的收缩, 节律性运动等方面发挥重要的作用^[72]. ICCs数目的减少、分布异常或网络结构的缺失都会直接导致一系列胃肠动力障碍疾病的发生. 研究显示, 超极化环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarized cyclic nucleotide, HCN1)是分布在ICCs上的离子通道蛋白, 是ICCs产生节律电活动的始发离子通道^[73]. 林强等研究表明, 增加ICCs数目和上调HCN1离子蛋白能改善慢传输型便秘的症状^[74]. 此外, 酪氨酸激酶膜受体蛋白(c-kit)、Anoamin1蛋白(Ano1)、重组干细胞因子(stem cell factor, SCF)、钠钾氯共同转运蛋白等因素都会影响ICCs数目、分布和功能导致胃肠动力功能异常^[75]. 其中c-kit作为ICCs的特异性标志物, 与SCF结合构成c-kit/SCF信号通路, 调节ICCs的数目和功能, ICCs

表 1 胃肠道相关调节因素及其作用

调节形式	调节因素	细胞名称	分布	对胃肠道的作用	Ref.
胃肠激素	MTL	Mo细胞	十二指肠, 空肠, 胃窦等	增加平滑肌收缩、促进胃排空、增加胃蛋白酶的分泌、促进消化等	[14,15]
	GAS	小肠G细胞、胃窦	胃底, 十二指肠, 空肠等	促进胃排空、刺激胃酸分泌、高浓度抑制胃的运动等	[26,27]
	Ghrelin	X/A样细胞	十二指肠, 空肠, 直肠, 结肠等	调节小肠平滑肌收缩、增强食欲、促进食物摄取、促进生长素分泌、舒张血管等	[22,23]
	GLP-1	胰腺α细胞、L细胞	回肠、结肠等	延缓胃排空、减少肠蠕动、调节脂代谢等	[30]
	CCK	L细胞	十二指肠、空肠等	促进胃肠平滑肌收缩、调节胃肠蠕动、抑制胃酸分泌、抑制餐后胃排空等	[35]
	SS	D细胞	胃窦、胃黏膜、胰岛内、肠神经系统	抑制胃肠运动、抑制胃肠激素分泌、胃粘膜保护作用等	[15]
神经递质	NO	突触小泡	胃肠道	舒张消化道平滑肌, 减弱胃肠蠕动等	[52]
	VIP	D1、H细胞	结肠神经丛和平滑肌层	松弛胃肠平滑肌、延缓胃排空、抑制小肠运动等	[51]
	5-HT	EC细胞	胃肠道	兴奋胃肠平滑肌、促进胃肠运动和肠液分泌等	[48]
	ACh	胆碱能神经	中枢神经系统、胃肠道	收缩胃肠道平滑肌、促进胃排空, 加快小肠运动等	[44]
	SP	EC1	整个胃肠道和肠神经系统	收缩胃肠平滑肌和括约肌、增加胃肠蠕动等	[46]
肠道菌群	-	-	整个胃肠道组织	降解食物、调节胃肠运动等	[54]
Cajal细胞	-	-	胃肠道肌层(食管括约肌、胃、小肠、结肠)	胃肠慢波活动的起搏和调节细胞、传播肌电活动, 调节胃肠道蠕动、介导胃肠道神经递质、调节胃肠激素分泌	[67,68]
Cx43蛋白	-	-	ICCs之间、ICCs和SMCs之间以及SMCs之间	转导慢波电位, 调节平滑肌收缩, 影响胃肠动力	[80]
苦味	CCK、GLP-1等	内分泌细胞、平滑肌细胞	整个胃肠道组织	提高小肠推进, 延缓胃排空、抑制离体空肠回肠的自发收缩、双向调节作用, 低浓度兴奋肠管, 高浓度抑制肠管收缩	[94]
其他	免疫因子, 年龄, 饮食, 焦虑, 抑郁	-	-	影响胃肠动力	[76,105]

MTL: 胃动素; GAS: 胃泌素; Ghrelin: 胃饥饿素; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; CCK: 胆囊收缩素; SS: 长抑素; NO: 一氧化氮; VIP: 血管活性肠肽; SP: P物质; SMCs: 平滑肌细胞; 5-HT: 5-羟色胺; ACh: 乙酰胆碱; ICCs: Cajal间质细胞。

的数量随c-kit和SCF在细胞内的表达下降而减少^[76]。故可以通过改变影响ICCs表达的相关通道蛋白或细胞因子来改善胃肠运动功能。

5 Cx43蛋白对胃肠动力的调节

除了ICCs和肠神经元调节胃肠动力外, 缝隙连接蛋白43 (Connexin 43, Cx43)作为缝隙连接的基本结构和功能单位, 在胃肠动力的形成和调节中发挥重要作用^[77]。Cx43广泛存在于ICCs之间、ICCs和SMCs之间以及SMCs之间, 它是介导SMCs和ICCs舒缩功能的最重要的缝隙连接蛋白^[78,79], 因此在胃肠运动的慢波电位转导和SMCs的收缩中起着连接作用^[80]。研究显示, Cx43与DGIM的发生有密切关系, 其表达下降, 缺失或结构受到破坏会直接抑制电信号的转导, 从而影响胃肠道的舒张或收缩功能, 导致一些DGIM^[81,82]。如先天性巨结肠大鼠的结

肠狭窄段和移行段及糖尿病胃轻瘫大鼠的胃窦肌层的Cx43表达明显下降^[81,82]。此外, 张国山等^[83]研究表明, FD大鼠胃肠组织中的Cx43蛋白的表达明显低于正常组。故增加胃肠道肌层Cx43蛋白表达, 抑制Cx43蛋白表达的减少而调解慢波电位在SMCs间的转导, 将有效的治疗胃肠道舒缩障碍疾病, 可为现代医学治疗胃肠动力障碍提供新方向。

6 苦味对胃肠动力的调节

苦味感受作为一种防御机制, 是用来防止摄入食物中的有毒物质。它是由G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)家族中的第二类味觉受体家族, 苦味受体(bitter taste receptors, T2Rs)调节。人们对T2Rs最早期的认知便是它能够识别苦味物质, 它和其他的GPCR一样都具有七次跨膜片段结构^[84], 激活GPCR可将细胞外

的刺激转化为细胞内的信号,从而调控生物体的多种生理功能,因此GPCR家族是非常重要的药物靶点^[85]。在味觉系统中,苦味物质与T2Rs结合,介导G_α和G_{βγ}两种通道,第一种是G_α激活磷酸二酯酶,导致细胞内cAMP的水平降低,蛋白激酶A的活性减弱,使Ca²⁺通道开放,Ca²⁺内流,导致细胞膜去极化和神经递质释放^[86]。另一种是由G_{βγ}介导的通路,G_{βγ}激活磷脂酶Cβ2,增加肌醇1,4,5-三磷酸的含量,导致Ca²⁺通道开放,释放胞内储存的Ca²⁺,导致细胞内Ca²⁺浓度增加,快速升高的Ca²⁺水平,使TRPM5通道激活,引起钠离子内流,最终导致细胞膜去极化和神经递质释放^[87]。研究表明,苦味化合物可通过位于舌头上的味蕾和肠内分泌细胞中的T2Rs来调节肠道激素的分泌和胃肠运动^[88,89]。Kim等^[90]通过细胞实验证实,苦味物质苯甲地那铵激活T2Rs,从而诱导肠内分泌细胞分泌GLP-1;在动物实验中也发现DB增加了GLP-1的分泌,抑制小鼠的胃排空率^[91,92]。苯甲地那铵对胃肠道的调节作用是通过调节GLP-1释放介导的,也可能与调节胃动素的分泌有关,或者直接刺激肠道平滑肌发挥作用^[93]。陈雪丽等^[94]研究证实,苦味成分能提高小鼠的小肠推进率,同时也延缓胃排空,能抑制离体空肠和回肠的自发性收缩,但对十二指肠有双向调节作用,低浓度时兴奋肠管,而在高浓度下抑制肠管收缩^[95]。

7 离子通道对胃肠动力的调节

瞬时受体电位通道(transient receptor potential, TRP)是位于细胞膜上的一种重要的阳离子通道家族,对Ca²⁺, Mg²⁺或其他阳离子的通透性特别强,主要通过影响阳离子对机体发挥各种生理功能。TRP有6个亚家族,分别是TRPC、TRPM、TRPA、TRPP、TRPN和TRPV等。它们在消化道、呼吸道、内脏等均有表达,并在味觉、化学合成、机械感觉、疼痛感觉中起关键作用,在胃肠道中调节胃肠动力,胃肠吸收和分泌等^[96]。其中TRPM7与Cajal间质细胞一样参与肠道起搏活动,TRPC4能转导M胆碱受体激活平滑肌收缩^[97]。TRPM8是一种温度感受器,能被多种因素激活,如冷环境、薄荷醇、冰片等凉性物质^[98]。研究表明,薄荷醇激活TRPM8离子通道,引起细胞内Ca²⁺浓度增加,直接抑制了胃肠道平滑肌收缩的能力^[99]。此外,一些离子通道,如L型钙通道和超极化环核苷酸门控阳离子通道等在调节胃肠动力方面也有非常重要的作用^[100,101]。

8 其他影响胃肠动力调节的因素

胃肠道的正常蠕动功能主要受外周交感神经和副交感神经的支配和内在自主肠神经系统以及平滑肌收缩的影响^[95]。这些功能受神经递质,胃肠激素和肠道菌群

调控。此外,一些免疫因子,如白介素-2、白介素-4、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子等也能调节胃肠动力^[102]。张亚鹤等^[103]临床研究表明,降低炎症因子的表达水平,可增强免疫功能,并能改善腹泻型胃肠动力紊乱患者的症状。王颖等^[104]用香砂六君子汤治疗FD小鼠发现,小鼠体内白介素-2、白介素-4、白介素-6等相关因子水平明显减少,胃肠动力功能恢复明显。除此之外,一些生理因素,如饮食和药物的食用不当,精神心理因素或社会因素,如焦虑、抑郁、失业等都会引起胃肠动力紊乱^[105](表1)。

9 结论

胃肠动力功能障碍疾病是临床上常见的疾病,它的发病率高,严重影响患者的生活质量。治疗此类疾病的关键在于恢复正常的胃肠动力功能。胃肠动力是一种非常复杂的神经肌肉活动,它能维持人体正常消化功能,任何影响胃肠道节律性运动的因素都会引起各种DGIM。目前,对胃肠动力调节机制方面的实验研究已经广泛开展。肠神经系统作为机体的第二大脑,在胃肠动力调节中起着重要的作用。它能与中枢神经系统双向联系,调控胃肠动力。肠神经系统与肠内大部分细胞都有关系,它能释放神经递质或胃肠激素调节Cajal间质细胞和平滑肌细胞的活性。目前,对于胃肠动力调节机制的研究大部分集中在CNS、ENS、自主神经、Cajal间质细胞及脑肠肽还有一些离子通道等方面。近年来,对苦味及其受体在消化道系统的研究也越来越多,并且发现苦味能调节胃肠蠕动,其机制可能是直接通过苦味受体发挥作用,或通过调节胃肠激素和神经递质来影响胃肠动力。这可能是一种新的治疗胃肠动力障碍疾病的靶点。深入研究胃肠动力及其调节机制,为治疗胃肠动力障碍疾病提供更有效的药物和方法,这对促进人类健康有着重要的意义。

10 参考文献

- 1 Russo F, Chimienti G, Clemente C, Riezzo G, D'Attoma B, Martulli M. Gastric Activity and Gut Peptides in Patients With Functional Dyspepsia: Postprandial Distress Syndrome Versus Epigastric Pain Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 136-144 [PMID: 27092429 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000531]
- 2 Vanheel H, Carbone F, Valckens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Tack J. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 132-140 [PMID: 27958284 DOI: 10.1038/ajg.2016.499]
- 3 Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veettil SK, Mahadeva S, Kengkla K, Chaiyakunapruk N, Lee YY. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 [PMID: 32936964 DOI: 10.1111/apt.16072]
- 4 杨春松, 张伶俐, 任燕, 许群芬. 国内儿童功能性便秘患病率

- 和纤维素治疗有效性的文献评价. 中国药事 2017; 31: 579-583 [DOI: 10.16153/j.1002-7777.2017.05.021]
- 5 Chen JD, Yin J, Wei W. Electrical therapies for gastrointestinal motility disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 407-418 [PMID: 28277856 DOI: 10.1080/17474124.2017.1298441]
 - 6 曾凯洋, 宋驰, 曲妍霏, 张静泽. 胃肠运动调节中药研究进展. 现代中西医结合杂志 2019; 28: 225-228
 - 7 Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 517-528 [PMID: 27435372 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.107]
 - 8 Huang ZP, Qiu H, Yang Y, Zhang L, Yang B, Lin MJ, Yu BP. The Role of Interstitial Cells of Cajal in Acute Cholecystitis in Guinea Pig Gallbladder. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38: 1775-1784 [PMID: 27161344 DOI: 10.1159/000443116]
 - 9 文钱, 曹洋, 孙冰, 姜鹏, 姜必丹, 钟峰. 针对功能性便秘肠神经-Cajal间质细胞-平滑肌细胞网络影响的实验研究探讨. 针灸临床杂志 2019; 35: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2019.05.002]
 - 10 Worthington JJ, Reimann F, Gribble FM. Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 3-20 [PMID: 28853441 DOI: 10.1038/mi.2017.73]
 - 11 Prodam F, Bellone S, Ricotti R, Monzani A, Genoni G, Giglione E, Bona G. Hormones and Gastrointestinal Function of Newborns. In: Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases. Cham: Springer International Publishing 2017; 1-20 [DOI: 10.1007/978-3-319-18159-2_184-1]
 - 12 Brown JC. Presence of a gastric motor-stimulating property in duodenal extracts. *Gastroenterology* 1967; 52: 225-229 [DOI: 10.1016/S0016-5085(67)80011-8]
 - 13 Fang P, Dong L, Luo JY. Effects of motilin on intracellular free calcium in cultured smooth muscle cells from the antrum of neonatal rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199: 53-61 [PMID: 20082607 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02079.x]
 - 14 谭康联, 陈志强. 胃动素用于胃肠功能评价的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 156-160 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i2.156]
 - 15 李生财, 李艳, 王凤仪. MTL、SS与肝胃不和型消化系统疾病关系的研究进展. 中医临床研究 2015; 7: 143-145+148
 - 16 Miyano Y, Sakata I, Kuroda K, Aizawa S, Tanaka T, Jogahara T, Kurotani R, Sakai T. The role of the vagus nerve in the migrating motor complex and ghrelin- and motilin-induced gastric contraction in suncus. *PLoS One* 2013; 8: e64777 [PMID: 23724093 DOI: 10.1371/journal.pone.0064777]
 - 17 申利敏, 马用江. 肠易激综合征治疗前后氢呼气试验参数及胃肠激素分泌水平的变化研究. 国际医药卫生导报 2017; 23: 1522-1524 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.10.016]
 - 18 胡绍山. 香砂六君子汤加减方联合多潘立酮治疗功能性消化不良的疗效及对血清胃动素、生长抑素水平的影响. 医学理论与实践 2019; 32: 2387-2389
 - 19 禄保平, 陈晓乐, 刘湘花. 胃香乐方对功能性消化不良大鼠胃动素及胃窦Cajal间质细胞超微结构的影响. 中国中医药现代远程教育 2020; 18: 118-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2020.01.049]
 - 20 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660 [PMID: 10604470 DOI: 10.1038/45230]
 - 21 Stengel A, Taché Y. Ghrelin - a pleiotropic hormone secreted from endocrine x/a-like cells of the stomach. *Front Neurosci* 2012; 6: 24 [PMID: 22355282 DOI: 10.3389/fnins.2012.00024]
 - 22 Charoenthongtrakul S, Giuliana D, Longo KA, Govek EK, Nolan A, Gagne S, Morgan K, Hixon J, Flynn N, Murphy BJ, Hernández AS, Li J, Tino JA, Gordon DA, DiStefano PS, Geddes BJ. Enhanced gastrointestinal motility with orally active ghrelin receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 1178-1186 [PMID: 19252061 DOI: 10.1124/jpet.108.150193]
 - 23 张宁, 李子涵, 李修阳. 胃肠激素及其与PCOS关系的研究进展. 山东医药 2018; 58: 103-106
 - 24 潘小丽, 文彩玉珠, 徐派的. 电针对功能性消化不良大鼠中枢及外周胃动素相关肽及其受体GHSR-1a的影响. 湖北中医药大学学报 2019; 21: 5-8
 - 25 詹程鹏, 潘锋, 张涛. 基于血浆及结肠黏膜Ghrelin变化探讨半夏泻心汤干预腹泄型肠易激综合征临床研究. 中华中医药学刊 2011; 29: 2588-2591
 - 26 肖政华, 谭芊任, 崔峻松, 杨辉, 陈贵赏, 邹艳. 慢性应激对小鼠胃肠运动及血清GAS、MTL的影响. 贵阳中医学院学报 2018; 40: 23-26+54
 - 27 马刚, 戴伟杰, 严伟, 张红. 盐酸依托必利联合 α -硫辛酸对糖尿病胃轻瘫患者的疗效及对胃泌素、胃动素影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 782-787 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i5.782]
 - 28 徐萌, 王吉娥, 张慧慧, 黄秀深, 陈继兰. 川藿香对胃肠动力障碍模型小鼠胃肠动力吸收及有氧代谢影响的相关性研究. 中药药理与临床 2014; 30: 81-84.
 - 29 Cheang JY, Moyle PM. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Based Therapeutics: Current Status and Future Opportunities beyond Type 2 Diabetes. *ChemMedChem* 2018; 13: 662-671 [PMID: 29430842 DOI: 10.1002/cmdc.201700781]
 - 30 徐昕, 王邦茂. 胰高血糖素样肽-1与胃肠动力研究进展. 中国处方药 2020; 18: 22-24 [DOI: 10.1055/a-1137-8551]
 - 31 Ronveaux CC, de Lartigue G, Raybould HE. Ability of GLP-1 to decrease food intake is dependent on nutritional status. *Physiol Behav* 2014; 135: 222-229 [PMID: 24955496 DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.06.015]
 - 32 Amato A, Cinci L, Rotondo A, Serio R, Faussone-Pellegrini MS, Vannucchi MG, Mulè F. Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 664-e203 [PMID: 20158614 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01476.x]
 - 33 Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985; 75: 1144-1152 [PMID: 2580857 DOI: 10.1172/JCI111809]
 - 34 Wank SA, Harkins R, Jensen RT, Shapira H, de Weerth A, Slattey T. Purification, molecular cloning, and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3125-3129 [PMID: 1313582 DOI: 10.1073/pnas.89.7.3125]
 - 35 臧希, 宋志芳. 脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展. 辽宁中医药大学学报 2019; 21: 110-115
 - 36 Doong ML, Lu CC, Kau MM, Tsai SC, Chiao YC, Chen JJ, Yeh JY, Lin H, Huang SW, Chen TS, Chang FY, Wang PS. Inhibition of gastric emptying and intestinal transit by amphetamine through a mechanism involving an increased secretion of CCK in male rats. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1123-1130 [PMID: 9720782 DOI: 10.1038/sj.bjp.0701937]
 - 37 王韶轩. 脑肠肽与消化及神经系统基础与临床. 济南: 山东大学出版社 2010: 105-107
 - 38 郭令飞, 徐明兴, 葛华, 王灿. 香砂六君子汤合半夏泻心汤对老年功能性消化不良(脾虚气滞型)患者胃肠动力及血清IL-6、CGRP、NPSR1水平的影响. 中药材 2019; 42: 2440-2444
 - 39 Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain* 2017; 18: 34 [PMID: 28303458 DOI: 10.1186/s10194-017-0741-2]
 - 40 朱建森, 成志锋, 李雨泽, 李华峰, 王文静. Ghrelin, CGRP, NT对胃肠作用的研究进展. 现代生物医学进展 2014; 14: 3191-3193+3197
 - 41 Mazzone A, Farrugia G. Evolving concepts in the cellular control of gastrointestinal motility: neurogastroenterology and enteric sciences. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 499-513, vii [PMID: 17950435 DOI: 10.1016/j.gtc.2007.07.003]

- 42 Fagundes DS, Grasa L, Arruebo MP, Plaza MA, Murillo MD. Ca²⁺-activated K⁺ channels involved in duodenal distmotility induced by ethanol. *Alcohol Alcohol* 2007; 42: 291-295 [PMID: 17533163 DOI: 10.1093/alcalc/agn037]
- 43 李琼, 刘同慎, 刘孟安. 胃肠舒片对胃肠功能障碍大鼠胃肠道乙酰胆碱及P物质的影响. *中国中医急症* 2010; 19: 96-98
- 44 周媛媛, 李超彦, 侯一平. A型肉毒素抑制电场刺激及乙酰胆碱引发的大鼠胃体胃底离体平滑肌收缩. *中国实验方剂学杂志* 2012; 18: 240-243
- 45 孙祥珍, 马臻棋, 马雪芹. 初探VIP、P物质与便秘的关系. *世界最新医学信息文摘* 2019; 19: 113-114
- 46 李冬华, 朱飞鹏, 李珊珊, 王帅, 马丛, 黄亚娜. 疏肝健脾法调控肠易激综合征动物模型胃肠激素水平的研究. *中国实验方剂学杂志* 2008; 14: 20
- 47 Layunta E, Latorre E, Forcén R, Grasa L, Plaza MA, Arias M, Alcalde AI, Mesonero JE. NOD1 downregulates intestinal serotonin transporter and interacts with other pattern recognition receptors. *J Cell Physiol* 2018; 233: 4183-4193 [PMID: 29030987 DOI: 10.1002/jcp.26229]
- 48 郭小丽, 曹煥珍, 闫建华. 赖氨酸肌醇B12口服溶液联合促胃肠动力药对功能性消化不良患儿症状改善及血清5-HT、SS水平的影响. *云南医药* 2020; 41: 186-188
- 49 Swami T, Weber HC. Updates on the biology of serotonin and tryptophan hydroxylase. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25: 12-21 [PMID: 29194046 DOI: 10.1097/MED.0000000000000383]
- 50 陆之辉, 张小平, 程爱国. 肠神经系统概述. *中国煤炭工业医学杂志* 2008; 1292-1294
- 51 刘芳, 姚树坤, 王慧芬, 张艳丽, 杜时雨, 王森, 吴晓敏. 急性胰腺炎患者胃肠动力紊乱与胃肠激素的关系分析. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 426-428 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.03.019]
- 52 Ignarro LJ. Nitric oxide is not just blowing in the wind. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 131-134 [PMID: 30556130 DOI: 10.1111/bph.14540]
- 53 Guerra DD, Hurt KJ. Gasotransmitters in pregnancy: from conception to uterine involution. *Biol Reprod* 2019; 101: 4-25 [PMID: 30848786 DOI: 10.1093/biolre/iox038]
- 54 Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164: 337-340 [PMID: 26824647 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013]
- 55 Hansen NW, Sams A. The Microbiotic Highway to Health-New Perspective on Food Structure, Gut Microbiota, and Host Inflammation. *Nutrients* 2018; 10: [PMID: 30380701 DOI: 10.3390/nu10111590]
- 56 Sheng Y, Zheng SJ, Zhang CH, Zhao CH, He XY, Xu WT, Huang KL. Mulberry leaf tea alleviates diabetic nephropathy by inhibiting PKC signaling and modulating intestinal flora. *J Funct Foods* 2018; 46: 118-127 [DOI: 10.1016/j.jff.2018.04.040]
- 57 徐肆昭, 汤梦琪, 徐境含. 焦谷氨酸对高盐饮食小鼠肠道健康及肠道菌群的作用. *食品与发酵工业* 2020
- 58 Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, Kuperman Y, Biton I, Gilad S, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell* 2014; 159: 514-529 [PMID: 25417104 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.048]
- 59 周联菲, 戴高中. 基于肠道菌群中药治疗胃肠道疾病的研究进展. *智慧健康* 2020; 6: 39-42 [DOI: 10.7222/marketing.2020.020]
- 60 Igarashi M, Nakae H, Matsuoaka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000144 [PMID: 28761692 DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144]
- 61 赵军梅, 袁丽萍, 蔡洁. 肠易激综合征患儿肠道菌群可促进小鼠肠道酸敏感离子通道蛋白的表达. *基础医学与临床* 2020; 40: 173-177 [DOI: 10.1055/a-1166-1253]
- 62 关永俊, 郑阳, 王长友, 张国志, 曹文斌, 单雨静, 胥平湘. Cajal间质细胞自噬与STC关系的研究进展. *山东医药* 2016; 56: 104-106
- 63 Wang XY, Chen JH, Li K, Zhu YF, Wright GW, Huizinga JD. Discrepancies between c-Kit positive and AnO1 positive ICC-SMP in the W/W^v and wild-type mouse colon; relationships with motor patterns and calcium transients. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1298-1310 [PMID: 25039457 DOI: 10.1111/nmo.12395]
- 64 陆春霞, 余芝, 徐斌. 针刺治疗慢传输型便秘的研究进展. *中国老年学杂志* 2016; 36: 208-210
- 65 刘丽兵, 邓秋林, 汤国辉, 邢俊涛, 范超, 阳瑞. 补气增液汤对慢传输型便秘大鼠肠道功能、肠神经递质及Cajal间质细胞的影响. *东南大学学报(医学版)* 2019; 3: 433-438
- 66 Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-726 [PMID: 16873406 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.115279]
- 67 王婷, 涂琴琴, 刘富林, 夏旭婷. Cajal间质细胞与消化系统疾病相关性研究进展. *湖南中医杂志* 2019; 35: 160-162
- 68 Huizinga JD, Chen JH. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 363 [PMID: 24408748 DOI: 10.1007/s11894-013-0363-z]
- 69 Haki Yuksel O, Urkmez A, Verit A. The role of Cajal cells in chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2016; 88: 133-135 [PMID: 27377090 DOI: 10.4081/aia.2016.2.133]
- 70 陈峭, 谢胜, 周晓玲, 韦金秀. “以俞调枢”法对胃肠动力障碍模型大鼠消化道内Cajal间质细胞超微结构表达的影响. *中华中医药学刊* 2019; 37: 2959-2962+3113-3114
- 71 Groneberg D, Zizer E, Lies B, Seidler B, Saur D, Wagner M, Friebe A. Dominant role of interstitial cells of Cajal in nitrenergic relaxation of murine lower oesophageal sphincter. *J Physiol* 2015; 593: 403-414 [PMID: 25630261 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273540]
- 72 Sanders KM. Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1124: 3-46 [PMID: 31183821 DOI: 10.1007/978-981-13-5895-1_1]
- 73 张蓉, 卢王, 张静瑜, 秦明, 王景杰. Cajal间质细胞对肠易激综合征大鼠内脏敏化的作用及机制. *解放军医学杂志* 2018; 43: 657-661
- 74 林强, 张静瑜, 秦小金, 王景杰, 李冀. Cajal间质细胞在慢传输型便秘中的作用及番泻苷A的治疗作用. *山西医科大学学报* 2020; 51: 552-559
- 75 张春兰, 郭文俊. Cajal间质细胞相关蛋白与胃肠运动功能恢复相关性研究进展. *齐齐哈尔医学院学报* 2018; 39: 1169-1171
- 76 鲍显含, 王垂杰, 姜巍. 中药治疗功能性消化不良靶点作用机制研究现状. *辽宁中医药大学学报* 2020; 22: 194-197
- 77 刘佳丽, 陈萌, 张冬梅, 郭鑫, 李亚欢, 陈健. Cx43在调节胃肠运动障碍机制中的研究进展. *现代生物医学进展* 2016; 16: 4577-4581
- 78 Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility--insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 633-645 [PMID: 22965426 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.168]
- 79 Maes M, Cogliati B, Crespo Yanguas S, Willebrords J, Vinken M. Roles of connexins and pannexins in digestive homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 2809-2821 [PMID: 26084872 DOI: 10.1007/s00018-015-1961-8]
- 80 郭璇, 谭华梁, 王小娟, 周恒, 徐寅, 刘芸, 颜丽花, 李田田. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠Cx43蛋白的分布及Cajal间质细胞的修复与再生的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 652-660
- 81 但昭葵, 齐清会. 胃肠ICC网络中连接蛋白Cx43的研究进展. *国际消化病杂志* 2010; 30: 139-141 [DOI: 10.1111/j.1745-6592.2010.01316.x]
- 82 Sun T, Li D, Hu S, Huang L, Sun H, Yang S, Wu B, Ji F, Zhou D. Aging-dependent decrease in the numbers of enteric neurons, interstitial cells of Cajal and expression of connexin43 in various regions of gastrointestinal tract. *Aging (Albany NY)* 2018; 10: 3851-3865 [PMID: 30530917 DOI: 10.18632/

- aging.101677]
- 83 张国山. 从ICC超微结构及其细胞内、外Ca²⁺的变化研究电针足三里对FD大鼠胃肠动力障碍的调节机制. 湖南省: 湖南中医药大学, 2015
 - 84 陈倩, 王婷. 苦味受体结构和信号转导通路的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2018; 18: 38-39
 - 85 Siryk-Bathgate A, Dabul S, Lymperopoulos A. Current and future G protein-coupled receptor signaling targets for heart failure therapy. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 1209-1222 [PMID: 24143078 DOI: 10.2147/DDDT.S35905]
 - 86 Roper SD. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflügers Arch* 2007; 454: 759-776 [PMID: 17468883 DOI: 10.1007/s00424-007-0247-x]
 - 87 Cygankiewicz AI, Maslowska A, Krajewska WM. Molecular basis of taste sense: involvement of GPCR receptors. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 771-780 [PMID: 24345047 DOI: 10.1080/10408398.2011.606929]
 - 88 Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, Thijs T, Tack J, Depoortere I. Bitter taste receptors and α -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 2094-2099 [PMID: 21245306 DOI: 10.1073/pnas.1011508108]
 - 89 Daly K, Al-Rammahi M, Moran A, Marcello M, Ninomiya Y, Shirazi-Beechey SP. Sensing of amino acids by the gut-expressed taste receptor T1R1-T1R3 stimulates CCK secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G271-G282 [PMID: 23203156 DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2012]
 - 90 Kim KS, Egan JM, Jang HJ. Denatonium induces secretion of glucagon-like peptide-1 through activation of bitter taste receptor pathways. *Diabetologia* 2014; 57: 2117-2125 [PMID: 25016595 DOI: 10.1007/s00125-014-3326-5]
 - 91 van Avesaat M, Troost FJ, Ripken D, Peters J, Hendriks HF, Masclee AA. Intraduodenal infusion of a combination of tastants decreases food intake in humans. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 729-735 [PMID: 26289437 DOI: 10.3945/ajcn.115.113266]
 - 92 Avau B, Rotondo A, Thijs T, Andrews CN, Janssen P, Tack J, Depoortere I. Targeting extra-oral bitter taste receptors modulates gastrointestinal motility with effects on satiation. *Sci Rep* 2015; 5: 15985 [PMID: 26541810 DOI: 10.1038/srep15985]
 - 93 Harada Y, Koseki J, Sekine H, Fujitsuka N, Kobayashi H. Role of Bitter Taste Receptors in Regulating Gastric Accommodation in Guinea Pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 369: 466-472 [PMID: 30967403 DOI: 10.1124/jpet.118.256008]
 - 94 陈雪丽, 邓敏芝, 熊英, 邓可众, 祝及宝. 枳实气味成分对小鼠胃肠运动作用研究. 江西中医药 2019; 50: 67-70
 - 95 Yu HZ, A LS, Ji XP, Cho SB, Ba GN, Han PF, Fu MH. Bitter components related to alleviating intestinal obstruction in traditional Mongolian medicine. *TMR Theory and Hypothesis* 2020; 3: 337-347 [DOI: 10.12032/TMRTH202002003]
 - 96 Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol Ther* 2011; 131: 142-170 [PMID: 21420431 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.006]
 - 97 Boesmans W, Owsianik G, Tack J, Voets T, Vanden Berghe P. TRP channels in neurogastroenterology: opportunities for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 18-37 [PMID: 20804496 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01009.x]
 - 98 熊成成, 陈艳芬. 瞬时受体电位通道TRPM8的研究进展. 今日药 2017; 27: 209-213 [DOI: 10.1016/S1547-4127(17)30023-3]
 - 99 Amato A, Liotta R, Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 295-301 [PMID: 25046841 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.018]
 - 100 张家瑞, 孙达亮, 毛富强, 李申, 赵钧铭. 利培酮通过提高IL-1 β 介导L型钙通道电流增加致大鼠结肠动力紊乱. 中国新药杂志 2018; 27: 2173-2179
 - 101 章鹏宇. HCN1在调控胃肠运动机制中的作用. 陕西省: 第四军医大学, 2012
 - 102 Valentin N, Acosta A, Camilleri M. Early investigational therapeutics for gastrointestinal motility disorders: from animal studies to Phase II trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 769-779 [PMID: 25971881 DOI: 10.1517/13543784.2015.1025132]
 - 103 张艳鹤, 郑亚云, 靳菲菲. 理中汤联合双歧杆菌三联活菌片治疗腹泻型胃肠功能紊乱患者的临床效果以及对炎症因子与免疫功能的影响. 内科 2019; 14: 33-35+96
 - 104 王颖, 张宝文, 苑讯. 加味香砂六君子汤对功能性消化不良小鼠血清白细胞介素的影响. 蚌埠医学院学报 2017; 42: 710-712
 - 105 宫彩霞, 张勤. 中药对胃肠动力紊乱治疗作用的研究进展. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会、中国老年学和老年医学学会中西医结合分会、江苏省中医药学会老年医学专业委员会2019年学术年会论文集. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会. 中国中西医结合学会, 2019: 283-288

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展

李玉丽, 肖嫩群, 谭周进

李玉丽, 肖嫩群, 谭周进, 湖南中医药大学药学院, 湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208

李玉丽, 博士研究生, 主要从事方剂配伍的微生物生态学机理探究。

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2020JJ4468.

作者贡献分布: 本文综述由李玉丽完成; 谭周进与肖嫩群审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区象嘴路, 湖南中医药大学医学院, tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2020-10-21

修回日期: 2020-11-06

接受日期: 2020-11-17

在线出版日期: 2020-12-08

Intestinal microflora in metabolic diseases

Yu-Li Li, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan

Yu-Li LI, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2020JJ4468.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Xiangzui Road, Hanpu Kejiao Zone, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2020-10-21

Revised: 2020-11-06

Accepted: 2020-11-17

Published online: 2020-12-08

Abstract

Metabolic diseases are a class of diseases caused by abnormal metabolism of glucose, protein, and lipids in the body. Accumulating evidence supports the important relevance of intestinal dysbacteriosis to metabolic

diseases. Specifically, intestinal dysbacteriosis may disrupt intestinal barrier function, thereby inducing endotoxemia, bile acid metabolism disorders, and systemic chronic low-grade inflammation, which promote metabolic disease progression and complications. With the progression of the disease, the change in intestinal environment and the influence of drugs and diet in turn aggravate the imbalance of intestinal flora, which eventually leads to poor prognosis. This highlights the potential for developing therapies to prevent and treat metabolic diseases by changing the intestinal bacterial structure. Probiotics, prebiotics, synbiotic therapy, fecal bacteria transplantation, and traditional Chinese medicine can be used to treat metabolic diseases by maintaining the balance of intestinal bacteria and counteracting harmful bacterial products. This article reviews the changes of intestinal bacteria in metabolic diseases, the possible mechanism of intestinal bacteria affecting metabolic diseases, and the application of intestinal bacteria in the treatment of metabolic diseases, with an aim to provide a reference for the diagnosis and prevention of metabolic diseases by targeting intestinal flora.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabolic diseases; Intestinal flora; Obesity; Diabetes; Nonalcoholic fatty liver

Citation: Li YL, Xiao NQ, Tan ZJ. Intestinal microflora in metabolic diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1192-1199
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1192.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i23.1192>

摘要

代谢性疾病是指葡萄糖、蛋白质及脂质在体内代谢异常引起的一类疾病。越来越多的证据支持肠道菌群失调与代谢性疾病具有重要的相关性。具体而

言, 肠道菌群失调可能破坏肠道屏障功能, 诱发内毒素血症、胆汁酸代谢紊乱和全身慢性低度炎症, 促进代谢性疾病进展及并发症发生。随着代谢性疾病病情进展, 肠道内环境改变以及药物、饮食等影响又反过来加重肠道菌群失调, 最终引起预后不良。这凸显了通过调节肠道菌群结构来开发防治代谢性疾病治疗策略的可能性。益生菌、益生元和合生元疗法、粪菌移植、中医药等可通过维持肠道菌群平衡、对抗有害菌群产物, 从而治疗代谢性疾病。本文从代谢性疾病肠道菌群变化、肠道菌群影响代谢性疾病的可能机制、肠道菌群在代谢性疾病治疗中的应用等方面进行综述, 以期能为以肠道菌群为靶点的代谢性疾病的诊断防治研究提供借鉴。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 代谢性疾病; 肠道菌群; 肥胖; 糖尿病; 非酒精性脂肪肝

核心提要: 肠道疾病主要通过内毒素机制、短链脂肪酸机制、胆汁酸机制影响代谢性疾病的发生发展。因此, 调节肠道菌群未来可能成为防治代谢性疾病的潜在新靶点。

文献来源: 李玉丽, 肖嫩群, 谭周进. 代谢性疾病的肠道菌群相关研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(23): 1192–1199

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1192.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1192>

0 引言

随着现代社会经济的繁荣发展, 人们的饮食习惯已发生了巨大变化, 长期的“三高”(高盐、高糖、高脂)饮食导致肥胖、糖尿病等代谢性疾病的发病率呈现井喷式发展。研究表明, 代谢性疾病病因杂糅了先天遗传和后天环境因素, 其中肠道微生态是重要的环境因素之一^[1], 人体肠道内存在处于动态的复杂微生物群体, 各种微生物相互作用和影响, 共同参与肠道消化吸收、免疫过程的调节^[2]。现代研究表明肥胖^[3]、糖尿病^[4]、非酒精性脂肪肝^[5]等典型代谢性疾病与肠道微生态的动态变化具有关联性。肠道菌群在代谢性疾病发生、发展中扮演着重要角色。本文就肠道菌群与代谢性疾病的相关研究作一综述, 为代谢性疾病的临床诊断和防治提供借鉴与参考。

1 典型代谢性疾病肠道菌群变化

肠道微生物群是以细菌为主的生态系统, 主要由拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门及少部分变形杆菌门组成, 其可分泌影响宿主代谢和能量贮存的分子, 与肥胖、糖尿

病、非酒精性脂肪肝等典型代谢性疾病紧密相关。常见代谢性疾病特征肠道菌群见表1。

1.1 肥胖 肥胖是一种由多因素引起的慢性能量代谢异常疾病。研究者已指出肠道菌群是调节脂肪能量储存的环境因素^[6]。2005年, Ley等^[3]首次运用DNA测序方法分析发现, 与消瘦型小鼠相比, 遗传性肥胖小鼠拟杆菌门丰度降低了50%, 而厚壁菌门丰度则成比例增加。其后Turnbaugh等^[7]使用高通量基因测序方法再次验证了肥胖小鼠体内厚壁菌门与拟杆菌门的比例相对于消瘦型小鼠而言有所增加, 同时还发现肥胖小鼠肠道古细菌比例高于消瘦型小鼠。人类肥胖者的肠道菌群结构也存在差异。Furet等^[8]研究观察到肥胖者的拟杆菌属(*Bacteroides*)/普雷沃菌属(*Prevotella*)比值低于非肥胖者, 而经过胃旁路减重手术后肠道菌群结构会相应地发现变化, 如拟杆菌属/普雷沃菌属比值、大肠埃希菌(*Escherichia coli*)数量上升, 乳酸菌(*Lactic acid bacteria*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)则相对减少。这些肠道微生物种属的差异与不同代谢层面相关, 拟杆菌属/普雷沃菌属比值高度依赖于热量摄入, 大肠埃希菌与脂肪量及瘦素水平成反比。且糖尿病患者肠道普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)水平与炎症标记物呈负相关。Mayalucas等^[9]发现肥胖儿童的肠道菌群聚集成了三种不同肠型(Enterotype), 正常体重儿童肠道菌群群落以胃瘤球菌属(*Ruminococcus*)为主, 即为肠型3; 而在肥胖儿童肠道中普雷沃菌属占主导, 此为肠型2。且肥胖患儿的高丰度巨单胞菌属(*Megamonas*)和低丰度颤螺旋菌科(*Oscillospiraceae*)与血清胆固醇水平呈负相关。因此, 肥胖影响肠道菌群结构和代谢能力, 肠道菌群分布差异可能是肥胖发生的重要机制之一, 调节肠道菌群结构有助于改善肥胖个体的能量代谢平衡。

1.2 糖尿病 II型糖尿病是一类与肥胖密切相关的糖脂代谢异常疾病。Zhang等^[10]基于16S rDNA高通量测序技术探讨了中国汉族人群肠道菌群与不同糖耐量状态之间的关系, 发现肠道菌群比例和多样性在糖尿病前期就已发生了变化, 其中疣状菌纲(*Verrucomicrobiae*)可能是II型糖尿病的潜在标志物, 因为其在糖尿病前期组和II型糖尿病组中的丰度都显著降低。Larsen等^[4]发现II型糖尿病患者血糖浓度与粪便中的拟杆菌门/厚壁菌门、拟杆菌属-普雷沃菌属/*C. coccoides*-*E. rectale*(*Bacteroides-Prevotella/C. coccoides-E. rectale*)、β变形菌纲(*Betaproteobacteria*)呈正相关, 提示糖尿病与不同肠道微生物群有关。Qin等^[11]观察到中国II型糖尿病患者肠道中的产丁酸盐细菌(如直链真杆菌、普拉梭菌、罗斯拜瑞氏菌)丰度降低, 但是机会致病菌(*Hathewayi*梭菌、粪拟杆菌、大肠埃希菌)数量却增多, 此外, 其

表 1 常见代谢性疾病特征肠道菌群

病名	肠道菌群变化	Ref.
糖尿病	拟杆菌门/厚壁菌门、 β 变形菌纲、拟杆菌属-普雷沃菌属/ <i>C. coccoides</i> - <i>E. rectale</i> 、粘蛋白降解菌、硫酸盐还原菌、机会致病菌(如 <i>Hattheway</i>)梭菌、粪拟杆菌、大肠埃希菌)↑	[4,11,12]
肥胖	疣状菌纲、产丁酸盐细菌(如直链真杆菌、普拉梭菌、罗斯拜瑞氏菌)、粪杆菌属、普拉梭菌↓ 厚壁菌门、古细菌、普雷沃菌属、肠杆菌属、巨单胞菌属↑	[3,7-9]
NAFLD	拟杆菌门、拟杆菌属/普雷沃菌属、大肠埃希菌、普拉梭菌、颤螺旋菌科、多形拟杆菌↓ 变形菌门、梭杆菌门、放线菌门↑ 普雷沃菌属、拟杆菌门↓	[13,14]

“↑”代表菌群丰度上升,“↓”代表菌群丰度下降。

他微生物功能也有强化,如粘蛋白降解菌(*Akkermansia muciniphila*)和硫酸盐还原菌(*Desulfovibrio*),会引起胰岛素抵抗和血糖升高。I型糖尿病是因胰岛 β 细胞破坏或功能衰竭导致胰岛素分泌不足的自身免疫疾病。Huang等^[12]发现肠道粪杆菌属(*Faecalibacterium*)丰度与I型糖尿病患者糖化血红蛋白量呈负相关,拟杆菌属丰度则与抗胰岛素自身抗体量呈正相关。人体肠道菌群受种族、地域、生活习惯等多方面因素的影响,不同研究得出的菌种有一定的区别,但总体表现为有益菌减少,而各种病原菌定植增加。

1.3 非酒精性脂肪肝 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,由于肠道菌群对宿主能量代谢有重要影响,因此肠道菌群改变在NAFLD发病过程中发挥了重要作用。Le Roy等^[5]将高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肠道菌群移植入无菌小鼠体内,发现无菌小鼠同样发生了NAFLD,同时伴随着高血糖症、血浆中促炎细胞因子浓度升高。此外,部分临床试验也在积极探索NAFLD与肠道菌群失调的因果关系,如有研究^[13,14]发现与健康人相比,NAFLD患者的变形菌门(*Proteobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)丰度升高,然而普雷沃菌属(*Prevotella*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)丰度却较低。

1.4 并发症 肥胖、糖尿病等还是许多疾病的危险因素。一项大规模流行病学调查研究发现腹型肥胖是早期和晚期老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的独立危险因素^[15]。脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成是引起AMD患者视力丧失的主要原因。Zinkernagel等^[16]研究表明CNV形成阶段的AMD患者厌氧棍状菌属(*Anaerotruncus*)、颤杆菌(*Oscillibacter*)、扭链瘤胃球菌(*Ruminococcus torques*)及凸腹真杆菌(*Eubacterium ventriosum*)等菌属相对丰度高于对照组,而埃氏拟杆菌(*Bacteroides eggerthii*)则

为对照组的优势菌。其中厌氧棍状菌属(*Anaerotruncus*)丰度与炎症及促炎趋化因子升高有关,凸腹真杆菌(*Eubacterium ventriosum*)则与IL-6和IL-8细胞因子水平升高有关,颤杆菌(*Oscillibacter*)则会导致肠道通透性增加。因此,组间微生物种属的差异直接产生功能基因和代谢层面的不同,AMD组肠道微生物群富含L-丙氨酸发酵、谷氨酸降解和精氨酸生物合成途径的基因,而脂肪酸延长代谢途径的基因减少。这些代谢层面的不同是微生物种属差异发挥作用的重要机制。糖尿病进展会引起眼组织、神经及血管微循环改变,造成眼的营养和视功能的损坏,并发糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)。如Beli等^[17]设想间歇禁食引起的肠道微生物变化会产生有益代谢物以阻止DR进展,其通过实验验证了这个设想,发现间歇禁食的糖尿病小鼠中增加的厚壁菌门会将更多的初级胆汁酸代谢成次级胆汁酸牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA),TUDCA可与G蛋白偶联受体结合以阻止视网膜神经病变和炎症。因此,肠道菌群为AMD、DR的诊断和治疗开辟了新方向。

2 肠道菌群作用机制

2.1 内毒素机制 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)又称内毒素,是肠道革兰阴性细菌细胞壁的成分之一。肠道菌群失调时,宿主肠道上皮细胞之间的紧密连接蛋白和闭合蛋白表达下降,导致肠黏膜通透性增加,菌群代谢性内毒素进入血液与脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)结合,激活免疫细胞表面的受体CD14,CD14协助LPS识别并激活CD14/Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4),然后进一步激活Myd88/NF- κ B信号通路,促进炎症反应因子(如IL-1、IL-6、TNF- α 等)的释放,引起体内炎症级联反应,使得机体进入低度炎症状态,从而产生代谢异常^[18,19]。Fei等^[20]发现从肥胖患者中分离出的产LPS病原菌肠杆菌属(*Enterobacter*)会诱导

无菌小鼠肥胖和胰岛素抵抗的发生。Balakumar等^[21]通过临床研究证明了益生菌疗法可明显降低糖尿病患者血清LPS水平, 抑制炎症因子, 显著改善胰岛素抵抗而延缓疾病进展。因此, LPS水平升高会引起肠道病原菌大量生长繁殖, 益生菌活性被抑制。这些研究结果说明有效降低LPS水平对于防治代谢性疾病至关重要。

2.2 短链脂肪酸机制 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是由盲肠和远端结肠中的菌群发酵未消化食物而生成的代谢终产物, 主要包括乙酸、丙酸和正丁酸等。有研究^[22]观察到SCFAs与身体的脂肪分布和新生脂肪生成有关, 肥胖患者有更强的发酵碳水化合物的能力。Turnbaugh等^[23]研究发现SCFAs被吸收进入血液循环后, 通过乙酰辅酶A进入Kreb's循环, 增加了机体的能量摄入, 诱导肥胖症发生。Perry等^[24]研究表明, 高脂饮食导致的啮齿类动物肠道菌群改变会使乙酸产生增加, 其机制涉及激活副交感神经系统, 促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌增多, 生长素分泌增加, 摄食过度, 从而产生肥胖和相关后遗症。然而又有研究^[25]发现, 乙酸、丙酸、丁酸或其混合物的膳食补充剂却可以显著抑制高脂饮食引起的体质量增加, 因为SCFAs补充剂能增加G蛋白耦联受体43(G-protein coupled receptor 43, GPR43)和G蛋白耦联受体41(G-protein coupled receptor 41, GPR41)在脂肪组织中的表达, 增加脂肪组织中甘油三酯的水解和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的氧化, 促进米色脂肪细胞和线粒体的生物合成, 抑制慢性炎症反应, 从而进一步减轻体重。SCFAs还可通过与GPCR41或GPCR43结合促进胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)、酪酪肽(peptide YY, PYY)、瘦素等的分泌, 进一步抑制胃液分泌和胃肠蠕动, 延缓胃内容物排空, 同时作用于下丘脑中枢神经系统, 使人体产生饱胀感和食欲下降来改善肥胖。同时还可改善胰岛素抵抗^[26]。

2.3 胆汁酸机制 胆汁酸(bile acids, BAs)是胆固醇在肝脏分解代谢的一组产物, 分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。肝细胞将胆固醇转变为初级胆汁酸, 储存在胆囊, 经释放进入小肠, 肠道菌群再将初级胆汁酸转化次级胆汁酸。当肠道微生物结构改变时, 会阻碍这种转化, 导致次级胆汁酸水平降低, 影响肠道、肝脏、胰腺等组织中法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体1(G-protein coupled bile acid receptor 1, GPBAR1)的表达。胆汁酸代谢产物与GPBAR1结合后会促进Ⅱ型脱碘酶释放, 增加体内甲状腺激素水平, 提升脂肪代谢和能量消耗, 改善并预防肥胖及胰岛素抵抗等疾病发生。研究^[27]发现高脂饮食喂养的肠道FXR敲除的小鼠表现出较低的饮食诱导肥胖, 且通过肠肝循环到达肝脏的小异二聚体伴侣(small heterodimeric protein, SHP)和成

纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15, FGF15)减少, 胆固醇7-羟化酶(cholesterol 7- α hydroxy-lase, CYP7A1)表达增加。同时小鼠血浆神经酰胺水平降低, 可抵抗高脂饮食诱导的代谢性疾病^[28]。综上, 胆汁酸作为信号分子介导的调控机制在代谢性疾病中扮演着十分重要的角色。肠道菌群与代谢性疾病的作用机制如图1。

2.4 其他 2018年Koh等^[29]介绍了肠道菌群影响糖代谢的新机制-丙酸咪唑影响(mammalian target of rapamycin, mTORC1)信号通路, 减少胰岛受体底物(islet receptor substrate, IRS)的产生, 阻断胰岛素信号, 从而加速着糖尿病的发生发展。这就为肠道菌群与代谢性疾病关系的研究提供了新的思路。

代谢性疾病患者肠道菌群结构及代谢产物的紊乱, 损坏肠道屏障功能, 诱发系统慢性低度炎症及生理功能紊乱。肠道产生SCFA、BAs的有益菌丰度降低, 减弱了肠道菌群对机体的有益作用, 促进了胰岛素抵抗和糖尿病发生的进程, 有针对性地恢复有益菌的丰度和多样性, 降低产LPS的菌群丰度可能为防治代谢性疾病提供一种新的生态学方法。

2.5 基因表达机制 研究发现肠道菌群基因丰度低的人群较丰度高的人群更易发生全身性肥胖、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗等代谢异常。Le Chatelier等^[30]报告了123名非肥胖和169名肥胖丹麦个体的人群肠道微生物组成, 发现两组个体的肠道微生物基因数量不同, 即基因丰度不同。与高细菌基因丰度的个体相比, 低细菌基因丰度的个体表现更为显著的总体肥胖、胰岛素抵抗和血脂异常, 且炎症表型也更明显, 这些个体可能有更高的发展为肥胖症及相关并发症的风险。

除了肠道细菌基因丰度, 不同代谢性疾病的基因种类也存在差异, 比如肠道菌群可以调节宿主脂肪存储基因的表达活性, 促进宿主脂肪的积累。禁食诱导脂肪细胞因子(fasting-induced adipocyte factor, Fiaf)基因主要负责编码脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)抑制因子, 其通过抑制LPL而抑制甘油三酯循环。李冰^[31]进行了NAFLD患者肠道菌群变化与Fiaf、胰岛素抵抗的相关性研究, 发现变形杆菌数量与Fiaf的表达水平呈显著性负相关, 与胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)呈正相关。Jacouton等^[32]研究了几种乳酸杆菌菌株对人肠上皮Fiaf基因表达的影响, 发现鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*) CNCM1-4317能够诱导人肠上皮Fiaf的表达。

3 肠道菌群在代谢性疾病治疗中的应用

3.1 益生菌、益生元和合生元 益生菌是指能通过改善宿主微生态平衡有效促进人体健康的特定菌株。复合益

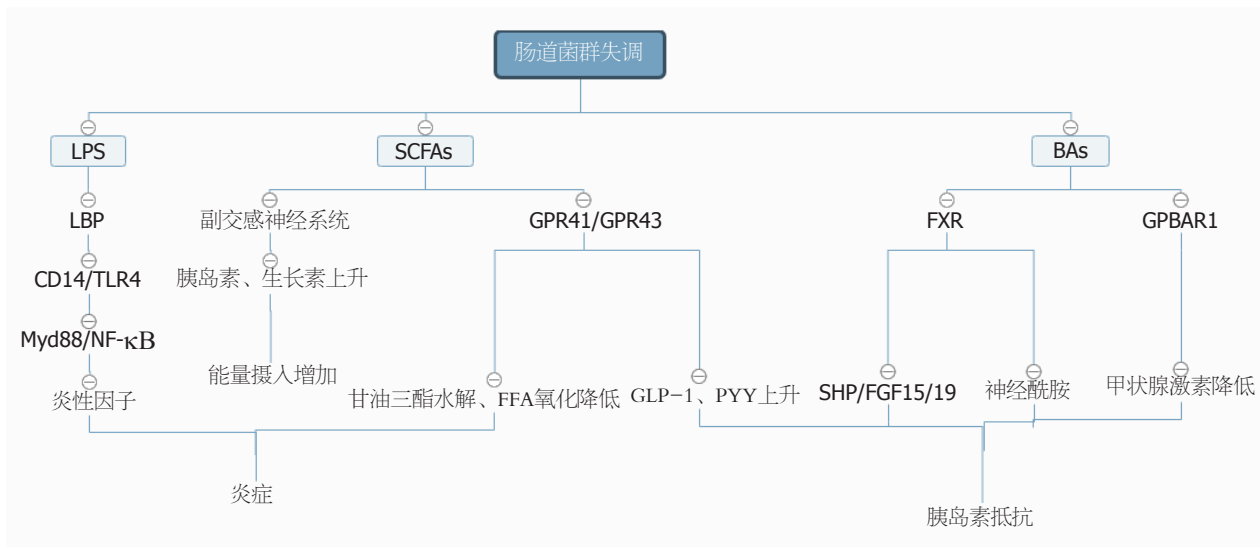


图1 肠道菌群与代谢性疾病的作用机制。LPS: 脂多糖; LBP: 脂多糖结合蛋白; TLR4: Toll样受体4; SCFAs: 短链脂肪酸; GPR41: G蛋白耦联受体41; GPR43: G蛋白耦联受体43; FFA: 游离脂肪酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽1; PYY: 酪酪肽; Bas: 胆汁酸; FXR: 法尼醇X受体; GPBAR1: G蛋白耦联胆汁酸受体1; SHP: 小异二聚体伴侣; FGF15/19: 成纤维细胞生长因子15/19; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病。

生菌可明显增加Ⅱ型糖尿病大鼠血清和结肠中GLP-1的水平而降低空腹血糖水平,其机制与激活GPR43、GPR41相关^[33]。益生菌大肠埃希菌Nissle 1917可通过增加紧密连接蛋白的表达以及重建紧密连接复合体,阻止致病菌对黏膜屏障的破坏,恢复封闭带紧密连接蛋白的定位^[34]。益生菌VSL#3可引起小鼠肠道内的菌群改变而引起SCFAs水平增加,促进GLP-1释放,从而减少食物摄入量,改善葡萄糖耐量,防止肥胖、糖尿病和肝脂肪变性^[35]。益生元是宿主摄入的非消化性物质,主要是食物的膳食成分(主要为非淀粉多糖和低聚糖)。低聚果糖可使高脂饮食诱导的肥胖组和非肥胖组小鼠体重降低35%,提高GLP-1和PYY水平,增加肠道中乳酸菌和产丁酸菌的数量^[36],降低肠道炎症水平^[37]。合生元为益生菌和益生元的混合物。Ahn等^[38]发现合生菌可使肥胖患者的体重指数和内脏脂肪面积明显减少,甘油三酯水平、肝内脂肪含量降低。但是有研究显示,短期(≤ 12 wk)补充益生菌可降低体质指数,但效果欠佳。益生菌对抗生素所致肠道菌群失调的恢复可能无效,甚至延迟菌群稳态的恢复。系统回顾研究也未发现益生菌在肠道持续定植的证据^[39]。因此,益生菌、益生元和合生元对代谢性疾病的作用有待进一步探究。

3.2 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将粪便中的微生物从健康人移植到患者体内,重建正常肠道菌群,其可以看作是一种特殊的“益生菌”。目前上市的益生菌制剂种类繁多,但每种制剂所含菌群种类比较局限,而FMT几乎能包含受体全部的肠道菌群,能够快速恢复正常肠道菌群结构,从而达到治疗疾病的目的。李月芹等^[40]观察发现FMT可显著改善

NAFLD大鼠肝脏脂肪变性程度,降低肠道通透性,改善肠道黏膜屏障功能。同时FMT可降低肥胖大鼠的血内毒素和TNF- α 水平。因此FMT能够纠正肠道微生态失衡,增强肠道屏障功能,降低血内毒素及炎症因子水平。Vrieze等^[41]对18例接受瘦者FMT肥胖者的研究发现,FMT肥胖者肝脏和外周组织胰岛素敏感性和产丁酸盐菌的丰度均明显增加,丁酸盐被证明可促进肠道屏障功能修复及抑制炎症因子^[42]。目前以FMT治疗代谢性疾病的研究较少,且FMT本身也存在一些安全隐患,未来需要开展多中心大规模的临床验证,对粪菌移植后供受体菌群间交流机制进行深入研究。

3.3 中医药疗法 中药成分能被肠道菌群分解成多酚类物质、生物碱、皂苷和多糖等可发挥药理作用的生物活性成分改善疾病症状。Etxeberria等^[43]研究发现同时服用反式白藜芦醇和槲皮素两种多酚可以防止高脂高糖饮食大鼠体重增加和降低血清胰岛素水平。此外,单独补充反式白藜芦醇和槲皮素也能有效降低血清胰岛素水平和胰岛素抵抗。其中添加槲皮素降低了厚壁菌门/拟杆菌门的比例,并抑制了与饮食诱导肥胖相关的细菌的生长。单独补充反式白藜芦醇或与槲皮素联合使用会在肠道水平起作用,改变了紧密连接蛋白和炎症相关基因的mRNA表达。从中药黄连中提取的单体成分小檗碱可升高Ⅱ型糖尿病患者双歧杆菌、乳酸杆菌数而进一步促进肠道 β 半乳糖苷酶、葡萄糖苷水解酶活性升高,以及外周组织对糖类物质有效吸收和利用,而减少了可以加剧糖脂代谢紊乱程度的拟杆菌、肠杆菌、肠球菌数量^[44]。张磊等^[45]研究表明,银杏叶提取物可能通过升高糖尿病大鼠肠道内肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌等,

从而发挥调节脂质代谢的作用. 体现中医辨证论治应用特色的方剂同样对肠道菌群失调起着明显的改善作用. Wei等^[46]研究发现泻心汤(由大黄、黄连、黄芩组成)通过影响一些与SCFAs产生和抗炎相关的菌群而有效改善糖尿病大鼠的高血糖、胰岛素抵抗、炎症和脂质代谢紊乱等情况. Hussain等^[47]研究团队发现大柴胡汤可显著增加益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等的数量, 降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的血糖、甘油三酯和胆固醇水平, 升高高密度脂蛋白, 以及脂肪组织中脂联素基因和瘦素的表达, 调节糖脂代谢, 减少肝脏脂肪沉积, 发挥抗糖尿病作用. 吴帆等^[48]研究发现乌梅丸可降低大鼠肠道内革兰氏阴性菌数量, 减少LPS释放入血, 调控TLR-4/NF- κ B信号通路, 促进抗炎因子生成, 减轻炎症状态, 从而改善胰岛功能, 下调血糖水平.

中医特色疗法针灸通过刺激人体穴位改善肠道菌群种类, 提高菌群丰度, 如针刺特定穴位可提高肥胖女性的血浆胃饥饿素和胆囊收缩素水平, 降低胰岛素和瘦素水平, 从而使体重指数下降^[49]. 温和灸关元穴能够使双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著增加; 温和灸天枢穴则能使肠杆菌、肠球菌数量显著增加, 表明温和灸不同募穴能够选择性调节肠道益生菌群^[50]. 综上可知, 肠道菌群是中医药治疗代谢性疾病的桥梁, 这可能也是中医药治疗代谢性疾病的机制之一. 总体而言, 中医药疗法可通过增加肠道有益菌群, 降低致病菌的数量, 恢复肠道屏障功能, 改善机体炎症和胰岛素抵抗等以治疗代谢性疾病.

4 结论

肠道菌群通过影响葡萄糖、蛋白质及脂质等代谢, 产生SCFAs、LPS等多种代谢产物, 或在代谢过程中影响宿主正常物质的代谢, 从而在代谢性疾病的发生与发展中发挥重要作用. 因此, 肠道菌群可能是代谢性疾病防治中有研究前景的新靶点. 益生菌、益生元和合生元、FMT及中医药等通过调节肠道菌群失调结构, 改善全身微炎症和胰岛素抵抗等来延缓代谢性疾病进展, 改善疾病预后. 尽管目前开展了不少肠道菌群与代谢性疾病的相关研究, 但大部分研究具有一定局限性, 如缺乏可重复性、未能阐明肠道菌群失调影响代谢性疾病的机制以及二者间的因果关系等, 未来尚需进一步的深入研究. 大部分报道是基于动物水平的研究, 其结论需要临床实验进一步验证. 此外, 多数研究的微生物组是从粪便中取样, 但粪便的细菌组成与肠道菌群并不完全相同. 未来深入揭示肠道微生物群如何影响机体代谢表型, 解决研究工具上的根本问题, 有利于开发基于肠道菌群的代谢性疾病诊断、防治和预后判断的生物标志

物, 实现基础研究与临床应用的转化.

5 参考文献

- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID:23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 942 [PMID: 28855901 DOI: 10.3389/fimmu.2017.00942]
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085 [PMID: 20140211 DOI: 10.1371/journal.pone.0009085]
- Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C, Martin P, Philippe C, Walker F, Bado A, Perlemuter G, Cassard-Doulcier AM, Gérard P. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013; 62: 1787-1794 [PMID: 23197411 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303816]
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier G, Doré J, Henegar C, Rizkalla S, Clément K. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049-3057 [PMID: 20876719 DOI: 10.2337/db10-0253]
- Maya-Lucas O, Murugesan S, Nirmalkar K, Alcaraz LD, Hoyo-Vadillo C, Pizano-Zárate ML, García-Mena J. The gut microbiome of Mexican children affected by obesity. *Anaerobe* 2019; 55: 11-23 [PMID: 30366118 DOI: 10.1016/j anaerobe.2018.10.009]
- Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, Chen Y, Ji L. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One* 2013; 8: e71108 [PMID: 24013136 DOI:10.1371/journal.pone.0071108]
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]
- Huang Y, Li SC, Hu J, Ruan HB, Guo HM, Zhang HH, Wang X, Pei YF, Pan Y, Fang C. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 141:

- 256-263 [PMID: 29733871 DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.032]
- 13 Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 375-381 [PMID: 28823367 DOI: 10.1016/s1499-3872(17)60019-5]
- 14 Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, De Stefanis C, Gnani D, Furlanello C, Zandonà A, Paci P, Capuani G, Dallapiccola B, Miccheli A, Alisi A, Putignani L. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology* 2017; 65: 451-464 [PMID: 27028797 DOI: 10.1002/hep.28572]
- 15 Adams MK, Simpson JA, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, English DR, Hopper J, Guymer RH, Baird PN, Robman LD. Abdominal obesity and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 1246-1255 [PMID: 21422060 DOI: 10.1093/aje/kwr005]
- 16 Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, Berger LE, Leichtle AB, Largiadèr CR, Fiedler GM, Wolf S. Association of the Intestinal Microbiome with the Development of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Sci Rep* 2017; 7: 40826 [PMID: 28094305 DOI: 10.1038/srep40826]
- 17 Beli E, Yan Y, Moldovan L, Vieira CP, Gao R, Duan Y, Prasad R, Bhatwadekar A, White FA, Townsend SD, Chan L, Ryan CN, Morton D, Moldovan EG, Chu FI, Oudit GY, Derendorf H, Adorini L, Wang XX, Evans-Molina C, Mirmira RG, Boulton ME, Yoder MC, Li Q, Levi M, Busik JV, Grant MB. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes* 2018; 67: 1867-1879 [PMID: 29712667 DOI: 10.2337/db18-0158]
- 18 方圓圓, 吳亞, 陳彥輝, 王建青, 楊琍琦. 不同益生菌干預對高脂飲食誘導肥胖小鼠脂代謝及脂多糖影響的研究. *中國實驗診斷學* 2019; 23: 692-695 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.04.040]
- 19 Ryu JK, Kim SJ, Rah SH, Kang JI, Jung HE, Lee D, Lee HK, Lee JO, Park BS, Yoon TY, Kim HM. Reconstruction of LPS Transfer Cascade Reveals Structural Determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for Efficient LPS Recognition and Transfer. *Immunity* 2017; 46: 38-50 [PMID: 27986454 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.11.007]
- 20 Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880-884 [PMID: 23235292 DOI: 10.1038/ismej.2012.153]
- 21 Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Rokana N, Kumar R, Raghavan S, Soundarajan A, Grover S, Batish VK, Mohan V, Balasubramanyam M. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6j mice. *Eur J Nutr* 2018; 57: 279-295 [PMID: 27757592 DOI: 10.1007/s00394-016-1317-7]
- 22 Goffredo M, Mass K, Parks EJ, Wagner DA, McClure EA, Graf J, Savoye M, Pierport B, Cline G, Santoro N. Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4367-4376 [PMID: 27648960 DOI: 10.1210/jc.2016-1797]
- 23 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JL. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484 [PMID: 19043404 DOI: 10.1038/nature07540]
- 24 Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534: 213-217 [PMID: 27279214 DOI: 10.1038/nature18309]
- 25 Lu Y, Fan C, Li P, Lu Y, Chang X, Qi K. Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. *Sci Rep* 2016; 6: 37589 [PMID: 27892486 DOI: 10.1038/srep37589]
- 26 Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30: 72-130 [PMID: 31767182 DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010]
- 27 Li F, Jiang C, Krausz KW, Li Y, Albert I, Hao H, Fabre KM, Mitchell JB, Patterson AD, Gonzalez FJ. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat Commun* 2013; 4: 2384 [PMID: 24064762 DOI: 10.1038/ncomms3384]
- 28 Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An Intestinal Microbiota-Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 845-859 [PMID: 27639801 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.057]
- 29 Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, Khan MT, Schmidt C, Mannerås-Holm L, Wu H, Carreras A, Jeong H, Olofsson LE, Bergh PO, Gerdes V, Hartstra A, de Brauw M, Perkins R, Nieuwdorp M, Bergström G, Bäckhed F. Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell* 2018; 175: 947-961.e17 [PMID: 30401435 DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.055]
- 30 Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Garup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546 [PMID: 23985870 DOI: 10.1038/nature12506]
- 31 李冰. 非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化及其与禁食诱导脂肪因子、胰岛素抵抗的相关性研究. 河北省: 河北医科大学, 2014
- 32 Jacouton E, Mach N, Cadiou J, Lapaque N, Clément K, Doré J, van Hylckama Vlieg JE, Smokvina T, Blottière HM. *Lactobacillus rhamnosus* CNCMI-4317 Modulates Fiaf/Angptl4 in Intestinal Epithelial Cells and Circulating Level in Mice. *PLoS One* 2015; 10: e0138880 [PMID: 26439630 DOI: 10.1371/journal.pone.0138880]
- 33 孙昕, 加勒哈斯别克·塞力克, 王艳明, 吴禹澈, 新华·那比. 乳源性复合益生菌对2型糖尿病大鼠GLP-1的影响及调控机制. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 384-391 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202004003]
- 34 Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol* 2007; 9: 804-816 [PMID: 17087734 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00836.x]
- 35 Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 25088-25097 [PMID: 23836895 DOI: 10.1074/jbc.M113.452516]
- 36 Armani RG, Ramezani A, Yasir A, Sharama S, Canziani MEF, Raj DS. Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 29 [PMID: 28343357 DOI: 10.1007/s11906-017-0727-0]
- 37 Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, Lai HC. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed*

- Sci* 2019; 26: 3 [PMID: 30609922 DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6]
- 38 Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Lim JH, Lim S, Chung MJ. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2019; 9: 5688 [PMID: 30952918 DOI: 10.1038/s41598-019-42059-3]
 - 39 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, Zur M, Regev-Lehavi D, Ben-Zeev Brik R, Federici S, Horn M, Cohen Y, Moor AE, Zeevi D, Korem T, Kotler E, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Pevsner-Fischer M, Shapiro H, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018; 174: 1406-1423.e16 [PMID: 30193113 DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047]
 - 40 李月芹, 赵红伟, 郑吉敏, 王玉珍. 粪菌移植对非酒精性脂肪肝大鼠肠黏膜的保护作用. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 893-896 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202008006]
 - 41 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-6.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
 - 42 Doumatey AP, Adeyemo A, Zhou J, Lei L, Adebamowo SN, Adebamowo C, Rotimi CN. Gut Microbiome Profiles Are Associated With Type 2 Diabetes in Urban Africans. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 63 [PMID: 32158702 DOI: 10.3389/fcimb.2020.00063]
 - 43 Etxeberria U, Arias N, Boqué N, Macarulla MT, Portillo MP, Martínez JA, Milagro FI. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 651-660 [PMID: 25762527 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.01.002]
 - 44 朱英倩, 江华, 沙雯君, 雷涛. 盐酸小檗碱对初发2型糖尿病患者降糖疗效及肠道菌群的影响. *同济大学学报(医学版)* 2020; 41: 467-472 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2020.04.011]
 - 45 张磊艺, 杨景云, 王立波. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠脂质代谢及肠道正常菌群的影响. *中国微生态学杂志* 2004; 16: 22-23 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2004.03.009]
 - 46 Wei X, Tao J, Xiao S, Jiang S, Shang E, Zhu Z, Qian D, Duan J. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota. *Sci Rep* 2018; 8: 3685 [PMID: 29487347 DOI: 10.1038/s41598-018-22094-2]
 - 47 Hussain A, Yadav MK, Bose S, Wang JH, Lim D, Song YK, Ko SG, Kim H. Daesih-Tang Is an Effective Herbal Formulation in Attenuation of Obesity in Mice through Alteration of Gene Expression and Modulation of Intestinal Microbiota. *PLoS One* 2016; 11: e0165483 [PMID: 27812119 DOI: 10.1371/journal.pone.0165483]
 - 48 吴帆. 乌梅丸调节肠道菌群对2型糖尿病的干预作用及机制研究. 江西省: 江西中医药大学, 2019
 - 49 Güçel F, Bahar B, Demirtas C, Mit S, Cevik C. Influence of acupuncture on leptin, ghrelin, insulin and cholecystokinin in obese women: a randomised, sham-controlled preliminary trial. *Acupunct Med* 2012; 30: 203-207 [PMID: 22729015 DOI: 10.1136/acupmed-2012-010127]
 - 50 王树东, 成泽东, 金迪, 陈以国. 温和灸腹部募穴对实验性大鼠肠道菌群失调的影响. *上海针灸杂志* 2010; 29: 546-548 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0957.2010.08.546]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



经颈静脉肝组织活检术的临床应用

朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富

朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富, 中国科学技术大学附属第一医院介入放射科 安徽省合肥市 230001

朱义江, 住院医师, 研究方向为肿瘤及血管介入方向, 擅长门静脉高压性消化道出血、布加综合征、肝小静脉闭塞、下肢硬化闭塞等介入治疗。

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目, No. 202004J07020015.

作者贡献分布: 本文由朱义江完成文献查阅及论文书写; 成德雷完成病人基本资料收集; 周春泽完善论文设计及写作指导; 吕维富审核。

通讯作者: 周春泽, 博士, 副主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号中国科学技术大学附属第一医院, 安徽省立介入放射科。 czzhou0207@163.com

收稿日期: 2020-08-27

修回日期: 2020-09-30

接受日期: 2020-11-05

在线出版日期: 2020-12-08

Clinical application of transjugular liver biopsy

Yi-Jiang Zhu, De-Lei Cheng, Chun-Ze Zhou, Wei-Fu Lv

Yi-Jiang Zhu, De-Lei Cheng, Chun-Ze Zhou, Wei-Fu Lv, Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui Province, China

Supported by: Key Research and Development Plan Project of Anhui Province, No. 202004J07020015.

Corresponding author: Chun-Ze Zhou, PhD, Associate Chief Physician, Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, No. 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. czzhou0207@163.com

Received: 2020-08-27

Revised: 2020-09-30

Accepted: 2020-11-05

Published online: 2020-12-08

Abstract

BACKGROUND

With the increasing incidence of liver diseases, liver biopsy plays an increasingly important role in the diagnosis and treatment of acute or chronic liver diseases. Although percutaneous liver biopsy has been widely used in clinical practice, transjugular liver biopsy (TJLB) is a safe and effective alternative for patients with contraindications to percutaneous liver biopsy, especially for patients with diffuse liver disease. Although TJLB has been widely carried out abroad, there are only a few related reports in domestic hospitals due to equipment reasons.

AIM

To discuss the safety and feasibility of using LABS 100 intrahepatic biopsy needle set produced by COOK company for TJLB in patients with contraindications to or high risk factors for percutaneous liver biopsy.

METHODS

The clinical data of ten patients who underwent TJLB at our hospital from November 2019 to March 2020 were analyzed retrospectively, including indications, success rate of operation, complications, and sampling results.

RESULTS

The success rate of operation was 100% and the complication rate was 10%, and all patients got enough liver tissue and pathological diagnosis.

CONCLUSION

TJLB is a safe and effective method for patients who are not suitable for percutaneous liver biopsy. Although TJLB has been widely carried out abroad, it is rarely carried out in China.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transjugular liver biopsy; Liver injury; Liver cirrhosis; Liver disease; Percutaneous liver biopsy

Citation: Zhu YJ, Cheng DL, Zhou CZ, Lv WF. Clinical application of transjugular liver biopsy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(23): 1200-1205

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1200.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1200>

摘要

背景

肝组织活检在急性或慢性肝病的诊断与治疗中仍然扮演着非常重要的角色。虽然经皮肝穿刺活检已经广泛应用于临床,但对于经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者,经颈静脉肝组织活检术(transjugular liver biopsy, TJLB)更是一种安全有效的替代手段。TJLB虽然在国外早已普遍开展,但在国内由于器械的原因,仅可见少数几家医院有相关报道。

目的

对行经皮肝穿刺活检术存在禁忌或高危危险因素的患者,使用COOK公司生产的LABS 100肝内穿刺活检针行经颈静脉肝组织穿刺活检术的安全性及可行性。

方法

回顾性分析2019-11/2020-03于我院行TJLB的15例患者的临床资料,包括适应症、手术成功率、并发症及取样结果等,并对其归纳总结。

结果

15例患者手术成功率为100%,并发症发生率6.7%,且全部患者均取得足够肝组织并获得病理学诊断。

结论

对于不宜行经皮肝穿刺活检患者,TJLB术是可行且安全有效的手段,虽然目前TJLB在国外已广泛开展,但国内开展甚少。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经颈静脉肝活检术; 肝损伤; 肝硬化; 肝病; 经皮肝穿刺活检

核心提要: 对于经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者,经颈静脉肝组织活检术更是一种安全有效的替代手段。

文献来源: 朱义江, 成德雷, 周春泽, 吕维富. 经颈静脉肝组织活检术的临床应用. 世界华人消化杂志 2020; 28(23): 1200-1205

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1200.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1200>

0 引言

肝脏组织活检在肝病的诊断和治疗中扮演着非常重要的角色^[1],目前开展的肝活检术主要有三种方式,即经皮经肝活检(percutaneous liver biopsy, PLB),腹腔镜或手术活检以及经颈静脉肝组织活检术(transjugular liver biopsy, TJLB)。因腹腔镜或手术活检创伤较大,故只在穿刺活检无法进行时偶尔使用。CT或超声引导下PLB因其操作简便,准确性及安全性高的特点,已广泛用于临床。但是对于有严重肝硬化、大量腹腔积液及严重凝血功能异常的患者,PLB有发生腹腔内出血等严重并发症的风险很高。但与PLB相比,TJLB因其完全肝内穿刺的操作而具有更加安全性优势,尤其适用于合并凝血功能障碍、血小板减少、大量腹水或不能停用抗凝及抗血小板药物等存在PLB禁忌的患者,能够明显减少出血风险,且并不增加相关穿刺并发症的发生率。更有国外研究显示TJLB的并发症发生率明显低于PLB^[1]。本研究现将我院开展TJLB的患者做回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 回归性分析2019-09/2020-07,于我科行TJLB术的15例患者资料,男性8例、女性7例;年龄26-75岁(平均年龄50.8岁±16.9岁);其中肝硬化患者11例、肝损害患者3例、门静脉高压患者1例,合并腹水9例、凝血功能障碍1例(表1)。所有患者均有TJLB适应症(表2),且无禁忌证(表3),并充分告知风险及签知情同意书。

手术器械: 本次研究均使用COOK公司生产的LABS-100穿刺套装,其内主要包括一个扩张器、一个18G Quick-Core活检针和一个预装的肝脏穿刺套装,后者由一个7F导引鞘、一个Check Flo止血阀转换接头和一个加强套管组成。此外,此套装还包括一条5F直型导管(图1A、B)。

1.2 方法 患者取仰卧位,头偏向左侧,常规心电监护,右侧颈部消毒消毒巾后,于颈后三角区,以2%利多卡因5 mL局部麻醉后,以Seldinger法沿右侧乳头方向穿刺右侧颈静脉(部分穿刺困难者,超声引导下穿刺),并成功置入6F血管鞘;后置入导丝通过心房进入下腔静脉,并交换置入LABS100导管鞘,经导丝配合再将导管鞘置入肝静脉(首选肝右静脉),后再注入适量造影剂明确肝静

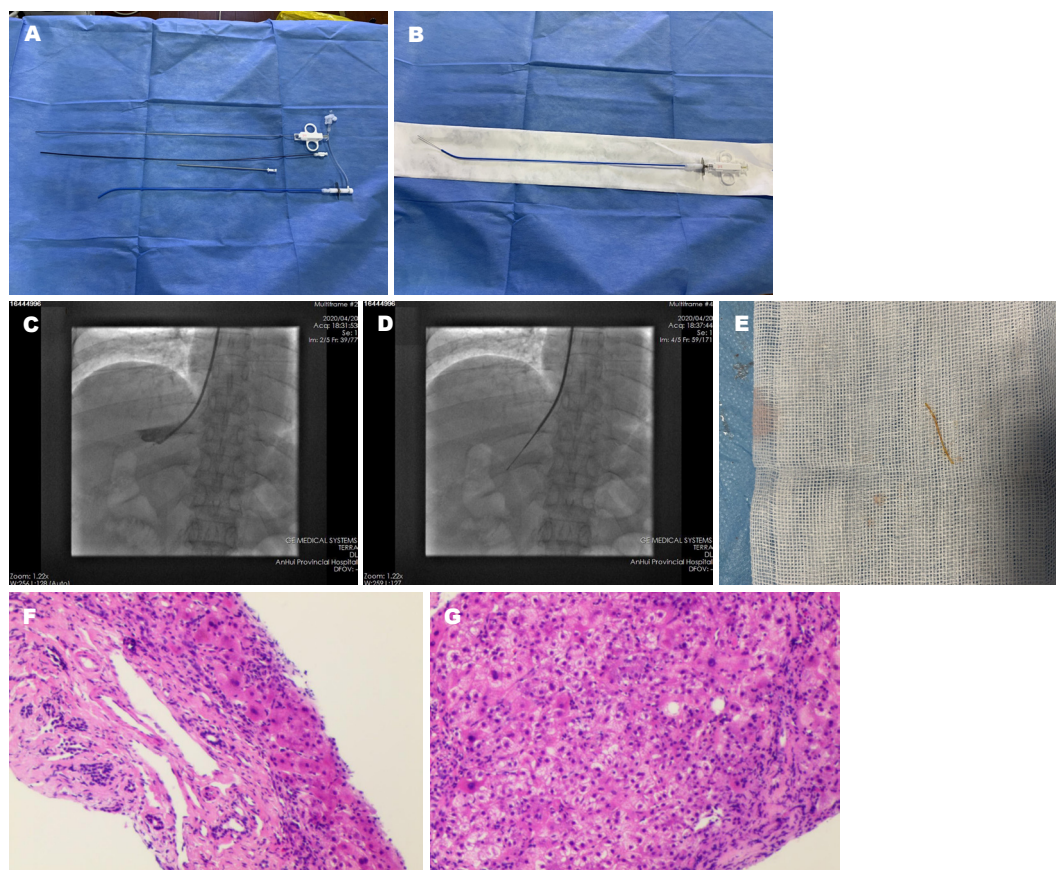


图 1 TJLB器械、穿刺过程及组织病理。A: 所示为穿刺套装内所有组件; B: 为组合后的穿刺套装; C: 为导管鞘选入肝右静脉, 并注入造影剂明确位置; D: 为穿刺针透过肝静脉壁穿刺肝脏组织; E: 为所取组织标本, 长约2 cm; F、G: 为术后病理: 肝细胞浊肿变性, 少数肝细胞淤胆, 肝实质及汇管区淋巴细胞、浆细胞及少量嗜酸性粒细胞浸润, 可见界面性炎。

脉位置及结构, 经导管鞘置入肝穿刺活检针, 旋转导管鞘尾部以调整穿刺方向, 然后活检针穿透肝静脉壁进入肝实质, 开启活检枪完成肝穿刺, 后退出活检针, 观察组织条长度, 以决定是否再次穿刺(图1C-F)。

1.3 术后随访 术后随访至患者出院, 观察患者有无发热、腹痛、腹腔出血、肝内血肿等并发症, 并收集患者组织病理学结果(图1F、G)。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。计量资料进行正态性检验, 正态资料采用以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。

2 结果

所有患者均成功实施TJLB术, 技术成功率为100%, 平均穿刺次数3.5次, 平均穿刺标本长度1.8 mm; 所有患者在过程中仅诉轻度腹部不适, 其中仅1例患者术后出现腹腔出血, 后经对症处理后好转, 并发症发生率6.7%, 与目前国外报道的TJLB总体并发症发生率相当, 余患者均无明显并发症。所有患者所取组织均满足病理学诊断要求。

3 讨论

在过去十多年中, 随着无创检查手段的发展, 影像学及

血清学检查已经成为评估肝病的重要工具, 在许多情况下这些方法已经取代了肝活检和组织学检查的使用, 然而这些方法的准确性和诊断价值可能并不总是准确的, 肝组织学检查目前仍然是肝病诊断的金标准^[2]。随着国内外肝病发病率的日益增高, 肝组织活检在急性或慢性肝病的诊断与治疗中仍然扮演着非常重要的角色^[3]。尤其对于存在经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者, TJLB更是一种安全有效的替代手段^[4,5]。虽然TJLB在国外早已普遍开展, 但在国内由于器械或者其他的原因, 仅可见少数几家医院有相关报道。

TJLB于1964年首次在狗身上成功试验, 并于1967首次被运用于临床^[6,7]。虽然TJLB曾经因其取样误差大而受到质疑, 但近年来随着器械的改进, 通过使用18 g或更大的Tru-cut活检针已经克服该弊端。TJLB是获得终末期肝病患者肝组织的一种有效和安全的新技术, 其出血并发症的发生率比PLB低, 因此, TJLB传统上被用于出血风险高的患者。TJLB的其他常见指征是病态肥胖、肝脏体积小、大量腹水、需要同时测量肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPg)的患者以及肝移植术后患者等^[3]。需要强调的是, 部分行TJLB

表 1 入组患者相关临床资料

项目	数据(mean ± SD)
年龄(岁)	50.8 ± 16.9
性别(男/女)	8/7
主要实验室检查指标	
PLT (× 10 ⁹ /L)	139.2 ± 144
PT(s)	15.0 ± 2.4
APTT(s)	39.8 ± 5.8
PT-INR	1.27 ± 0.21
Child-Bugh评分	8 ± 1.15
腹水(占比%)	9 (60)
肝组织活检原因	
肝硬化(占比%)	11 (73)
肝损害(占比%)	3 (20)
其他(占比%)	1 (7)
手术持续时间(min)	27.8 ± 6.1
平均穿刺次数	3.5

表 2 经颈静脉肝组织活检术的适应证

绝对适应证:
腹水
严重凝血功能障碍
需要行肝静脉压力梯度测定
相对适应证:
严重肥胖
肝硬化肝脏体积较小者
右侧胸腔积液或感染
怀疑肝萎缩者
肝血管瘤
PLB失败者
以下几种情况TJLB可作为提供组织学评估及诊断的首选方式:
急性酒精性肝炎
重型肝炎
病因不明的急性肝衰竭
骨髓移植患者的肝脏疾病检查
怀疑门静脉高压性肝硬化患者
怀疑特发性门静脉高压合并HIV患者

PLB: 经皮经肝活检; TJLB: 经颈静脉肝组织活检术。

的患者, 同时还可以行肝静脉造影及HVPG测定, 这对于疾病的诊断、疾病风险的评估及预测、制定个体化治疗方案以及疗效评价等方面均具有重要的临床价值。同时, 对于肝内局部病灶的活检, TJLB也并非绝对不适用, 当PLB存在禁忌而患者又同时具有强烈的穿刺活检指证时, 亦可在体外超声引导下TJLB术^[8]。但当患者合并肝静脉阻塞、下腔静脉阻塞、肝包虫病、急性胆管炎、败血症及造影剂过敏等情况时, 则是TJLB的禁忌证。

表 3 经颈静脉肝组织活检术的禁忌证

缺少中心静脉通路(下腔静脉阻塞、肝静脉阻塞)
格伦分流术后、Fontan术后
多囊肝
肝棘球幼病
肝包虫病
急性胆管炎
不可控制的脓毒血症
造影剂过敏
无法配合的病人

相关文献报道TJLB技术成功率为97.7%^[9], 大多数TJLB失败的患者是由于不能顺利进入颈静脉或肝静脉等原因导致, 虽本研究技术成功率100%, 但其中1例患者因术中未发现右侧颈静脉闭塞, 最终超声引导下左侧颈静脉入路才得以顺利完成手术。同时行TJLB时应首选肝右静脉作为穿刺点, 这样可以更好的通过调整出针方向控制针尖与肝包膜的距离, 以减少腹腔出血的发生率。另外, 有研究推荐至少进行2-3次肝活检^[10], 而且为获得最佳的组织学诊断, 要求标本长度至少为15 mm^[3], 否则应再次穿刺。本研究所有患者均选取右肝静脉为穿刺点, 平均穿刺次数3.5次, 平均穿刺标本长度1.8 mm, 均满足病理诊断要求。

TJLB的并发症发生率不同文献报道略有差异, 总体并发症发生率约6.3%-10.5%, 其中轻度并发症发生率约5.6%-10.1%, 最主要的轻度并发症为腹痛, 其余包括发热、肝内血肿、肝包膜穿孔等; 严重并发症发生率仅为0.5%-1.0%, 包括腹腔出血、腹腔感染、误穿刺肾、严重心律失常及颈静脉大出血等^[11,12]。TJLB手术死亡率为0.1%, 死亡原因为腹腔出血和室性心律失常^[4,13,14]。本研究无死亡病例, 仅1例患者术后出现腹腔出血, 经腹腔引流、输血、补液等处理后好转。腹腔出血患者推测可能与穿刺针刺破血管及肝包膜所致, 所以笔者认为为了避免类似并发症的发生, 术前应仔细阅读患者腹部增强CT, 了解肝内血管走行及肝脏体积大小, 适时调整穿刺方向及出针深度, 才能最大限度避免类似并发症的发生。

但是, TJLB依然有其自身的局限性, 比如操作较复杂, 需要有一定经验的医师进行操作, 另外费用较高昂。最限制其在肝活检中广泛应用的是TJLB在DSA引导下无法对肝内局部病灶进行精准穿刺, 如能联合超声引导或许能克服次缺陷, 目前也仅国外有个别报道。

4 结论

总之, TJLB应用于存在PLB禁忌的患者中, 尤其在对终

末期肝病患者有其独特的优势, 其高成功率、高诊断效率、高安全性及低风险等满足了临床的需求, 为患者提供了安全有效的医疗服务。

文章亮点

实验背景

虽然经皮肝穿刺活检已经广泛应用于临床, 但对于经皮肝脏穿刺活检存在禁忌的患者, TJLB是一种安全有效的替代手段。TJLB虽然在国外早已普遍开展, 但在国内由于器械的原因, 仅可见少数几家医院有相关报道。

实验动机

虽然目前很对无创检查手段在肝病诊断过程中占有重要地位, 但肝组织学检查目前仍然是肝病诊断的金标准。所以, 对于一些存在经皮肝穿刺活检禁忌的患者, 急需一种安全有效的方法来满足临床诊断需求。TJLB因其完全肝内穿刺的操作而具有更加安全性优势, 尤其适用于合并凝血功能障碍、血小板减少、大量腹水或不能停用抗凝及抗血小板药物等存在PLB禁忌的患者, 能够明显减少出血风险, 且并不增加相关穿刺并发症的发生率。

实验目标

通过临床实践, 对行经皮肝穿刺活检术存在禁忌或高危危险因素的患者, 使用COOK公司生产的LABS 100肝内穿刺活检针套装行经颈静脉肝组织穿刺活检术的安全性及可行性。

实验方法

回顾性分析2019-11/2020-03于我院行TJLB的15例患者的临床资料, 包括适应症、手术成功率、并发症及取样结果等, 并对其归纳总结。

实验结果

15例患者手术成功率为100%, 并发症发生率6.7%, 且全部患者均取得足够肝组织并获得病理学诊断, 为后续患者的治疗提供了病理学依据。

实验结论

对于不宜行经皮肝穿刺活检患者, TJLB术是可行且安全有效的手段, 虽然目前TJLB在国外已广泛开展, 但国内开展甚少。

展望前景

随着目前国内医学的快速发展及医疗器械的引进,

TLJB技术终将被越来越多的临床医生所了解, 其在国内的开展也将越来越广泛, 其在临床工作的重要角色必将得到充分体现, 使更多肝病患者受益。

参考文献

- Kim KR, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Shin JH, Song HY, Ryu JH, Hwang S, Lee SG, Yu E. Transjugular liver biopsy in patients with living donor liver transplantation: comparison with percutaneous biopsy. *Liver Transpl* 2008; 14: 971-979 [PMID: 18581512 DOI: 10.1002/lt.21448]
- Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 184-191 [PMID: 32097176 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000621]
- Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47: 284-294 [PMID: 17561303 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.05.001]
- Kis B, Pamarthi V, Fan CM, Rabkin D, Baum RA. Safety and utility of transjugular liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 85-89 [PMID: 23200125 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.011]
- Pathak K, Gopinath M, Salgotra KR. Transjugular liver biopsy. *Med J Armed Forces India* 2013; 69: 384-387 [PMID: 24600148 DOI: 10.1016/j.mjafi.2013.04.003]
- DOTTER CT. Catheter biopsy. experimental technic for transvenous liver biopsy. *Radiology* 1964; 82: 312-314 [PMID: 14115317 DOI: 10.1148/82.2.312]
- Hanafee W, Weiner M. Transjugular percutaneous cholangiography. *Radiology* 1967; 88: 35-39 [PMID: 6015615 DOI: 10.1148/88.1.35]
- Ble M, Procopet B, Miquel R, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC. Transjugular liver biopsy. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 767-778 [PMID: 25438282 DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.001]
- Sue M, Lee EW, Saab S, McWilliams JP, Busuttill R, Kee S. Abstract No. 525 Comparing the diagnostic efficacy and complication rate between two different biopsy devices in transjugular liver biopsy. *JVIR* 2020; 31: S230 [DOI: 10.1016/j.jvir.2019.12.586]
- Miraglia R, Maruzzelli L, Minervini MI, Volpes R, Vizzini G, Gruttadauria S, Caruso S, Luca A, Gridelli B. Transjugular liver biopsy in liver transplant patients using an 18-gauge automated core biopsy needle. *Eur J Radiol* 2011; 80: e269-e272 [PMID: 21211922 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.12.016]
- Sue MJ, Lee EW, Saab S, McWilliams JP, Durazo F, El-Kabany M, Kaldas F, Busuttill RW, Kee ST. Transjugular Liver Biopsy: Safe Even in Patients With Severe Coagulopathies and Multiple Biopsies. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00063 [PMID: 31259750 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000063]
- Stift J, Semmler G, Walzel C, Mandorfer M, Schwarzer R, Schwabl P, Paternostro R, Scheiner B, Wöran K, Pinter M, Stättermayer AF, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A, Reiberger T. Transjugular aspiration liver biopsy performed by hepatologists trained in HVPG measurements is safe and provides important diagnostic information. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1144-1151 [PMID: 30862438 DOI: 10.1016/j.dld.2019.01.020]
- Patel A, Gogna A, Irani FG, Teo TK, Yeow TN, Jain D, Lo RH, Tay KH, Tan BS, Azhar R, Chang JP, Taneja M. Single centre experience of transjugular liver biopsy in 152 patients. *Ann Acad Med Singap* 2014; 43: 160-165 [PMID: 24714710]

14 Hardman RL, Perrich KD, Silas AM. Single-institution results of image-guided nonplugged percutaneous versus

transjugular liver biopsy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 369-375 [PMID: 20963589 DOI: 10.1007/s00270-010-9924-9]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

疑似恶性肿瘤的IgG4相关硬化性胆管炎5例临床分析

雷莉, 李丽, 宋文艳, 刘晖

雷莉, 中国人民解放军总医院第二医学中心保健七科 北京市 100700

李丽, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合治疗中心 北京市 100069

宋文艳, 首都医科大学附属北京佑安医院放射科 北京市 100069

刘晖, 首都医科大学附属北京佑安医院病理科 北京市 100069

雷莉, 肝病及疑难肝病的诊治。

作者贡献分布: 雷莉资料收集及文章撰写; 李丽设计文章思路及构架; 宋文艳影像学资料分析; 刘晖病理资料分析。

通讯作者: 李丽, 博士, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心. bjfhlc@126.com

收稿日期: 2020-07-29

修回日期: 2020-09-05

接受日期: 2020-11-05

在线出版日期: 2020-12-08

IgG4-related sclerosing cholangitis suspected of being malignant tumors: A case series

Li Lei, Li Li, Wen-Yan Song, Hui Liu

Li Lei, Seventh Department of Health Care, the Second Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Li Li, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Yan Song, Department of Radiology, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hui Liu, Department of Pathology, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Li Li, Doctor, Chief Physician, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, No. 8 Xitou Road, Youanmen Wai, Fengtai District, Beijing 100069, China. bjfhlc@126.com

Received: 2020-07-29

Revised: 2020-09-05

Accepted: 2020-11-05

Published online: 2020-12-08

Abstract BACKGROUND

IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) is the biliary manifestation of IgG4-related disease (IRD). IgG4-SC often has the characteristics of localized thickening of the bile duct wall, dilation of the bile duct, and obstructive jaundice, which are similar to those of biliary and pancreatic malignancies and often lead to delayed diagnosis or even misdiagnosis clinically.

AIM

To improve the clinicians' understanding of IgG4-SC and avoid its misdiagnosis by analyzing the clinical characteristics, diagnosis, and treatment of five cases of IgG4-SC.

METHODS

A retrospective analysis was performed on five cases of IgG4-SC suspected of being space-occupying lesions of the porta hepatis, ampulla, and pancreas at admission. Patient information, including age, gender, symptoms, signs, past medical history, and the process of diagnosis and treatment, was collected.

RESULTS

Four cases showed obstructive jaundice and imaging identified one case of high level biliary obstruction and three cases of low level obstruction, which suggested the possibility of malignancy. The obstruction sites were located in the porta hepatis, pancreatic head, or ampulla. One case was found to have a mass at the neck of the pancreas by physical examination. All five patients had bile duct inflammation, swelling of the

pancreas, or space-occupying lesions in the imaging examination. Laboratory examinations revealed elevated bilirubin, mainly direct bilirubin, accompanied by liver dysfunction. Serum IgG4 levels were significantly increased and tumor markers were normal or slightly elevated. Four patients were diagnosed with IgG4-SC by multidisciplinary consultation, and one patient was diagnosed by pathological examination after surgery.

CONCLUSION

Multidisciplinary consultation is an important strategy in diagnosing IgG4-SC and avoiding misdiagnosis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: IgG4-related sclerosing cholangitis; Autoimmune pancreatitis; Obstructive jaundice; Malignant tumor

Citation: Lei L, Li L, Song WY, Liu H. IgG4-related sclerosing cholangitis suspected of being malignant tumors: A case series. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1206-1211

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1206.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1206>

摘要

背景

IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4 related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)是IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IRD)的胆道表现。IgG4-SC常有胆管壁局限性增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等特点,其表现与胆胰恶性肿瘤类似,临床上容易延迟诊断甚至误诊。

目的

总结IgG4-SC的患者临床特征和诊治过程,提高临床医师对该病的认识,避免误诊。

方法

回顾性分析了2012年至2020年间入院影像学检查发现胆管炎同时伴有肝门、壶腹、胰腺疑似占位病变的5例IgG4-SC。采集患者基本信息,包括年龄、性别、症状、体征、既往病史、诊疗过程。

结果

4例表现为梗阻性黄疸,影像学提示胆道高位梗阻1例,低位梗阻3例,梗阻部位位于肝门、胰头部或壶腹部,疑似恶性占位;1例为体检发现胰颈部占位,恶性不排除。实验室检查可见胆红素升高、以直接胆红素为主,伴肝功能损伤,血清IgG4水平明显升高;肿瘤标志物正常或轻度升高。4例患者经多学科会诊确诊为IgG4-SC,1例手术后病理确诊。

结论

多学科会诊是认识IgG4-SC、避免误诊的重要经验。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: IgG4相关性硬化性胆管炎; 自身免疫性胰腺炎; 梗阻性黄疸; 恶性肿瘤

核心提要: IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4 related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)是常常与自身免疫性胰腺炎相伴的一种胆管炎类型,近年来被认为是IgG4相关性疾病的胆道表现。IgG4-SC常有胆管壁局限性增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等特点,其表现与胆胰恶性肿瘤类似,临床上容易延迟诊断甚至误诊。本文总结了近年来我院5例疑似恶性肿瘤,最终确诊为IgG4-SC的患者临床特征和诊治过程,提高临床医师对该病的认识,避免误诊。

文献来源: 雷莉, 李丽, 宋文艳, 刘晖. 疑似恶性肿瘤的IgG4相关硬化性胆管炎5例临床分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1206-1211

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1206.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1206>

0 引言

IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4 related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)是常常与自身免疫性胰腺炎相伴的一种胆管炎类型,近年来被认为是IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IRD)的胆道表现。IgG4-SC常有胆管壁局限性增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等特点,其表现与胆胰恶性肿瘤类似^[1],临床上容易延迟诊断甚至误诊。本文总结了近年来我院5例疑似恶性肿瘤,最终确诊为IgG4-SC的患者临床特征和诊治过程,提高临床医师对该病的认识,避免误诊。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究回顾性分析了2012-2020年间入院影像学检查疑似肝门、胰头或胰颈部、壶腹恶性占位的5例IgG4-SC。

1.2 方法 通过电子病例系统采集患者基本信息,包括年龄、性别、症状、体征、既往病史、诊疗过程。记录患者住院期间及门诊随诊的实验室检查资料,包括生化检查、肿瘤标志物、IgG4水平、免疫学指标等;影像科医师对患者的CT、MRI、MRCP特点进行总结分析;对其1例患者的病理结果进行了记录。

2 结果

2.1 一般资料 5例患者中男性2例,女性3例,平均年龄54.2岁±15.61岁。4例患者以皮肤黄染或尿黄为首发症状,至入院的病程为5 d-2 wk,表现为梗阻性黄疸;其中3例患者有II型糖尿病(diabetes mellitus, DM)病史。另1例患者无自觉症状,体检发现胰腺颈部占位,1 mo后来我

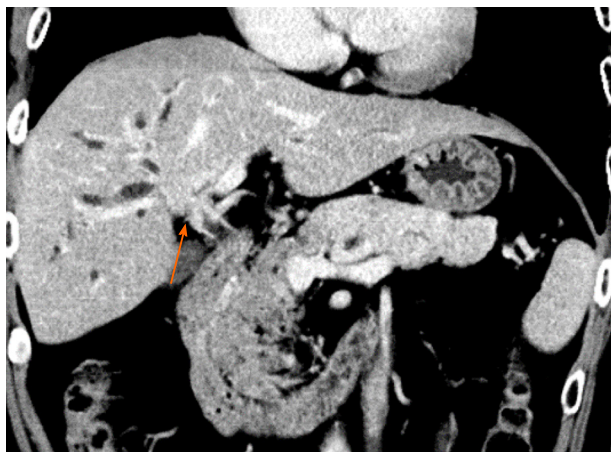


图 1 增强CT延迟期冠状位显示肝内胆管扩张, 肝门部胆管壁增厚, 管腔狭窄, 疑似肝门胆管占位病变(橙色箭头).

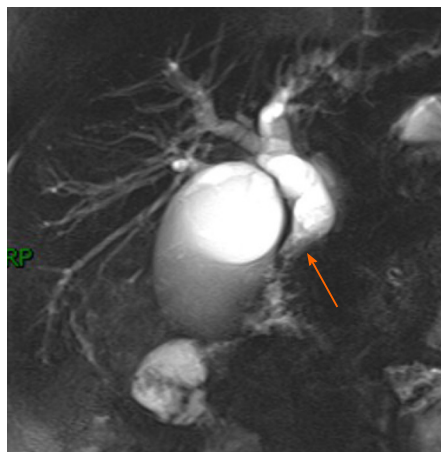


图 2 MRCP显示肝内外胆管明显扩张, 肝外胆管最宽约16 mm, 梗阻部位位于胰头水平(橙色箭头), 疑似胰头或壶腹部占位.

院就诊, 既往曾于入院前8年行胆囊切除术、7年前因肝门部占位导致梗阻性黄疸行剖腹探查, 术中提示炎症改变, 仍不排除肝门胆管癌, 但无法根治切除. 后行内镜下狭窄部位置入支架并于1年后取出支架(表1).

2.2 实验室检查结果 4例表现为梗阻性黄疸的患者, 实验室表现为不同程度的总胆红素(total bilirubin, TBIL)升高且以直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)升高为主, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)均明显升高, 伴丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)升高(表2).

肿瘤标志物: 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA19-9均升高1例, CEA升高1例, CA19-9升高1例. 自身抗体: 抗核抗体、抗线粒体抗体、可溶性肝抗原谱、中性粒细胞胞浆抗体均为阴性. IgG4均明显升高, 均数为5.87 g/L (2.32-13 g/L).

3.3 影像学表现 5例均行CT动态增强检查, 3例行MR动态增强检查, 3例行MRCP检查, 影像学特征如下: (1)胆道高位梗阻1例, 梗阻部位位于肝门, 肝内胆管明显扩张(图1); 低位梗阻3例, 梗阻部位位于胰头部或壶腹部, 肝内外胆管均明显扩张(图2), 肝外胆管管径12-16 mm; 1例以肝外胆管扩张为主, 管径最宽处约14 mm, 肝内胆管轻度扩张. 延迟期增厚的胆管壁强化明显; (2)胆囊受累: 胆囊增大, 壁均匀增厚2例, 延迟期明显强化; (3)胰腺受累: 胰腺均匀性肿胀1例, 胰头明显增大3例(图3), 最大径约48 mm × 43 mm, 胰头并胰尾肿大1例, 胰颈部肿块1例(图4). 强化模式呈渐进性强化, 动脉期胰腺强化不明显, 静脉期轻度强化, 延迟期进一步强化, 胰腺周围可见荚膜征1例; (4)肾脏受累: 肾脏受累1例, 增强扫描右侧肾脏见楔形强化减低区, 增强三期呈轻度渐进性强化.

3.4 病理结果 1例患者行手术剖腹探查取胰颈部活组织检查, 镜下可见纤维组织增生显著, 呈席纹状, 并见大量

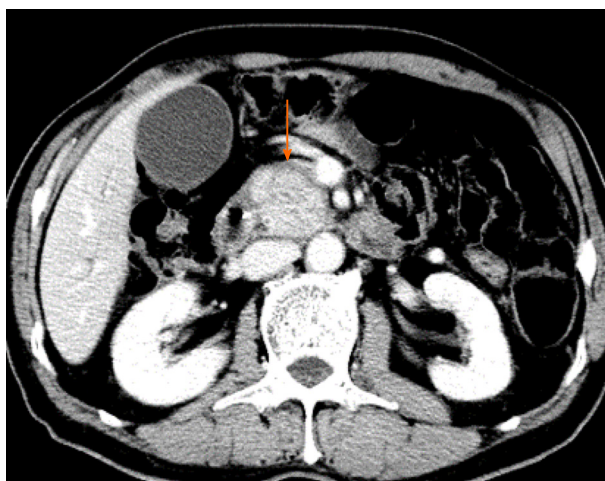


图 3 CT动态增强, 胰头增大, 大小约32 mm × 29 mm, 动脉期强化不明显, 延迟期强化显著, 边缘可见荚膜征(橙色箭头).

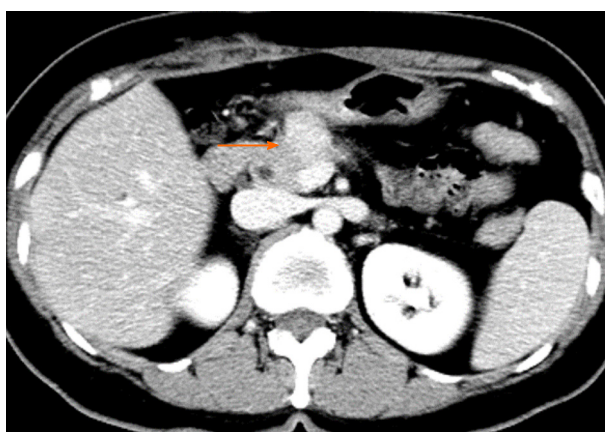


图 4 CT动态增强, 胰颈部见大小约22 mm × 20 mm肿块, 动脉期强化不明显, 延迟期强化明显(橙色箭头).

淋巴细胞和浆细胞浸润, 局部见闭塞性静脉炎, 免疫组化可见IgG4阳性细胞数大于50个/HPF, 符合自身免疫性胰腺炎(图5).

表 1 5例IgG4-SC的一般资料

序号	性别	年龄	首发症状	病程	既往史	鉴别诊断	住院至确诊时间	治疗	转归
1	男	59	尿黄	2 wk	DM、HP	肝门部占位	7 d	激素	好转
2	女	54	无症状	1 mo	胆囊切除术后, 肝门部炎症性狭窄 支架置入1年取出术后6年	胰颈部占位	2 wk	手术	好转
3	女	61	乏力尿黄	5 d	DM, PBC	胰头部占位	3 wk	激素	好转
4	女	28	食欲减退, 皮肤巩膜黄染	2 wk	无	胰头部占位	7 d	激素	好转
5	男	69	皮肤巩膜黄染	2 wk	DM	胆总管壶腹部占位	10 d	激素	好转

DM: II型糖尿病; HP: 高血压; PBC 原发性胆汁性肝硬化.

表 2 实验室检查结果

序号	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBL (μmol/L)	DBIL (μmol/L)	D/T	GGT (U/L)	ALP (U/L)	TBA (≤10 μmol/L)	IgG4 (0.03–2.01 g/L)	CEA (0–4.7 ng/mL)	CA199 (0–27 U/mL)
1	264	192	373.7	273.6	0.73	998	709	182.7	3.52	11.05	226.9
2	358	225	191.8	111.3	0.58	453	432	192	2.32	1.51	15.59
3	183	108	122.9	79.3	0.65	325	199	34.6	13	1.49	53.18
4	402	198	90	71	0.79	390	182	165.2	8.12	2.28	7.82
5	361	156	188.7	77.1	0.41	313	284	88.2	2.39	5.52	≤0.6

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBL: 总胆红素; GGT: 谷氨酰氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBA: 总胆汁酸; CEA: 癌胚抗原.

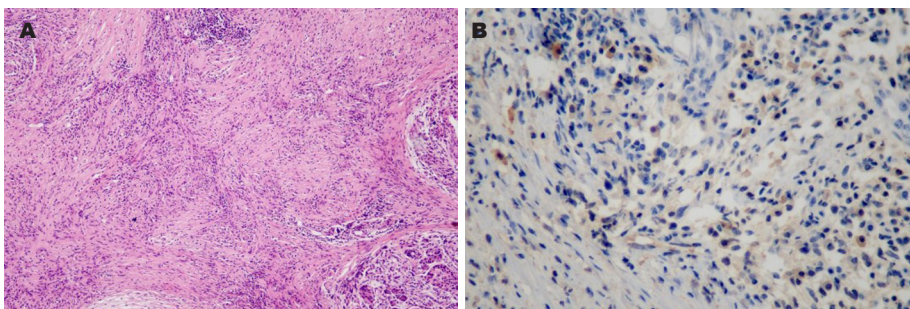


图 5 胰颈部活组织检查. A: 镜下可见纤维组织增生呈席纹状, 大量淋巴细胞和浆细胞浸润(HE × 100); B: 免疫组化可见IgG4阳性细胞数大于50个/HPF(IgG4 × 400).

3.5 诊治过程 5例患者最终诊断为IgG4-SC. 4例入院科室为肝病内科, 入院诊断为黄疸原因待查, 根据其实验室检查、影像学检查提示梗阻性黄疸的特点, 采取多学科会诊(影像科、免疫科、外科、肿瘤介入科)模式, 充分考虑到导致梗阻性黄疸的良恶性疾病鉴别, 完善相关免疫学检查. 诊断的主要依据: (1)肝内外胆管扩张、管壁增厚; (2)除胆管扩张外, 胰腺受累, 影像学胰腺呈不均匀渐进性强化, 胰腺周围可见荚膜征; (3)血清IgG4水平升高; (4)肿瘤标志物(CEA、CA19-9)正常或轻度升高; (5)对糖皮质激素诊断性治疗应答良好.

体检发现胰颈部占位的患者收入外科行剖腹探查, 组织病理学提示为IgG4相关自身免疫性胰腺炎, 结合患者既往曾有肝门部占位疑诊为肝门部胆管癌并行支架

置入治疗、影像学表现可见肝内外胆管扩张、胆管欠光滑等胆管炎特征, 最终确诊为IgG4-SC.

3.6 转归与随访 4例经内科激素治疗后1-10 mo复查CT. 6 mo内复查发现, 肝内外胆管扩张明显减轻, 胆管壁及胆囊壁不厚, 胰腺肿胀消退, 但强化模式仍为渐进性强化. 2例分别于6 mo、10 mo后复查, 肝内外胆管扩张消失, 胰腺形态恢复正常, 动脉期明显强化, 延迟期消退.

3 讨论

IgG4-SC是近年来逐渐被认识并越来越重视的自身免疫性疾病, 自2012年临床诊断标准发布以来, 临床诊断、文献报道越来越多^[2]. IgG4-SC常常表现为胆管狭窄, 根据胆道影像学表现分为4型: I型为远端胆管狭窄; II型

为肝内、肝外胆管弥漫性狭窄; III型为肝门胆管狭窄合并远端胆管狭窄; IV型为单纯肝门胆管狭窄。目前我国仍缺乏大样本流行病学资料, 有病例系列报道表明我国IgG4-SC临床分型以I型为主^[3,4], II型、III型次之, IV型最少见, 各型分布与日本一项多中心研究一致^[5]。胆管狭窄常常导致梗阻性黄疸, 同时伴有管壁增厚类似于占位, 常被误诊为恶性肿瘤, 如I型出现胆道低位梗阻需与胰腺癌、壶腹部癌或胆总管下段胆管癌相鉴别, IV型肝门部狭窄需要与肝门部胆管癌鉴别。

由于其临床及影像学表现与胆管系统、胰腺恶性肿瘤相似, 近年来国内外常见到误诊为肿瘤行外科手术甚至行根治手术的报道^[6-12], 本研究中有1例患者在8年间先后因肝门部占位、胰腺占位行2次剖腹探查, 结果均提示炎性组织, 并最终确诊为IgG4-SC。多数IgG4相关疾病导致的梗阻性黄疸对糖皮质激素治疗反应良好, 总体预后较好^[13], 因此, 提高对IgG4-SC的认识、与恶性肿瘤进行细致鉴别对于减少不必要的手术至关重要^[14]。

IgG4-SC的临床诊断参照2012年日本学者提出的诊断标准^[1]: (1)胆管成像显示弥漫性或节段性肝内和/或肝外胆管狭窄、胆管壁增厚; (2)血液检查示血清IgG4浓度为1.35 g/L; (3)合并自身免疫性胰腺炎、Ig4相关泪腺炎或与IgG4相关的腹膜后纤维化; (4)组织病理学检查显示: ①显著淋巴细胞和浆细胞浸润及纤维化; ②IgG4阳性浆细胞浸润, IgG4阳性浆细胞 ≥ 10 /HPF; ③轮辐状纤维化; ④闭塞性静脉炎。符合(1)+(3); (1)+(2)+(4)中①、②; (4)中①、②、③; (4)中①、②、④可确定诊断; (1)+(2)为疑似诊断。由于病理组织获得相对困难, 对于疑似患者可采用诊断性激素治疗, 治疗有效有助于确诊。IgG4-SC避免误诊的前提, 是对于影像表现肝内外胆管狭窄的患者, 临床医生要考虑到IgG4-SC的可能性, 并进行血清IgG4水平的检测。I型IgG4-SC以低位胆道梗阻为主, 临床更为常见, 且I型IgG4-SC更容易合并自身免疫性胰腺炎^[15], 因此, 对于胆管系统出现狭窄、胆道壁增厚、同时合并胰腺损伤的患者, 更需要考虑IgG4-SC的可能。未合并自身免疫性胰腺炎的患者, 也被称为“孤立性IgG4-SC”, 更容易出现误诊, 病理检测尤其重要^[16]。

4 结论

IgG4-SC是近10年来才逐渐被临床医师认识的疾病, 多学科会诊是诊断IgG4-SC、避免误诊的重要经验, 成员可包括免疫科、肿瘤内科、肝胆外科、肿瘤介入科、影像科、病理科专业医师。影像学特征的识别对于确定诊断、提出可能的诊断方向至关重要, 影像科医师对于

该病的认识、特征把握对临床具有重要的指导意义。多学科会诊模式可避免专业及个人经验的局限性, 充分讨论、认识疾病, 谨慎与恶性肿瘤进行鉴别, 减少误诊, 避免不必要的手术。

文章亮点

实验背景

IgG4-SC是少见病变, 临床表现没有特异性, 影像表现容易误诊为恶性肿瘤。

实验动机

探索IgG4-SC在临床、影像及病理上的特点。

实验目标

提高临床大夫对IgG4-SC的认识, 避免误诊。

实验方法

回顾性分析经临床确诊的IgG4-SC的临床、实验室检查、影像及病理资料。

实验结果

IgG4-SC的临床表现没有特异性, 血清IgG4水平升高, 影像表现胆管局部管壁增厚, 管腔狭窄, 常合并AIP(胰腺弥漫性或局限性肿胀, 延迟强化); 病理呈大量IgG4阳性浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎。

实验结论

IgG4-SC临床及影像表现类似恶性肿瘤, 增强CT或MRI有助于鉴别诊断, 病理是金标准。

展望前景

IgG4-SC是内外科大夫都需要重视及认知的一个免疫性疾病, 激素治疗效果显著。

5 参考文献

- 1 Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 9-42 [PMID: 30575336 DOI: 10.1002/jhbp.596]
- 2 Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H; Research Committee of IgG4-related Diseases; Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract; Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Biliary Association. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing

- cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 536-542 [PMID: 22717980 DOI: 10.1007/s00534-012-0521-y]
- 3 冯云路, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 伍东升, 舒慧君, 钱家鸣. 36例IgG4相关硬化性胆管炎临床特点. *协和医学杂志* 2015; 2: 102-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2015.02.005]
 - 4 王鹏辉, 何小东, 曹建中, 刘卫, 张太平, 洪涛, 曲强. 原发性硬化性胆管炎与IgG4相关硬化性胆管炎临床特征比较. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 315-319 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.05.009]
 - 5 Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 920-926 [DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.038]
 - 6 周金宝, 王黎明, 张杨, 朱峰. IgG4相关性胆管炎误诊为肝门部胆管癌分析. *临床误诊误治* 2017; 30: 15-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.12.007]
 - 7 孙江阳, 孔晓宇, 肖朝文, 蔡常春, 郑小林. IgG4相关性硬化性胆管炎误诊为胆管癌2例病例分析及文献复习. *肝胆胰外科杂志* 2019; 31: 168-171 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.03.012]
 - 8 谢乾坤, 石小举, 胡雷, 柴文刚, 吕国悦. IgG4相关性硬化性胆管炎误诊为肝门部胆管癌1例报告. *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 1094-1095 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.035]
 - 9 易廷庄, 汤绍辉. IgG4相关硬化性胆管炎误诊为肝门部胆管癌1例. *右江民族医学院学报* 2017; 39: 63-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.01.021]
 - 10 易勇, 宋保东, 罗荣奎, 邱双健. IgG4相关性硬化性胆管炎误诊为肝门部胆管癌1例报告. *中国临床医学* 2019; 26: 154-156 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180165]
 - 11 王钱, 吉英杰, 蔡少平, 张文瑾, 范振平. IgG4相关硬化性胆管炎误诊为胆管肿瘤1例. *肝脏* 2018; 23: 189-190 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.02.029]
 - 12 Miki A, Sakuma Y, Ohzawa H, Sanada Y, Sasanuma H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis mimicking hilar cholangiocarcinoma diagnosed with following bile duct resection: report of a case. *Int Surg* 2015; 100: 480-485 [PMID: 25785331 DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00230.1]
 - 13 Bi Y, Hart PA, Law R, Clain JE, Farnell MB, Gleeson FC, Kendrick ML, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Pisney LD, Smyrk TC, Takahashi N, Topazian MD, Vege SS, Chari ST. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. *Pancreatol* 2016; 16: 391-396 [PMID: 27107633 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.017]
 - 14 刘乔飞, 刘卫, 洪涛, 张宁, 曲强, 何小东. IgG4相关性硬化性胆管炎: 肝胆胰外科医生应该重视的内科疾病. *协和医学杂志* 2019; 10: 201-205
 - 15 Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1247-1251 [PMID: 23621484 DOI: 10.1111/jgh.12248]
 - 16 刘笑雷, 杨志英, 谭海东, 刘立国, 孙永亮, 司爽, 徐力, 周文颖, 黄茹. 单纯胆管受累IgG4相关性硬化性胆管炎五例临床分析. *中华医学杂志* 2016; 96: 772-775 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.10.005]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃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P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文, 用斜体表示。如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*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(对氨基乙酰苯胺), *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), *φ*(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。

超声内镜与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值

徐珊珊, 黄海涛, 徐建磊, 周华玲, 李 阳

徐珊珊, 杭州市妇产科医院超声科 浙江省杭州市 310008

黄海涛, 杭州市一医院消化内科 浙江省杭州市 310006

徐建磊, 杭州市一医院放射科 浙江省杭州市 310006

周华玲, 李阳, 嘉兴市第二医院超声科 浙江省嘉兴市 314000

徐珊珊, 住院医师, 主要从事超声诊断研究方向.

作者贡献分布: 此课题由徐珊珊设计; 研究过程由徐珊珊、黄海涛、徐建磊、周华玲及李阳共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄海涛、徐建磊及周华玲提供; 数据分析及论文写作由徐珊珊完成.

通讯作者: 周华玲, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院超声科. a2018tomato@163.com

收稿日期: 2020-09-16

修回日期: 2020-11-14

接受日期: 2020-11-26

在线出版日期: 2020-12-08

Application value of endoscopic ultrasonography combined with enhanced MRI in preoperative staging of rectal cancer

Shan-Shan Xu, Hai-Tao Huang, Jian-Lei Xu, Hua-Ling Zhou, Yang Li

Shan-Shan Xu, Department of Ultrasonography, Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou 310008, Zhejiang Province, China

Hai-Tao Huang, Department of Gastroenterology, Hangzhou First Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Jian-Lei Xu, Department of Radiology, Hangzhou First Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Hua-Ling Zhou, Yang Li, Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hua-Ling Zhou, Chief Physician,

Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Jiaxing, No. 1518 Huanchengbei Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. a2018tomato@163.com

Received: 2020-09-16

Revised: 2020-11-14

Accepted: 2020-11-26

Published online: 2020-12-08

Abstract BACKGROUND

Endoscopic ultrasonography (EUS) has the advantages of ultrasound and endoscopy. The inner surface of the digestive tract can be directly observed by endoscopy. At the same time, real-time ultrasound scanning can be performed to clearly show the structure of the gastrointestinal tract and surrounding tissues. EUS has become an important method for preoperative staging of rectal cancer.

AIM

To evaluate the value of EUS combined with enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in preoperative tumor-node (TN) staging of rectal cancer.

METHODS

Forty-five patients with rectal cancer confirmed by pathology at our hospital were selected as research subjects. Rectal EUS and enhanced MRI were performed within 3 d before operation, and TN staging was performed and compared with postoperative pathological staging.

RESULTS

The coincidence rates of EUS staging with pathology for T1/T2 and N0/N1 rectal cancer were significantly higher than those of enhanced MRI ($P < 0.05$). The coincidence rates of enhanced MRI with pathology for T4 and N2

rectal cancer were significantly higher than those of EUS ($P < 0.05$). The coincidence rates of EUS combined with enhanced MRI for TN staging were 91.11% and 86.67%, respectively, which were higher than those of either of them.

CONCLUSION

EUS can accurately determine the preoperative TN staging of rectal cancer. If combined with enhanced MRI, EUS can play a good complementary role to improve the accuracy of preoperative TN staging, and has high application value.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasonography; Magnetic resonance imaging; Rectal cancer; Preoperative; TN staging

Citation: Xu SS, Huang HT, Xu JL, Zhou HL, Li Y. Application value of endoscopic ultrasonography combined with enhanced MRI in preoperative staging of rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1212-1217

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1212.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1212>

摘要

背景

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)结合了超声和内镜的双重优势,通过内镜可直接观察消化道腔内表面,同时能行超声实时扫描,清晰显示胃肠道壁各层次结构和周围组织器官。EUS已成为临床评估直肠癌术前分期的一种重要手段。

目的

探讨EUS与增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值。

方法

选取在我院经病理确诊的45例直肠癌患者作为研究对象,术前3 d内行直肠EUS、增强MRI检查,分别记录TN分期,并与术后病理分期比较。

结果

EUS判定直肠癌T1、T2及N0、N1的符合率明显高于增强MRI,差异有统计学意义($P < 0.05$);增强MRI判定直肠癌T4及N2的符合率明显高于EUS,差异有统计学意义($P < 0.05$);EUS与增强MRI联合判定直肠癌T、N分期的总符合率分别为91.11%, 86.67%,均高于单一方法。

结论

EUS能有效判定直肠癌TN分期,若联合增强MRI,能

起到很好互补作用,有助于提高术前TN分期准确性,具有较高应用价值。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声内镜; 磁共振成像; 直肠癌; 术前; TN分期

核心提要: 磁共振成像可在直肠癌大小、浸润深度及远处转移方面提供有效信息,为准确有效的术前分期提供有力证据。而超声内镜作为一种能准确定位直肠癌浸润深度的检查方法已被广泛应用于临床。

文献来源: 徐珊珊, 黄海涛, 徐建磊, 周华玲, 李阳. 超声内镜与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期的应用价值. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1212-1217

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1212.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1212>

0 引言

直肠癌是一种严重威胁人们生命健康的常见恶性肿瘤。准确分期是临床规范治疗的前提,有助于临床合理制定治疗方案、准确判断预后以及实施个体化治疗^[1]。超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能清晰分辨直肠癌侵犯肠壁的深度及范围,在直肠癌术前诊断及分期中具有独特应用价值^[2,3]。增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作为一种成熟的影像学技术,能准确评估直肠癌对肠壁的侵犯及远处转移情况,已被临床广泛应用^[4]。本研究以术后病理分期作为“金标准”,运用EUS与增强MRI术前联合判定直肠癌TN分期,探讨两者联合应用的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2020-07期间,在我院经病理确诊的45例直肠癌患者作为研究对象,其中男33例,女12例,年龄32-71岁,平均61.54岁±11.36岁。所有患者均于术前3 d内行直肠EUS检查和增强MRI检查。本研究获得医院伦理委员会通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 EUS检查: 采用Fujinon SU-7000型超声系统, EG-530UR环扫型电子EUS, 频率为5、7.5、10、12 MHz。检查前,患者常规肠道准备,取左侧卧位,肠内置入EUS。先行全直肠检查,观察肠内一般情况,抽吸空气,吸净肠内液体及残渣,将EUS送至病灶部位,采用直接接触法、水囊法、水充盈法等方法,同时调节肠镜位置,使肿瘤的超声图像清晰呈现,作反复进退镜观察,全面观察肿瘤部位、大小、形状及浸润肠壁情况,记录TN分期。检查均由同一名经验丰富的高年资EUS医生操作完

成. 见图1.

1.2.2 增强MRI检查: 采用GE 3.0T磁共振扫描仪, 八通道相控阵线圈成像. 扫描层厚: 5 mm, 层间距: 1 mm; T1WI与T2WI扫描在横断面平扫时进行. 造影剂采用碘海醇, 经肘部浅静脉注射, 流速为2 mL/s, 剂量为0.1 mmol/kg. 在第30秒、70秒、240秒采取快速梯度回波脂肪抑制序列行横断面3期增强扫描. 后期分析并记录TN分期. 由同一名经验丰富的高年资放射科医生阅片判定. 见图2.

1.2.3 直肠癌TN分期标准: 根据UICC的分期标准(第7版)^[5]进行分期. T分期: T1, 病灶局限于黏膜、黏膜下层; T2, 病灶侵犯固有肌层但浆膜层完整; T3, 病灶侵犯浆膜层或肠旁组织; T4, 病灶侵犯邻近器官. N分期: N0, 淋巴结无转移; N1, 肠外淋巴结转移1-3枚; N2, 肠外淋巴结转移 ≥ 4 枚.

以术后病理分期作为直肠癌分期“金标准”.

统计学处理 采用 SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计数资料以(%)表示, 数据比较采用 χ^2 检验. 以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后病理分期情况 45例直肠癌患者术后组织病理显示, T1(13例), T2(9例), T3(7例), T4(16例); N0(18例), N1(14例), N2(13例).

2.2 直肠癌T分期情况 增强MRI评估直肠癌T分期的总符合率为71.11%(32/45), 其中T1、T2、T3、T4期的符合率为53.85%、44.44%、85.71%、93.75%. EUS评估直肠癌T分期的总符合率为77.78%(35/45), 其中T1、T2、T3、T4期的符合率分别为92.31%、88.89%、71.43%、62.50%. EUS判定直肠癌T1、T2的符合率高于增强MRI, 差异有统计学意义($P<0.05$); 增强MRI判定直肠癌T4的符合率高于EUS, 差异有统计学意义($P<0.05$); 增强MRI判定直肠癌T3的符合率高于EUS, 但差异无统计学意义; T1、T2以EUS为准, T3、T4以增强MRI为准, 两者联合评估直肠癌T分期的总符合率为91.11%(41/45), 高于单一方法, 但差异无统计学意义, 见表1, 表2.

2.3 直肠癌N分期情况 增强MRI评估直肠癌N分期的总符合率为62.22%(28/45), 其中N0、N1、N2期的符合率分别为55.56%、50.00%、84.62%. EUS评估直肠癌N分期总符合率为75.56%(34/45), 其中N0、N1、N2期的符合率为88.89%、85.71%、46.15%. N0、N1以EUS为准, N2以增强MRI为准, 两者联合评估直肠癌N分期的总符合率为86.67%(39/45), 高于单一方法, 但差异无统计学意义, 见表3, 表4.

3 讨论

手术切除是直肠癌的主要治疗手段, 而术前准确分期



图1 超声内镜检查, 见病灶局部肠壁增厚, 侵犯浆膜层, 局部向外突出, 判定为T3N0期.

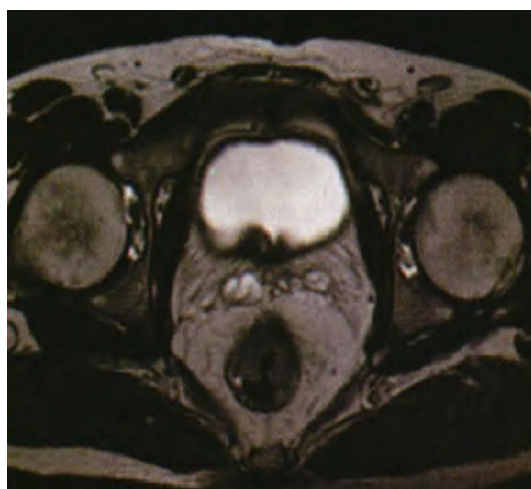


图2 磁共振成像显示, 肿瘤肠壁明显增厚, 浆膜层见结节状突出, 判定为T3N0期.

是术式选择的关键. 目前, 直肠癌的术前分期主要依赖于各种影像学手段. EUS作为一种全新的超声影像学技术, 能清晰显示肠壁5层结构, 在直肠癌术前分期、治疗方案制定以及预后评估中发挥着重要作用^[6]. 本研究结果显示, EUS术前判定直肠癌T1、T2以及N0、N1的符合率均高于增强MRI($P<0.05$), 提示EUS能有效判定直肠癌TN分期, 并在上述分期中优于增强MRI. 然而结缔组织增生、瘢痕纤维化、周围组织炎症, 均易被误认为病灶浸润而使EUS过度分期; 肿瘤过大、位置较远、超声波衰减, 均可导致探头不能全面探查, 易发生漏诊而使EUS过低分期. EUS作为一种局部影像学评估方法, 在判定淋巴结是否转移、邻近脏器有无转移以及全身状态方面存在局限性, 尤其在直肠癌晚期发生梗阻时, EUS难以进行全面检查并作准确分期^[7]. 因此, EUS有必要辅以其其它检查手段以获得更好的分期效果.

增强MRI检查无辐射性损伤, 对软组织具有极高空间分辨率, 可行多方位、多角度成像, 能全面观察直

表 1 直肠癌T分期情况(n)

术后病理	超声内镜				准确率(%)	增强MRI				准确率(%)	P值/ χ^2 值
	T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4		
T1(13)	12	1			92.31	7	6			53.85	4.887/0.027
T2(9)		8	1		88.89	3	4	2		44.44	4.000/0.046
T3(7)		1	5	1	71.43		1	6		85.71	0.424/0.515
T4(16)			6	10	62.50			1	15	93.75	4.571/0.033

MRI: 磁共振成像。

表 2 两者联合诊断直肠癌T分期情况(n)

术后病理	两者联合				准确率(%)
	T1	T2	T3	T4	
T1(13)	12	1			92.31
T2(9)		8	1		88.89
T3(7)		1	6		85.71
T4(16)			1	15	93.75

表 3 直肠癌N分期情况(n)

术后病理	超声内镜			准确率(%)	增强MRI			准确率(%)	P值/ χ^2 值
	N0	N1	N2		N0	N1	N2		
N0(18)	16	2		88.89	10	8		55.56	4.985/0.026
N1(14)	1	12	1	85.71	4	7	3	50.00	4.094/0.043
N2(13)		7	6	46.15		2	11	84.62	4.248/0.039

MRI: 磁共振成像。

表 4 两者联合诊断直肠癌N分期情况(n)

术后病理	两者联合			准确率(%)
	N0	N1	N2	
N0(18)	16	2		88.89
N1(14)	1	12	1	85.71
N2(13)		2	11	84.62

肠壁及邻近组织器官的累及情况, 能为直肠癌的术前诊断、评估及分期提供完整信息^[8]。本研究结果中, 增强MRI评估直肠癌T4以及N2的符合率明显高于EUS ($P<0.05$), 提示增强MRI能有效评估直肠癌TN分期, 其对T4及N2的诊断能力尤为突出, 明显优于EUS。然而增强MRI判定直肠癌TN分期有其局限性: 增强MRI难以清晰显示肠壁5层结构, 容易受周围炎症及组织纤维化影响; 增强MRI容易检出直径>1 cm的淋巴结, 对于小淋巴结即容易漏诊, 而小淋巴结常可发生转移, 导致分期过

低; 炎症所致反应性淋巴结肿大, 其直径常常超过1 cm, 可导致分期过高。

本研究结果中, EUS与增强MRI联合判定直肠癌T、N分期的总符合率分别为91.11%, 86.67%, 均高于单一方法。提示EUS与增强MRI联合判定直肠癌TN分期可能有助于进一步提高分期的准确性。两种方法的成像方式及特点, 使其在直肠癌TN分期中呈现出各自的优点及局限性。若将两者有机联合应用, 充分发挥彼此优势, 有望能进一步提高直肠癌术前TN分期的准确性。

国内外研究报道EUS判定直肠癌TN分期的准确率可达80%-95%, 而MRI判定直肠癌TN分期的准确率为75%-85%^[9,10], 略高于本研究结果. 原因可能是本研究样本量没有足够大所致. EUS可清楚显现肠道壁结构, 层面结构成像与真实组织层面非常接近, 对粘膜和粘膜下病变诊断和分期具有明显优势^[11,12]. 与EUS相比, 直肠腔内超声的三维重建功能可从病变的多个角度采集图像, 回放图像, 重建病变三维立体结构^[13,14], 与直肠腔内超声的平扫结合使用, 可明显提高肿瘤T分期的准确率^[15].

4 结论

综上所述, EUS能准确判定直肠癌TN分期, 若联合增强MRI, 可起到很好的互补作用, 有助于提高术前TN分期准确性, 进而指导临床选择最佳治疗方案, 具有较高应用价值.

文章亮点

实验背景

术前准确分期是直肠癌术式选择的关键, 有助于指导临床治疗及评估患者预后.

实验动机

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)与增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)联合判定直肠癌TN分期状态, 以期进一步提高术前TN分期准确性, 指导临床选择最佳治疗方案.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨EUS与增强MRI联合判定直肠癌TN分期的应用价值. 结果表明两者联合可发挥很好的互补作用, 能进一步提高术前TN分期的准确性, 具有较高应用价值.

实验方法

本篇论文采用EUS与增强MRI进行直肠癌TN分期. EUS能清晰显示肠壁5层结构, 而增强MRI能全面观察直肠壁及周围组织器官情况.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示EUS判定直肠癌T1、T2及N0、N1的符合率明显高于增强MRI, 而增强MRI判定直肠癌T4及N2的符合率明显高于EUS; 两者联合判定直肠癌TN分期的总符合率分别为91.11%, 86.67%, 均高于单一方法. 本研究结果说明两者联合能发挥互补作用, 有助于提高诊断准确率.

实验结论

EUS、增强MRI在判定直肠癌TN分期中各具优势. EUS在直肠癌T1、T2及N0、N1分期中优势明显, 而增强MRI在直肠癌T4及N2分期中优势突出. 单一检查方法难以满足临床术前评估直肠癌TN分期的要求, 若采用联合诊断的方法, 将EUS、增强MRI共同运用于术前直肠癌TN分期中, 能相互补充, 有助于提高临床分期准确性, 可为临床评估直肠癌TN分期提供一种新方法.

展望前景

EUS对胃肠道准备的要求较高, 观察结果容易受肿瘤过大、位置较远等因素影响. 本研究未来研究的方向是EUS在直肠癌早期诊断及术前分期中的应用价值. 而最佳研究方法是EUS联合超声造影评估直肠癌分期.

5 参考文献

- 刘荫华, 姚宏伟. 再论中低位直肠癌TNM分期的临床意义. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 530-533 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.003]
- 魏珏, 沈杰, 胡志前, 阮灿平, 曾欣, 谢渭芬. 经肠超声内镜检查对直肠癌分期的诊断价值. 中华消化杂志 2018; 38: 177-181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.03.008]
- Tsuruta O, Kawano H, Fujita M, Tsuji Y, Miyazaki S, Fujisaki K, Watanabe M, Nakahara K, Tateishi H, Ban S, Ikeda H, Takeda T, Sata M, Toyonaga A. Usefulness of the high-frequency ultrasound probe in pretherapeutic staging of superficial-type colorectal tumors. *Int J Oncol* 1998; 13: 677-684 [PMID: 9735395 DOI: 10.3892/ijo.13.4.677]
- 冒晋宇, 尹所, 施新艳. MRI及MDCT在直肠癌术前分期中的应用价值. 吉林医学 2019; 40: 1702-1704 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-2252.2019.40.005]
- 薛卫成, 顾晋. 第7版结直肠癌TNM分期(2010)的变化及意义. 中华外科杂志 2010; 48: 1605-1606 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2010.21.003]
- 张家璐, 王贵齐. 超声内镜联合放大内镜窄带成像对早期结直肠癌的诊断价值. 肿瘤研究与临床 2018; 30: 456-459 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.07.006]
- Castro-Poças FM, Araújo TP, Silva JD, Gonçalves VS. Endoscopic ultrasonography and rectal duplication cyst in an adult. *Endosc Ultrasound* 2017; 6: 336-339 [PMID: 28663525 DOI: 10.4103/2303-9027.190918]
- 韩桂鸿. 高分辨力磁共振成像在直肠癌诊断及术前分期中的应用. 医疗装备 2020; 33: 37-38
- 金捷, 季峰, 朱丽明, 潘杰. 超声内镜微探头对大肠隆起性病变的诊断价值. 浙江医学 2007; 29: 621-623 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2785.2007.06.052]
- 李泮员, 徐皓, 杨小冬, 汪未知, 王锋, 黄平, 徐泽宽. 超声内镜对直肠癌术前TN分期准确性的Meta分析. 南京医科大学学报(自然科学版) 2014; 34: 528-533 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20140428]
- 何星霏. 高频超声内镜检查在结直肠癌患者术前分期诊断中的应用价值分析. 四川解剖学杂志 2020; 28: 1-2 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1457.2020.02.001]
- 刘轲, 李宝龙, 计鹏飞, 董正, 夏侨, 王海松. 超声内镜应用于进展期直肠癌术前精准分期中的意义. 中华医学超声杂志(电子版) 2019; 16: 868-871 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2019.11.015]
- 张闻平, 吴静, 任彦军, 常莹, 张雪娟, 马佳, 杜岚, 杨敬春. 直肠腔内超声与磁共振诊断直肠肿瘤的比较研究. 首都医科大学学报

- 2020; 41: 641-646 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2020.04.025]
- 14 门杰, 曾宁, 关颖瑜, 梁建芬. 360度直肠腔内超声与多层螺旋CT对直肠癌TN分期的对比研究. 中国CT和MRI杂志 2020; 127: 60-62
- 15 Gleeson FC, Clain JE, Papachristou GI, Rajan E, Topazian

MD, Wang KK, Levy MJ. Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 896-903 [PMID: 18718586 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.051]

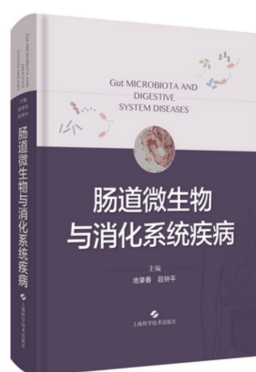
科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

老年慢性功能性便秘患者认知性情绪调节策略和忧郁型人格行为分析

宋昌群, 张雨轶, 吴珍

宋昌群, 张雨轶, 吴珍, 浙江省金华市第二医院睡眠中心 浙江省金华市 321016

宋昌群, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文写作由宋昌群完成; 研究过程由宋昌群、张雨轶及吴珍操作完成.

通讯作者: 宋昌群, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院睡眠中心. songchangqunjinhua@126.com

收稿日期: 2020-10-26

修回日期: 2020-11-07

接受日期: 2020-11-17

在线出版日期: 2020-12-08

Cognitive emotional regulation strategy and melancholic personality behavior in elderly patients with chronic functional constipation

Chang-Qun Song, Yu-Yi Zhang, Zhen Wu

Chang-Qun Song, Yu-Yi Zhang, Zhen Wu, Sleep Centre, The Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Chang-Qun Song, Supervisor Nurse, Sleep Centre, The Second Hospital of Jinhua, No. 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. songchangqunjinhua@126.com

Received: 2020-10-26

Revised: 2020-11-07

Accepted: 2020-11-17

Published online: 2020-12-08

Abstract

BACKGROUND

The pathogenesis of chronic functional constipation (FC)

in the elderly is associated with anxiety, depression, negative emotions, and poor social support. Therefore, psychological factors and social support are particularly important issues in disease recovery among elderly FC patients.

AIM

To explore the characteristics of cognitive emotional regulation strategy and its relationship with melancholic personality behavior in elderly patients with chronic FC.

METHODS

A total of 192 elderly patients with chronic FC who visited the Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Province from February 2019 to May 2020 were selected as the research subjects, and the cognitive mood regulation questionnaire and melancholic personality scale were used for investigation and analysis.

RESULTS

The total score of maladaptive emotional regulation subscale and the scores of self-censure, longing for acceptance, meditation, and catastrophizing in elderly FC patients were all significantly higher than the domestic norms ($P < 0.05$), while the score of self-censure dimension was significantly lower than the domestic norm ($P < 0.05$). The total score of adaptive emotion regulation subscale and the scores of refocusing plan, positive reevaluation, and rational analysis were all significantly lower than the domestic norms ($P < 0.05$), while the score of positive refocus dimension was significantly higher than the domestic norm ($P < 0.05$). The total scores of depressive personality scale and negative emotion and social inhibition scale were significantly higher than the national norms ($P < 0.05$). There were 120 (62.5%) patients with melancholic type

personality and 72 (37.5%) patients with non-melancholic type personality, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The score of melancholy-type personality behavior of elderly FC patients was significantly higher than that of non-melancholy-type personality behavior ($P < 0.05$). However, there were no statistically significant differences in the dimension scores of desire for acceptance and active reattention ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that melancholic personality behavior, desire for acceptance, meditation, and catastrophization were positively correlated with FC in the elderly ($P < 0.05$), while refocusing plan and rational analysis were negatively correlated with FC ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Cognitive emotional regulation in elderly patients with chronic FC may be related to melancholic personality behavior. In clinical work, medical staff should pay attention to strengthening the adaptive emotions of melancholic personality behavior of patients.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Old age; Chronic functional constipation; Cognitive emotion regulation strategy; Melancholic personality behavior

Citation: Song CQ, Zhang YY, Wu Z. Cognitive emotional regulation strategy and melancholic personality behavior in elderly patients with chronic functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(23): 1218-1222
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1218.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1218>

摘要

背景

老年慢性功能性便秘(functional constipation, FC)的发病过程与焦虑、抑郁负面情绪和较差的社会支持有一定关系。因此,心理因素和社会支持是老年FC患者疾病恢复中尤为重视和关注的问题。

目的

探究老年慢性FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系。

方法

选择2019-02/2020-05在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性FC患者192例为研究对象,采用认知情绪调节问卷、忧郁型人格量表进行调查分析。

结果

老年FC患者非适应性情绪调节分量表总分及责难自己、渴望接纳、沉思、灾难化维度得分均高于国内常模($P < 0.05$),责难自己维度评分低于国内常模

($P < 0.05$);而适应性情绪调节分量表总分及重新关注计划、积极重新评价、理性分析各维度得分均低于国内常模($P < 0.05$),积极重新关注维度评分高于国内常模($P < 0.05$);忧郁型人格量表总分及负性情感和社交抑制量表评分高于国内常模($P < 0.05$)。老年FC患者忧郁型人格行为120例(62.5%),非忧郁型人格行为72例(37.5%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。老年FC患者忧郁型人格行为责难自己、沉思、灾难化、责难他人、重新关注计划、积极重新评价、理性分析评分均高于非忧郁型人格行为($P < 0.05$);而渴望接纳、积极重新关注维度评分无统计学差异。通过Logistic回归分析表明,忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关($P < 0.05$),重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关($P < 0.05$)。

结论

老年慢性FC患者的认知情绪调节可能与忧郁型人格行为有关,在临床工作中,医护人员要注重加强患者忧郁型人格行为的适应性情绪。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年;慢性功能性便秘;认知情绪调节策略;忧郁型人格行为

核心提要: 影响老年功能性便秘(functional constipation, FC)患者发病因素较多,探讨其认知情绪调节策略与忧郁型人格行为的关系,为今后改善FC患者身心健康问题提供客观数据。

文献来源: 宋昌群, 张雨铁, 吴珍. 老年慢性功能性便秘患者认知情绪调节策略和忧郁型人格行为分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(23): 1218-1222

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i23/1218.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i23.1218>

0 引言

老年慢性功能性便秘(functional constipation, FC)的发病过程与焦虑、抑郁负面情绪和较差的社会支持有一定关系^[1]。因此,心理因素和社会支持是老年FC患者疾病恢复中尤为重视和关注的问题。忧郁型人格是指具有高水平的消极情感和社交抑制的行为模式^[2]。有研究表明,30%的老年FC患者存在忧郁型人格行为,忧郁型人格可通过社会心理因素影响老年FC患者的临床疗效^[3,4]。认知情绪调节策略是指个体为适应环境压力及情绪困扰而努力做出的认知调整^[5]。研究表明,适应性情绪调节能有效帮助患者采取积极措施去应对应激事件,减轻负面情绪的产生。目前国内对老年FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系报道较少。

因此, 本研究以老年FC患者为研究对象, 探讨其认知情绪调节策略与忧郁型人格行为的关系, 从而为临床医护人员对老年FC患者身心健康治疗提供参考价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-02/2020-05期间在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性FC患者192例为研究对象, 其中门诊120例, 住院72例; 年龄61-77岁, 平均年龄68.7岁 \pm 9.6岁; 病程2-12年, 平均病程6.9年 \pm 3.32年; 合并并发症: 冠心病46例, 高血压病95例, 糖尿病18例, 高脂血症33例; 文化程度: 初中及以下14例, 高中及中专102例, 大专及以上76例; 职业: 工人56例, 农民30例, 干部92例, 个体14例; 居住环境: 农村46例, 城镇56例, 城市92例; 配偶情况: 已婚180例, 丧偶10例, 离异2例。

纳入标准: (1)均符合老年慢性FC诊断标准者; (2)能正常沟通交流, 并独立完成问卷调查者; (3)经患者及家属知情同意; (4)经医院伦理委员会批准同意。

排除标准: (1)严重消化系统器质性疾病者; (2)肠道手术史者; (3)严重脏器功能不全者; (4)严重精神、神经系统疾病者; (5)恶性肿瘤疾病者; (6)有认知障碍、意识不清醒者; (7)合并严重躯体功能障碍者; (8)长期服用大量促排便药物者。

1.2 方法 问卷调查前, 向患者详细讲解研究的目的、意义和注意事项, 填写问卷时, 对于不理解的给予指导和解释, 问卷当场回收。具体问卷如下: (1)认知情绪调节问卷(cognitive emotion regulation questionnaire, CERQ)^[6], 包括非适应性和适应性情绪调节2个量表共36个条目, 每个条目采用5级评分, 维度得分越高表明在面临负性事件时越倾向于使用该认知策略。本研究中Cronbach α 系数 = 0.81; (2)忧郁型人格量表^[7], 包括负性情感和社交抑制2个量表, 各包括7个条目。每个条目采用5级评分, 两个分量表得分均 \geq 10分被定义为忧郁型人格行为者。本研究Cronbach α 系数 = 0.928。本研究共发放问卷192份, 回收问卷192份, 有效回收率为100.0%。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计数资料用(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验。采用多因素Logistic回归分析认知情绪调节策略、忧郁型人格行为与老年慢性FC的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年FC患者CERQ和忧郁型人格量表评分情况 老年FC患者非适应性情绪调节分量表总分及责难自己、渴望接纳、沉思、灾难化维度得分均高于

表 1 老年功能性便秘患者认知情绪调节问卷和忧郁型人格量表评分情况(mean \pm SD)

变量	条目数	评分情况
非适应性情绪调节	20	55.8 \pm 9.6
责难自己	4	11.2 \pm 2.5
渴望接纳	4	12.9 \pm 2.8
沉思	4	11.7 \pm 3.1
灾难化	4	9.7 \pm 2.9
责难他人	4	9.7 \pm 3.1
适应性情绪调节	16	50.2 \pm 7.4
积极重新关注	4	13.1 \pm 2.6
重新关注计划	4	12.5 \pm 3.1
积极重新评价	4	12.7 \pm 2.8
理性分析	4	10.8 \pm 2.7
忧郁型人格量表总分	14	22.5 \pm 8.7
负性情感	7	12.3 \pm 6.5
社交抑制	7	10.1 \pm 4.4

国内常模($P<0.05$), 责难自己维度评分低于国内常模($P<0.05$); 而适应性情绪调节分量表总分及重新关注计划、积极重新评价、理性分析各维度得分均低于国内常模($P<0.05$), 积极重新关注维度评分高于国内常模($P<0.05$); 忧郁型人格量表总分及负性情感和社交抑制量表评分高于国内常模($P<0.05$), 见表1。

2.2 老年FC患者忧郁型人格行为与非忧郁型人格行为者CERQ得分比较 老年FC患者忧郁型人格行为120例(62.5%), 非忧郁型人格行为72例(37.5%), 差异有统计学意义($P<0.001$)。老年FC患者忧郁型人格行为为责难自己、沉思、灾难化、责难他人、重新关注计划、积极重新评价、理性分析评分均高于非忧郁型人格行为($P<0.05$); 而渴望接纳、积极重新关注维度评分无统计学差异(表2)。

2.3 老年FC相关因素的Logistic回归分析 以是否发生老年FC为因变量, 以性别、年龄、受教育程度、居住环境、病程、婚姻、是否是忧郁型人格行为及CERQ的9个维度得分为自变量进行Logistic回归分析。结果表明, 忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关($P<0.05$), 重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

慢性FC是老年患者临床常见疾病之一, 便秘严重者将增加患者焦虑、抑郁负面心理情绪, 进而影响生活质量^[8]。本研究结果表明, 老年FC患者更容易出现沉思、灾难化等非适应性情绪, 很少出现积极重新评价等适应性情绪, 这与既往研究报道一致^[9]。在非适应性情绪调

表 2 老年功能性便秘患者忧郁型人格行为与非忧郁型人格行为者认知性情绪调节问卷得分比较(mean \pm SD)

变量	忧郁型($n = 120$)	非忧郁型($n = 72$)	t 值	P 值
责难自己	11.8 \pm 2.3	10.6 \pm 2.4	2.28	<0.05
渴望接纳	13.5 \pm 2.6	13.1 \pm 2.5	1.22	0.241
沉思	13.2 \pm 2.8	11.0 \pm 2.7	4.93	<0.01
灾难化	10.2 \pm 2.7	9.2 \pm 2.8	3.18	<0.01
责难他人	10.5 \pm 2.6	9.3 \pm 2.9	3.12	<0.01
积极重新关注	11.8 \pm 2.5	13.7 \pm 2.6	-1.89	<0.05
重新关注计划	12.5 \pm 2.7	12.6 \pm 3.1	-0.49	0.612
积极重新评价	12.2 \pm 2.7	13.4 \pm 2.8	-2.28	<0.05
理性分析	11.3 \pm 2.8	10.2 \pm 2.4	2.81	<0.01

表 3 老年功能性便秘相关因素的Logistic回归分析结果($n = 192$)

自变量	β	SE	χ^2	P 值	OR(95%CI)
忧郁型人格行为	0.62	0.21	7.74	<0.05	1.86 (1.19-2.87)
渴望接纳	0.10	0.05	5.38	<0.05	1.09 (1.02-1.16)
沉思	0.12	0.05	8.64	<0.05	1.13 (1.03-1.19)
灾难化	0.09	0.05	4.79	<0.05	1.08 (1.02-1.18)
重新关注计划	-0.17	0.04	23.56	<0.05	0.82 (0.76-0.89)
理性分析	-0.18	0.05	18.43	<0.05	0.81 (0.73-0.92)

节中, 渴望接纳得分最高, 说明老年FC患者仍然无法接受长期便秘给身体带来的痛苦这一事实. 有学者表明^[10], 接纳和承诺疗法能积极帮助患者恢复健康. 接纳是一种积极、开放的态度, 能帮助患者正确认识疾病, 减轻内心负面情绪, 树立战胜疾病的信心, 从而提高生活质量. 其次是沉思, 长期便秘患者由于症状的反复困扰使患者处于孤独和沉思中. 有研究表明^[11,12], 持续的沉思和负性应激事件将进一步加重患者心理困扰, 不利于疾病的身心恢复. 所以, 不良的情绪调节策略严重影响老年FC患者的身心健康, 使患者丧失对疾病治愈的信心.

本研究结果表明, 老年FC患者忧郁型人格行为120例(62.5%), 略高于其他学者(52.74%)等的研究结果^[13]. 老年FC患者忧郁型人格行为为责难自己、沉思、灾难化、责难他人、重新关注计划、积极重新评价、理性分析评分均高于非忧郁型人格行为($P < 0.05$), 说明越倾向于忧郁型人格行为的老年FC患者越习惯于运用非适应性情绪调节策略. 老年FC患者长期便秘时内心更容易出现焦虑、抑郁等负面情绪, 将进一步阻碍适应性情绪调节策略的发挥. 此外, 忧郁型人格行为对压力的感知能力较低, 容易产生更多负面情绪, 如愤怒、焦虑等^[14]; 除此, 忧郁型人格在面对负性应激事件时更愿意采取回避、自责等方式应对, 从而增加不良情绪, 加重病情. 所以, 忧郁型人格行为的老年FC患者更倾向于采取消极方式进行自我情绪调节.

本研究通过Logistic回归分析表明, 忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关($P < 0.05$), 重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关($P < 0.05$). 长期症状困扰将加重患者负面社会心理因素, 从而导致老年FC的发生. 由此可见, 消极情绪和社交抑制是影响老年FC患者是否采用情绪调节方式的重要因素^[15]. 不良的情绪调节策略将加重患者负面心理, 进而加重疾病病情, 形成恶性循环. 所以, 帮助老年FC患者有效减轻忧郁型人格行为方式、沉思、灾难化等非适应性情绪调节的使用, 充分发挥适应性情绪调节的积极作用能有效的减少老年慢性FC的症状.

本研究存在不足之处: (1)样本量较少, 且为单中心临床研究, 通过调查表进行分析, 存在一定人为主观因素, 在今后的研究中将进一步增加样本量, 尽可能进行多中心研究以减少统计偏倚; (2)为横断面研究, 在今后的研究中可进行纵向研究, 以进一步了解老年FC患者的真实情况及心理背景差异性; (3)本研究老年FC患者一般资料收集不完全, 如病情严重程度, 服药时间等因素可能影响研究结果.

4 结论

总之, 老年慢性FC患者的认知性情绪调节可能与忧郁型人格行为有关, 在临床工作中, 医护人员要注重加强患者忧郁型人格行为的适应性.

文章亮点

实验背景

目前国内对老年慢性功能性便秘(functional constipation, FC)患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系报道较少。本研究以老年FC患者为研究对象, 探讨其认知情绪调节策略与忧郁型人格行为的关系, 从而为临床医护人员对老年FC患者身心健康治疗提供参考价值。

实验动机

对老年慢性FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为进行分析, 旨在为今后临床开展促进老年FC患者健康水平工作提供客观依据。

实验目标

旨在探讨老年慢性FC患者的认知情绪调节策略特征及与忧郁型人格行为的关系。

实验方法

采用调查分析对老年FC患者认知情绪调节问卷、忧郁型人格量表进行调查分析。

实验结果

通过Logistic回归分析表明, 忧郁型人格行为、渴望接纳、沉思、灾难化与老年FC呈正相关($P<0.05$), 重新关注计划、理性分析与老年FC呈负相关($P<0.05$)。

实验结论

老年慢性FC患者的认知情绪调节可能与忧郁型人格行为有关。

展望前景

在临床工作中医护人员要加强老年FC患者忧郁型人格行为的适应性情绪, 改善患者健康情况。

5 参考文献

- 1 章肖平. 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析. 世界华人消化杂志 2019; 21: 1344-1348 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i21.1339]
- 2 叶雅玲, 钱希, 吕璨. 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑

抑郁情绪和生活质量的影响分析. 世界华人消化杂志2020; 11: 443-447 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i11.443]

- 3 Allen SF, Wetherell MA, Smith MA. A one-year prospective investigation of Type D personality and self-reported physical health. *Psychol Health* 2019; 34: 773-795 [PMID: 30698027 DOI: 10.1080/08870446.2019.1568431]
- 4 Allen MT, Handy JD, Blankenship MR, Servatius RJ. The distressed (Type D) personality factor of social inhibition, but not negative affectivity, enhances eyeblink conditioning. *Behav Brain Res* 2018; 345: 93-103 [PMID: 29486267 DOI: 10.1016/j.bbr.2018.02.035]
- 5 Bundgaard JS, Østergaard L, Gislason G, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Olesen LL, Thøgersen AM, Torp-Pedersen C, Pedersen SS, Køber L, Mogensen UM. Association between Type D personality and outcomes in patients with non-ischemic heart failure. *Qual Life Res* 2019; 28: 2901-2908 [PMID: 31292822 DOI: 10.1007/s11136-019-02241-6]
- 6 Duan S, Liu YQ, Xiao J, Zhao SP, Zhu XZ. Cognitive Emotion Regulation Questionnaire in hypertensive patients. *J Cent South Univ (Med Sci)* 2011; 36: 532-538 [PMID: 21743145 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.06.010]
- 7 于肖楠, 张建新. D型人格量表(DS14)在中国两所大学生样本中的试用. 中国心理卫生杂志 2006; 20: 313-316 [DOI: 10.3321/j.issn.1000-6729.2006.05.011]
- 8 Husson O, Vissers PA, Denollet J, Mols F. The role of personality in the course of health-related quality of life and disease-specific health status among colorectal cancer survivors: A prospective population-based study from the PROFILES registry. *Acta Oncol* 2015; 54: 669-677 [PMID: 25752968 DOI: 10.3109/0284186X.2014.996663]
- 9 Fernandes WVB, Blanco CR, Politti F, de Cordoba Lanza F, Lucareli PRG, Corrêa JCF. The effect of a six-week osteopathic visceral manipulation in patients with non-specific chronic low back pain and functional constipation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 151 [PMID: 29499728 DOI: 10.1186/s13063-018-2532-8]
- 10 Garland EL, Hanley AW, Riquino MR, Reese SE, Baker AK, Salas K, Yack BP, Bedford CE, Bryan MA, Atchley R, Nakamura Y, Froeliger B, Howard MO. Mindfulness-oriented recovery enhancement reduces opioid misuse risk via analgesic and positive psychological mechanisms: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2019; 87: 927-940 [PMID: 31556669 DOI: 10.1037/ccp0000390]
- 11 王海燕, 李凤, 王爱华, 李丽, 陈凌华, 林凤英. 慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性研究. 中华现代护理杂志 2012; 30: 3651-3653 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2012.30.019]
- 12 黄钢丁, 叶进. 慢性便秘与精神心理因素关系的研究进展. 临床消化病杂志 2019; 3: 187-189 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.03.16]
- 13 尚星辰, 王美峰, 林征, 林琳, 卞秋桂, 汤玉蓉. 功能性便秘患者的心理韧性与社会支持应对方式的相关性研究. 护士进修杂志 2020; 1: 11-14
- 14 洪飞, 袁媛, 周红娣, 潘利平. 慢性便秘患者症状体验及应对方式的质性研究. 中国乡村医药 2020; 13: 65-66
- 15 俞月笑, 杨群英. 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究. 世界华人消化杂志 2020; 11: 448-452 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i11.448]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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.

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致谢中. 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 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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 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。

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



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 12 月 28 日 第 28 卷 第 24 期 (Volume 28 Number 24)



24/2020

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1223 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展
孙昀

基础研究

- 1229 胃食管反流病患者CYP2C19基因启动子的遗传变异和功能分析
王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌
- 1235 下调CIC-3通过抑制细胞自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性
段琮, 陈斌辉, 林义

临床研究

- 1243 消化道异物的内镜取出109例临床总结
王寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于鹏, 王伟岸
- 1249 新型抑酸剂沃诺拉赞与传统PPIs预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的Meta分析: 2474例
陈旋, 徐梦婷, 文剑波

文献综述

- 1261 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系
孙莹莹, 靖大道
- 1266 骶神经刺激的研究进展
张树辉, 陈艳

临床实践

- 1272 预切开内镜下黏膜切除术在结直肠侧向发育型肿瘤治疗中的应用价值
谈涛, 李蜀豫

消 息

- 1242 《世界华人消化杂志》栏目设置
1265 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1271 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1278 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科博士、主任医师、教授、博士研究生导师, 教育部学位与研究生教育评审专家, 衡阳市领军人才, 衡阳市肝病专业委员会主任委员, 《世界华人消化杂志》、《中南医学科学》编委, 《临床肝胆病杂志》审稿专家. 主持国家、省自然科学基金等课题10余项, 发表学术论文110余篇. 培养硕士、博士研究生90余名.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 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 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-12-28

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)

主编

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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, 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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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: +86-10-85381892

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 24 December 28, 2020

EDITORIAL

- 1223 Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis

Sun Y

BASIC RESEARCH

- 1229 Functional genetic variations of *CYP2C19* promoter from patients with gastroesophageal reflux disease

Wang JL, Nan SS, Wang BQ, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB

- 1235 Down-regulation of CIC-3 enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by inhibiting autophagy

Duan Q, Chen BH, Lin Y

CLINICAL RESEARCH

- 1243 Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: A retrospective study of 109 cases

Wang H, Lin DL, Wang XF, Qu YW, Wu LS, Yu P, Wang WA

- 1249 Meta-analysis of vonoprazan and PPIs in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection

Chen X, Xu MT, Wen JB

REVIEW

- 1261 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology

Sun YY, Jing DD

- 1266 Progress in research of sacral nerve stimulation

Zhang SH, Chen Y

CLINICAL PRACTICE

- 1272 Application value of pre-cutting endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal laterally spreading tumors

Tan T, Li SY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 24 December 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Feng Yang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical College, University of South China, No.336 Dongfeng Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展

孙昀

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科 安徽省合肥市 230601

孙昀, 主任医师, 研究方向为重症急性胰腺炎.

作者贡献分布: 本文由孙昀独立完成.

通讯作者: 孙昀, 博士, 副教授, 主任医师, 230601, 安徽省合肥市经济技术开发区芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科. sunyun15@163.com

收稿日期: 2020-07-08

修回日期: 2020-09-27

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-12-28

Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis

Yun Sun

Yun Sun, Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Corresponding author: Yun Sun, PhD, Associate Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, No. 678 Furong Road, Economical and technological Development District, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@163.com

Received: 2020-07-08

Revised: 2020-09-27

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-12-28

Abstract

At present, the incidence of hypertriglyceridemic acute pancreatitis (HTG-AP) is on the rise, the age of onset tends to be younger, and severe HTG-AP is more common. HTG has become the second major cause of acute pancreatitis (AP) in China. Previous studies have demonstrated that the severity of hypertriglyceridemia

correlates with the severity of AP. However, the pathogenesises of HTG and HTG-AP are still unknown. The treatments for HTG-AP include low-calorie diet, insulin, heparin, lipid-lowering drugs, and blood purification. Although these treatments, especially blood purification measures represented by plasma exchange, have been proven to reduce blood lipid levels, they still need to be confirmed by high-quality randomized controlled trials to improve the prognosis of HTG-AP. The value of gene diagnosis and therapy in the diagnosis and treatment of HTG-AP has attracted more and more attention, which may be an important direction of HTG-AP research in the future.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypertriglyceridemia; Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemic acute pancreatitis; Plasma exchange; Diagnosis; Treatment

Citation: Sun Y. Progress in diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1223-1228

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1223.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1223>

摘要

高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)日渐增多, 且呈年轻化、重症化态势, 已成为我国急性胰腺炎的第二大病因. 已有的研究证实高甘油三酯血症的严重程度与急性胰腺炎的严重程度相关. 但当前对其HTG及HTG-AP的发病机制尚不明. HTG-AP治疗手段包括: 低热卡喂养, 胰岛素, 肝素, 降脂药物及血液净化等. 这些治疗手段, 尤其以血浆置换为代表的血液净化措施尽管在降低血脂水平方面的作用已得到证实, 但其

对于改善HTG-AP的预后尚需高质量的RCT研究证实。基因诊断与基因治疗在HTG-AP的诊治中的价值越来越受到重视,可能是今后HTG-AP研究的重要方向。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高甘油三酯血症; 急性胰腺炎; 高甘油三酯血症性胰腺炎; 血浆置换; 诊断; 治疗

核心提要: 高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)发病率逐年升高。当前其发病机制尚不明,常用降脂治疗手段对改善其预后的价值尚缺乏证据。本文全面介绍了当前对HTG-AP的诊断、发病机制、治疗措施的基础与临床进展,提出今后研究的重点与方向。

文献来源: 孙昀. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1223-1228

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1223.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1223>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的需要住院治疗的消化系统疾病。按照2012亚特兰大修订标准分类,80%以上的AP属于轻型胰腺炎,死亡率极低;而20%属于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),平均死亡率15%以上^[1];SAP一旦继发感染,死亡率将进一步增加。

国外文献报道SAP最常见的病因依次为胆源性、酒精性和高甘油三酯血症相关性^[1]。随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改变,高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemic acute pancreatitis, HTG-AP)日渐增多,且呈年轻化、重症化态势,有成为第二大病因的趋势^[2]。

1 HTG

甘油三酯(triglyceride, TG)的主要携带者是乳糜微粒和极低密度脂蛋白。食物中的脂肪经过消化在小肠中形成乳糜微粒,又称外源性TG。乳糜微粒携带的TG通过血液循环运往脂肪组织并储存其中,脂肪组织中的TG一部分分解为甘油和脂肪酸,运输到肝脏,肝脏将它们重新合成为TG储存,以极低密度脂蛋白的形式运送到血液,即为内源性TG。极低密度脂蛋白和乳糜微粒统称富含三酰甘油的脂蛋白,它们通过毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的活化为组织提供脂肪酸^[3]。

HTG的病因可分为原发性和继发性。原发性病因包括家族型乳糜微粒血症等;免疫功能紊乱,包括针对LPL,载脂蛋白C II(apoprotein-C II, Apo-C II),或糖基磷脂酰肌醇高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosylphosphatidylinositol high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1)产生抗体而形成的自免性HTG^[4,5];遗传缺陷导致的HTG;LPL缺乏症、Apo-CII缺乏症以及其它涉及到脂蛋白产生与代谢的基因突变等。具体来说,重度HTG,特别是发生在儿童和青少年阶段,更可能与单基因变异相关;而轻度至中度的HTG则更有可能以多基因变异为基础,并与继发性因素相关^[6]。常见的继发性病因包括肥胖,酒精依赖,未控制的糖尿病,甲状腺功能减退,妊娠,慢性肾衰竭以及药物因素,如雌激素类药、糖皮质激素,免疫抑制剂和抗精神类药物等等^[7,8]。值得注意的是,某些继发性因素除了本身引起HTG发生以外,常与多基因易感性相互作用,最终导致的HTG表型与潜在遗传风险因素的累积效应和继发性因素的强度有关^[6]。

当前不同的学术组织对HTG的诊断和分级标准并不统一。美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组III^[9]将TG水平分为四级,正常(<150 mg/dL),临界高值(150-199 mg/dL),高(200-499 mg/dL),很高(>500 mg/dL);(1 mmol = 88.5736 mg/dL)。并认为TG水平>1000 mg/dL (11.3 mmol/L)与急性胰腺炎的发生相关。而美国内分泌学会HTG评估与治疗临床实践指南^[10]认为TG大于150 mg/dL即属升高,并进一步分为中度升高TG(200-999 mg/dL),重度升高TG(1000-1999 mg/dL),极重度升高TG(>2000 mg/dL)。

2 HTG-AP的发生机制

HTG导致AP的确切机制尚不明。动物实验证实各种原因导致的胰腺腺泡细胞受损后释放胰脂肪酶,而过度的TG被胰脂肪酶分解并释放不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid auxotroph, UFA),UFA的形成引发炎症,参与了HTG诱导的胰腺炎的发展,在胰腺内可导致胰腺细胞损伤和缺血坏死;而在胰外则可导致肺、肾及内皮系统等损伤进而发展为多脏器功能衰竭^[8,11,12]。还有学说认为HTG导致胰腺毛细血管粘滞度增高,从而导致胰腺缺血性损伤;并且HTG时血小板被激活,血栓素A2大量释放也可导致胰腺微循环障碍。但上述机制存在一定局限,尚不能解释为何仅胰腺发生急性病变。

基因多态性在HTG-AP发生机制中的作用正受到越来越多的关注。已鉴定出LPL、APOC2、APOA5等多个HTG易感基因,而胰腺炎易感基因包括PRSS1、PRSS2、SPINK1、CTRC等。已经鉴定出的HTG和胰腺炎相关基因为探讨HTG-AP发生机制提供了分子基

础, 有助于提高对其病理生理学的理解^[13]. 例如多位学者^[14,15]运用基因敲除小鼠等实验技术发现GPIHBP1基因的存在与AP的发生发展及预后相关. GPIHBP1是一种在毛细血管内皮细胞上表达的蛋白质, 与LPL结合并将其转运至毛细血管腔的作用部位. GPIHBP1缺乏可以阻止LPL到达毛细血管腔, 导致血管内TG水解受阻发生严重的HTG^[4]. 此外, 我们曾报道由于*BSCL2*基因突变导致患者发生脂肪萎缩性糖尿病, 继发出现HTG并发生HTG-AP的个案^[16]. 近年来, 新的易感基因和突变位点还在不断的被发现, 而临床中HTG-AP通常发生在TG异常且伴有其他继发性HTG病因的患者中, 如肥胖、糖尿病、饮酒、胆结石疾病等. 因此目前认为HTG导致AP可能与多种因素的相互作用有关, 遗传基因异常、遗传易感性、环境危险因素以及病人的临床个体化特征相互作用影响着HTG-AP的发生与发展^[6].

3 HTG-AP的诊断

HTG-AP是妊娠合并AP中最常见的类型; 也是复发性AP的常见病因^[17]. 但并非AP的病人存在HTG就能简单的诊断HTG-AP. 有时AP可有多种病因存在. 还譬如临床中常见糖尿病酮症酸中毒、TG及AP并存, 导致病死率明显增加, 上述三种疾病相互影响, 彼此互为病因还是并发症有时并不容易判断^[18].

Navina等^[19]的研究显示血清TG在10 g/L (11.30 mmol/L)或更高与急性胰腺炎有关. TG水平高于10 g/L时, HTGAP的风险约为5%, TG高于20 g/L (22.60 mmol/L)为10%至20%. 通常认为诊断HTG-AP需达到以下标准: 在诊断AP的基础上, 血TG \geq 11.30 mmol/L; 或血TG在5.65-11.30 mmol/L之间, 且血清呈乳糜状; 排除AP的其他病因(如胆道疾病、酒精、创伤、肿瘤等).

伴TG升高但未达到上述标准时, 下列情况下HTG可能是AP潜在病因: (1)血糖控制不佳(原有或新发诊断)同时缺少其它病因; (2)酗酒; (3)应用已知的会导致TG升高的药物; (4)晚期妊娠; (5)有潜在的脂蛋白代谢相关的基因异常疾病(例如家族性HTG等)^[20].

一项纳入3558例AP的大样本研究证实, 与非高脂血症性急性胰腺炎相比, HTG-AP发生胰腺坏死、坏死继发感染、器官衰竭以及持续器官衰竭等的发生率更高^[21]; 且HTG-AP发病后TG的水平与AP的严重程度有显著的相关性^[21-23]. 我们自己的研究也得出类似的结论^[24].

4 HTG-AP的降脂治疗

已有研究表明通过降低普通人群的BMI和甘油三酯水平, 有可能预防AP^[25]. 而对已发生的HTG-AP的治疗, 遵

循国内外AP治疗共识或指南的推荐意见. 具体包括禁食, 液体复苏, 镇痛镇静, 促进肠功能恢复降低腹腔高压, 脏器功能保护, 营养支持以及局部并发症的治疗等等. 后续还包括病因治疗以及生活方式调整等. 降脂治疗是HTG-AP的特异性治疗措施, 有研究认为及时降低血清TG水平, 可以降低持续器官衰竭的发生率; 住院48 h后血清TG高于5.65 mmol/L是持续器官衰竭的独立危险因素^[26].

而针对降血脂的治疗策略尚无一致推荐. 常见的治疗手段除了AP早期的低热卡喂养等还包括以下方面.

4.1 胰岛素 胰岛素可激活LPL的活性并刺激其合成, 而后者反过来又促进了乳糜微粒的降解进而降低TG水平. 另一方面外源性补充胰岛素也有利于胰腺“休息”并且可以经上调人类白细胞抗原在中性粒细胞上的表达来改善免疫麻痹; 减少细胞凋亡^[27,28]. 但目前在HTG-AP治疗中尚没有RCT研究对应用胰岛素和传统保守治疗方式进行比较. 建议不论是否伴有高血糖, 每小时注射0.1-0.3 U/kg的胰岛素来降低TG水平. 应增加检查血糖的频次, 避免发生低血糖, 必要时在输液中加入葡萄糖溶液^[29]. 建议持续输注胰岛素治疗HTG-AP的患者应入住ICU, 在那里可以提供更高水平的监护以避免低血糖等并发症的发生^[30].

4.2 肝素 LPL通常通过硫酸乙酰肝素蛋白多糖链绑定在毛细血管内皮上^[31], 持续泵入的肝素具有比硫酸乙酰肝素更强的与LPL结合位点亲和的能力, 从而导致了硫酸乙酰肝素-LPL复合物从内皮等离解到血浆中^[32], 这种LPL的大量释放能够加速脂蛋白代谢, 降低血清TG水平. 低分子肝素被证明在降低LPL水平方面与肝素作用类似^[33]. 有研究认为肝素长期应用会使LPL耗竭, 从而导致乳糜微粒分解减少, TG水平上升, HTG出现反弹^[34]; 并且肝素可增加出血风险^[28,33]. 因此有学者建议最好避免使用肝素来降脂治疗^[29]. 但也有学者的研究发现持续应用肝素的HTG病例中, TG水平一直保持在低水平, 没有HTG复发. 肝素在HTG-AP治疗中的应用价值还有待确定^[35], 目前已有的应用肝素的研究通常联合胰岛素及其它药物降脂治疗^[30,35,36].

4.3 药物治疗 一旦病人能耐受进食, 应附加口服降脂药物以实现后期长期的血脂控制目标. 非诺贝特是所有降脂药物中降低TG水平最有效的药物. 尽管他汀类药物如辛伐他汀可降低极低密度脂蛋白胆固醇的浓度, 升高高密度脂蛋白胆固醇的浓度和降低血浆TG, 但近期有研究认为他汀类药物长期使用则和AP的发生之间有可能存在联系^[37]. 此外, 有研究显示在药理学剂量下(至少2 g/d), 长链omega-3脂肪酸可以显著降低TG水平^[7]. 新的降脂药物还包括微粒体转运蛋白抑制剂洛美他派

等^[29]。一旦患者可以口服或鼻饲药物, 药物辅助降脂治疗应开始, 目标是实现长期控制TG。出院前也应向患者普及低脂饮食对预防复发的重要性, 同时注意改变生活方式, 包括更好地控制糖尿病和戒酒等等。

4.4 血浆置换及其它血液净化方式 血浆置换(plasma exchange, PEX)通常仅需1-2次即可使TG水平降低近80%^[38-40], 而传统方式需要几天或更长时间。PEX还可通过清除炎症因子下调HTG-AP炎症反应; 使用血浆作为置换液还可纠正LPL和载脂蛋白的缺乏。尽管PEX有很高的降脂效率, 但评价其在HTG-AP中的地位仍需参考其是否会降低病死率, 感染性并发症发生率, 持续的器官功能衰竭, 需要干预的局部并发症, 住院时间及再入院率等指标。目前尚缺乏与上述指标相关的前瞻性多中心随机对照研究证据, 因此对其使用指征、时机等尚存争议^[20]。

大多数学者认为在HTG-AP中, 依靠BISAP等评估工具预测病情可发展至SAP, 同时伴HTG (≥ 1000 mg/dL) 或极重症(≥ 2000 mg/dL) HTG的病人是应用PEX的适应症, 特别是在初始恰当的液体治疗及器官支持治疗下TG仍升高者^[20]。

PEX初始应用时机需个体化, 和其它病因导致的AP一样, 发病之初的治疗重点仍是液体复苏, 尤其对于SAP。应基于患者液体复苏完成的情况和患者TG水平在药物治疗等手段下下降的程度来决定是否行PEX治疗。通常选择在发病24-72 h后, 如果TG水平仍高于1000 mg/dL以上, 可考虑行PEX干预治疗, 但缺乏循证医学证据支持。大多数研究把TG水平降至500 mg/dL 以下作为PEX治疗的终点。有一些证据表明, 对于接受PEX的患者, 枸橼酸抗凝可能比肝素输注更好^[29,41]。

PEX也存在较多的副反应, 例如导管相关性感染, 过敏反应, 出血等。此外PEX费用巨大, 血浆不易获得以及需要更专业的操作人员等也限制其在临床中的应用^[20,29,42]。

除了PEX以外, 还有报道^[43]CVVH联合血浆滤过吸附可以降低包括HTG-AP在内的SAP病死率和炎症标志物水平; 也有报道^[44]连续性血液净化治疗可以改善HTG-AP的28天病死率、ICU住院时间和血脂降至目标的时间; 一项前瞻性随机对照试验显示, 高容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)在降低TG水平方面优于胰岛素联合肝素。然而早期HVHF不能改善的临床预后^[33]。还有学者^[29]建议对于APACHE II评分大于15分以上的严重HTG-AP患者, 如果血浆不易获取, 可考虑应用高容量血液滤过联合血液灌流治疗。

到目前为止, 还没有随机临床试验评估胰岛素输注、肝素或血浆置换治疗HTG-AP的益处^[45,46]。国内

Song等^[47]近期开展的一项针对早期HTG-AP患者的多中心、平行、随机、对照、研究(Bi-TPAI)纳入了来自中国17家三级医院的220名HTG-AP患者, 对强化胰岛素治疗和血浆置换治疗进行了比较。主要终点是TG降至500 mg/dL所需的时间。次要终点是ICU和住院时间、28 d死亡率、HTG-AP的严重程度、低血糖发生率、HTG-AP并发症和成本效益。研究认为强化胰岛素治疗并不差于血浆置换, 对于HTG-AP, 强化胰岛素治疗应该是一种有效、安全、廉价的降TG治疗手段。

5 HTG-AP基因学治疗

从前文HTG-AP发生机制中的叙述可以看出, 及早的进行高危人群的基因筛查和基因诊断有助于潜在的HTG-AP患者及家属提高对疾病的认识, 加强控制血脂及定期体检预防AP发生的依从性。基于HTG-AP的基因诊断也为一部分患者实施精准的基因治疗提供了靶点和治疗途径, 尤其为单基因型突变导致的HTG-AP提供新治疗手段。因此有学者^[6]建议对早期发病、无其他明显继发性病因、明确家族史、临床表现异常严重以及存在其他高脂血症综合征表现的HTG-AP患者及家庭成员行基因检测, 有助于申请新药、改变治疗策略、早期提供干预指导等。

尽管针对HTG-AP的基因学诊断和治疗研究目前仍处在探索阶段, 当前还面临检测的假阴性和假阳性、伦理问题、费用昂贵和缺乏相关政策等诸多困境, 但随着越来越多的基因模型的应用, 针对HTG-AP的全基因组关联分析的开展, 遗传学和表观遗传学研究的不断深入和融合, HTG-AP的发病机制和诊治模式必将会有更多的突破。

6 结论

HTG-AP发生率呈逐年升高趋势, 当前已认识到TG的升高程度与AP的严重程度及不良预后相关。应在以下几方面进一步加大基础和临床研究的力度: (1)对HTG和HTG-AP发生危险因素及相应的高危人群的筛查; (2)对HTG和HTG-AP发生机制的研究; (3)开展更多的符合高证据等级的循证医学研究来证实PEX等干预措施的临床意义; (4)重视基因检测和基因诊断在HTG-AP高危人群筛查及治疗等方面的应用前景和价值; (5)加强大众科普, 倡导健康的生活方式, 减少继发性HTG-AP的发病因素, 降低复发率。

7 参考文献

- 1 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJMr1505202]
- 2 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 《中华胰腺病杂志》

- 编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳). 中华胰腺病杂志 2019; 19: 321-331 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001]
- 3 Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 826-832 [PMID: 22179026 DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.11.010]
 - 4 Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 1647-1658 [PMID: 28402248 DOI: 10.1056/NEJMoa1611930]
 - 5 Béliard S, Di Filippo M, Kaplanski G, Valéro R. Highly efficacious, long-term, triglyceride lowering with rituximab therapy in a patient with autoimmune hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 883-887 [PMID: 29784574 DOI: 10.1016/j.jacl.2018.04.011]
 - 6 杨鑫敏, 黄伟. 高三酰甘油血症性急性胰腺炎的基因学研究进展. 中华胰腺病杂志 2020; 20: 165-172 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200515-00074]
 - 7 Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655-666 [PMID: 24731657 DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8]
 - 8 Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497-504 [PMID: 19770656 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283319a1d]
 - 9 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497 [PMID: 11368702 DOI: 10.1001/jama.285.19.2486]
 - 10 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989 [PMID: 22962670 DOI: 10.1210/jc.2011-3213]
 - 11 Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi RN, de Oliveira C, Crowell MD, Pannala R, Lee K, Brand R, Chennat J, Slivka A, Papachristou GI, Khalid A, Whitcomb DC, DeLany JP, Cline RA, Acharya C, Jaligama D, Murad FM, Yadav D, Navina S, Singh VP. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016; 65: 100-111 [PMID: 25500204 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308043]
 - 12 Wu C, Zou L, Shi S, Tong Z, Shen X, Yang D, Ke L, Li W, Li J. The role of hypertriglyceridemia for acute kidney injury in the course of acute pancreatitis and an animal model. *Pancreatology* 2017; 17: 561-566 [PMID: 28647101 DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.006]
 - 13 Tang M, Zong P, Zhang T, Wang D, Wang Y, Zhao Y. Lipoprotein lipase gene-deficient mice with hypertriglyceridaemia associated with acute pancreatitis. *Acta Cir Bras* 2016; 31: 655-660 [PMID: 27828598 DOI: 10.1590/S0102-865020160100000003]
 - 14 Yang N, Li B, Pan Y, Tu J, Liu G, Lu G, Li W. Hypertriglyceridaemia delays pancreatic regeneration after acute pancreatitis in mice and patients. *Gut* 2019; 68: 378-380 [PMID: 29549096 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315560]
 - 15 Zhang Y, He W, He C, Wan J, Lin X, Zheng X, Li L, Li X, Yang X, Yu B, Xian X, Zhu Y, Wang Y, Liu G, Lu N. Large triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemia are associated with the severity of acute pancreatitis in experimental mice. *Cell Death Dis* 2019; 10: 728 [PMID: 31570698 DOI: 10.1038/s41419-019-1969-3]
 - 16 余维丽, 孙昀, 鹿中华, 耿小平. BSCL2基因突变导致脂肪萎缩性糖尿病并发重症急性胰腺炎一例. 中华内科杂志 2019; 58: 63-64 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.011]
 - 17 Saruç M, Ünal HÜ. Pitfalls in hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 217-219 [PMID: 30923032 DOI: 10.5152/tjg.2019.110319]
 - 18 Simons-Linares CR, Jang S, Sanaka M, Bhatt A, Lopez R, Vargo J, Stevens T, Chahal P. The triad of diabetes ketoacidosis, hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. How does it affect mortality and morbidity? A 10-year analysis of the National Inpatient Sample. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14378 [PMID: 30762737 DOI: 10.1097/MD.00000000000014378]
 - 19 Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, Durgampudi C, Karlsson JM, Lee K, Bae KT, Furlan A, Behari J, Liu S, McHale T, Nichols L, Papachristou GI, Yadav D, Singh VP. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107ra110 [PMID: 22049070 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002573]
 - 20 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
 - 21 He WH, Zhu Y, Zhu Y, Liu P, Zeng H, Xia L, Huang X, Lei YP, Lü NH. [Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 2569-2572 [PMID: 27596553 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011]
 - 22 Lu Z, Zhang G, Guo F, Li M, Ding Y, Zheng H, Wang D. Elevated triglycerides on admission positively correlate with the severity of hypertriglyceridaemic pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13458 [PMID: 31799779 DOI: 10.1111/ijcp.13458]
 - 23 Sue LY, Batech M, Yadav D, Pandol SJ, Blumentals WA, von Krusenstiern LS, Chen W, Wu BU. Effect of Serum Triglycerides on Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: Findings From a Regional Integrated Health Care System. *Pancreas* 2017; 46: 874-879 [PMID: 28697126 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000860]
 - 24 黄耀, 孙昀, 鹿中华, 尹路, 王笑薇. 高脂血症性重症急性胰腺炎临床特点分析. 肝胆外科杂志 2017; 25: 176-180
 - 25 Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Body Mass Index, Triglycerides, and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-Based Study of 118 000 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: [PMID: 31588492 DOI: 10.1210/clinem/dgz059]
 - 26 Lu Z, Li M, Guo F, Zhang G, Song S, Liu N, Wang D. Timely Reduction of Triglyceride Levels Is Associated With Decreased Persistent Organ Failure in Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Pancreas* 2020; 49: 105-110 [PMID: 31856085 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001463]
 - 27 Coskun A, Erkan N, Yakan S, Yildirim M, Carti E, Ucar D, Oymaci E. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 18-22 [PMID: 25960810 DOI: 10.5114/pg.2014.45412]
 - 28 Li J, Chen TR, Gong HL, Wan MH, Chen GY, Tang WF. Intensive insulin therapy in severe acute pancreatitis: a meta-

- analysis and systematic review. *West Indian Med J* 2012; 61: 574-579 [PMID: 23441350]
- 29 Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4721357 [PMID: 30148167 DOI: 10.1155/2018/4721357]
- 30 Hammond DA, Finlay L. Treatment of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis With Insulin, Heparin, and Gemfibrozil: A Case Series. *Hosp Pharm* 2017; 52: 675-678 [PMID: 29276238 DOI: 10.1177/0018578717725168]
- 31 Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80: 753-769 [PMID: 12483461 DOI: 10.1007/s00109-002-0384-9]
- 32 Alagözlu H, Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 931-933 [PMID: 16670939 DOI: 10.1007/s10620-005-9006-z]
- 33 Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 90-99 [PMID: 12960955 DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00059-3]
- 34 Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991 [PMID: 19293788 DOI: 10.1038/ajg.2009.27]
- 35 Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 198-201 [PMID: 28225998 DOI: 10.1590/2359-3997000000244]
- 36 Jain P, Rai RR, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2642-2643 [PMID: 17552020 DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2642]
- 37 Lin CM, Liao KF, Lin CL, Lai SW. Use of Simvastatin and Risk of Acute Pancreatitis: A Nationwide Case-Control Study in Taiwan. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 918-923 [PMID: 28301063 DOI: 10.1002/jcph.881]
- 38 Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol* 2015; 15: 313-320 [PMID: 25800175 DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.010]
- 39 Kandemir A, Coşkun A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z, Ünübol M, Yaşa MH, Kadıköylü G. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: the 33 cases experience from a tertiary reference center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 676-683 [PMID: 30289402 DOI: 10.5152/tjg.2018.17627]
- 40 Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14: 403-408 [PMID: 25278311 DOI: 10.1016/j.pan.2014.06.004]
- 41 Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e102748 [PMID: 25047332 DOI: 10.1371/journal.pone.0102748]
- 42 Tamez-Pérez HE, Sáenz-Gallegos R, Hernández-Rodríguez K, Forsbach-Sánchez G, Gómez-de Ossio MD, Fernández-Garza N, Zapata-de la Garza E, Tamez-Peña AL. [Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44: 235-237 [PMID: 16870117]
- 43 He C, Zhang L, Shi W, Liang X, Ye Z, Zhang B, Liu S. Coupled plasma filtration adsorption combined with continuous venovenous hemofiltration treatment in patients with severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 62-68 [PMID: 23090044 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318266f455]
- 44 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
- 45 He WH, Yu M, Zhu Y, Xia L, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Lv NH. Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against Low-Molecular-Weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 772-778 [PMID: 27574886 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000552]
- 46 Saleh MA, Mansoor E, Cooper GS. Case of familial hyperlipoproteinemia type III hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: Role for outpatient apheresis maintenance therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7332-7336 [PMID: 29142480 DOI: 10.3748/wjg.v23.i40.7332]
- 47 Song X, Shi D, Cui Q, Yu S, Yang J, Song P, Walline J, Xu J, Zhu H, Yu X. Intensive insulin therapy versus plasmapheresis in the management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (Bi-TPAI trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 365 [PMID: 31215460 DOI: 10.1186/s13063-019-3498-x]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



胃食管反流病患者CYP2C19基因启动子的遗传变异和功能分析

王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌

王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 窦广仙, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化内科 天津市 300450

王珏磊, 住院医师, 2013年解放军总医院硕士, 主要从事胃食管反流病的诊断与治疗方面的工作。

基金项目: 天津市滨海新区卫生和计划生育委员会科技项目, No. 2018BWKY025.

作者贡献分布: 此课题由王珏磊与孙光斌设计; 研究过程由王珏磊、王柏清、王超及李朝霞操作完成; 研究所用试剂由窦广仙提供; 数据分析由王珏磊与南寿山完成; 本论文写作由王珏磊完成。

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化内科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2020-08-25

修回日期: 2020-10-14

接受日期: 2020-11-24

在线出版日期: 2020-12-28

Functional genetic variations of CYP2C19 promoter from patients with gastroesophageal reflux disease

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Bai-Qing Wang, Chao Wang, Zhao-Xia Li, Guang-Xian Dou, Guang-Bin Sun

Jue-Lei Wang, Shou-Shan Nan, Bai-Qing Wang, Chao Wang, Zhao-Xia Li, Guang-Xian Dou, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin Binhai New Area Health and Family Planning Commission, No. 2018BWKY025.

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2020-08-25

Revised: 2020-10-14

Accepted: 2020-11-24

Published online: 2020-12-28

Abstract BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic, progressive condition, and its prevalence is increasing worldwide. The risk factors for GERD are complex and the pathogenesis of GERD has not been fully elucidated. As acid-suppressive drugs, proton pump inhibitors (PPIs) are commonly used to treat GERD; after being metabolized by CYP2C19 in the human liver, the blood concentration of PPIs gradually decreases. Previous studies have shown that CYP2C19 gene polymorphism leads to considerable individual differences of PPIs in terms of metabolic rate and efficacy.

AIM

To identify potential variations in CYP2C19 promoter from patients (normal metabolizers, NMs, *1/*1) with GERD, verify the activity of promoter with variations in HEK 293T, and analyze the correlation between variations in CYP2C19 promoter and PPI treatment effect for GERD in the Chinese population.

METHODS

A total of 163 patients with sporadic GERD were collected. After diagnostic treatment with PPIs, the symptom score decreased by 50%, but the symptoms did not completely disappear in the study group ($n = 82$). In the control group ($n = 81$), the symptoms completely disappeared after treatment. The CYP2C19 genotype of all patients was detected as *1/*1. The PCR and Sanger sequencing were used to identify variations in the

CYP2C19 promoter. The luciferase activities of pGL3 basic-CYP2C19 promoters with or without variation were detected by dual-luciferase assay.

RESULTS

Three novel heterozygous variations were identified in the CYP2C19 gene promoters isolated from three NM patients with GERD: g.94761364 T>A, g.94762112 T>A, and g.94762514 G>T. Compared to the wild type, the transcriptional activity of the CYP2C19 promoter with g.94761364 T>A was significantly increased ($P = 0.034$).

CONCLUSION

The transcriptional activity of the CYP2C19 promoter is significantly increased in the presence of g.94761364 T>A, which may further affect the metabolism and blood concentration of PPIs. This finding provides a new insight for the medication and treatment of GERD patients in the Chinese population.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; CYP2C19 promoter; Variations; Proton pump inhibitors

Citation: Wang JL, Nan SS, Wang BQ, Wang C, Li ZX, Dou GX, Sun GB. Functional genetic variations of CYP2C19 promoter from patients with gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1229-1234
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1229.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1229>

摘要

背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种慢性疾病,其发病率在世界范围内呈上升趋势。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)作为抑酸药物,在临床上常用于治疗GERD,经肝脏中CYP2C19代谢后,血药浓度逐渐降低。先前的研究已证明CYP2C19基因多态性导致PPIs在代谢速率、半衰期和药效等方面个体差异大,影响疗效。

目的

筛选正常代谢型(*1/*1)的GERD患者CYP2C19基因启动子区的变异,并在细胞水平验证基因变异对启动子功能的影响,进而分析CYP2C19启动子区功能改变与GERD经PPIs治疗效果的相关性。

方法

收集入院治疗的散发性GERD患者全血163例,实验组患者经PPIs诊断性治疗后,症状积分降低>50%,症状未完全消失($n = 82$);对照组患者治疗后症状完全消失($n = 81$);全部患者CYP2C19基因型经检测为

*1/*1。利用PCR扩增并结合Sanger测序筛选入组患者CYP2C19启动子区的基因变异;将CYP2C19启动子片段(野生型/变异型)克隆至pGL3 basic载体,并转染HEK 293T细胞,通过双荧光素酶报告基因系统,检测基因变异对启动子功能的影响。

结果

我们在3个正常代谢型GERD患者的CYP2C19基因启动子中分别发现了3个新的杂合变异: g.94761364 T>A, g.94762112 T>A, g.94762514 G>T;与野生型相比,携带g.94761364 T>A变异的CYP2C19启动子的转录活性显著升高($P = 0.034$)。

结论

变异位点g.94761364 T>A使得CYP2C19启动子转录活性在细胞水平升高,可能会进一步影响PPIs的代谢和血药浓度,这一发现为中国人人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流病; CYP2C19启动子; 基因变异; 质子泵抑制剂

核心提要: 本研究在3例正常代谢型胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者的CYP2C19基因启动子区发现的3个基因变异,均在细胞水平下调了CYP2C19启动子转录活性,可能进一步影响质子泵抑制剂的代谢和治疗效果,这一发现为中国人人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路。

文献来源: 王珏磊, 南寿山, 王柏清, 王超, 李朝霞, 奚广仙, 孙光斌. 胃食管反流病患者CYP2C19基因启动子的遗传变异和功能分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(24): 1229-1234

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1229.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1229>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种常见的慢性进行性消化系统疾病,主要表现为胃内容物反流而引起的不适症状或并发症。近些年,GERD的发病率在世界范围内呈上升趋势^[1,2]。一项基于全球范围内GERD发病率的系统性回顾分析显示,北美发病率为18.1%-27.8%,欧洲8.8%-25.9%,东亚2.5%-7.8%,中东8.7%-33.1%,澳大利亚11.6%,南美23.0%^[3]。我国因上消化道症状于消化科门诊就诊的GERD患者占13%^[4]。

GERD的诊断主要依赖于上消化道内镜检查、食管高分辨测压、食管24 h pH-阻抗监测等^[5]。GERD典型症状为反酸、烧心,常伴有胸痛、嗝气、恶心、吞咽困

难等, 亦可伴有食管外症状如胸痛、咳嗽、哮喘、喉炎、牙蚀症等, 常见的并发症为反流性食管炎、消化道出血、消化道狭窄、Barrett食管和腺癌^[6]。GERD的危险因素复杂, 可大致分为环境因素和遗传因素, 包括吸烟、饮酒、幽门螺杆菌感染、心理因素、肥胖、年龄、性别、基因突变等^[7-9]。

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是临床上用于GERD治疗的主要药物, 其中奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑等第一代PPIs, 通过抑制胃壁上分泌胃酸的质子泵发挥抑酸作用, 经肝脏中CYP2C19代谢后, 血药浓度逐渐降低^[10]。既往研究表明, CYP2C19基因具有高度多态性, 已发现超过25个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)^[11]。CYP2C19基因多态性与药物代谢能力相关, 显著影响PPIs如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑等, 抗血小板药物氯吡格雷和部分抗抑郁药物的疗效和安全性^[11-14]。CYP2C19基因分型不同的患者, 其PPIs的药代动力学改变较大, 进而影响了GERD的治疗^[15]。中国人群中CYP2C19基因多态性位点主要包括*2 (G681A)、*3 (G636A), 这两个突变位点均可导致CYP2C19酶活性降低; 没有突变的野生型以*1表示。按照药物代谢动力学特征, 不同基因型对应的代谢类型分别为正常代谢型(*1/*1; normal metabolizers, NMs), 中间代谢型(*1/*2, *1/*3; intermediate metabolizers, IMs), 慢代谢型(*2/*2, *2/*3, *3/*3; poor metabolizers, PMs)^[16]。但是在临床上, 我们发现部分正常代谢型GERD患者, 经PPIs诊断性治疗后效果不明显, 说明可能还有其他因素发挥作用。

基因启动子区是控制基因表达的重要调控元件; CYP2C19启动子区如发生基因变异, 可能影响基因表达, 进而改变其生物学功能。在本研究中, 我们将筛选正常代谢型GERD患者CYP2C19基因启动子区的潜在变异, 并在细胞水平验证基因变异对CYP2C19启动子功能的影响, 进而分析CYP2C19启动子区功能改变与GERD患者经PPI治疗效果的相关性, 为中国人人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象: 收集2019-01/2020-06来我院治疗的经胃镜或24 h食管pH-阻抗监测确诊的散发性GERD患者全血163例, 经奥美拉唑2倍剂量治疗2 wk, 按烧心症状的严重程度及频率评分。其中实验组患者经PPIs诊断性治疗后, 症状积分降低>50%, 症状未完全消失($n = 82$); 对照组患者治疗后症状完全消失($n = 81$)。全部患者CYP2C19基因型经检测为*1/*1, 并按照种族、性别和年龄进行匹配。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》的原

则, 经天津市第五中心医院人类伦理委员会批准, 所有受试者均获得知情同意。

1.2 方法 DNA序列分析及基因变异筛选: 按照BloodZol试剂盒(北京全式金生物科技有限公司)说明书操作, 从全部样本的外周血淋巴提取细胞基因组DNA。参考NCBI中从人类CYP2C19基因序列(NCBI, NC_000010.11), 设计PCR引物, 扩增CYP2C19基因启动子区(1665bp); PCR产物经ABI 3730基因分析仪进行Sanger测序分析并筛选基因变异。扩增和测序用引物序列在表1中。

1.3 细胞转染和双荧光素酶报告基因检测 将CYP2C19基因启动子片段(野生型/变异型)克隆到萤火虫荧光素酶报告基因载体pGL3 basic, 并分别转染HEK 293T细胞; 作为内参质粒, 表达海肾萤光素酶的载体pRL-TK同时进行共转染。细胞转染48 h后, 按照双荧光素酶报告基因检测试剂盒(北京全式金生物科技有限公司)操作说明, 检测萤火虫和海肾萤光素酶的荧光值。

统计学处理 以测定的萤火虫萤光素酶荧光值除以海肾萤光素酶的荧光值, 得到相对荧光值来反映CYP2C19基因启动子的转录活性, 所有的实验均独立进行3次。数据采用非配对t检验进行处理和分析, P 值小于0.05被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 3个新的基因变异被发现 本研究从3例实验组GERD患者CYP2C19基因(*1/*1)启动子序列中分别筛查并发现了3个新发杂合变异, g.94761364 T>A, g.94762112 T>A和 g.94762514 G>T, Sanger测序峰图如图1所示; 对照组中没有发现基因变异。经NCBI dbSNP和PubMed数据库搜索比对, 这3个基因变异均未曾报道过。

2.2 双荧光素酶报告基因检测 为了研究CYP2C19启动子区的3个基因变异对其转录活性的影响, 我们构建了表达载体pGL3 basic-CYP2C19启动子(野生型/变异型), 并与内参质粒pRL-TK分别共转染到HEK 293T细胞中, 48 h后检测双荧光素酶的相对荧光值, 分别为pGL3-basic (0.31); pGL3-CYP2C19 (4.21); pGL3-94761364A (4.47); pGL3-94762112A (3.97); pGL3-94762514T (3.89), 用于评价CYP2C19启动子的转录活性。结果如图2所示, 携带基因变异的CYP2C19启动子的活性均受到影响; 其中携带94761364A变异位点的CYP2C19启动子, 与野生型相比, 其活性显著升高($P = 0.034$)。

3 讨论

GERD是一种多因素疾病, 发病机制复杂。随着高通量测序技术的快速发展和测序成本的降低, 通过测序直接

表 1 用于PCR和Sanger测序的引物序列

引物名称	序列	长度(bp)
CYP2C19 promoter	F: 5'-AGACACCATGTTCTTGGCTACAG-3'	1665
	R: 5'-CTCCTCTTGTTAAGACAACCGT-3'	
	SF1: 5'-ACTGAATCACGAAATACTGAACCA-3'	693
Sanger sequencing	SR1: 5'-CTCCTGGTCTCTCCAGACA-3'	516
	SF2: 5'-GACCAGGAGGTCAAGAAGCC-3'	
	SR2: 5'-ACACCTTTACCATTAAACCCCT-3'	658
	SF3: 5'-AGGGGGTTAAATGGTAAAGGTGT-3'	
	SR3: 5'-AGCACAAGGACCACAAAAGGA-3'	

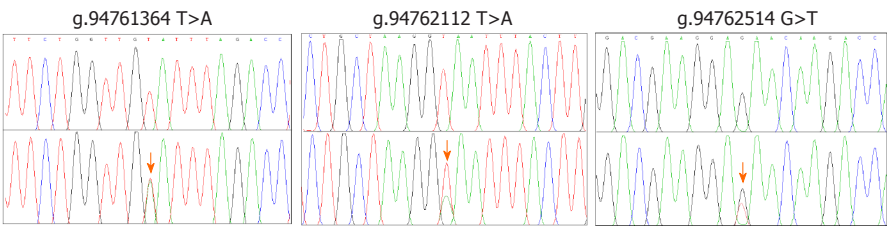


图 1 Sanger测序色谱图, 在3例胃食管反流病患者的CYP2C19启动子中发现了3个新的变异. 图中顶部为野生型, 底部为杂合型, 箭头指示突变套峰.

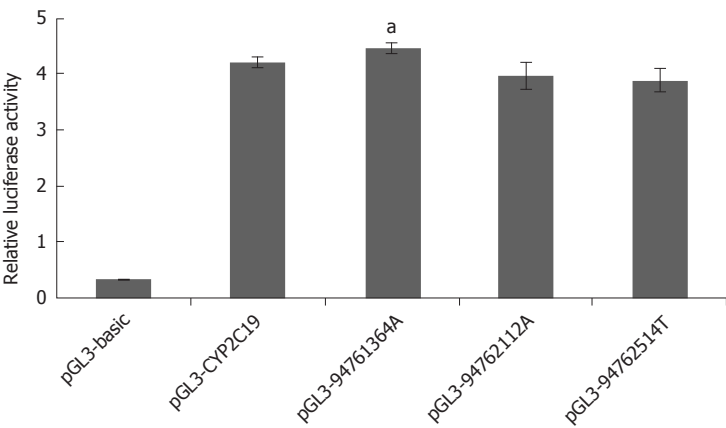


图 2 pGL3-CYP2C19启动子(野生型/变异型)的相对荧光素酶活性. ^a*P*<0.05.

分析GERD的遗传因素成为可能, 越来越多与GERD发病相关的基因多态性或变异被发现^[17].

近期研究表明, 人的*GNB3*基因发生突变后, 将通过介导食管初级传入纤维末梢和中心对内脏刺激的反应, 从而提高食管黏膜对胃酸的敏感性, 可能成为GERD易感人群^[18]. 白细胞介素-1 (IL-1)基因多态性及其单倍型与GERD的发生密切相关, GERD患者中IL-1基因TCCL单体型频率明显高于对照组(*P* = 0.016); 同时, GERD患者与对照组之间IL-1RN 1/2基因型差异有统计学意义^[19]. Lam发现FOXF1 rs9936833 (C allele)和MHC rs9257809 (A allele)的基因多态性与胃酸反流的存在相关性, 有可能是一个潜在的遗传水平的GERD发

病机制^[20]. *BARX1*基因和*ADAMTS17*基因在食管分化中起重要作用, Argyrou对来自希腊人群的160名GERD患者和180名健康对照受试者进行了前瞻性队列研究, 发现了*BARX1*和*ADAMTS17*基因多态性(rs11789015和rs4965272)与GERD的发生发展显著相关^[21].

细胞色素P450酶系(CYP450)对目前临床广泛使用的约70-80%的药物代谢起重要作用. CYP2C19作为重要的药物代谢酶, 是CYP450超家族成员之一, 参与约10%药物的体内代谢^[22,23]. *CYP2C19*基因多态性显著影响许多药物的疗效和安全性. 例如, BMS-823778是治疗2型糖尿病的潜在候选药物, *CYP2C19*基因多态性显著影响该药物的在生物体内的代谢途径^[13]. *CYP2C19*基

因型与氯吡格雷的抗凝作用密切相关, 部分患者(*2/*2, *2/*3, *3/*3) 服用常规剂量氯吡格雷后会发生血栓性心血管不良事件; 因此, 对于经皮冠状动脉介入治疗合并药物洗脱支架植入术后的冠状动脉疾病患者, 在使用氯吡格雷药物前, 对患者进行CYP2C19基因多态性检测, 并指导其调整用药剂量, 具有重要的临床意义^[24]。

CYP2C19基因型与大多数主要通过CYP2C19代谢为非活性代谢物的PPIs的使用剂量、疗效和副作用密切相关。利用CYP2C19基因型数据指导PPI治疗的潜在好处包括: (1)通过基因型预测较低血药浓度的患者, 为其开出更高剂量的处方, 从而增加疗效的可能性; (2)通过基因型预测较高血药浓度的慢性治疗患者, 为其开出低剂量的处方, 以尽量减少与长期使用PPIs相关的毒性风险^[25]。

在本研究中, 我们分别在3例散发性正常代谢型(*1/*1) GERD患者CYP2C19启动子基因序列中发现了3个新的杂合变异。细胞功能验证结果表明, 三种变异均导致CYP2C19基因启动子转录活性的改变, 其中携带94761364 T>A变异位点的CYP2C19启动子, 其转录活性比野生型显著升高($P = 0.034$), 有可能加快PPIs的代谢, 并降低血药浓度, 可能是患者治疗效果较差的因素之一; 临床上可考虑更换非酶途径代谢的药物如雷贝拉唑等, 开展进一步治疗。

4 结论

本实验的结果表明, CYP2C19启动子区碱基发生变异, 也可能导致CYP2C19酶活性的改变, 具有一定的临床意义, 这一发现为中国人人群中GERD患者的临床指导用药和治疗提供了新的思路。

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种慢性疾病, 主要治疗方法为口服质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 临床上常用的第一代PPIs, 经肝脏中CYP2C19代谢, 血药浓度逐渐降低。先前的研究已证明CYP2C19基因多态性导致PPIs在代谢速率、半衰期和药效等方面个体差异大, 影响疗效。

实验动机

基因启动子区是控制基因表达的重要调控元件; CYP2C19启动子区如发生基因变异, 可能影响基因表达, 进而改变其生物学功能及PPIs在体内的代谢速率。

实验目标

在本研究中, 我们将筛选正常代谢型(*1/*1)的GERD患者CYP2C19基因启动子区的变异, 并在细胞水平验证基因变异对启动子功能的影响, 进而分析CYP2C19启动子区功能改变与GERD经PPIs治疗效果的相关性。

实验方法

收集入院治疗的散发性GERD患者全血163例, 实验组患者经PPIs诊断性治疗后, 症状积分降低>50%, 症状未完全消失($n = 82$); 对照组患者治疗后症状完全消失($n = 81$); 全部患者CYP2C19基因型经检测为*1/*1。利用PCR扩增并结合Sanger测序筛选入组患者CYP2C19启动子区的基因变异; 将CYP2C19启动子片段克隆至pGL3 basic载体, 并转染HEK 293T细胞, 检测基因变异对启动子功能的影响。

实验结果

本研究在3个正常代谢型GERD患者的CYP2C19基因启动子中分别发现了3个新的杂合变异: g.94761364 T>A, g.94762112 T>A, g.94762514 G>T; 与野生型相比, 携带g.94761364 T>A变异的CYP2C19启动子的转录活性显著升高($P = 0.034$)。

实验结论

CYP2C19启动子区碱基发生变异可能影响其转录活性, 进而改变PPIs的代谢和血药浓度, 这一发现为中国人人群中GERD患者的临床用药和治疗提供了新的思路。

展望前景

本研究主要在分子和细胞水平对CYP2C19启动子区功能改变与GERD经PPIs治疗效果的相关性进行了研究, 具有一定的临床意义, 将为GERD的分子诊疗提供一定的理论依据。

5 参考文献

- Jeong ID. A Review of Diagnosis of GERD. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69: 96-101 [PMID: 28239077 DOI: 10.4166/kjg.2017.69.2.96]
- Surdea-Blaga T, Negrutiu DE, Palage M, Dumitrascu DL. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem* 2019; 26: 3497-3511 [PMID: 28521699 DOI: 10.2174/0929867324666170515123807]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
- 周丽雅, 郝建宇, 李兆申, 陈旻湖, 姜泊, 李瑜元, 侯晓华, 唐承薇, 王邦茂, 牛占岳, 薛艳, 林三仁. 胃食管反流病量表和

- 质子泵抑制剂试验对胃食管反流病的诊断价值的多中心研究. 中华消化杂志 2016; 36: 241-245 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.008]
- 5 Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1544-1552 [PMID: 28623447 DOI: 10.1007/s11605-017-3439-5]
- 6 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学(15版). 北京: 人民卫生出版社 2017; 1494
- 7 Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care* 2017; 44: 561-573 [PMID: 29132520 DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.001]
- 8 Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A; Review Team.. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 467-478 [PMID: 28591069 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854]
- 9 Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Nurs* 2019; 42: 20-28 [PMID: 30688703 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000359]
- 10 Jonaitis P, Jonaitis L, Kupcinskas J. Role of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 2C19 in Pantoprazole Metabolism and Pantoprazole-based Helicobacter pylori Eradication Regimens. *Curr Drug Metab* 2020; [PMID: 32402766 DOI: 10.2174/1389200221666200514081442]
- 11 Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA, Roden DM, Klein TE, Shuldiner AR; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 328-332 [PMID: 21716271 DOI: 10.1038/clpt.2011.132]
- 12 Karaźniewicz-Łada M, Krzyżńska D, Danielak D, Rzeźniczak J, Głowska F, Słomczyński M, Burchardt P. Impact of genetic variants of selected cytochrome P450 isoenzymes on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in patients co-treated with atorvastatin or rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 419-430 [PMID: 31897532 DOI: 10.1007/s00228-019-02822-x]
- 13 Cheng Y, Wang L, Iacono L, Zhang D, Chen W, Gong J, Humphreys WG, Gan J. Clinical significance of CYP2C19 polymorphisms on the metabolism and pharmacokinetics of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type-1 inhibitor BMS-823778. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 130-141 [PMID: 28850715 DOI: 10.1111/bcp.13421]
- 14 Zhu WY, Zhao T, Xiong XY, Li J, Wang L, Zhou Y, Gong ZL, Cheng SY, Liu Y, Shuai J, Yang QW. Association of CYP2C19 Polymorphisms with the Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting in Asia. *Sci Rep* 2016; 6: 25478 [PMID: 27137706 DOI: 10.1038/srep25478]
- 15 Zheng CL, Alzghari SK. Putting Out the Fire: The Relationship of Pharmacogenetics and Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Cureus* 2018; 10: e2687 [PMID: 30050742 DOI: 10.7759/cureus.2687]
- 16 冯栋材, 韩业晨, 谢洪智. CYP2C19基因分型对氯吡格雷高反应性的影响. 中国医师杂志 2020; 22: 794-797
- 17 Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: [PMID: 28132438 DOI: 10.1111/nmo.13017]
- 18 Patel A, Hasak S, Nix BD, Sayuk GS, Newberry RD, Gyawali CP. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 289-297 [PMID: 29148080 DOI: 10.1111/apt.14414]
- 19 Izakovicova Holla L, Borilova Linhartova P, Hrdlickova B, Marek F, Dolina J, Rihak V, Kala Z. Haplotypes of the IL-1 gene cluster are associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Hum Immunol* 2013; 74: 1161-1169 [PMID: 23806268 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.06.026]
- 20 Lam C, Liu WF, Bel RD, Chan K, Miller L, Brown MC, Chen Z, Cheng D, Patel D, Xu W, Darling GE, Liu G. Polymorphisms of the FOXP1 and MHC locus genes in individuals undergoing esophageal acid reflux assessments. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-7 [PMID: 26822871 DOI: 10.1111/dote.12456]
- 21 Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Polymorphisms of the BARX1 and ADAMTS17 Locus Genes in Individuals With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 436-441 [PMID: 31048564 DOI: 10.5056/jnm18183]
- 22 Lan T, Yuan LJ, Hu XX, Zhou Q, Wang J, Huang XX, Dai DP, Cai JP, Hu GX. Effects of CYP2C19 variants on methadone metabolism in vitro. *Drug Test Anal* 2017; 9: 634-639 [PMID: 27199033 DOI: 10.1002/dta.1997]
- 23 Damkier P, Kjærsgaard A, Barker KA, Cronin-Fenton D, Crawford A, Hellberg Y, Janssen EAM, Langefeld C, Ahern TP, Lash TL. CYP2C19*2 and CYP2C19*17 variants and effect of tamoxifen on breast cancer recurrence: Analysis of the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium dataset. *Sci Rep* 2017; 7: 7727 [PMID: 28798474 DOI: 10.1038/s41598-017-08091-x]
- 24 Zhong Z, Hou J, Zhang Q, Li B, Li C, Liu Z, Yang M, Zhong W, He X, Wu H, Zhong M, Zhao P. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 423-431 [PMID: 29243114 DOI: 10.1007/s00228-017-2393-1]
- 25 Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Roubi N, Johnson JA, Cavallari LH, Shakhnovich V, Thacker DL, Scott SA, Schwab M, Uppugunduri CRS, Formea CM, Franciosi JP, Sangkuhl K, Gaedigk A, Klein TE, Gammal RS, Furuta T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2020; [PMID: 32770672 DOI: 10.1002/cpt.2015]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



下调CIC-3通过抑制细胞自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性

段琼, 陈斌辉, 林义

段琼, 浙江中医药大学药学院 浙江省杭州市 310053

段琼, 陈斌辉, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科 浙江省台州市 317000

林义, 温岭市第一人民医院病理科 浙江省温岭市 317500

段琼, 主管药师, 主要从事肿瘤化疗方面的临床药学与基础药理研究.

作者贡献分布: 此课题由段琼设计; 临床样本收集由段琼与陈斌辉完成; 临床样本检测由林义完成; 细胞实验由段琼完成; 研究所用试剂由段琼提供; 数据分析由段琼与陈斌辉完成; 本论文写作由段琼完成.

通讯作者: 段琼, 主管药师, 317000, 浙江省台州市路桥区桐杨路东1号, 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院药剂科. duanqiongmed@163.com

收稿日期: 2020-09-23

修回日期: 2020-11-09

接受日期: 2020-11-24

在线出版日期: 2020-12-28

Down-regulation of CIC-3 enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by inhibiting autophagy

Qiong Duan, Bin-Hui Chen, Yi Lin

Qiong Duan, School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Qiong Duan, Bin-Hui Chen, Department of Pharmacy, Enze Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Yi Lin, Department of Pathology, First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qiong Duan, Responsible Pharmacist, Department of Pharmacy, Enze Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), No. 1 Tongyang Road East, Luqiao District, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China. duanqiongmed@163.com

Received: 2020-09-23

Revised: 2020-11-09

Accepted: 2020-11-24

Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

Voltage-gated chloride channel 3 (CIC-3) can regulate the chemotherapy sensitivity of ovarian cancer, cervical cancer, and lung cancer, while its effect and mechanism in oxaliplatin therapy for colorectal cancer (CRC) are still unknown.

AIM

To investigate the effect of CIC-3 on oxaliplatin sensitivity and the role of autophagy in CRC cells.

METHODS

The expression of CIC-3 and microtubule-associated protein 1 light chain 3 II (LC3-II) in the tissues of chemotherapy resistant and sensitive CRC was detected by immunohistochemical staining. The expression levels of CIC-3 and LC3-II in HT-29 and HT-29/L-OHP cells were detected by Western blot. After transfection of HT-29 and HT-29/L-OHP cells with CIC-3 siRNA, the sensitivity of the cells to oxaliplatin was detected by CCK-8 assay, the autophagy was detected by Cyto-ID staining, and the expression levels of autophagy-related proteins Beclin1, LC3-I, LC3-II, and p62 were detected by Western blot. The HT-29 and HT-29/L-OHP cells transfected with CIC-3 siRNA were subsequently treated with the autophagy agonist rapamycin, and then the sensitivity of the cells to oxaliplatin and the expression levels of Beclin1, LC3-I, LC3-II, p62, and CIC-3 were detected by CCK-8 assay and Western blot, respectively.

RESULTS

LC3-II and CIC-3 were highly expressed in tissues of chemo-resistant colorectal cancer and HT-29/L-OHP cells. After inhibition of CIC-3, the sensitivity of HT-29 cells and HT-29/L-OHP cells to oxaliplatin was both increased, and the autophagy level of the cells was decreased. Rapamycin reversed the sensitization of CIC-3 inhibition to oxaliplatin in colorectal cancer cells, but had no effect on the expression of CIC-3.

CONCLUSION

Down-regulation of CIC-3 can enhance the sensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin chemotherapy by inhibiting autophagy.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CIC-3; Autophagy; Colorectal cancer; Oxaliplatin; Chemosensitivity

Citation: Duan Q, Chen BH, Lin Y. Down-regulation of CIC-3 enhances chemosensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin by inhibiting autophagy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1235-1242

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1235.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1235>

摘要

背景

电压门控氯通道3(voltage-gated chloride channel 3, CIC-3)可参与调节卵巢癌、宫颈癌和肺癌的化疗敏感性的调节,而其在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的奥沙利铂化疗中的作用和机制尚不清楚。

目的

探究CRC细胞中CIC-3对奥沙利铂化疗敏感性的影响,以及细胞自噬在其中发挥的作用。

方法

用免疫组化染色观察CIC-3和微管相关蛋白1 II 轻链3(microtubule-associated protein 1 II light chain 3, LC3-II)在CRC耐药和敏感组织中的表达。用Western blot检测CIC-3和LC3-II在CRC HT-29细胞以及奥沙利铂耐药细胞(HT-29/L-OHP)中的表达。用CIC-3 siRNA分别转染HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞后, CCK-8法检测细胞对奥沙利铂的敏感性变化;用Cyto-ID染色观察自噬点形成;用Western blot检测自噬相关蛋白Beclin1、LC3-I、LC3-II和p62的表达。用自噬激动剂雷帕霉素处理已转染CIC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞后,用CCK-8法和Western blot分别检测细胞对奥沙利铂的敏感性变化以及Beclin1、LC3-I、LC3-II、p62和CIC-3蛋白的表达。

结果

CRC耐药组织以及HT-29/L-OHP细胞中LC3 II 和CIC-3均呈现高表达。抑制CIC-3表达后, HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞对奥沙利铂的敏感性均增加,细胞的自噬水平降低。雷帕霉素能逆转抑制CIC-3对CRC细胞对奥沙利铂的增敏效应,但其对CIC-3的表达无影响。

结论

下调CIC-3可通过抑制细胞自噬来增强CRC细胞对奥沙利铂化疗的敏感性。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: CIC-3; 细胞自噬; 结直肠癌; 奥沙利铂; 化疗敏感性

核心提要: 下调电压门控氯通道3可通过抑制细胞自噬来发挥增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗的敏感性。

文献来源: 段琼, 陈斌辉, 林义. 下调CIC-3通过抑制细胞自噬增强结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗敏感性. *世界华人消化杂志* 2020; 28(24): 1235-1242

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1235.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1235>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 尽管我国CRC发病率和死亡率低于发达国家水平^[1], 但随着经济的发展和人们饮食习惯的变更, 我国近几年CRC的发病率正以年均4%以上的速度增长^[2], 且北京、上海、广州等发达地区的CRC发病率已和发达国家持平^[3]. 大部分CRC患者确诊时已是中晚期, 手术难以根除^[4]. 目前临床上应用的FOLFOX方案是利用奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)与5-氟尿嘧啶及亚叶酸联合用药作为CRC的一线、二线治疗^[5], 但多数患者在治疗一段时间后产生获得性耐药. 且化疗不仅易出现耐药性, 还极易出现毒副作用, 导致临床上治疗效果不佳以及预后不良^[6]. 因此如何逆转CRC细胞对奥沙利铂的耐药性, 提高CRC细胞对奥沙利铂的敏感性, 提高患者的生存率和减轻患者的毒副作用是目前研究的热点。

电压门控氯通道3(voltage-gated chloride channel 3, CIC-3)基因定位于4q33, 编码760个氨基酸组成的蛋白质, 广泛分布于心、脑、肝、肠、胰腺等组织. 依赖CIC-3的容积调节性氯电流参与调控细胞容积变化, 而细胞容积变化直接参与调控增殖、凋亡、细胞周期、细胞粘附、细胞动力学等多种生物学功能^[7-9]. 实体肿瘤化疗时能使得实体肿瘤细胞内部微环境发生改变^[10].

在缺氧和缺营养的微环境高渗环境下, 细胞发生调节性容量增加(regulatory volume increase, RVI)^[8]. 有文献^[11]提出稳定过表达CIC-3的宫颈癌细胞对顺铂敏感性降低; CIC-3 siRNA转染后, 卵巢癌顺铂耐药细胞SKOV-3/DDP对顺铂敏感性增强^[12]. 因此, 我们推测CIC-3表达可能与对肿瘤细胞化疗相关.

由以上研究背景可见, CIC-3均与肿瘤化疗药物敏感性相关, 但CIC-3在CRC癌奥沙利铂化疗中的研究却鲜有报道. 本研究试图探究下调CIC-3是否可以调节CRC细胞对奥沙利铂化疗的敏感性, 以及其中的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 CRC组织耐药标本收集: 收集我院经FOLFOX方案化疗后再次复发的CRC患者再次行肿瘤切除手术的肿瘤组织和相应的癌旁组织(距离癌灶组织边缘2-3 cm)标本, 肿瘤组织和相应的癌旁组织经过病理科验证. 筛选出化疗耐药CRC组织($n = 28$ 例)和化疗敏感CRC组织($n = 10$ 例). 其中, 化疗耐药组织定义为经FOLFOX方案化疗后 ≤ 6 mo出现复发的CRC患者的CRC组织, 化疗敏感组织定义为经FOLFOX方案化疗后 > 6 mo出现复发的CRC患者的CRC组织. 本次收集的化疗耐药CRC组织为FOLFOX方案化疗后 $4.12 \text{ mo} \pm 1.13 \text{ mo}$ 再次复发的CRC患者再次行肿瘤切除手术的结直肠组织, 化疗敏感CRC组织为FOLFOX方案化疗后 $22.35 \text{ mo} \pm 4.25 \text{ mo}$ 再次复发的CRC患者再次行肿瘤切除手术的结直肠组织. 所有标本及临床资料的收集均符合伦理规范, 同时征得患者或其家属同意并签署相关知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及奥沙利铂耐药细胞模型构建: HT-29细胞(ATCC, 美国)用含10%胎牛血清(Gibco, 美国)和100 U/mL青/链霉素双抗的DMEM培养基(Thermo Fisher Scientific, 美国)常规培养, 2 d换一次液, 每6 d按照1:3传代一次. 取对数期HT-29细胞, 将培养基换成含有 $2 \mu\text{mol/L}$ 奥沙利铂(赛诺菲(杭州)制药有限公司)培养液, 培养48 h, 洗除药物, 换正常培养基, 每2 d换正常培养基一次, 持续6 d, 此为一个循环. 每个浓度反复刺激3个循环. 如此反复诱导、换液、传代, 并逐渐增加奥沙利铂浓度(每次增加 $1 \mu\text{mol/L}$)间歇诱导培养, 最终获得能耐受 $20 \mu\text{mol/L}$ 奥沙利铂的细胞, 并将其培养在含有 $10 \mu\text{mol/L}$ 奥沙利铂培养液中, 直至细胞在 $10 \mu\text{mol/L}$ 奥沙利铂培养液中稳定生长. 最终获得奥沙利铂耐药的HT-29/L-OHP细胞.

1.2.2 转染: 由Invitrogen公司(美国)按照

BLOCK-iT™ RNAi Designer设计合成CIC-3 cDNA不同区域的RNAi(CIC-3 siRNA, 序列为: 5'-AUAUAGCUAACCUCUCAAACUA-3'), 以及无已知的基因编码的阴性对照siRNA(NC siRNA, 序列为: 5'-AAUUCUCCGAACGUGUCACGU-3'). 按照说明书步骤, 用脂质体lipofect^{AMINE}2000(Invitrogen, 美国)分别将CIC-3 siRNA和NC siRNA通过瞬时转染法染入HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 细胞继续在培养箱孵育48 h, 收集细胞用于后续研究.

1.2.3 药物处理: 用 100 nmol/L 雷帕霉素(自噬激动剂, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司)处理已/未转染CIC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞30 min, 再继续培养48 h后, 收集细胞用于后续研究.

1.2.4 CCK-8实验: 调整雷帕霉素已/未处理的已/未转染CIC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP密度为 1×10^4 个/孔, 接种于96孔板, 然后分别给予(0、4、8、16、32、64、 $100 \mu\text{mol/L}$)奥沙利铂处理48 h, 待测孔加入 $100 \mu\text{L}$ CCK-8工作液(江苏凯基生物技术股份有限公司), 孵箱培养2 h. 用酶标仪在 490 nm 处测量吸光值计算细胞活力.

1.2.5 Cyto-ID自噬率检测: 将已转染CIC-3 siRNA或NC-siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞调整密度为 1×10^5 个/mL接种于24孔板内, 细胞处理后用PBS清洗3次, 用4%多聚甲醛室温固定15 min, PBS清洗3次, 加入Cyto-ID检测试剂(ENZO, 美国)孵育45 min, 激光共聚焦显微镜下观察, 统计单个细胞中Cyto-ID的阳性自噬点数, 每样本至少统计50个细胞.

1.2.6 免疫组化: 取癌旁组织、CRC化疗耐药组织和化疗敏感组织组织, 并用石蜡包埋. 切为 $6 \mu\text{m}$ 厚度的组织切片, 并经脱蜡至水、阻断内源性过氧化物酶和封闭后, 分别室温孵育抗CIC-3(1:150, Abcam, 美国)和抗微管相关蛋白1 II 轻链3(microtubule-associated protein 1 II light chain 3, LC3-II)(1:100, Abcam, 美国)2 h. PBS冲洗后, 室温孵育酶标抗兔二抗(1:100, 北京中山金桥生物技术有限公司)45 min. PBS冲洗后, 用DAB液显色, 苏木素复染后, 显微镜白光视野下观察并拍照, 用Image J软件统计阳性信号值.

1.2.7 蛋白质免疫印迹: 用RIPA细胞裂解液(上海碧云天生物技术有限公司)在冰上裂解细胞并提取蛋白. 蛋白用BCA蛋白浓度检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)进行定量后, 调整蛋白上样量($50 \mu\text{g}$ /样品), 进行SDS-PAGE凝胶电泳分离. 电泳结束, 将PVDF膜覆盖于分离胶上, 置于电转槽中用湿转法以 200 mA 恒流电转90 min. 用含5%脱脂奶粉的TBST将PVDF膜在室温中封闭1 h. 在室温下孵育针对CIC-3(1:1000,

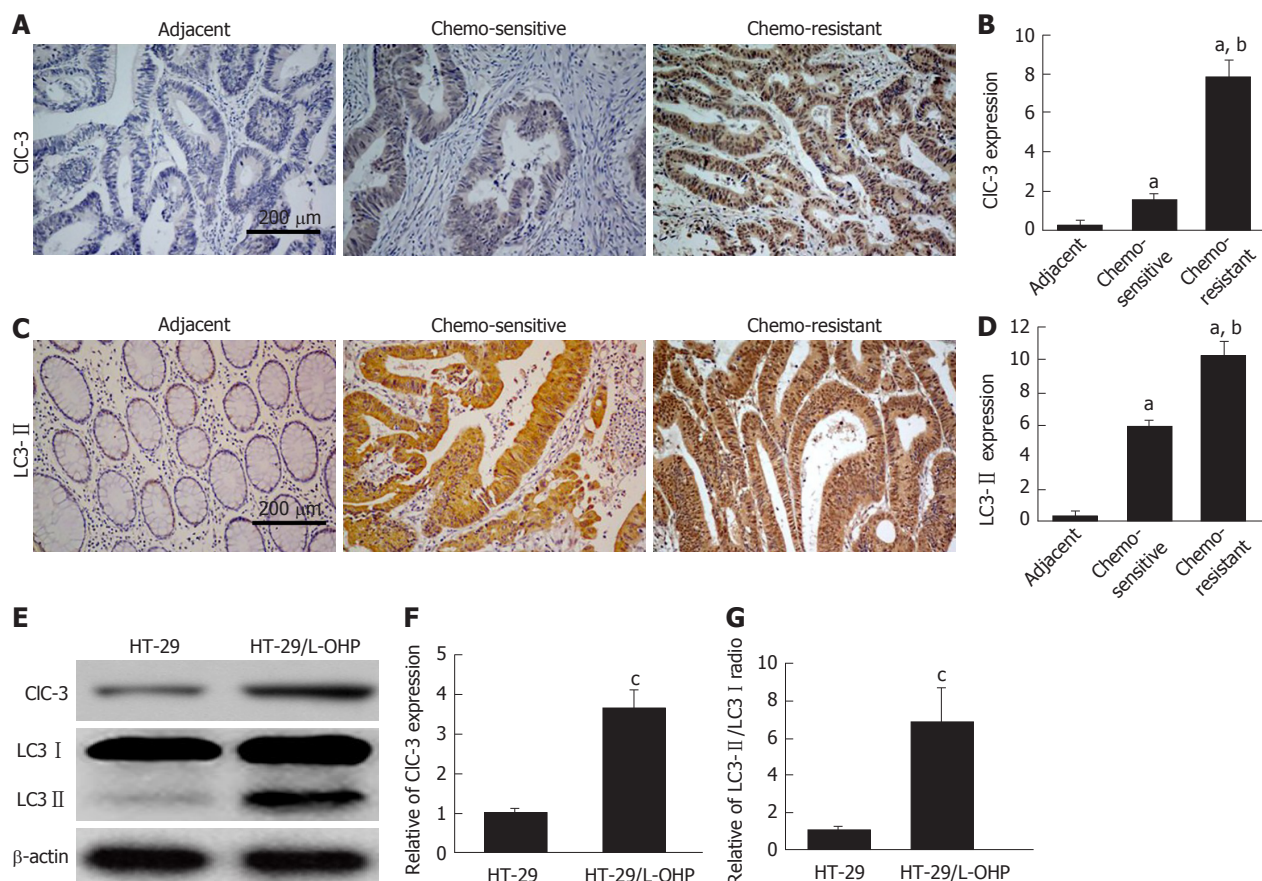


图1 CIC-3和LC3-II在结直肠癌化疗耐药组织和奥沙利铂耐药细胞HT-29/L-OHP中表达情况。A-D: 免疫组化检测癌旁组织($n = 38$)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)化疗耐药组织($n = 28$)和CRC化疗敏感组织($n = 10$)中CIC-3(A、B)和LC3-II(C、D)的表达; 与癌旁组织比较, $^aP < 0.05$; 与化疗敏感组织比较, $^bP < 0.05$ 。(E-G)Western blot检测HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中CIC-3表达(E、F)和LC3-II/LC3-I比率(E、G); $n = 4$, 与HT-29细胞比较, $^cP < 0.05$ 。

Abcam, 美国)、Beclin1 (1:2000, Cell Signaling Technology, 美国)、LC3(1:1500, Cell Signaling Technology, 美国)和 β -actin (1:5000, 武汉博士德生物工程有限公司)的一抗2 h。洗膜后, 孵育HRP标记的二抗(上海碧云天生物技术有限公司)1 h。洗膜后, 用避光ECL超敏发光液(上海碧云天生物技术有限公司)显影。使用Image J软件分析条带光密度值。

统计学处理 数据以mean \pm SD表示, 用SPSS 21.0软件包对实验数据进行分析。两组数据比较采用 t 检验; 多组间数据比较用方差分析, 再采用SNK检验法进行均数的两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CLC-3和LC3-II在CRC化疗耐药组织和奥沙利铂耐药细胞HT-29/L-OHP中高表达 免疫组化染色结果显示, 与化疗敏感组织比较, 化疗耐药组织中CIC-3(图1A、B)和LC3-II(图1C、D)的表达均明显增加($P < 0.05$), 说明CLC-3和LC3-II在CRC化疗耐药组织中呈现高水平。Western blot结果显示, 与HT-29细胞比较, 奥沙利铂

耐药细胞HT-29/L-OHP中CIC-3表达(图1E、F)和LC3-II/LC3-I比率(图1E、G)均明显增加($P < 0.05$)。以上结果提示, CIC-3表达和自噬可能与CRC奥沙利铂耐药相关。

2.2 抑制CIC-3表达可以增强奥沙利铂敏感性 用CIC-3 siRNA分别转染HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 与对照组比较, CIC-3 siRNA组的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中CIC-3表达均明显降低(图2A、B; $P < 0.05$), 说明构建的CIC-3 siRNA转染细胞成功。用CCK-8法检测不同处理后细胞活力的变化, 如图2C所示, 相比于HT-29细胞, 用CIC-3 siRNA处理的HT-29细胞的细胞活力明显下降, 表明细胞对于奥沙利铂化疗的敏感性增加; 同时, 在奥沙利铂耐药细胞HT-29/L-OHP中抑制CIC-3后, 细胞对奥沙利铂敏感性增强。总之, 不管是否发生奥沙利铂耐药, 抑制细胞中CIC-3表达均可以增强细胞对奥沙利铂的敏感性。

2.3 抑制CIC-3表达能抑制自噬 Cyto-ID染色结果(图3A、B)显示, 在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中转染CIC-3 siRNA, 转染CIC-3 siRNA后的两种细胞的细胞内Cyto-ID的阳性自噬点数均降低($P < 0.05$)。进一步通过

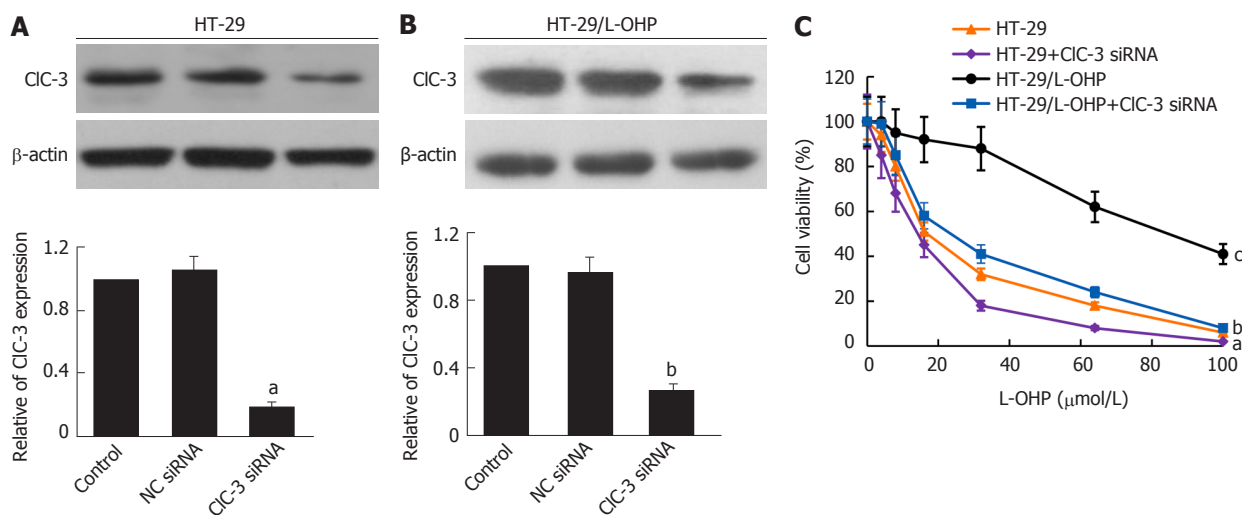


图 2 抑制CIC-3表达对结直肠癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响. A, B: Western blot鉴定HT-29细胞(A)和HT-29/L-OHP细胞(B)的CIC-3 siRNA的转染效率; C: CCK-8法检测不同组细胞活力; $n = 4$; 与HT-29细胞比较, $^a P < 0.05$, $^b P < 0.05$; 与HT-29/L-OHP细胞比较, $^c P < 0.05$.

Western blot检测细胞内自噬关键蛋白的表达(图3C), 结果(图3C-F)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 与转染NC siRNA比较, 转染CIC-3 siRNA后的两种细胞中LC3-II/LC3-I比率(图3D)和Beclin1表达(图3E)均明显降低($P < 0.05$), 同时p62表达(图3F)明显增加($P < 0.05$). 以上结果说明, 抑制CIC-3表达能降低CRC细胞的自噬水平.

2.4 雷帕霉素能逆转CIC-3 siRNA对奥沙利铂的增敏效应 CCK-8结果(图4A)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 与转染CIC-3 siRNA比较, 用自噬激动剂雷帕霉素处理均能降低细胞对奥沙利铂的敏感性($P < 0.05$). Western blot结果(图4B-E)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 与转染CIC-3 siRNA比较, 用雷帕霉素处理后的两种细胞中LC3-II/LC3-I比率(图4B、C)和Beclin1表达(图4B、D)均明显增加($P < 0.05$), 同时p62表达(图4B、E)明显降低($P < 0.05$); 以上结果说明, 促进自噬能逆转CIC-3 siRNA对CRC细胞的奥沙利铂的增敏效应. 另外, 结果(图4B、F)显示, 不管是在HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞中, 雷帕霉素对CIC-3表达无影响, 这提示CIC-3是细胞自噬的上游调节分子.

3 讨论

自噬是实体肿瘤细胞在缺氧和缺营养的癌灶中生存的重要方式, 而化疗药物往往能增强实体肿瘤细胞缺氧和缺营养的微环境^[10]. 在自噬过程中, Beclin1上调能发挥启动自噬的作用; LC3-II则是自噬体形成的标记物; p62可同自噬过程中的降解底物一起被自噬体结合并降解. 且研究^[13]已显示, 在实体肿瘤化疗耐药组织切片中发现, 其自噬关键标记物Beclin1和LC3-II的蛋白水平

升高. 因此, 自噬在实体肿瘤化疗敏感性中可能发挥着重要的作用. 另外, 缺氧和缺营养的微环境能促进细胞CIC-3表达^[8]. 由此观之, 在肿瘤化疗中, CIC-3表达、自噬水平和化疗敏感性三者之间可能具有一定的内部联系. 因此, 本研究关注CIC-3和细胞自噬的作用, 以及它们在调控CRC化疗耐药细胞对奥沙利铂化疗的敏感性的作用.

CIC-3是电压门控性氯离子通道家族的成员, 有研究^[14]发现抑制CIC-3的表达, 可抑制神经胶质瘤细胞U251的自噬, 促进U251细胞对顺铂化疗敏感性. 我们同样在CRC化疗耐药组织和奥沙利铂耐药的HT-29/L-OHP细胞株中发现CIC-3和LC3-II高表达, 由此推测CIC-3和LC3-II表达可能与CRC奥沙利铂化疗敏感性相关. 为证明CIC-3通过自噬参与结直肠的奥沙利铂化疗敏感性, 本研究采用CIC-3 siRNA转染HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 观察自噬水平及其奥沙利铂化疗敏感性变化, 结果显示, 不管是否发生奥沙利铂耐药, 抑制CIC-3表达均能使结直肠细胞对奥沙利铂增敏, 且其过程伴随自噬水平降低. 且Sun等^[15]发现在化疗耐药CRC细胞中抑制细胞自噬, 奥沙利铂处理可以促使肿瘤细胞凋亡增加. 比较直接的证据是Selvakumaran等^[16]在CRC细胞研究中发现, 给予自噬抑制剂氯喹预处理的CRC细胞或转染Beclin1 siRNA的CRC细胞对奥沙利铂的敏感性明显升高. 为证明下调CIC-3对CRC细胞的奥沙利铂的增敏效应是否通过抑制细胞自噬, 本研究进一步选用自噬激动剂雷帕霉素处理已转染CIC-3 siRNA的HT-29细胞和HT-29/L-OHP细胞, 发现增强自噬能逆转CIC-3 siRNA对奥沙利铂的增敏效应, 但其对CIC-3表达无影响, 这一结果, 更进一步证明了CIC-3是自噬的上游分

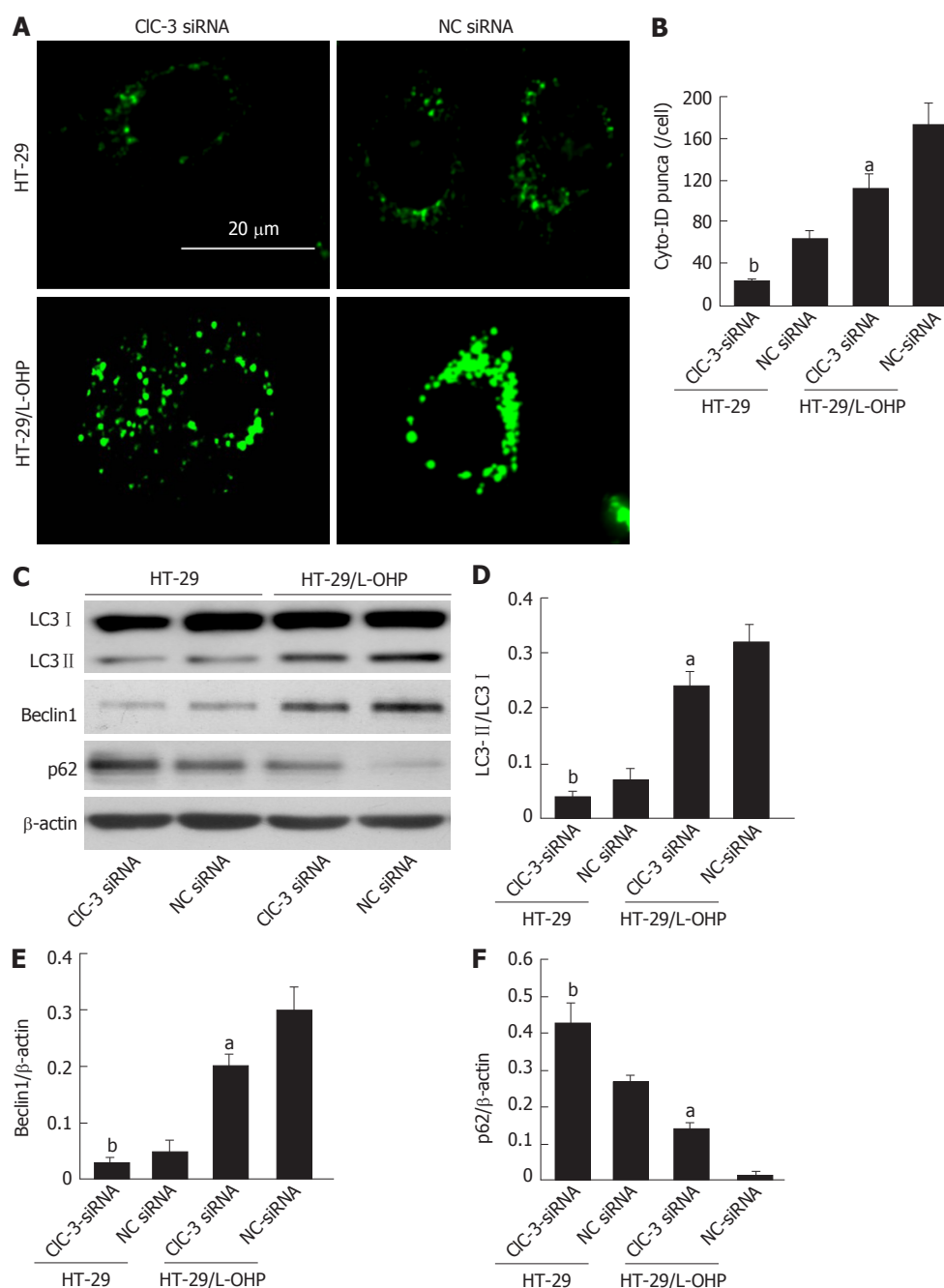


图3 抑制CIC-3表达对结直肠癌细胞自噬的影响. A, B: Cyto-ID染色观察不同组中自噬点形成; C-F: Western blot检测不同组中LC3-II/LC3-I比率(C、D)、Beclin1表达(C、E)和p62表达(C、F); $n=4$; 与HT-29+NC siRNA比较, $^bP<0.05$; 与HT-29/L-OHP+NC siRNA比较, $^aP<0.05$.

子, 抑制CIC-3是通过降低CRC细胞自噬水平来达到对奥沙利铂的增敏.

4 结论

总之, 我们的研究发现下调CIC-3通过抑制细胞自噬从而增强了CRC细胞对奥沙利铂化疗的敏感性. 我们的研究工作从组织学和细胞学两个方面探究CIC-3在CRC细胞奥沙利铂敏感性中的调控作用, 明确下调CIC-3在CRC化疗中的作用机制, 从一个新的角度为评估CIC-3参与CRC化疗作用提供了理论依据.

文章亮点

实验背景

化疗是肿瘤治疗的最主要的治疗策略之一. 而化疗敏感性制约着肿瘤的化疗效果. 因此, 研究增加化疗敏感性的策略对肿瘤的化疗具有重大的意义.

实验动机

自噬是肿瘤细胞应对化疗的重要生存方式之一. 已有报道表明电压门控氯通道3(voltage-gated chloride channel 3,

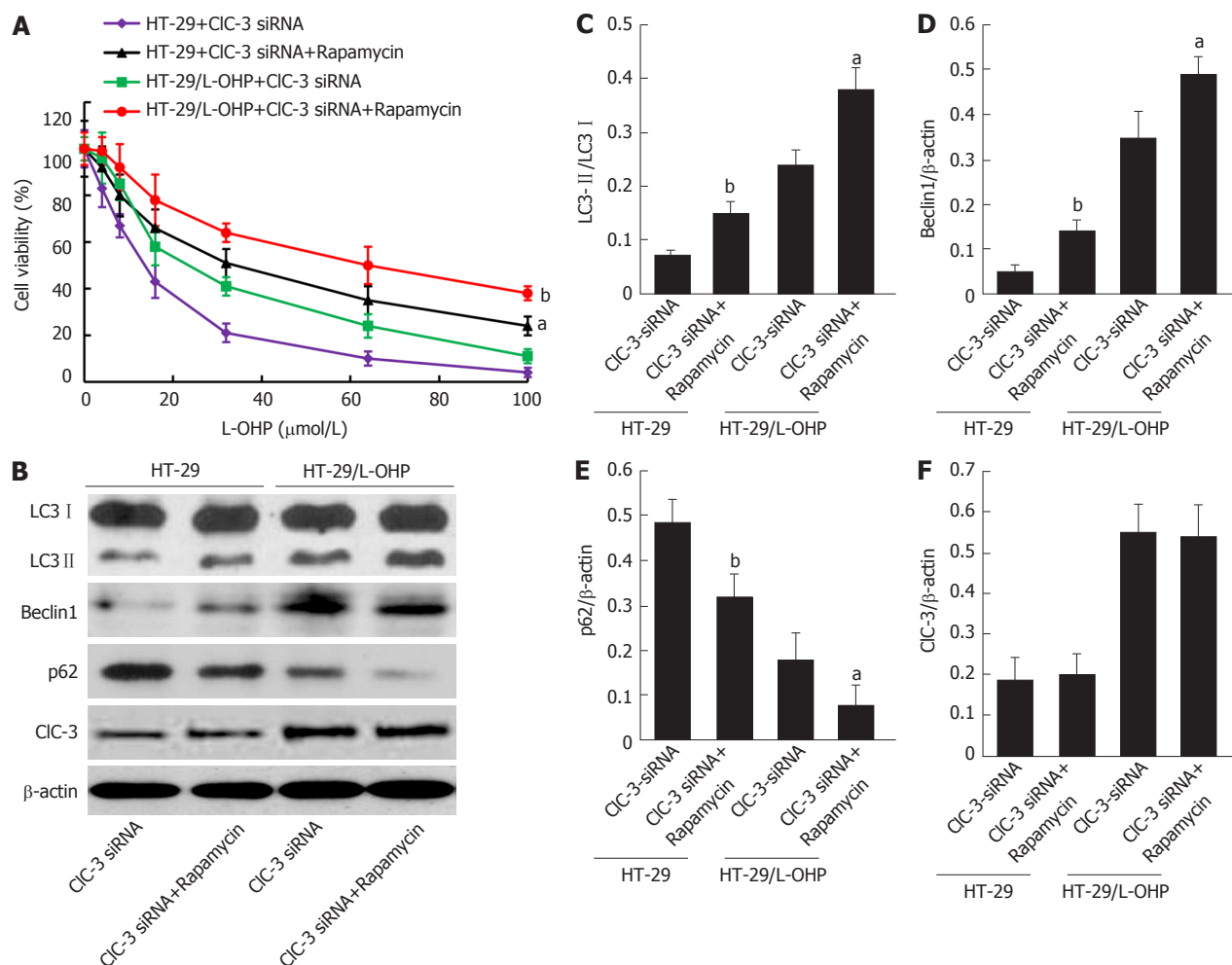


图 4 促进自噬逆转CIC-3 siRNA对奥沙利铂的增敏效应。A: CCK-8法检测不同组细胞活力; B-F: Western blot检测不同组中LC3-II/LC3-I比率(B、C)、Beclin1表达(B、D)、p62表达(B、E)和CIC-3表达(B、F); $n = 3$; 与HT-29+CIC-3 siRNA比较, $^bP < 0.05$; 与HT-29/L-OHP+CIC-3 siRNA比较, $^aP < 0.05$ 。

CIC-3)在化疗耐药组织高表达。而在肿瘤化疗中, CIC-3表达、自噬和化疗药物敏感性三者之间的内部关系尚不完全清楚。

实验目标

研究结直肠癌(colorectal cancer, CRC)奥沙利铂化疗中, CIC-3表达、自噬和奥沙利铂敏感性三者之间的关系, 并分析内在的机制。

实验方法

分别检测FOLFOX方案化疗后的CRC化疗耐药组织和化疗敏感组织以及CRCHT-29细胞和奥沙利铂耐药细胞(HT-29/L-OHP)中CIC-3和微管相关蛋白1 II轻链3(microtubule-associated protein 1 II light chain 3, LC3-II)表达; 敲减HT-29和HT-29/L-OHP中CIC-3的表达后, 分别检测奥沙利铂敏感性和自噬水平的变化; 用雷帕霉素处理上述细胞, 再分别检测奥沙利铂敏感性、自噬水平

和CIC-3表达的变化。

实验结果

CRC耐药组织以及奥沙利铂耐药细胞中均存在高表达的LC3 II和CIC-3。在HT-29和HT-29/L-OHP中, 下调CIC-3表达均对奥沙利铂增敏并降低自噬; 用雷帕霉素能部分消除敲减CIC-3对奥沙利铂的增敏效应。

实验结论

下调CIC-3通过抑制CRC细胞自噬水平来达到对奥沙利铂的增敏效应。

展望前景

在CRC化疗中, 下调CIC-3表达可能会让患者获益。

5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/

- caac.21442]
- 2 Zheng ZX, Zheng RS, Zhang SW, Chen WQ. Colorectal cancer incidence and mortality in China, 2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8455-8460 [PMID: 25339046 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8455]
- 3 Fang JY, Dong HL, Sang XJ, Xie B, Wu KS, Du PL, Xu ZX, Jia XY, Lin K. Colorectal Cancer Mortality Characteristics and Predictions in China, 1991-2011. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 7991-7995 [PMID: 26625831 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7991]
- 4 Coppède F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 943-956 [PMID: 24574767 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.943]
- 5 Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest* 2016; 34: 94-104 [PMID: 26864862 DOI: 10.3109/07357907.2015.1104689]
- 6 Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, Kitahara T, Takagi R, Urita T, Yoshida Y, Tanaka H, Oshiro T, Okazumi S, Katoh R. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1579-1584 [PMID: 24452412 DOI: 10.1007/s00520-014-2132-4]
- 7 Zhou FM, Huang YY, Tian T, Li XY, Tang YB. Knockdown of Chloride Channel-3 Inhibits Breast Cancer Growth In Vitro and In Vivo. *J Breast Cancer* 2018; 21: 103-111 [PMID: 29963105 DOI: 10.4048/jbc.2018.21.2.103]
- 8 Ma MM, Lin CX, Liu CZ, Gao M, Sun L, Tang YB, Zhou JG, Wang GL, Guan YY. Threonine532 phosphorylation in CIC-3 channels is required for angiotensin II-induced Cl⁻ current and migration in cultured vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 529-544 [PMID: 26562480 DOI: 10.1111/bph.13385]
- 9 Jentsch TJ, Pusch M. CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease. *Physiol Rev* 2018; 98: 1493-1590 [PMID: 29845874 DOI: 10.1152/physrev.00047.2017]
- 10 Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett* 2015; 368: 7-13 [PMID: 26276713 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.039]
- 11 王施思, 杨清松, 施静雯, 林嘉麟, 徐彬. 稳定表达CIC-3对宫颈癌细胞顺铂敏感性的影响及其机制. *肿瘤* 2014; 34: 888-893 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2014.11.402]
- 12 于春艳, 刘希, 苏静, 钟加滕, 孙连坤, 刘玉和. 抑制CIC-3表达促进顺铂诱导人卵巢癌SKOV3/DDP细胞凋亡的作用机制. *中国妇幼保健* 2013; 28: 1004-1006 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.41]
- 13 Vasilevskaia IA, Selvakumaran M, Roberts D, O'Dwyer PJ. JNK1 Inhibition Attenuates Hypoxia-Induced Autophagy and Sensitizes to Chemotherapy. *Mol Cancer Res* 2016; 14: 753-763 [PMID: 27216154 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0035]
- 14 Su J, Xu Y, Zhou L, Yu HM, Kang JS, Liu N, Quan CS, Sun LK. Suppression of chloride channel 3 expression facilitates sensitivity of human glioma U251 cells to cisplatin through concomitant inhibition of Akt and autophagy. *Anat Rec (Hoboken)* 2013; 296: 595-603 [PMID: 23408563 DOI: 10.1002/ar.22665]
- 15 Sun C, Wang FJ, Zhang HG, Xu XZ, Jia RC, Yao L, Qiao PF. miR-34a mediates oxaliplatin resistance of colorectal cancer cells by inhibiting macroautophagy via transforming growth factor- β /Smad4 pathway. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1816-1827 [PMID: 28348487 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1816]
- 16 Selvakumaran M, Amaravadi RK, Vasilevskaia IA, O'Dwyer PJ. Autophagy inhibition sensitizes colon cancer cells to antiangiogenic and cytotoxic therapy. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2995-3007 [PMID: 23461901 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1542]

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 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

消化道异物的内镜取出109例临床总结

王 寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于 鹏, 王伟岸

王寰, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于鹏, 王伟岸, 解放军总医院第三医学中心消化内科 北京市 100039

王寰, 主治医师, 研究方向为消化内镜诊治.

作者贡献分布: 此课题由王伟岸设计; 内镜操作由王寰、林栋雷、王晓枫及屈亚威完成; 内镜配合由吴丽莎及于鹏完成; 资料收集、数据分析由王寰完成; 本文写作由王寰完成; 文章修改及审阅由王伟岸完成.

通讯作者: 王伟岸, 博士, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 解放军总医院第三医学中心消化内科. wwa66@tom.com

收稿日期: 2020-10-14

修回日期: 2020-11-10

接受日期: 2020-11-24

在线出版日期: 2020-12-28

Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: A retrospective study of 109 cases

Huan Wang, Dong-Lei Lin, Xiao-Feng Wang, Ya-Wei Qu, Li-Sha Wu, Peng Yu, Wei-An Wang

Huan Wang, Dong-Lei Lin, Xiao-Feng Wang, Ya-Wei Qu, Li-Sha Wu, Peng Yu, Wei-An Wang, Department of Gastroenterology, The Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Wei-An Wang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third Medical Center of PLA General Hospital, No. 69, Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. wwa66@tom.com

Received: 2020-10-14

Revised: 2020-11-10

Accepted: 2020-11-24

Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

The ingestion of foreign bodies in the gastrointestinal tract is commonly encountered in clinical practice.

Reports on individualized endoscopic removal of gastrointestinal foreign bodies are scarce.

AIM

To explore the method of individualized endoscopic removal of indigested foreign bodies in the gastrointestinal tract to improve the success rate of foreign body endoscopic removal.

METHODS

The clinical data of patients with digestive tract foreign bodies treated at the Third Medical Center of PLA General Hospital (former General Hospital of Armed Police Forces) from July 2014 to April 2019 were retrospectively analyzed.

RESULTS

One hundred and nine patients were included in the study, including 46 men (42.2%) and 63 women (57.8%). Their age ranged from 11 to 88 years, with an average age of 57.3 years; 52 cases (47.7%) were elderly. The most common type of foreign body was jujube kernel (53 cases, 48.6%), followed by fish bone (24 cases, 22%) and food mass (15 cases, 13.8%). The most common location of foreign bodies in the digestive tract was the esophagus (84 cases, 76.9%), followed by the colon (7 cases, 6.4%), anastomosis (6 cases, 5.5%), stomach (5 cases, 4.5%), and duodenum (2 cases, 1.8%). Pharynx foreign bodies can be directly removed with foreign body forceps, with the shortest time taken (average, 2.5 ± 0.7 min). For esophageal foreign bodies, foreign body forceps were used to clamp one end of the foreign body, exert to the opposite side, make it leave the mucous membrane and parallel to the lumen, and then remove. The foreign body in the upper part of the esophagus can be added with a casing or transparent cap. The foreign body in the lower esophagus can be pushed into the stomach and then removed under the endoscope. The average

time taken for removal of foreign bodies in the upper, middle, and lower esophagus was 7.0 ± 5.3 , 8.3 ± 6.3 , and 3.3 ± 1.2 , respectively. Anastomosis foreign bodies were often removed using a trap, and the average time taken was 6.2 ± 4.1 min. When removing the foreign body in the stomach, appropriate instrument should be selected according to the shape of the foreign body. In order to avoid scratching the mucosa by the tip of the foreign body, a transparent cap or a self-made protective device can be used. The average time used was 8.4 ± 1.7 min. Duodenal foreign body was usually dragged into the stomach before removal, and the average time taken was 9.2 ± 3.1 min. Colonic foreign bodies mainly occurred in the sigmoid colon and were very difficult to remove. A clamp was usually used to clamp one end of the foreign body, exert to the opposite side, cause it to be parallel to the intestinal lumen, and then remove. The longest time was taken for colonic foreign bodies, with an average time of 15.6 ± 8.0 min. The success rate of endoscopic removal of foreign bodies in the digestive tract was 97.2% (106/109).

CONCLUSION

Individualized endoscopic removal of gastrointestinal foreign bodies is a safe and effective method.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Foreign bodies; Upper gastrointestinal tract; Lower digestive tract; Endoscopy; Individualized method; Ingestion

Citation: Wang H, Lin DL, Wang XF, Qu YW, Wu LS, Yu P, Wang WA. Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: A retrospective study of 109 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1243-1248

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1243.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1243>

摘要

背景

摄入的消化道异物是临床中常见的急症。消化道异物个体化内镜取出方法报道较少。

目的

探讨摄入的消化道异物个体化内镜取出方法,以提高异物内镜取出成功率。

方法

采用回顾性队列研究,分析2014-07/2019-04在解放军总医院第三医学中心(原武警总医院)消化内镜中心的消化道异物的临床资料及相应的内镜取出的过程特征。

结果

109例患者纳入研究,其中男46例(42.2%),女63例(57.8%)。年龄11岁-88岁,平均年龄57.3岁,其中52例(47.7%)为老年人。最常见的异物是枣核53例(48.6%),其次是鱼骨24例(22%)、食团15例(13.8%)。消化道异物最常见的位置是食管84例(76.9%),其次是结肠7例(6.4%),吻合口6例(5.5%),胃和十二指肠分别为5例(4.5%)、5例(4.5%),咽部2例(1.8%)。根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件,选择合适的取出器械,制定个体化内镜取出方法,其中咽部异物用时间最短,平均时间为 2.5 ± 0.7 min。食管上、中、下段异物所用平均时间分别为 7.0 ± 5.3 min、 8.3 ± 6.3 min、 3.3 ± 1.2 min。吻合口处异物所用时间 6.2 ± 4.1 min。胃内异物和十二指肠异物所用平均时间为 8.4 ± 1.7 min和 9.2 ± 3.1 min。结肠异物所用时间最长,平均时间为 15.6 ± 8.0 min。消化道异物内镜取出成功率为97.2%(106/109)。

结论

根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出消化道异物是安全、有效的方法。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 异物; 上消化道; 下消化道; 内镜; 个体化方法; 摄入

核心提要: 摄入的消化道异物是临床中常见的急症。根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出上、下消化道异物是安全、有效的方法。

文献来源: 王震, 林栋雷, 王晓枫, 屈亚威, 吴丽莎, 于鹏, 王伟岸. 消化道异物的内镜取出109例临床总结. *世界华人消化杂志* 2020; 28(24): 1243-1248

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1243.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1243>

0 引言

摄入的消化道异物是临床中常见的急症。尽管80-90%的消化道异物不需要干预能自发通过,但10%-20%的消化道异物需干预治疗^[1-6]。其中内镜取出是重要的治疗方法。内镜取出的成功率取决于患者状态、异物的种类及形状、异物滞留部位、取出所用器械及内镜医师熟练程度等因素。国外文献报道内镜取出异物成功率95%以上^[7], Li等^[8]报告在中国的成功率为94.1%, Zhang等^[9]报告在中国南方的成功率为96.1%。本研究对2014-07/2019-04我院所有经内镜诊断的消化道异物患者进行回顾性队列分析研究,探讨摄入的消化道异物的个体化内镜取出方法,提高异物取出成功率。

1 材料和方法

对2014-07/2019-04期间所有尝试经内镜进行消化道异物取出的患者进行回顾性队列分析. 研究内容包括性别、年龄、异物类型、异物位置(咽、食道、胃、小肠或结肠)、内镜操作方法、操作时间、成功与否和并发症等. 根据年龄, 患者分为以下四组: 儿童(≤ 14 岁)、青年(15-44岁)和中年(45-59岁)、老年人(60-79岁)和高龄老年人(≥ 80 岁). 操作时间定义为取出消化道异物所需的时间, 即从插入内镜到完成异物取出, 包括处理并发症所需的时间. 并发症包括比较深的裂伤、穿孔以及需要额外处理的消化道出血. 在本研究中轻微的划伤或自行停止的少量出血不视为并发症. 异物从消化道顺利取出定义为操作成功. 本研究通过伦理委员会审查.

统计学处理 所有数据统计分析使用SPSS软件.

2 结果

2.1 人口学资料 本队列共纳入109例患者, 其中男46例(42.2%), 女63例(57.8%). 年龄11岁-88岁, 平均年龄57.3岁, 1例(0.9%)为儿童. 详见表1.

2.2 异物类型和位置 最常见的异物类型是枣核53例(48.6%), 其次是鱼骨24例(22%)、食团15例(13.8%), 鸡骨鸭骨7例(6.4%), 金属物5例(4.6%), 药物外包装(PTP铝箔)2例(1.8%), 塑料片2例(1.8%), 塑料棒1例(0.9%). 消化道异物最常见的位置是食管84例, 其中食管上段70例(64.2)、食管中段11例(10.0%)、食管下段3例(2.7%), 其次是结肠7例(6.4%), 吻合口6例(5.5%), 胃和十二指肠分别为5例(4.5%)、5例(4.5%), 咽部2例(1.8%). 部分异物图片见图1.

2.3 解剖位置, 最常见的异物类型 本队列咽部异物为鱼骨. 食管上段最常见的异物为枣核, 其次是鱼骨、鸡骨鸭骨. 食管中段最常见的异物是枣核, 其次是食团、鸡骨鸭骨, 食管下段最常见的异物是食团、枣核. 胃最常见的异物是枣核、金属物、塑料片. 十二指肠最常的异物为鱼骨, 其次为枣核、金属物和食团. 结肠最常见的异物为枣核, 其次为金属物、鱼骨. 吻合口异物为食团. 详见表2.

2.4 内镜取出方法及操作时间 取咽部异物时, 用异物钳或鼠齿钳夹住一端将其直接取出. 取食管异物时, 先用异物钳夹住一端, 向其对侧用力, 使其离开黏膜并于食管管腔平行, 再将异物顺利取出. 取食管上段异物时, 可加用套管或透明帽. 食管下段异物时, 可以向将异物推送到胃内, 在胃内调整异物姿态后, 再内镜下取出. 吻合口处异物多选网篮或圈套器. 取胃内异物时, 根据异物形状选择合适的器械, 为避免过贲门口及食道时异物尖端划伤管壁黏膜, 镜子先端可安装透明帽或将异物收

表 1 消化道异物年龄分布

年龄	患者数(%)
≤ 14	1(0.9)
15-44	25(23.0)
45-59	24(22.0)
60-79	52(47.7)
≥ 80	7(6.4)

表 2 解剖位置与最常见的异物类型

位置	异物类型(数量/总数)	百分比(%)
咽部	鱼骨(2/2)	100.0
食管上段	枣核(41/70)	58.6
	鱼骨(18/70)	25.7
	鸡骨鸭骨(5/70)	7.1
	食团(3/70)	4.3
	药物包装(2/70)	2.9
	金属物(1/70)	1.4
	塑料片(1/70)	1.4
食管中段	枣核(4/11)	36.4
	食团(3/11)	27.3
	鸡骨鸭骨(2/11)	18.2
	鱼骨(1/11)	9.1
食管下段	塑料片(1/11)	9.1
	食团(2/3)	66.6
	枣核(1/3)	33.3
胃	枣核(3/5)	60.0
	金属物(1/5)	20.0
十二指肠	塑料片(1/5)	20.0
	鱼骨(2/5)	40.0
	枣核(1/5)	20.0
	金属物(1/5)	20.0
	食团(1/5)	20.0
结肠	枣核(3/7)	42.8
	金属物(2/7)	28.5
	鱼骨(1/7)	14.2
	塑料棒(1/7)	14.2
吻合口	食团(6/6)	100.0

到自制的保护装置内. 取十二指肠异物一般是先将异物拖拽的胃内, 必要时在胃内再调整异物方向后取出. 结肠异物主要发生在乙状结肠, 也是先用异物钳夹住一端, 向其对侧用力, 使其离开黏膜并于肠道管腔平行, 再将异物顺利取出.

咽部异物所用内镜时间最少, 平均时间为 2.5 ± 0.7 min. 结肠异物所用时间最长, 平均时间为 15.6 ± 8.0 min. 食管上、中、下段异物所用平均时间分别为 7.0 ± 5.3 min、 8.3 ± 6.3 min、 3.3 ± 1.2 min. 胃异物所用平均时间为 8.4 ± 1.7 min. 十二指肠异物所用时间为 9.2 ± 3.1 min.

表 3 解剖位置与操作时间

	<i>n</i>	时间(min)		
		最短时间	最长时间	均值
咽部	2	2	3	2.5±0.7
食管上段	70	1	27	7.0±5.3
食管中段	11	2	22	8.3±6.3
食管下段	3	2	4	3.3±1.2
胃	5	6	10	8.4±1.7
十二指肠	5	5	12	9.2±3.1
结肠	7	5	30	15.6±8.0
吻合口	6	2	13	6.2±4.1

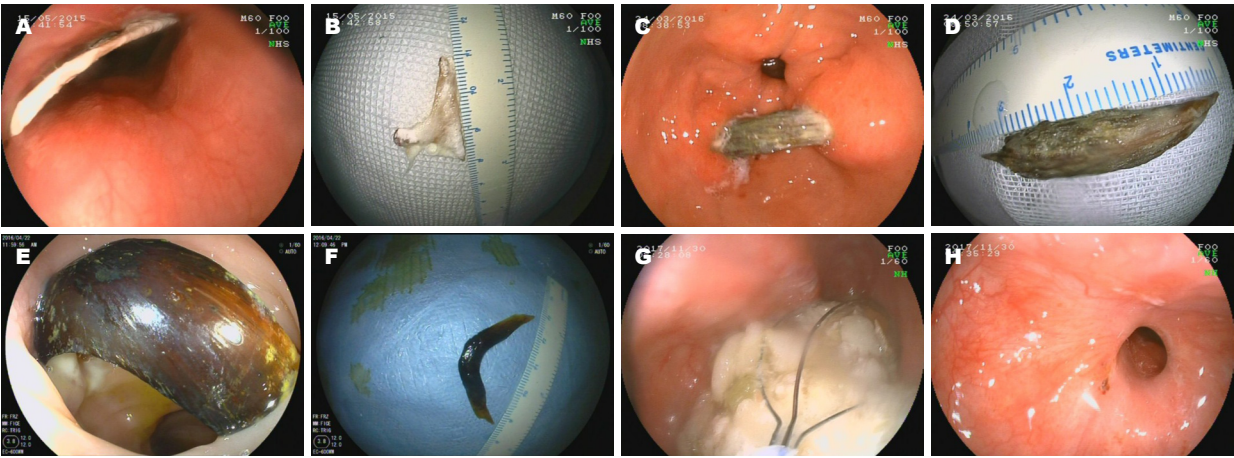


图 1 消化道异物. A、B食管异物: 鱼骨; C、D胃异物: 枣核; E、F结肠异物: 鱼骨; G、H吻合口异物: 食团.

吻合口异物所用时间 6.2 ± 4.1 min. 详见表3.

2.5 合并症 有与消化道异物相关合并症的有13例, 占总
数11.93%. 最多的是食管术后吻合口狭窄, 有6例, 其次
为食管癌3例, 贲门失迟缓, 憩室, 纵膈肿物, 咽部外科手
术各1例. 有与消化道异物相关合并症的异物类型最多
的是食团, 12例.

2.6 成功率与并发症 109例消化道异物患者, 106例内镜
下成功取出, 成功率97.2%. 5例患者出现并发症, 2例出
血, 3例穿孔, 并发症发生率为0.46%. 2例失败者为食管
上段异物, 一例为为多尖的鱼腮骨, 一例为长约4 cm的
枣核, 均转外科处理, 1例失败者为结肠异物, 为一塑料
棒, 转外科处理. 我们的并发症率为0.46%, 2例出血, 2例
穿孔, 均内镜下用钛夹止血及夹闭. 只有1例穿孔患者外
科手术治疗.

3 讨论

自1972年McKechie等^[10]首先报导了用软式内镜取出消
化道异物的病例以来, 随着消化内镜技术的不断发展,
这种技术优势也不断体现, 包括避免手术, 降低费用、
可视化操作、减低并发症、高成功率(>95%), 减轻患

者痛苦. 消化道异物内镜取出的成功率取决于患者、异
物本身及内镜医师技术等诸多因素. 患者因素包括患者
基础状态、配合程度等方面. 异物因素包括异物的种类
及形状、异物滞留部位及滞留时间等方面. 内镜医师因
素主要是指内镜医师内镜操作的水平、运用器械的熟
练程度及对并发症处理的能力等. 因此, 术前应对消化
道异物患者做充分的评估并且制定个体化的内镜取出
方法, 这是提高消化道异物内镜取出成功率、减少并发
症的有效方式.

本研究中, 大多数消化道异物患者是老年人
(47.2%), 这部分老年人多数伴有心脑血管等基础病, 因
此内镜术前要提前做好充分评估及准备, 一是要和患者充
分沟通, 减少恐惧及焦虑状态, 提高配合程度, 二是做好心
电监护及抢救措施, 必要时内镜术前多学科会诊或做到
多学科合作. 部分患者配合程度差或对内镜操作极其恐
惧, 可以考虑麻醉下进行内镜取出术, 但需要实施气管
插管下麻醉.

详细询问病史是术前评估的主要一方面, 可以明确
潜在的异物种类及滞留时间. Mosca等^[11]报道消化道异
物最常见的为食团, Limpas等^[12]报道消化道异物最常见

的为药物PTP. 在本研究中, 枣核是为最常见的消化道异物, 其次最常见的异物为鱼骨. 第三常见的是食团. 这可能是由中国与西方国家饮食习惯及习俗差异所致, 以及近年类新疆大枣在北方地区的畅销有关, 新疆大枣最小的一级枣长度也有3.0-3.5 cm, 枣核更容易嵌塞. 虽然摄入的消化道异物大部分能自发通过, ASGE和ESGE也指出, 只有10%-20%的消化道异物需要内镜下取出^[1,3], 但是中国最常见的异物是枣核、鱼骨等尖锐类物体, 像枣核类异物即使通过食道, 在胃、小肠内也不能消化掉, 异物一旦嵌顿, 其滞留时间越长, 内镜取出越困难, 并发症发生风险越高. 因此我们建议消化道异物还是要尽早进行内镜下取出.

内镜术前要对消化道异物的形状及滞留部位进行充分评估, 虽然病史及症状能大致判断异物的滞留部位, 但有时并不准确, 症状有时比实际滞留部位位置要偏高. 美国胃肠内镜医师学会(American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)和欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)建议消化道异物内镜术前行CT检查. CT检查不但能明确异物滞留部位及形状, 还能明确异物有无穿透消化道以及异物与消化道周围血管及脏器的情况. 可根据不同的异物形状选择合适的器械, 像枣核、鱼骨等尖锐异物可选择异物钳或鼠齿钳, 球形或不规则形可选择网篮或圈套器等, 有利于制定个体化内镜取出方法.

本组研究结果显示, 咽部的异物主要是小的鱼骨, 因为位置比较浅, 内镜下取出相对容易些, 用时较少. 食管异物因内镜操作空间少, 尤其是食管中上段, 操作难度相对大一些, 耗时相对多一些. ESGE和ASGE建议使用套管, 因为它有助于保护食管和喉黏膜免受撕裂. 如果没有这种保护装置, 建议使用透明帽或乳胶橡胶罩^[13,14]. 我们的经验是, 取食管上段异物时, 使用套管或加用透明帽, 一是可以保护食管和喉黏膜免收损伤视, 二是野清晰、操作空间变大. 食管上段异物多是尖锐异物, 像枣核、鱼骨等, 一般先用异物钳夹住一端, 向其对侧用力, 使其离开黏膜并于食管管腔平行, 再将异物顺利取出. 枣核一侧是细端, 一侧是粗端, 在粗端侧常有一个很短的细针结构, 我们的经验是先夹住带细针一侧的粗端, 使其离开黏膜并平行食管管腔, 再顺利取出, 相对于先夹住细端一侧更易取出. 取食管中段异物时, 术前一定要充分评估, 并且内镜取出过程中尽量减少不必要的操作, 以免异物刺穿周围大的血管, 危及生命. 食管下段因可以向胃内推送异物, 在胃内调整异物姿态后, 再内镜下取出难度变小, 耗时短. 异物为食团的, 大多是食管术后吻合口狭窄或有合并症的患者, 我们一般用圈套器将其碎成小块, 再用圈套器、网篮或带网兜的

圈套器将其取出. 在食管狭窄的情况下, 异物取出后, 进行扩张是安全的, 以避免复发^[15,16].

胃内异物大多嵌塞在胃窦或幽门管处, 见图, 与食管异物相似, 也是先夹住异物一端使其与管腔平行后, 再将异物慢慢取出, 过贲门口及食道时要避免异物尖端划伤管壁黏膜, 必要时镜子先端安装透明帽或将异物收到自制的保护装置内. 十二指肠异物内镜治疗难度大, 用时长一些, 其困难主要时内镜操控难度大, 一般是先将异物拖拽的胃内, 必要时在胃内再调整异物方向后取出. 结肠异物主要发生在乙状结肠, 大多是尖锐物体, 由于乙状结肠弯曲度大, 肠壁薄, 内镜取结肠异物时操作难度大, 易出现穿孔并发症.

本研究中109例消化道异物患者, 106例内镜下成功取出, 成功率为97.2%, 与文献报道基本相近.

4 结论

总之, 在充分的术前评估后, 根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出消化道异物是安全、有效的方法.

本研究是一单中心小样本的回顾性分析, 我们选择的病人为内镜下治疗过的病人, 那些预期在内镜下移除方面有困难的患者可能直接接受了手术, 因此存在选择偏差, 因此本研究有一定的局限性.

文章亮点

实验背景

摄入的消化道异物是临床中常见的急症. 消化道异物个体化内镜取出方法报道较少. 尤其是包括上、下消化道的全消化道异物的文献更少.

实验动机

总结回归分析上、下消化道异物临床资料及相应的内镜取出的过程特征, 探讨摄入的消化道异物个体化内镜取出方法.

实验目标

探讨摄入的消化道异物个体化内镜取出方法, 以提高异物内镜取出成功率. 我们的消化道异物内镜取出成功率为97.2%.

实验方法

采用回顾性队列研究, 分析2014-07/2019-04在解放军总医院第三医学中心(原武警总医院)消化内镜中心的消化道异物的临床资料及相应的内镜取出的过程特征. 研究内容包括性别、年龄、异物类型、异物位置(咽、食

道、胃、小肠或结肠)、内镜操作方法, 操作时间、成功与否和并发症等。总结经验并探讨消化道异物个体化内镜取出方法。

实验结果

109例患者纳入研究, 其中男46例(42.2%), 女63例(57.8%)。年龄11岁-88岁, 平均年龄57.3岁, 其中52例(47.7%)为老年人。最常见的异物是枣核53例(48.6%), 其次是鱼骨24例(22%)、食团15例(13.8%)。消化道异物最常见的位置是食管84例(76.9%), 其次是结肠7例(6.4%), 吻合口6例(5.5%), 胃和十二指肠分别为5例(4.5%)、5例(4.5%), 咽部2例(1.8%)。根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件, 选择合适的取出器械, 制定个体化内镜取出方法, 其中咽部异物用时间最短, 平均时间为 2.5 ± 0.7 min。食管上、中、下段异物所用平均时间分别为 7.0 ± 5.3 min、 8.3 ± 6.3 min、 3.3 ± 1.2 min。吻合口处异物所用时间 6.2 ± 4.1 min。胃内异物和十二指肠异物所用平均时间为 8.4 ± 1.7 min和 9.2 ± 3.1 min。结肠异物所用时间最长, 平均时间为 15.6 ± 8.0 min。消化道异物内镜取出成功率为97.2%(106/109)。

实验结论

根据异物特点及其滞留部位和患者自身条件个体化内镜取出消化道异物是安全、有效的方法。

展望前景

消化道异物的滞留时间也影响内镜取出的成功率, 异物滞留时间越长, 消化道异物出现穿孔等并发症率可能越高, 操作难度越大, 消化道异物滞留多长时间是内镜取出的最佳时机、根据滞留时间确定的个体化消化道异物内镜取出方法是我们下一步研究的方向。

5 参考文献

- 1 ASGE Standards of Practice Committee, Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Decker GA, Fanelli RD, Fisher LR, Fukami N, Harrison ME, Jain R, Khan KM, Krinsky ML, Maple JT, Sharaf R, Strohmeyer L, Dominitz JA. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1085-1091 [PMID: 21628009 DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.010]
- 2 Ginsberg GG. Management of ingested foreign objects and food bolus impactions. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 33-38 [PMID: 7698622 DOI: 10.1016/S0016-5107(95)70273-3]
- 3 Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, Häfner M, Hartmann D, Hassan C, Hucl T, Lesur G, Aabakken L, Meinig A. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract

- in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 489-496 [PMID: 26862844 DOI: 10.1055/s-0042-100456]
- 4 Ambe P, Weber SA, Schauer M, Knoefel WT. Swallowed foreign bodies in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 869-875 [PMID: 23293675 DOI: 10.3238/arztebl.2012.0869]
- 5 Ko HH, Enns R. Review of food bolus management. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 805-808 [PMID: 18925301 DOI: 10.1155/2008/682082]
- 6 Sugawa C, Ono H, Taleb M, Lucas CE. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: A review. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 475-481 [PMID: 25324918 DOI: 10.4253/wjge.v6.i10.475]
- 7 Webb WA. Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: update. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 39-51 [PMID: 7698623 DOI: 10.1016/S0016-5107(95)70274-1]
- 8 Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 485-492 [PMID: 16996336 DOI: 10.1016/j.gie.2006.01.059]
- 9 Zhang S, Cui Y, Gong X, Gu F, Chen M, Zhong B. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in South China: a retrospective study of 561 cases. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1305-1312 [PMID: 19655249 DOI: 10.1007/s10620-009-0900-7]
- 10 McKechnie JC. Gastroscopic removal of a phytobezoar. *Gastroenterology* 1972; 62: 1047-1051 [PMID: 5029071 DOI: 10.1016/S0016-5085(72)80123-9]
- 11 Mosca S, Manes G, Martino R, Amitrano L, Bottino V, Bove A, Camera A, De Nucci C, Di Costanzo G, Guardascione M, Lampasi F, Picascia S, Picciotto FP, Riccio E, Rocco VP, Uomo G, Balzano A. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: report on a series of 414 adult patients. *Endoscopy* 2001; 33: 692-696 [PMID: 11490386 DOI: 10.1055/s-2001-16212].]
- 12 Limpas Kamiya KJ, Hosoe N, Takabayashi K, Hayashi Y, Sun X, Miyanaga R, Fukuhara K, Fukuhara S, Naganuma M, Nakayama A, Kato M, Maehata T, Nakamura R, Ueno K, Sasaki J, Kitagawa Y, Yahagi N, Ogata H, Kanai T. Endoscopic removal of foreign bodies: A retrospective study in Japan. *World J Gastrointest Endosc* 2020; 12: 33-41 [PMID: 31942232 DOI: 10.4253/wjge.v12.i1.33]
- 13 Bertoni G, Sassatelli R, Conigliaro R, Bedogni G. A simple latex protector hood for safe endoscopic removal of sharp-pointed gastroesophageal foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 458-461 [PMID: 8905368 DOI: 10.1016/S0016-5107(96)70099-8]
- 14 Zhang S, Wang J, Wang J, Zhong B, Chen M, Cui Y. Transparent cap-assisted endoscopic management of foreign bodies in the upper esophagus: a randomized, controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1339-1342 [PMID: 23573993 DOI: 10.1111/jgh.12215]
- 15 Vicari JJ, Johanson JF, Frakes JT. Outcomes of acute esophageal food impaction: success of the push technique. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 178-181 [PMID: 11174288 DOI: 10.1067/mge.2001.111039]
- 16 Longstreth GF, Longstreth KJ, Yao JF. Esophageal food impaction: epidemiology and therapy. A retrospective, observational study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 193-198 [PMID: 11174291 DOI: 10.1067/mge.2001.112709]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



新型抑酸剂沃诺拉赞与传统PPIs预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的Meta分析: 2474例

陈旋, 徐梦婷, 文剑波

陈旋, 徐梦婷, 文剑波, 南方医科大学附属医院消化内科 江西省萍乡市 337000

陈旋, 在读硕士研究生, 研究方向为早期胃癌的发病机制及内镜下诊治。

作者贡献分布: 此课题由陈旋、徐梦婷及文剑波共同设计; 文献检索由陈旋与徐梦婷共同完成; 文献数据由陈旋与徐梦婷共同收集及整理; 后期数据分析及图片表格制作由陈旋与徐梦婷共同完成; 论文的撰写由陈旋完成; 后期由文剑波指导修改。

通讯作者: 文剑波, 教授, 主任医师, 337000, 江西省萍乡市安源区武功山中大道8号, 南方医科大学附属医院消化内科. wenjbpx@126.com

收稿日期: 2020-10-23

修回日期: 2020-11-07

接受日期: 2020-11-24

在线出版日期: 2020-12-28

Meta-analysis of vonoprazan and proton pump inhibitors in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection

Xuan Chen, Meng-Ting Xu, Jian-Bo Wen

Xuan Chen, Meng-Ting Xu, Jian-Bo Wen, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Jian-Bo Wen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Pingxiang Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, No. 8 Wugongshanzhong Avenue, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. wenjbpx@126.com

Received: 2020-10-23

Revised: 2020-11-07

Accepted: 2020-11-24

Published online: 2020-12-28

Abstract

BACKGROUND

Vonoprazan (VPZ) is a novel potassium-competitive acid blocker that has been widely used in Japan for *Helicobacter pylori* eradication and for treatment of gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer. Compared with proton pump inhibitors (PPIs), VPZ can inhibit acid secretion more stably and effectively. Based on the results of previous studies, we speculated that compared with PPIs, VPZ is more effective in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection (ESD).

AIM

To compare the efficacy of VPZ and PPIs in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric ESD.

METHODS

We collected randomized controlled trials (RCTs) or cohort studies on the effectiveness of VPZ and PPIs in ESD-induced ulcer and delayed bleeding from electronic datasets including PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar, CNKI database, Wanfang database, and VIP database. The Cochrane Risk of Bias Tool and Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale were applied to evaluate the quality of the articles included. Meta-analysis was performed using software Revman 5.2. Publication bias was assessed and Begg's graphs were drawn using Stata 14.0. Trim and fill analysis was performed when the publication bias was significant.

RESULTS

Nineteen studies were included in this Meta-analysis. The overall risk ratio (RR) of VPZ relative to PPIs for

delayed bleeding was 0.86 ($P = 0.38$; 95%CI: 0.61-1.21). The RR in the subgroup of antithrombotic patients was 1.35 ($P = 0.54$; 95%CI: 0.52-3.48), while the RR in the subgroup of non-antithrombotic patients was 0.68 ($P = 0.12$; 95%CI: 0.41-1.10). The RR of VPZ relative to PPIs was 1.37 ($P = 0.02$; 95%CI: 1.06-1.77) at 4 wk and 1.02 ($P = 0.60$; 95%CI: 0.95-1.09) at 8 wk. After excluding three studies with combination treatment, the RRs for delayed bleeding, ulcer healing at 4 wk, and ulcer healing at 8 wk were 0.90 ($P = 0.56$), 1.34 ($P = 0.04$), and 1.02 ($P = 0.60$), respectively.

CONCLUSION

During the first 4 wk after gastric ESD, VPZ promotes ulcer healing faster than PPIs. At the end of the 8th weeks after ESD, there is no significant difference between VPZ and PPIs for ulcer healing. In the postoperative population with or without using antithrombotic drugs, compared with PPIs, VPZ does not exhibit any superiority in preventing delayed bleeding.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vonoprazan; Potassium-competitive acid blocker; Proton pump inhibitors; Bleeding; Artificial ulcer; Endoscopic submucosal dissection; Meta-analysis

Citation: Chen X, Xu MT, Wen JB. Meta-analysis of vonoprazan and PPIs in preventing delayed bleeding and facilitating ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1249-1260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1249.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1249>

摘要

背景

沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)作为一种新型抑酸剂,已被日本广泛用于根除幽门螺旋杆菌、治疗胃食管反流性疾病以及消化性溃疡。但和质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)相比,VPZ具有抑酸效果更稳定、时间更长的特点。结合以往研究结果可推测:VPZ能比PPIs更有效预防胃内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后迟发性出血及促进人造溃疡愈合。

目的

比较VPZ和PPIs在预防胃ESD术后迟发性出血和促进术后人造溃疡愈合方面的效果差异。

方法

计算机检索国内外公开数据库: PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Google Scholar、CNKI数据库、万方数据库、维普数据库。按照预设标准纳入文章及提取数据。采用Cochrane系统评价手册及Newcastle-

Ottawa评分量表对纳入文献进行质量评价。采用软件Revman 5.2 完成Meta分析。采用统计软件Stata 14.0评估发表偏倚及绘制Begg漏斗图。

结果

本次研究共纳入19篇文献。Meta分析结果表明,在全体纳入患者中,VPZ与PPIs相比预防胃ESD术后迟发性出血的效果并无统计学差异[RR = 0.86, 95%CI (0.61, 1.21), $P = 0.38$]。在抗栓人群亚组中,VPZ预防术后迟发性出血的效果与PPIs无统计学差异[RR = 1.35, 95%CI (0.52, 3.48), $P = 0.54$]。在非抗栓人群亚组中,VPZ预防术后迟发性出血的效果与PPIs相比亦无统计学差异[RR = 0.68, 95%CI (0.41, 1.10), $P = 0.12$]。在促进人造溃疡愈合方面,VPZ在术后4 wk内能比PPIs更显著加速人造溃疡愈合[RR = 1.37, 95%CI (1.06, 1.77), $P = 0.02$]。而在术后8 wk内,VPZ与PPIs相比促进溃疡愈合的效果则无统计学差异[RR = 1.02, 95%CI (0.95, 1.09), $P = 0.60$]。在敏感性分析中,移除3个合并使用胃黏膜保护剂的研究后,全体患者迟发性出血率、第4周人造溃疡愈合率、第8周人造溃疡愈合率的RR值分别为0.90($P = 0.56$)、1.34($P = 0.04$)及1.02($P = 0.60$)。

结论

在胃ESD术后4 wk内,服用VPZ能比PPIs促进人造溃疡更快愈合。在术后服药第8周内,VPZ和PPIs促进溃疡愈合的效果则无明显差异。无论在抗栓人群还是非抗栓人群中,术后服用VPZ与服用PPIs相比在预防术后迟发性出血时均无显著效果差异。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 沃诺拉赞; 钾离子竞争性酸抑制剂; 质子泵抑制剂; 出血; 人造溃疡; 内镜黏膜下剥离术; Meta分析

核心提要: 胃内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后4 wk内服用沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)比服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)促进人造溃疡更快愈合。无论在抗栓人群还是非抗栓人群中,术后服用VPZ与服用PPIs相比在预防术后迟发性出血时均无显著效果差异。

文献来源: 陈旋, 徐梦婷, 文剑波. 新型抑酸剂沃诺拉赞与传统PPIs预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的Meta分析: 2474例. *世界华人消化杂志* 2020; 28(24): 1249-1260
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1249.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1249>

0 引言

作为一项内镜下微创手术技术,内镜黏膜下剥离术

(endoscopic submucosal dissection, ESD)形成于20世纪90年代的日本,近年来已发展成为早期胃癌、平滑肌瘤、间质瘤等胃部良恶性肿瘤的主要治疗手段之一^[1]。胃ESD手术和传统外科手术如胃癌根治术、胃大部切除术相比,具有创伤小、恢复快、并发症少的优势^[2]。然而近年来随着胃ESD手术适应证的扩展和内镜诊疗水平的提高,ESD术后人造溃疡的面积和深度都有所增加,这使得ESD相关并发症如术中穿孔、迟发性出血、医源性溃疡愈合不良的发生率也有所升高^[3]。目前,我国国内胃ESD术后人造溃疡的管理方案仍旧以包括雷贝拉唑、艾司奥美拉唑在内的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)和黏膜保护剂为主。但是传统PPIs一直以来存在以下弱点:半衰期短、在酸性环境中的易被破坏、仅抑制进餐后活化的质子泵、在达到完全抑酸效果疗程长,以及与药物代谢酶CYP2C19基因多态性相关的临床变异性^[4,5]。因此,应用更加稳定、强效、效果持久的新型抑酸剂无疑能使胃ESD术后的广大患者获益。

沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)是一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂,最早于2014-12在日本获批用于临床治疗^[6]。和包括艾司奥美拉唑、兰索拉唑在内的传统PPIs相比,VPZ直接与壁细胞管腔面上质子泵的钾离子结合位点相结合,几乎不受CYP2C19多态性影响,同时对质子泵的抑制作用无需酸的激活,不受进餐影响,因此拥有具有迅速、持续、稳定的胃酸分泌抑制作用^[7]。目前,一些研究显示,VPZ在反流性食管炎、幽门螺旋杆菌根除、消化性溃疡治疗中的效果不亚于传统PPIs^[8-10]。

关于VPZ和传统PPIs相比在胃ESD术后人造溃疡管理中的作用,近年来一些研究已经进行探索,但是这些研究报道结果不一且至今仍存在争议。尽管此前国外一些Meta分析已经发现VPZ在预防胃ESD术后迟发性出血及促进医源性溃疡愈合方面并不优于传统PPIs^[11,12],但是这些研究都只纳入少量相关文献,在数据提取方面存在较大偏倚,而且缺少对ESD术后出血高危人群如抗栓药物使用人群的进一步探讨。另外,随着VPZ逐步进入临床使用阶段,在国内最新专家共识推荐胃ESD术后常规应用PPIs以预防迟发性出血、促进医源性溃疡尽快愈合的背景下^[3],研究VPZ与传统PPIs在胃ESD术后管理中的优劣既有利于指导VPZ的用药,也有利于减轻新药滥用带来的医疗经济负担。故本研究旨在先前研究基础上,结合最新发表的研究,对VPZ与PPIs相比在预防胃ESD术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合中的疗效进行Meta分析,以期VPZ的临床应用提供循证证据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 检索关键词与数据库: 计算机检索国内外公开数

据库,检索时间范围为各数据库建库起至2020-07。检索词主要为:“vonoprazan”,“P-CAB”,“potassium-competitive acid blocker”,“TAK-438”,“沃诺拉赞”,“伏诺拉生”,“PPIs”,“proton pump inhibitors”,“质子泵抑制剂”,“ESD”,“endoscopic submucosal dissection”以及“内镜黏膜下剥离术”,采用主题词与自由词相结合的检索方式。检索人员为2人,检索的外文数据库有:PubMed、EMBASE、The Cochrane Library和Google Scholar,中文数据库包括:CNKI、维普、万方。国外数据库检索语种限定为英文,国内数据库检索语种限定为中文。所得文献经多次筛选直至得出最佳文献。

1.1.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)研究类型为随机对照研究或队列研究; (2)研究纳入患者为因胃良恶性肿瘤、早期胃癌或其他病变行ESD治疗的患者,年龄大于或等于18岁; (3)纳入的患者术后接受PPIs、VPZ二者之一进行溃疡治疗,加用或不加用胃黏膜保护剂; (4)受试者ESD术后服药及随访时间为2 wk或以上。排除标准: (1)重复文献; (2)综述、Meta分析、病例报告等其他类型文献; (3)没有任何一项所需结局指标的随机对照研究或队列研究; (4)不符合纳入标准的其他文献。

1.2 方法

1.2.1 干预方法: VPZ加用或不加用黏膜保护剂为试验组; PPIs加用或不加用黏膜保护剂为对照组; 两组患者在基线资料如年龄、性别等方面具有可比性。

1.2.2 结局指标: (1)迟发性出血: 术中止血确切而术后一段时间以后出现血红蛋白浓度下降达到或超过20 g/L或指向术后溃疡出血的其他临床证据,如严重的呕血、黑便、失血性休克或内镜下溃疡出血; (2)根据Sakita-Miwa溃疡分期法^[13],若随访时内镜下人工溃疡进入红色瘢痕期或白色瘢痕期,即S1或S2期,则视为溃疡愈合。

1.2.3 相关文献评价: 随机对照研究以Cochrane系统评价员手册为文献评价工具^[14],具体包括随机方法是否正确;是否分配隐藏;是否采用盲法;结果数据是否完整;是否选择性报告研究结果;是否存在其他偏倚来源;各项均分为“低风险”、“高风险”、“不清楚”。对队列研究以Newcastle-Ottawa量表为文献评价工具^[15],评分0至3分为低质量研究,评分4分及以上视为高质量研究。2名研究者对检索所得文献进行筛选和评价并相互核对,如产生分歧,通过征求第三方的方式得出最终结论。

统计学处理 本研究应用软件RevMan 5.2完成Meta分析及森林图绘制。效应值采用RR值及其95%置信区间描述,采用 χ^2 检验各研究之间异质性,并用 I^2 评价各研究异质性大小。当 $I^2 < 50\%$, $P > 0.1$ 时,则提示各研究之间无统计学异质性,采用固定效应模型;当 $I^2 > 50\%$, $P \leq 0.1$ 时,则提示存在统计学异质性,此时采

用随机效应模型. 采用亚组分析评价组间异质性及效应值. 对发表偏倚的评价本研究采用Stata14.0软件进行Begg's检验及Egger's检验, $P < 0.05$ 提示有统计学差异. 对于有显著发表偏倚的指标应用非参数剪补法^[16]进一步评估发表偏倚对Meta分析结果的影响大小.

2 结果

2.1 文献检索结果以及纳入人数 按照上述检索词分别搜索各个数据库, 总共得出候选文献117篇, 将79篇重复文献剔除得出相关文献38篇, 再通过阅读标题、摘要或全文剔除系统评价、Meta分析、综述等其他类型文献17篇、无相关结局指标文献1篇、对照组为非PPIs的文献1篇, 最终得出文献19篇^[17-35]. 其中, 11篇文献的研究类型为随机对照试验, 其余8篇则为队列研究. 全部研究总共纳入患者2474例, 其中试验组纳入患者1170例, 对照组纳入患者1304例. 文献和纳入患者的基线资料(年龄、性别)如表1所示. 文献筛选流程如图1所示.

2.2 文献质量评价 随机对照研究的文献质量评价见表2: 其中, 1项研究未提及是否进行分配隐藏; 1项研究结局数据不完全可能导致失访偏倚; 1项研究未描述分配隐藏; 3项研究未采用研究者及受试者双盲, 8项研究未详细描述双盲的实施; 1项研究未使用结局评估者盲法, 8项研究未提及是否对结局评估者采用盲法; 所有研究均未发现选择性报道结果或其它偏倚来源. 队列研究的文献质量评价见表3: 在Newcastle-Ottawa量表评分中, 所有队列研究评价结果4分以上, 均可视为高质量研究.

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总人群的迟发性出血率: 19篇研究中共有17篇^[17,18,20-23,25-35]报道ESD术后迟发性出血事件发生情况. Meta分析如图2所示, 各研究之间无统计学异质性($P = 0.14$, $I^2 = 30\%$), 故进一步采用固定效应模型进行分析. 森林图显示, 纳入的所有研究中试验组与对照组之间总体迟发性出血率并无统计学差异[RR = 0.86, 95% CI(0.61, 1.21), $P = 0.38$].

2.3.2 迟发性出血率的亚组分析: 在报道迟发性出血率的17项研究中, 2项研究^[17,22]的纳入患者均长期使用包括抗血小板药物如阿司匹林或氯吡格雷、抗凝药物如华法林在内的抗栓药物. 另1项研究^[34]纳入少部分长期使用抗栓药物人群. 根据是否为抗栓人群进行迟发性出血率的亚组分析, 如图3所示, 抗栓人群亚组内有统计学异质性($P = 0.10$, $I^2 = 57\%$), 非抗栓人群亚组内无统计学异质性($P = 0.75$, $I^2 = 0\%$), 而2个亚组间不存在明显的统计学异质性($P = 0.20$, $I^2 = 38.1\%$), 故进一步采用随机效应模型进行分析. 在效应值方面: 抗栓人群亚组内, 试验组迟发性出血率与对照组无统计学差异[RR = 1.35,

95%CI(0.52, 3.48), $P = 0.54$], 同时, 在非抗栓人群亚组内, 试验组迟发性出血发生率与对照组亦无统计学差异[RR = 0.68, 95%CI(0.41, 1.10), $P = 0.12$].

2.3.3 服药第4周人造溃疡愈合率: 19项研究中共有10项研究进行胃ESD术后服药第4周时人造溃疡愈合情况的内镜随访. 其中, 仅在Ban等^[19]人的研究中, 试验组存在1人失访, 对照组存在7人失访; 其余研究均无患者失访. Meta分析结果如图4A所示, 纳入的10项研究之间不存在统计学异质性($P = 0.31$, $I^2 = 15\%$), 故采用固定效应模型进行下一步分析. 在合并效应值方面, 术后服药第4周时试验组的人造溃疡愈合率明显高于对照组[RR = 1.37, 95%CI(1.06, 1.77), $P = 0.02$].

2.3.4 服药第8周人造溃疡愈合率: 19项研究中共有6项研究对胃ESD术后服药第8周时的人造溃疡愈合情况进行内镜随访. 其中, 仅在Ban等^[19]人的研究中对对照组存在3名患者失访; 其余研究随访数据均完整. Meta分析结果如图4B所示, 纳入的6项研究之间不存在统计学异质性($P = 0.17$, $I^2 = 36\%$), 采用固定效应模型进行下一步分析. 在合并效应值方面, 术后服药第8周时试验组、对照组之间的人造溃疡愈合率不存在显著差异[RR = 1.02, 95%CI(0.95, 1.09), $P = 0.60$].

2.3.5 敏感性分析: 上述Meta分析提示纳入研究整体异质性小. 为进一步进行敏感性分析, 3篇对照组、试验组均加用黏膜保护剂的研究^[21,27,31]被移除以验证结果的稳定性. 移除上述研究后, 所有研究中试验组迟发性出血率仍与对照组无显著差异[RR = 0.90, 95%CI(0.64, 1.27), $P = 0.56$]. 术后服药第4周时试验组人造溃疡愈合率仍显著高于对照组[RR = 1.34, 95%CI(1.01, 1.78), $P = 0.04$]. 术后服药第8周时试验组人造溃疡愈合率与对照组相比仍无显著差别[RR = 1.02, 95%CI(0.94, 1.11), $P = 0.60$].

2.3.6 发表偏倚分析: 在全人群迟发性出血率方面, 如表4所示, Begg's检验校正后的 P 值为0.012, Egger's检验的 P 值为0.000, 两检验结果均提示存在发表偏倚可能性大, 故进一步用非参数剪补法分析发表偏倚对Meta分析结果的影响. 剪补法前后文献总数不变, 效应值完全一致, 剪补法前后的Begg's漏斗图如图5A、5B所示. 以术后服药第4周人造溃疡愈合率为指标, Begg's漏斗图如图5C所示. Begg's检验 P 值为0.536, Egger's检验 P 值为0.617. 以术后服药第8周人造溃疡愈合率为指标, Begg's漏斗图如图5D所示. Begg's检验 P 值为1.000, Egger's检验 P 值为0.761.

3 讨论

以迟发性出血率为结局指标, 本次Meta分析结果显示, 17篇文献合并后异质性小, 在纳入的所有患者中, 服用

表 1 纳入文献特征表

作者、年份	研究类型	对照设置(术后每日用药及剂量)	服药疗程(wk)	内镜随访时点(wk)	人数	平均年龄(岁)	男性人数(%)	溃疡瘢痕期人数	迟发性出血发生率
Yamamoto等 ^[17] 2020	队列研究	A: VPZ 20 mg	4	未内镜随访	50	78(54–87)	33(66.0%)	NA	8/50
Ishida等 ^[18] 2020	队列研究	B: 艾司奥美拉唑 20 mg	4		116	75(59–87)	100(86.2%)		14/116
Ban等 ^[19] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	6	6	205	72(42–93)	157(76.6%)	140/205	8/205
		B: 标准剂量传统PPIs ¹	8	8	205	72(40–92)	153(74.6%)	153/205	9/205
		A: VPZ 20 mg	8	4、8	45	NS	NS	4 wk: 6/44; 8 wk: 42/45	NA
		B: 兰索拉唑 30 mg	8	4、8	50			4 wk: 4/43; 8 wk: 41/47	
Hamada等 ^[20] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	未内镜随访	69	NS	NS	NA	3/69
		B: 兰索拉唑 30 mg	8		70				4/70
Ichida等 ^[21] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	43	72.1	NS	4 wk: 9/43; 8 wk: 39/43	1/43
		B: 艾司奥美拉唑 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	39	87.2		4 wk: 6/39; 8 wk: 36/39	4/39
Kakushima等 ^[22] 2019	队列研究	A: VPZ 20 mg	8	未内镜随访	59	76 ± 7	52 (88%)	NA	17/59
		B: 艾司奥美拉唑 20 mg	8		71	77 ± 6	56 (79%)		9/71
Komori等 ^[23] 2019	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	18	69 ± 9.3	13 (72.2%)	0/18	0/18
		B: 雷贝拉唑 10 mg	4	4	15	70.9 ± 8.8	11(73.3%)	0/15	2/15
Kusumoto等 ^[24] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	133	NS	NS	40/133	NA
		B: 雷贝拉唑10 mg	4	4	89			15/89	
Hirai等 ^[25] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	4、8	61	73.16 ± 7.48	NS	4 wk: 10/61; 8 wk: 53/61	4/61
		B: 兰索拉唑 30 mg	8	4、8	66	69.93 ± 11.0		4 wk: 17/66; 8 wk: 60/66	4/66
Horikawa等 ^[26] 2018	队列研究	A: VPZ 20 mg	2	2	62	69.5(47.0–84.0)	44(71.0%)	NA	0/62
		B: 兰索拉唑 30 mg	2	2	53	73.0(60.0–86.0)	34(64.1%)		0/53
Ishii等 ^[27] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	27	70(65.3–75)	23(85.2%)	4 wk: 2/27; 8 wk: 24/27	0/27
		B: 艾司奥美拉唑20 mg + 瑞巴派特 300 mg	8	4、8	26	70(66–75.3)	22(84.6%)	4 wk: 3/26; 8 wk: 22/26	0/26
Yamasaki等 ^[28] 2018	队列研究	A: VPZ 20 mg	4	4	77	71(39–87)	54(70.1%)	24/77	3/77
		B: 雷贝拉唑 20 mg	4	4	90	70(42–90)	66(73.3%)	17/90	5/90
Ishiguro等 ^[29] 2018	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	85	NS	NS	17/85	0/85
		B: 兰索拉唑 30 mg	4	4	84			14/84	3/84

Ikeda等 ^[30] 2017	队列研究	A: VPZ 20 mg	4	4	59	NS	NS	NA	4/59
		B: 标准剂量传统PPIs ¹	4	4	69				4/69
Maruoka等 ^[31] 2017	队列研究	A: VPZ 20 mg + 瑞巴派特 300 mg	4	4	31	69.8 ± 10.0	21(67.7%)	10/31	0/31
		B: 艾司奥美拉唑20 mg + 瑞巴派特 300 mg	4	4	31	71.4 ± 9.2	19(61.3%)	4/31	0/31
Tsuchiya等 ^[32] 2017	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	8	39	73(67.5–80)	27(69.2%)	37/39	0/39
		B: 艾司奥美拉唑 20 mg	8	8	41	74(71–80)	30(73.2%)	32/41	3/41
Koimuzi等 ^[33] 2017	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	8	4、8	18	71.7	12(66.6%)	4 wk: 0/18; 8 wk: 11/17	1/18
		B: 兰索拉唑 30 mg	8	4、8	17	75.6	14(82.4%)	4 wk: 0/17; 8 wk: 14/17	1/17
Kagawa等 ^[34] 2017	队列研究	A: VPZ 20 mg	5	5	75	72.3 ± 8.4	52(69.3%)	NA	1/75
		B: 雷贝拉唑 20 mg	8	8	150	71.9 ± 9.1	91(60.7%)		15/150
Takahashi等 ^[35] 2017	随机对照研究	A: VPZ 20 mg	4	4	14	71.9	12(85.7%)	NA	0/14
		B: 兰索拉唑 30 mg	4	4	12	74.8	10(83.3%)		0/12

¹标准剂量传统PPIs: 艾司奥美拉唑20 mg/d或雷贝拉唑20 mg/d 或 兰索拉唑 30 mg/d. NA:无此项数据; NS: 无显著差异; PPIs: 质子泵抑制剂.

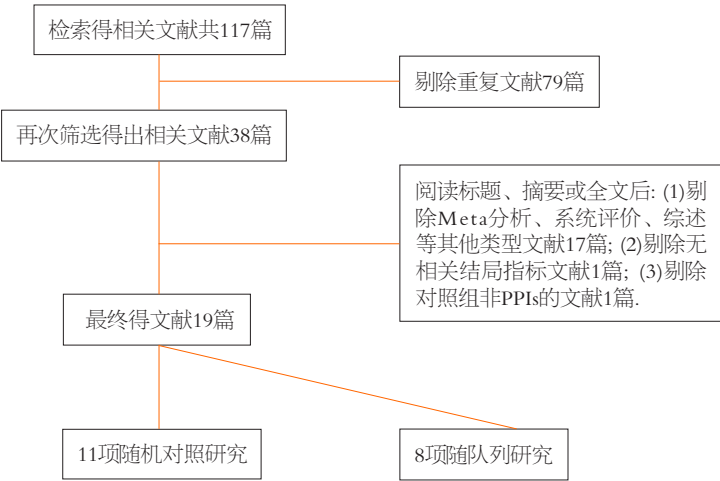


图 1 文献筛选流程图. PPIs: 质子泵抑制剂.

VPZ患者迟发性出血率与服用PPIs患者相比无显著差异. 对研究纳入人群进行亚组分析后显示, 无论在非抗栓人群还是在抗栓人群中, VPZ预防术后迟发性出血的效果与传统PPIs都无显著差异. 整个亚组分析组间异质性小且不具有统计学意义, 抗栓人群组内异质性均大且具有统计学意义, 提示抗栓人群研究很可能是重要异质性来源. 其次, 以术后服药第4周、第8周人造溃疡愈合率为指标, 分别对10项研究及6项研究进行合并. 术后服用VPZ患者在第4周时人造溃疡愈合率显著高于服用PPIs患者, 而术后服用VPZ或PPIs患者在第8周时人造溃疡愈合率并无显著差异, 2次合并异质性均小且无统计学意义. 另外, 本研究通过剔除3项合并使用黏膜保护剂

瑞巴派特的研究进行敏感性分析, 3项结局指标的效应值均无明显改变或逆转, 提示Meta分析结果稳健. 最后, 针对全人群研究的迟发性出血率, Begg's检验及Egger's检验均有统计学意义, 提示存在发表偏倚可能性大. 进一步的非参数剪补法结果提示剪补前后研究数、效应值无变化, 说明发表偏倚对该结局指标影响小. 针对术后服药第4周、第8周的人造溃疡愈合率, Begg's检验和Egger's检验均无统计学意义, 提示上述2个指标存在发表偏倚可能性小, 结果稳健.

在胃壁缺损深度方面, ESD术后创面与消化性溃疡都可达黏膜下层甚至更深, 故一些文献把胃ESD术后创面称为广义上的“溃疡”, 如医源性溃疡、人造溃疡或

表 2 纳入的随机对照研究质量评价表(基于Cochrane系统评价手册)

Refs.	随机序列的产生	分配隐藏	实施者与参与者的双盲	结局评估中的盲法	结局数据不完全	选择性报道结局	其他偏倚来源
Ban等 ^[19] 2019	低风险	低风险	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险
Hamada等 ^[20] 2019	低风险	低风险	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险
Ichida等 ^[21] 2019	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Komori等 ^[23] 2019	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Kusumoto等 ^[24] 2018	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Hirai等 ^[25] 2018	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Ishii等 ^[27] 2018	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Ishiguro等 ^[29] 2018	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Tsuchiya等 ^[32] 2017	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险
Koimuzi等 ^[33] 2017	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险
Takahashi等 ^[35] 2017	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

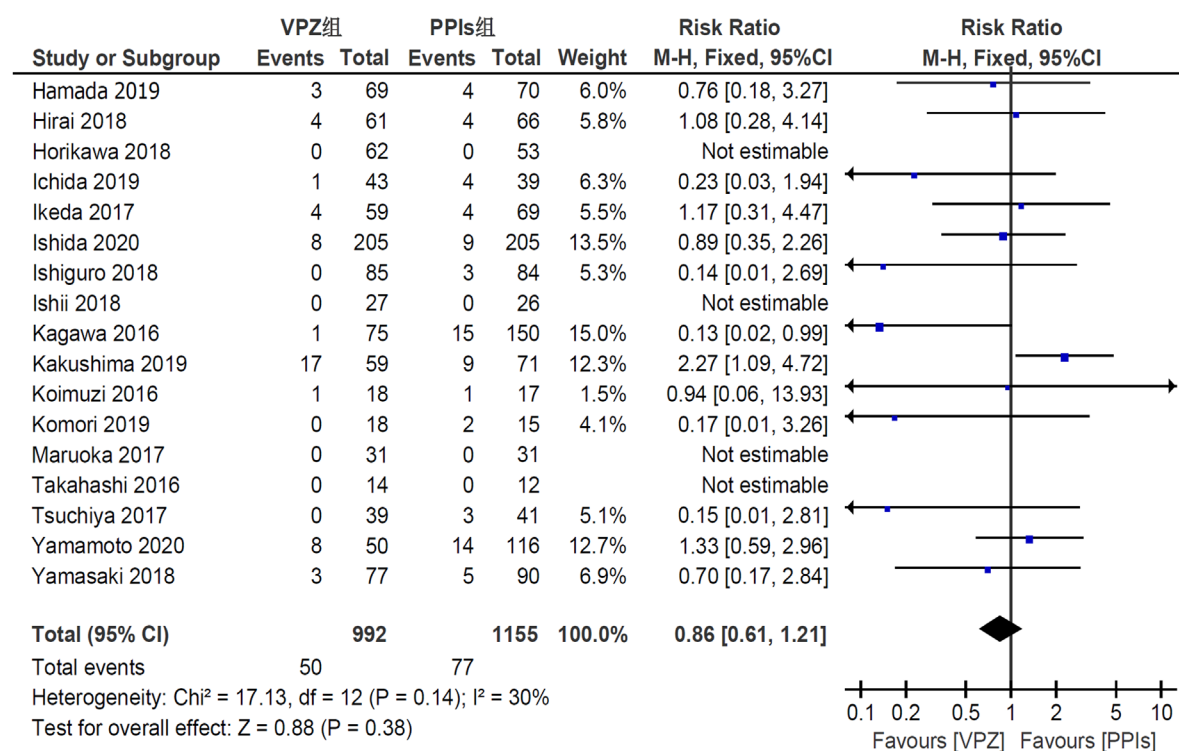


图 2 所有患者中沃诺拉赞组 vs 质子泵抑制剂术后发生迟发性出血的Meta分析森林图. VPZ: 沃诺拉赞; PPIs: 质子泵抑制剂.

ESD术后溃疡. 然而两者在形成机制及病理学方面存在差异: 消化性溃疡则由于胃酸等侵袭因素和胃黏膜防御因素失衡所致, 而ESD术后人造溃疡由人工剥离造成; 消化性溃疡由于慢性炎症改变出现固有肌层纤维化、溃疡底部纤维性血管炎, 而ESD术后人造溃疡固有肌层保存相对完整. 这些差异导致ESD术后人造溃疡比消化性溃疡有更充足的血流, 因而愈合更快. 目前许多国外文献认为即使在目前各种内镜止血、钛夹封闭或钛夹联合尼龙绳缝合技术的辅助下, ESD术后仍应应用抑酸剂4-8 wk以尽可能减少迟发性出血或愈合不良情况的

发生^[28-32]. 此外, 国内最新ESD相关不良事件专家共识也明确建议胃ESD术后4-8 wk应常规应用PPIs以预防迟发性出血、促进医源性溃疡尽快愈合^[3]. 在此背景下, 随着VPZ逐步进入我国临床应用, 对VPZ与PPIs在胃ESD术后溃疡管理中的效果进行循证比较无疑能指导VPZ的用药, 避免滥用新型抑酸剂, 也能为进一步临床研究提供参考.

与既往几项Meta分析研究结果相同, 本次研究发现在全人群中术后服用VPZ患者迟发性出血发生率与术后服用PPIs患者无明显差异. 与本次Meta分析相比, Gao

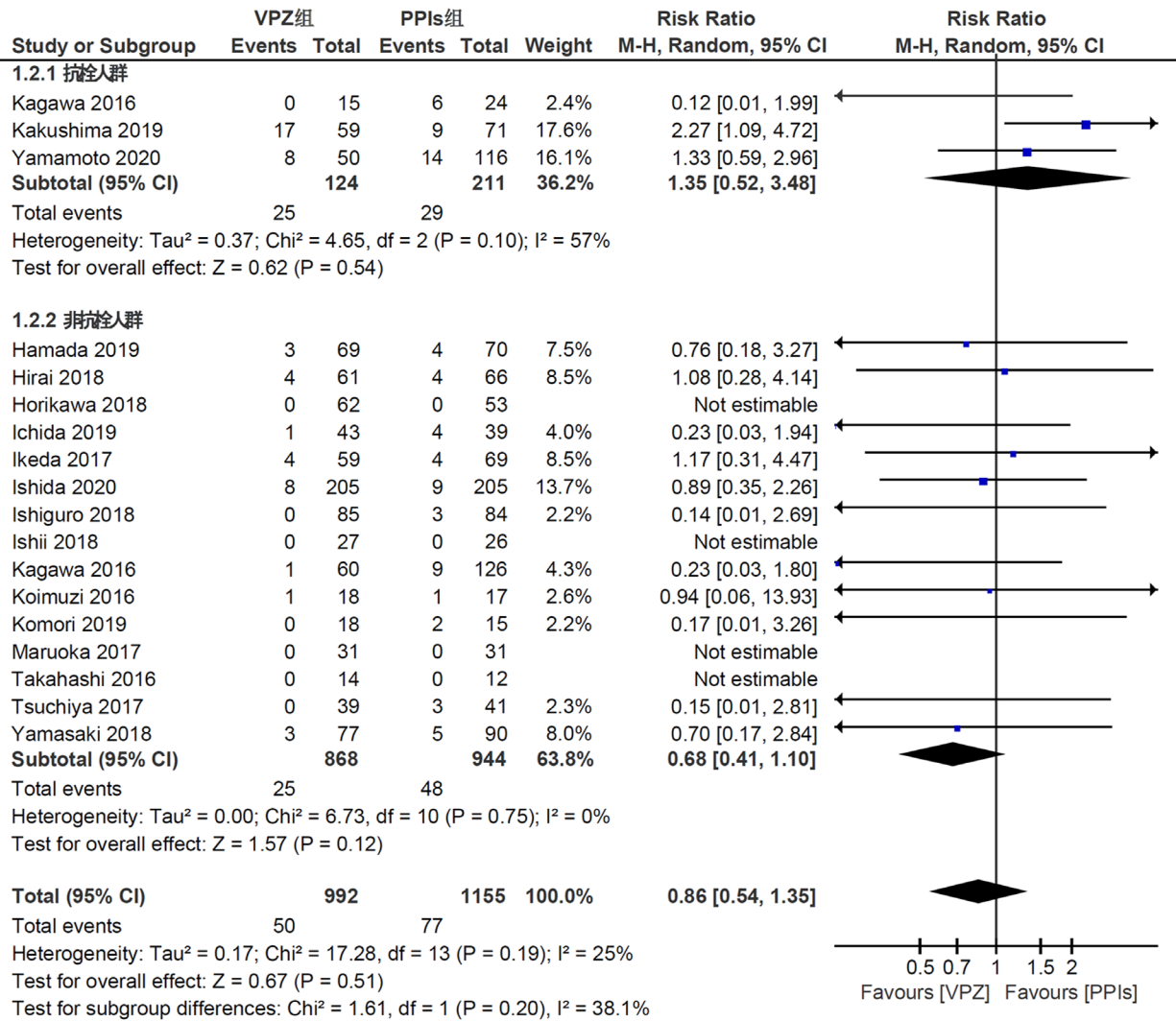


图 3 不同人群中沃诺拉赞组 vs 质子泵抑制剂组术后发生迟发性出血的亚组分析森林图。VPZ: 沃诺拉赞; PPIs: 质子泵抑制剂。

等^[36]人的研究为减少潜在偏倚及文献异质性只纳入随机对照研究而未纳入本次Meta分析中一些高质量的队列研究。Martin等^[6]人的Meta分析尽管也纳入一些高质量队列研究,但因VPZ组、PPIs组服药疗程不同故仍把Kagawa等^[34]人的研究排除在外。据统计^[37],绝大多数胃ESD术后迟发性出血发生于术后2 wk内,而Kagawa等^[34]人的队列研究中VPZ组与PPIs组服药时间均远超过2 wk,对术后迟发性出血发生率的合并研究应具有纳入价值。此外,本研究还纳入2项针对抗栓人群药物使用人群的研究^[17,22],2项研究的结果及所有研究结果合并后均提示胃ESD术后服用VPZ或PPIs迟发性出血发生率无明显差异,进一步说明两种药物在全人群中预防术后出血方面差别不显著。

本次Meta分析的新发现是:无论在抗栓人群还是在非抗栓人群中,胃ESD术后服用VPZ患者迟发性出血风险与服用PPIs患者相比均无明显差异。长期口服包括阿司匹林、氯吡格雷、华法林在内的抗血小板药物或抗

凝药物是公认的上消化道出血危险因素^[38]。抗血小板药物如氯吡格雷、阿司匹林可阻碍胃黏膜修复使溃疡或糜烂灶进一步发展,抗凝药如华法林则可通过拮抗维生素K、降低相关凝血因子水平从而抑制凝血、促进出血。VPZ与PPIs相比在大部分研究中均未显示出预防术后迟发性出血的效果优越性,这可能与目前胃ESD手术中医师广泛使用药物喷洒止血、电凝止血、钛夹夹闭等技术进行术中确切止血从而大幅度降低术后迟发性出血率有关,最终使得2种抑酸剂的抑酸效果差别对迟发性出血发生率影响不大。这一点在抗栓药物使用人群中更为明显,因为他们往往更能引起术者对术后出血风险的警惕从而术毕时更加细致地止血。考虑到VPZ具有迅速、强效抑酸的特点^[39],VPZ在胃ESD术后抗栓人群中的使用仍需要更多大样本多中心随机对照研究进行验证。

此外,本次Meta分析还发现,胃ESD术后服用VPZ 4 wk能比PPIs更有效地促进人造溃疡愈合,而术后服药 8 wk时2种药物促进人造溃疡愈合的疗效则并无显著

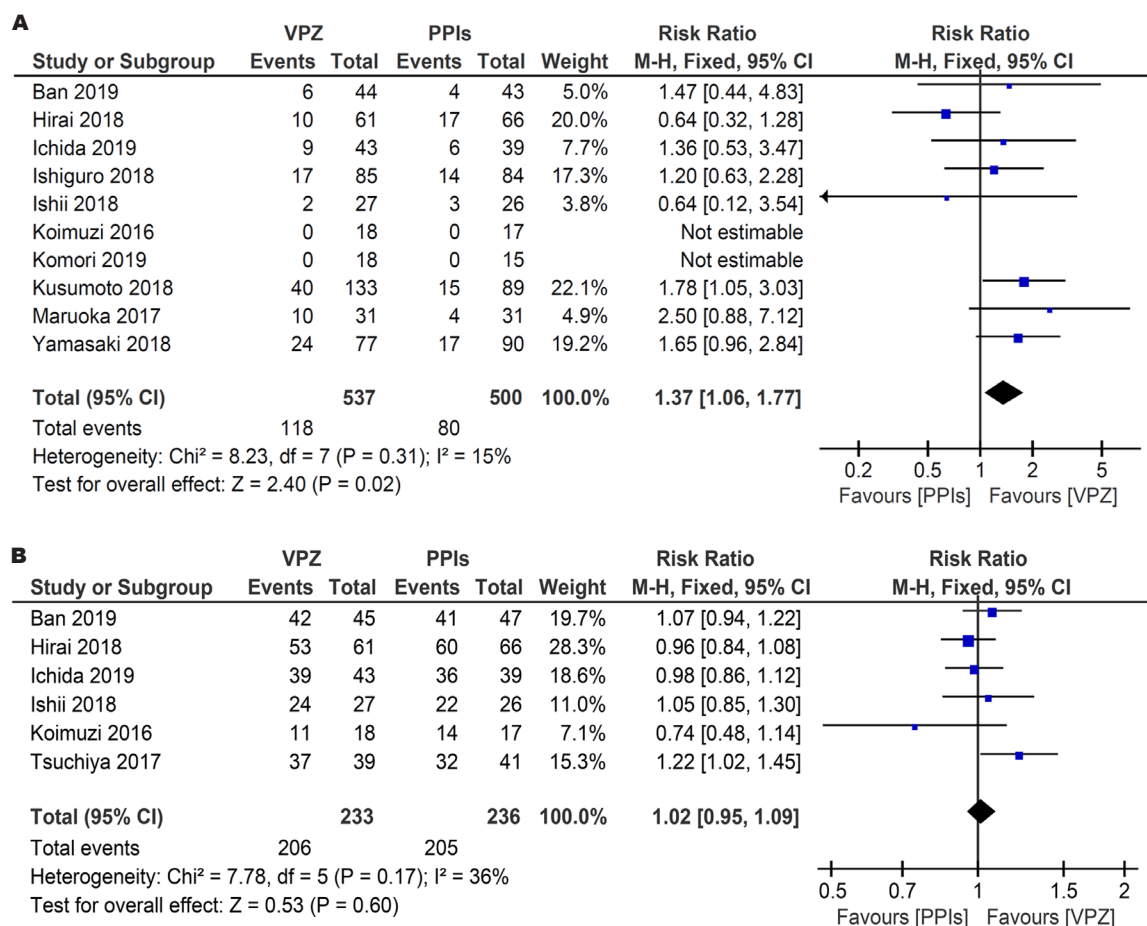


图 4 沃诺拉赞组 vs质子泵抑制剂人造溃疡愈合率的Meta分析森林图. A: 第4周; B: 第8周. VPZ: 沃诺拉赞; PPIs: 质子泵抑制剂.

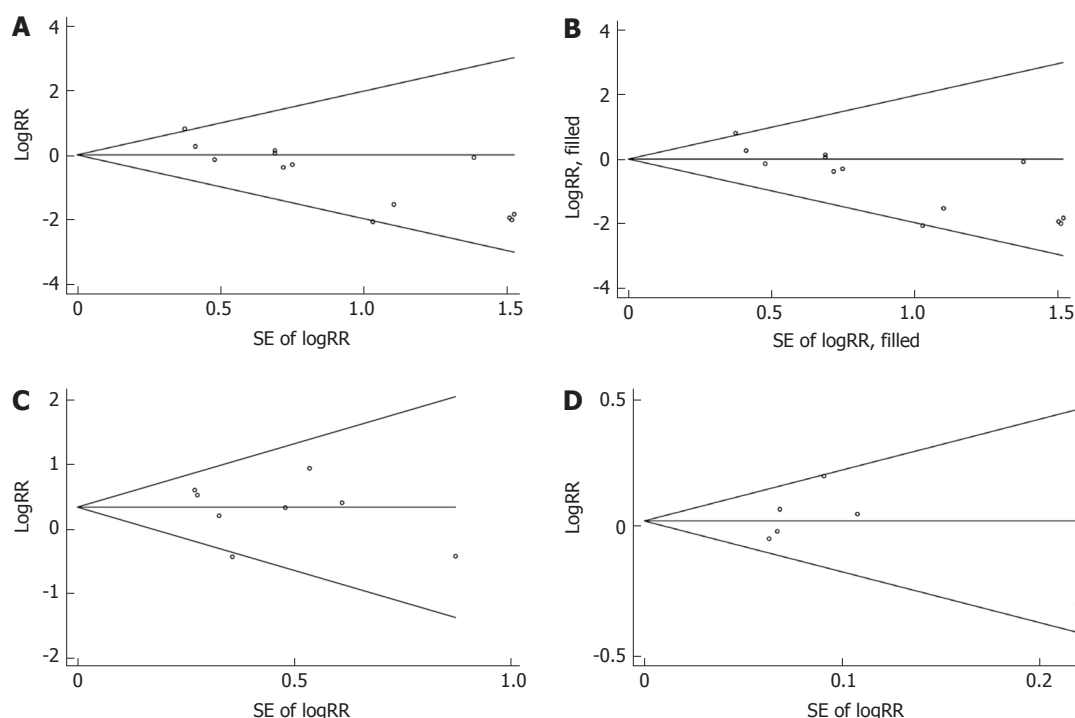


图 5 各个结局指标Begg's漏斗图. A: 全人群迟发性出血率Begg's漏斗图(剪补前); B: 全人群迟发性出血率Begg's漏斗图(剪补后); C: 术后服药第4周人造溃疡愈合率的Begg's漏斗图; D: 术后服药第8周溃疡愈合率的Begg's漏斗图.

差异. 解释这一结论的理论基础是VPZ能比PPIs更快达到最大抑酸效果, 这使得VPZ组患者能比PPIs组患者在短期内更快达到人造溃疡愈合. 同时VPZ亦受CYP2C19基因多态性等因素影响小, 这种稳定抑酸状态也为术后人造溃疡愈合提供更有利条件. 此前Kang等^[40]人的Meta分析与本研究同样认为VPZ促进术后4 wk内人造溃疡愈合的效果明显强于PPIs, 但不同之处则是该研究认为VPZ促进术后8 wk内人造溃疡愈合的效果明显弱于PPIs. 和Kang等^[40]人的分析不同, 本Meta分析并未纳入Kagawa等^[34]人的研究, 因为该研究中VPZ组服药疗程为5 wk, 而PPIs组服药疗程则长达8 wk. 纳入这项研究会不可避免地第8周人造溃疡愈合率合并效应带来偏倚. 最近发表的Martin等^[6]人的Meta分析认为, VPZ与PPIs相比在术后服药第4周或第8周均不能显著促进人造溃疡愈合. 该研究与本研究相比造成结论差异的原因可能有以下2点: (1)Martin等^[6]人的Meta分析未纳入Ishiguro等^[29]人、Koimuzy等^[33]人的队列研究; (2)在规定人造溃疡愈合标准时, Martin等^[6]人还把“内镜下人造溃疡面积收缩率 $\geq 90\%$ ”视为人造溃疡愈合标准, 从而把Otsuka等^[41]人的研究也纳入在内. 在实际内镜随访中, 由于不同单位内镜系统与测量工具的差异、内镜医师操作习惯的不同, 溃疡面积收缩率测量会存在一定误差, 故这一标准可能并不十分可靠.

本次研究存在如下局限性: (1)纳入的研究全部为日本人群的研究, 缺少对其他国家人群的相关研究; (2)在评估VPZ与PPIs对预防胃ESD术后抗栓人群迟发性出血的效果时, 目前纳入的研究仅有3篇且均为非随机对照研究, 可能存在偏倚; (3)本次纳入的部分研究为小样本研究, 这同样可能是偏倚的来源之一. 四是在迟发性出血率方面很可能存在一定的发表偏倚, 这可能是因为部分阴性结果的研究未发表在国际杂志上而发表在日本国内杂志上. 此外, 本次Meta分析仅检索所有已发表的文献, 这也可能造成部分发表偏倚.

4 结论

综上所述, VPZ作为一种新型抑酸剂, 能在术后短期内比PPIs更有效地促进溃疡愈合. 然而无论患者是否使用抗栓药物, VPZ与PPIs预防术后迟发性出血的效果均无显著差异, 这仍需要更多大样本多中心临床试验进行验证比较.

文章亮点

实验背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,

ESD)是目前治疗胃良恶性肿瘤的主要微创手段之一. 近年来随着胃ESD手术适应证的扩展, 术后人造溃疡的深度、面积都有所增加, 术后迟发性出血、溃疡延迟愈合等事件发生率也随之提高. 沃诺拉赞(vonoprazan, VPZ)是一种新型抑酸剂, 已被用于治疗多种胃酸相关疾病. 目前, VPZ与质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)在胃ESD术后溃疡管理中的疗效还存在争议. 本文就二者在胃ESD术后溃疡管理中的疗效进行Meta分析, 以期指导VPZ的临床应用.

实验动机

本文就新型抑酸剂VPZ与传统PPIs在预防胃ESD术后迟发性出血及促进溃疡愈合方面进行Meta分析, 为探寻在胃ESD术后溃疡管理中应用哪种抑酸剂能使病人获益更多.

实验目标

主要目标为解决: 新型抑酸剂VPZ与传统抑酸剂PPIs相比能否更有效预防胃ESD术后溃疡迟发性出血: 在全人群研究中, 二者谁优谁劣; 在抗栓药物使用人群中, 二者谁优谁劣. VPZ与PPIs相比, 能否促进术后溃疡更快达到愈合. 这为未来VPZ的临床使用提供更多证据, 也为ESD术后溃疡的管理提供全新选择.

实验方法

本文通过多个电子数据库检索相关文献, 筛选评价文献并提取数据. 使用Revman 5.2软件对数据进行Meta分析, 制作森林图. 所有数据都用 χ^2 检验异质性. 若存在统计学异质性, 采用随机效应模型分析; 若无统计学异质性, 采用固定效应模型分析. 敏感性分析采用剔除部分文献的方法进行. 发表偏倚的检测采用Stata 14.0软件进行Begg's检验及Egger's检验并绘制Begg's漏斗图. 有发表偏倚时采用非参数剪补法评估发表偏倚对结果的影响.

实验结果

无论在非抗栓还是在抗栓人群中, 胃ESD术后患者服用VPZ与服用PPIs相比预防迟发性出血的效果均无显著差异. 在胃ESD术后连续服药第4周时, 服用VPZ的患者溃疡愈合率显著高于服用PPIs的患者; 在术后连续服药第8周时, 服用VPZ或PPIs不影响溃疡愈合率.

实验结论

本次Meta分析发现, 与服用PPIs相比, 胃ESD术后服用VPZ并不能更有效预防迟发性出血的发生, 但能在短期

内促进人造溃疡更快愈合。

展望前景

本次Meta分析中, 针对抗栓药物使用人群的纳入研究数量少且均为非随机对照研究, 未来需要更多大样本多中心随机对照实验来比较两种抑酸剂在抗栓人群中的疗效。

5 参考文献

- Abiko S, Yoshikawa A, Harada K, Kawagishi N, Sano I, Oda H, Miyagishima T. Combination of search, coagulation, clipping, and polyglycolic acid sheet to prevent delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2020; 52: E344-E345 [PMID: 32187624 DOI: 10.1055/a-1122-8541]
- 朱晓芸, 马如超, 于红刚. 我国内镜黏膜下剥离术与外科手术治疗早期胃癌疗效Meta分析. *中华肿瘤防治杂志* 2019; 26: 1296-1305 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.17.12]
- 国家消化内镜质控中心. 中国内镜黏膜下剥离术相关不良事件防治专家共识意见(2020, 无锡). *中华消化内镜杂志* 2020; 37: 390-403 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200429-00372]
- Shin JM, Inatomi N, Munson K, Strugatsky D, Tokhtaeva E, Vagin O, Sachs G. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H₂K-ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonylethyl)-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 412-420 [PMID: 21828261 DOI: 10.1124/jpet.111.185314]
- Cho H, Choi MK, Cho DY, Yeo CW, Jeong HE, Shon JH, Lee JY, Shin JS, Cho M, Kim DY, Shin JG. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new proton pump inhibitor, ilaprazole. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 976-984 [PMID: 21593280 DOI: 10.1177/0091270011408611]
- Martin, Zhou Y, Meng CX, Takagi T, Tian YS. Vonoprazan vs proton pump inhibitors in treating post-endoscopic submucosal dissection ulcers and preventing bleeding: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19357 [PMID: 32118778 DOI: 10.1097/MD.00000000000019357]
- Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamade M, Sugimoto M, Hamaya Y, Iwaizumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1048-1059 [PMID: 26991399 DOI: 10.1111/apt.13588]
- Gotoh Y, Ishibashi E, Honda S, Nakaya T, Noguchi C, Kagawa K, Murakami K. Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, nonerosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19520 [PMID: 32176102 DOI: 10.1097/MD.00000000000019520]
- Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, Kawazoe M, Mishima S, Takasaki Y, Nagata N, Shimada T, Yokoi C, Komori S, Kimura K, Hisada Y, Iwata E, Watanabe K, Yanagisawa N, Shiroma S, Shimomura A, Okahara K, Cho H, Uemura N. Vonoprazan-based triple therapy is effective for Helicobacter pylori eradication irrespective of clarithromycin susceptibility. *J Gastroenterol* 2020; 55: 1054-1061 [PMID: 32930864 DOI: 10.1007/s00535-020-01723-6]
- Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, Ashida K, Sugano K. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 2018; 67: 1042-1051 [PMID: 28988197 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314010]
- He HS, Li BY, Chen QT, Song CY, Shi J, Shi B. Comparison of the Use of Vonoprazan and Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Peptic Ulcers Resulting from Endoscopic Submucosal Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 1169-1176 [PMID: 30755541 DOI: 10.12659/MSM.911886]
- Kim EH, Park SW, Nam E, Lee JG, Park CH. Comparative efficacy of various anti-ulcer medications after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 1271-1283 [PMID: 30167955 DOI: 10.1007/s00464-018-6409-4]
- Song KH, Lee YC, Fan DM, Ge ZZ, Ji F, Chen MH, Jung HC, Bo J, Lee SW, Kim JH. Healing effects of rebamipide and omeprazole in Helicobacter pylori-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion* 2011; 84: 221-229 [PMID: 21757914 DOI: 10.1159/000329353]
- Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: ED000142 [PMID: 31643080 DOI: 10.1002/14651858.ED000142]
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-605 [PMID: 20652370 DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z]
- 张天嵩, 钟文昭. 非参数剪补法在Stata中的实现. *循证医学* 2009; 9: 240-242 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2009.04.026]
- Yamamoto S, Takayama H, Shimodate Y, Takezawa R, Nishimura N, Doi A, Mourri H, Matsueda K, Mizuno M, Okada H. Effect of Vonoprazan on Delayed Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasia among Antithrombotic Drug Users: A Single-Center, Single-Arm Prospective Observational Case Control Study. *Acta Med Okayama* 2020; 74: 245-250 [PMID: 32577023 DOI: 10.18926/AMO/59958]
- Ishida T, Dohi O, Yamada S, Yasuda T, Yamada N, Tomie A, Tsuji T, Horii Y, Majima A, Horie R, Fukui A, Zen K, Tomatsuri N, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. Clinical Outcomes of Vonoprazan-Treated Patients after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasms: A Prospective Multicenter Observation Study. *Digestion* 2020; 1-11 [PMID: 32585678 DOI: 10.1159/000507807]
- Ban H, Otsuka T, Sugimoto M, Andoh A. Effect of potassium-competitive acid blocker to healing of artificial ulcer after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized trial. *United European Gastroenterology Journal* 2019 7: 725 [DOI: 10.1177/205064061985467]
- Hamada K, Uedo N, Tonai Y, Arao M, Suzuki S, Iwatsubo T, Kato M, Shichijo S, Yamasaki Y, Matsuura N, Nakahira H, Kanesaka T, Yamamoto S, Akasaka T, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Ishihara R, Okada H, Iishi H, Fukui K, Shimokawa T. Efficacy of vonoprazan in prevention of bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers: a prospective randomized phase II study. *J Gastroenterol* 2019; 54: 122-130 [PMID: 29943163 DOI: 10.1007/s00535-018-1487-6]
- Ichida T, Ueyama S, Eto T, Kusano F, Sakai Y. Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Vonoprazan Plus Rebamipide and Esomeprazole Plus Rebamipide on Gastric Ulcer Healing Induced by Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med* 2019; 58: 159-166 [PMID: 30210115 DOI: 10.2169/internalmedicine.1146-18]
- Kakushima N, Ono H, Takizawa K, Tanaka M, Kawata N,

- Yoshida M, Murai K, Yabuuchi Y, Kishida Y, Ito S, Imai K, Hotta K, Ishiwatari H, Matsubayashi H. Incidence of Delayed Bleeding among Patients Continuing Antithrombotics during Gastric Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med* 2019; 58: 2759-2766 [PMID: 31582592 DOI: 10.2169/internalmedicine.2754-19]
- 23 Komori H, Ueyama H, Nagahara A, Akazawa Y, Takeda T, Matsumoto K, Matsumoto K, Asaoka D, Hojo M, Yao T, Watanabe S. A prospective randomized trial of a potassium competitive acid blocker vs proton pump inhibitors on the effect of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasia. *J Int Med Res* 2019; 47: 1441-1452 [PMID: 30816056 DOI: 10.1177/0300060519828514]
- 24 Kusumoto T, Yamada T, Nakanishi R, Nagahama S, Kimura E, Tanimoto T, Ohnishi K, Sueyoshi Y, Yamaguchi T, Matsumoto K, Hirao M, Hosui A, Hiramatsu N. Effect of vonoprazan on the treatment of post-endoscopic submucosal dissection artificial gastric ulcer. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6: A589 [DOI: 10.1177/2050640618792819]
- 25 Hirai A, Takeuchi T, Takahashi Y, Kawaguchi S, Ota K, Harada S, Kojima Y, Tominaga K, Tokioka S, Higuchi K. Comparison of the Effects of Vonoprazan and Lansoprazole for Treating Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Artificial Ulcers. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 974-981 [PMID: 29464587 DOI: 10.1007/s10620-018-4948-0]
- 26 Horikawa Y, Mizutamari H, Mimori N, Kato Y, Fushimi S, Sato S, Okubo S. Short-term efficacy of potassium-competitive acid blocker following gastric endoscopic submucosal dissection: a propensity score analysis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 243-251 [PMID: 29214885 DOI: 10.1080/00365521.2017.1410569]
- 27 Ishii Y, Yamada H, Sato T, Sue S, Kaneko H, Irie K, Sasaki T, Tamura T, Ikeda R, Fukuchi T, Kobayashi R, Makazu M, Sato C, Hirasawa K, Kondo M, Shibata W, Maeda S. Effects of Vonoprazan Compared with Esomeprazole on the Healing of Artificial Postendoscopic Submucosal Dissection Ulcers: A Prospective, Multicenter, Two-Arm, Randomized Controlled Trial. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 1615092 [PMID: 29670650 DOI: 10.1155/2018/1615092]
- 28 Yamasaki A, Yoshio T, Muramatsu Y, Horiuchi Y, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Sasaki Y, Fujisaki J. Vonoprazan is Superior to Rabeprazole for Healing Endoscopic Submucosal Dissection: Induced Ulcers. *Digestion* 2018; 97: 170-176 [PMID: 29310111 DOI: 10.1159/000485028]
- 29 Ishiguro M, Takenaka R, Kawai D, Takei K, Miura K, Takemoto K, Tsugeno H, Fujiki S. A prospective, randomized controlled trial of vonoprazan versus lansoprazole in the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6: A380 [DOI: 10.1177/2050640618792819]
- 30 Ikeda G, Ueki N, Futagami S, Agawa S, Noda H, Higuchi K, Akimoto T, Maruki Y, Yamawaki H, Kodaka Y, Kawagoe T, Miyake K, Kaise M, Iwakiri K. The effect of vonoprazan for endoscopic submucosal dissection-induced ulceration and postoperative bleeding. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5: A439 [DOI: 10.1177/2050640617725676]
- 31 Maruoka D, Arai M, Kasamatsu S, Ishigami H, Taida T, Okimoto K, Saito K, Matsumura T, Nakagawa T, Katsuno T, Yokosuka O. Vonoprazan is superior to proton pump inhibitors in healing artificial ulcers of the stomach post-endoscopic submucosal dissection: A propensity score-matching analysis. *Dig Endosc* 2017; 29: 57-64 [PMID: 27492962 DOI: 10.1111/den.12705]
- 32 Tsuchiya I, Kato Y, Tanida E, Masui Y, Kato S, Nakajima A, Izumi M. Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2017; 29: 576-583 [PMID: 28267236 DOI: 10.1111/den.12857]
- 33 Koizumi A, Yamashita H, Okada A. Comparison of lansoprazole with vonoprazan for treating post-endoscopic submucosal dissection ulcers. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4: A387-A388 [DOI: 10.1177/2050640616663689]
- 34 Kagawa T, Iwamuro M, Ishikawa S, Ishida M, Kuraoka S, Sasaki K, Sakakihara I, Izumikawa K, Yamamoto K, Takahashi S, Tanaka S, Matsuura M, Hasui T, Wato M, Inaba T. Vonoprazan prevents bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 583-591 [PMID: 27464849 DOI: 10.1111/apt.13747]
- 35 Takahashi K, Sato Y, Kohisa J, Watanabe J, Sato H, Mizuno K, Hashimoto S, Terai S. Vonoprazan 20 mg vs lansoprazole 30 mg for endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 716-722 [PMID: 27909552 DOI: 10.4253/wjge.v8.i19.716]
- 36 Gao H, Li L, Zhang C, Tu J, Geng X, Wang J, Zhou X, Jing J, Pan W. Comparison of efficacy of pharmacological therapies for gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14: 207-220 [PMID: 32063071 DOI: 10.1080/17474124.2020.1731304]
- 37 Lee SH, Lee CK, Chung IK, Shim YS, Lee TH, Lee SH, Kim HS, Park SH, Kim SJ. Optimal duration of proton pump inhibitor in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a retrospective analysis and prospective validation study. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 429-434 [PMID: 22001942 DOI: 10.1007/s10620-011-1941-2]
- 38 Tsujita K, Deguchi H, Uda A, Sugano K. Upper gastrointestinal bleeding in Japanese patients with ischemic heart disease receiving vonoprazan or a proton pump inhibitor with multiple antithrombotic agents: A nationwide database study. *J Cardiol* 2020; 76: 51-57 [PMID: 32184027 DOI: 10.1016/j.jcc.2020.02.012]
- 39 Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, Nishida H, Kajino M, Inatomi N. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 797-804 [PMID: 21411494 DOI: 10.1124/jpet.111.179556]
- 40 Kang H, Kim BJ, Choi G, Kim JG. Vonoprazan versus proton pump inhibitors for the management of gastric endoscopic submucosal dissection-induced artificial ulcer: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15860 [PMID: 31192917 DOI: 10.1097/MD.00000000000015860]
- 41 Otsuka T, Sugimoto M, Ban H, Nakata T, Murata M, Nishida A, Inatomi O, Bamba S, Andoh A. Severity of gastric mucosal atrophy affects the healing speed of post-endoscopic submucosal dissection ulcers. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10: 83-92 [PMID: 29774087 DOI: 10.4253/wjge.v10.i5.83]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系

孙莹莹, 靖大道

孙莹莹, 靖大道, 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海市 201600

孙莹莹, 硕士研究生在读, 肠道微生态与胃肠道肿瘤发生发展之关系及其机制研究.

作者贡献分布: 本文综述由孙莹莹完成; 靖大道审校.

通讯作者: 靖大道, 教授, 主任医师, 201600, 上海市松江区新松江路650号, 上海交通大学附属第一人民医院消化科. dadaojing@126.com

收稿日期: 2020-10-20

修回日期: 2020-11-09

接受日期: 2020-11-24

在线出版日期: 2020-12-28

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology

Ying-Ying Sun, Da-Dao Jing

Ying-Ying Sun, Da-Dao Jing, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai 201600, China

Corresponding author: Da-Dao Jing, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, No. 650 Xinsongjiang Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. dadaojing@126.com

Received: 2020-10-20

Revised: 2020-11-09

Accepted: 2020-11-24

Published online: 2020-12-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a common human bacterial pathogen that infects more than 50% of the global natural population. In the absence of proper treatment, *H. pylori* will persist. *H. pylori* infection leads to changes in gastrointestinal flora, which is associated with a variety

of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. In recent years, intestinal microecology has become a research hotspot, and the relationship between *H. pylori* infection and intestinal microecology has gradually attracted researchers' attention. *H. pylori* eradication leads to short-term changes in intestinal flora, but its long-term effects are unclear. The use of probiotics may have a positive impact on *H. pylori* eradication.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric microecology; Intestinal microecology; Eradication therapy; Probiotics

Citation: Sun YY, Jing DD. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1261-1265

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1261.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1261>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是人体内普遍存在的一种细菌, 全球自然人群的感染率超过50%。在未提供适当治疗的情况下, *H. pylori*将持续存在。*H. pylori*感染导致胃肠道菌群发生改变, 并与胃肠及胃肠外多种疾病相关。近年来, 肠道微生态成为研究热点, *H. pylori*感染与肠道微生态的关系逐渐引起人们的关注。*H. pylori*根除疗法会导致肠道菌群短期改变, 其长期影响尚不明确。益生菌的使用可能会为 *H. pylori*根除疗法带来积极影响。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 胃内微生态; 肠道微生态; 根除疗法; 益生菌

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在全球感染率超过50%。*H. pylori*感染可打破胃肠道微生态平衡, 并与胃肠内、外多种疾病相关。根除*H. pylori*可减少相关性疾病的发生, 但根除方案中的抗生素也会对肠道微生态产生影响。益生菌辅助用药或可为*H. pylori*根除疗法带来积极影响。

文献来源: 孙莹莹, 靖大道. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1261-1265

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1261.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1261>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在全球感染率较高, 其感染率与生活环境及生活方式密切相关。*H. pylori*感染可打破胃肠道微生态平衡, 导致胃肠道菌群失调, 亦可分泌多种毒力因子, 参与多种胃肠及胃肠外疾病的致病。根除*H. pylori*可降低*H. pylori*相关性疾病的发生率, 但根除方案中抗生素的使用也会对肠道微生态产生影响。益生菌辅助用药有望减少根除疗法带来的不良影响。本文主要就*H. pylori*感染与胃肠道微生态之间的关系作一简要综述。

1 *H. pylori*的流行病学概况

*H. pylori*是一种微需氧革兰氏阴性杆菌, 在人类胃上皮表面定植^[1,2]。许多研究表明, 人类是*H. pylori*的主要宿主, 其传染源主要是带菌者和病人^[3]。*H. pylori*除了可以在人类胃上皮定植外, 可以在人类牙菌斑和唾液中存活, 也可以在羊、猫等动物的胃中存活, 还可以在一些动物的乳汁中存活^[1]。虽然如此, 但多数研究认为, 在自然环境中, 人是*H. pylori*唯一的传染源, 人-人间传播是唯一的传播途径。目前认为*H. pylori*可能的传播途径有: 粪-口传播、口-口传播、胃-口传播、医源性传播^[4]。*H. pylori*在全球自然人群的感染率超过50%, 全球各地差异甚大。*H. pylori*感染率的高低与民族或种族关系并不密切, 而与地理环境有一定的关系, 主要与生活环境及生活习惯有关^[5]。流行病学调查显示, *H. pylori*感染率与经济情况、居住条件、卫生条件与生活习惯、职业以及饮用水有关。经济状况差、居住拥挤、卫生条件差以及不良的生活习惯, 其*H. pylori*感染率越高^[4]。在不同人群中, 儿童*H. pylori*感染率为10%-80%。10岁前, 超过50%的儿童被感染, 在未提供适当治疗的情况下, 在整个生命中*H. pylori*将持续存在, 感染的自发清除非常少见^[1,6]。

2 *H. pylori*感染与胃内微生态

2.1 *H. pylori*感染诱发的胃内微生态改变 *H. pylori*被鉴

定出来之前, 由于胃内高酸环境, 一直被认为是无菌的。目前认为胃内约有100余种细菌群, 包含5种优势菌门, 分别是拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门和变形菌门。关于*H. pylori*感染对胃内微生态的影响, 目前仍存在争议。有研究发现, 在菌门水平, 比较*H. pylori*阳性与阴性的样本, 胃内微生物菌群的多样性和/或均质性都无明显差异。也有研究发现, 当*H. pylori*为胃内微生态系统的主导菌时, 可在*H. pylori*阳性与阴性受试者的胃粘膜活检中观察到胃内微生物菌群的微小差异^[7]。也有研究表明, *H. pylori*的存在显著降低了胃内微生物群的多样性。主要表现为变形菌、螺旋体和梭杆菌的相对丰度增加, 放线菌、拟杆菌和厚壁菌门细菌的减少^[8]。这种现象也进一步表明*H. pylori*相较其他菌群更具优势^[9]。*H. pylori*感染改变胃内菌群的原因尚不清楚, 可能的原因有^[10-14]: (1)*H. pylori*改变了胃内微环境, 分解尿素产生的氨和碳酸氢盐可作为其他微生物群落的底物; (2)*H. pylori*感染使胃酸分泌减少, 从而提高胃的pH值, 为其他微生物的定植创造有利的生态环境; (3)*H. pylori*能诱导细胞因子和抗菌肽的产生, 从而导致慢性胃炎, 抑制其他局部微生物。近年来的研究和实践表明, *H. pylori*感染是导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病发生发展的重要因素。具体的机制仍未完全明确, 但目前的研究结果表明这与胃内微生态的改变相关。例如, *H. pylori*感染可引起胃内pH值升高, 导致原本被酸性环境抑制的产生亚硝基的菌群生长、繁殖, 将胃液中的亚硝基和含氮化合物转化为有潜在致癌作用的亚硝基化合物, 这可能是促进胃粘膜癌变的潜在机制。

2.2 *H. pylori*根除治疗对胃内微生态的影响 目前国内外共识达成一致, 应给予*H. pylori*感染者根除治疗, 除非有抗衡因素的考虑。根除*H. pylori*有多种方案, 目前主要采用铋剂四联方案(PPI+铋剂+2种抗生素)。通过药敏试验结果选择抗生素种类的个体化治疗方案治疗效果更佳。其中, 铋剂的主要作用是额外增加30%-40%的根除率^[15,16]。目前, 关于根除*H. pylori*后胃内微生态的研究较少。2019年中国肿瘤学大会报告了一项流行病学研究: 成功根除*H. pylori*后, 胃内菌群结构与治疗前相比发生显著改变, 且更接近感染阴性者。根除*H. pylori*有益于修复损伤的胃粘膜, 降低炎症反应进展至恶性病变的风险。

3 *H. pylori*感染与肠道微生态

3.1 肠道微生态 在人类肠道微生物群, 包括四种优势菌门, 其中厚壁菌门和拟杆菌门占90%, 变形菌门和放线菌门数量较少^[17]。肠道细菌可分为生理性细菌、条件致病菌、病原菌。从人类肠道菌群的宏基因组学中我们了

解到, 人类出生早期的环境暴露对肠道菌群的系统发育结构具有重要作用^[18]。肠道菌群的组成并不是一成不变的, 随着人体的生长发育、营养变化、生活方式、药物使用而发生改变。肠道菌群保持共生和拮抗关系, 与人的健康和疾病密切相关。正常的肠道微生物群落对宿主是有益和必要的, 参与宿主的一系列生理过程^[19]。其有益作用包括: 免疫细胞的发育和自稳态、消化食物、促进脂肪的代谢、肠神经调节、促进血管生成。相反, 肠道菌群失调会导致各种疾病状态, 如过敏、炎症性肠病、肥胖症、癌症、糖尿病等。

3.2 *H. pylori*感染对肠道微生态的影响 多项研究表明, *H. pylori*感染不仅可影响胃内微生态, 还可改变肠道菌群。*H. pylori*感染与肠道微生态之间的关系尚不明确, 现有文献结论存在争议。一项针对儿童的研究表明, 未感染*H. pylori*的儿童肠道菌群丰度和多样性更高, 其中变形菌、拟杆菌、梭状芽胞杆菌等丰度较高^[20]。然而, 另一项研究发现, *H. pylori*阳性的儿童较未感染儿童, 肠道菌群数量增加, 如变形菌、梭菌、厚壁菌、普氏菌^[21]。Dash等^[22]通过16S rRNA分析人类粪便发现, *H. pylori*感染者肠道菌群的多样性和复杂性更高, 其中琥珀酸弧菌属、红蜡菌科、肠球菌科、理研菌科的菌种增加, 光滑念珠菌和未分类真菌的丰度增加。与之类似, He等^[23]发现*H. pylori*感染者肠道菌群多样性更高, 其中*Alistipes*丰度增加, *Lachnospirillum*丰度降低。然而最近的研究表明, *Alistipes*与肥胖和获得性免疫缺陷综合征等相关。*Alistipes*已被证明是与大肠癌相关的十大菌属之一, 并可诱导炎症和肿瘤发生。胃内*H. pylori*感染导致肠道菌群发生改变, 这可能是因为*H. pylori*感染导致胃酸和胃泌素分泌改变, 引起胃内pH升高, 胃酸屏障减弱, 同时影响肠道pH, 进而促发肠道菌群改变。也可能是通过黏膜共同免疫反应等机制改变远端肠道菌群。*H. pylori*感染导致胃内微生态改变, 进而引起肠道菌群失调, 而肠道菌群失调又会促发多种胃肠及胃肠外疾病的发生, 这需要通过更多的实验研究进一步验证。

3.3 *H. pylori*根除治疗对肠道微生态的影响 根除*H. pylori*可以减少*H. pylori*感染相关疾病的发生, 但是抗生素的使用会导致肠道菌群发生短期改变, 其长期影响尚不明确^[24,25]。最近的一项研究表明, *H. pylori*根除治疗后将立即出现短暂的肠道菌群改变, 但大部分可在1年后恢复到治疗前水平, 恢复的速度和程度因治疗方案而异^[26]。Hsu等^[27]研究发现, 铋剂四联疗法根除*H. pylori*后, 肠道菌群 α 多样性显著下降, 变形菌丰度增加, 拟杆菌和放线菌丰度降低, 根除治疗1年后 α 多样性尚未完全恢复, 但可观察到随时间逐渐恢复的趋势。Korpela等^[28]发现, 使用大环内酯类药物可能会导致学龄前儿童微生物

群长期改变。然而抗生素是否引起成人肠道菌群长期改变仍存在争议。因此, *H. pylori*根除治疗应慎用于肠道菌群不发达或不稳定的患者, 以避免长期不良后果的发生。与上述不同, He等^[23]最近研究表明, 根除*H. pylori*可恢复而不是干扰肠道菌群。与根除治疗前相比, 根除治疗26 wk后肠道中*Blautia*、*Lachnospirillum*等有益菌增加, *Alistipes*等致病菌降低至接近健康对照者水平。根除*H. pylori*引起肠道菌群趋向正常而不是失衡。*H. pylori*根除治疗对肠道微生态的影响, 目前仍存在争议, 甚至有相反的结论。但多年的实践表明, 根除*H. pylori*的获益远远大于负面影响。

4 益生菌在*H. pylori*根除治疗中的应用

近年来, 益生菌的使用逐渐引起人们重视。Cárdenas等^[29]的一项研究表明, 在幽门螺杆菌根除疗法中使用益生菌辅助治疗, 可以提高*H. pylori*根除率并减少根除疗法引起的不良反应。使用益生菌辅助治疗的患者与传统根除疗法患者相比, 胃肠道症状发生频率更低, 粪便菌群 α 多样性更高, 肠杆菌丰度较高, 拟杆菌和梭状芽胞杆菌丰度较低。益生菌引起的菌群改变可能是根除率升高和不良反应减少的原因。与之不同, McNicholl等^[30]研究发现, 在根除疗法中辅助应用益生菌并不能产生显著疗效。这可能与不同益生菌菌株、不同剂量以及不同疗程有关。是否应在根除疗法中常规加用益生菌辅助治疗尚存在争议。

5 结论

综上所述, *H. pylori*感染诱发胃黏膜炎症反应, 引起胃内pH升高, 改变胃内微环境, 导致胃内菌群失调, 进而促发肠道菌群改变, 并可通过细菌分泌毒素蛋白等直接作用, 引起各系统多种疾病的发生和发展。其中, *H. pylori*感染对胃内微生态与肠道微生态的影响, 目前仍存在争议, 甚至有相反的结论。其可能与*H. pylori*感染的时间、研究对象的健康状况、研究对象的年龄、研究样本数量、采样与检测方法、从胃肠道菌群的不同门类水平分析等多种因素有关。根除*H. pylori*可在一定程度上恢复胃酸屏障, 进而恢复肠道菌群平衡。与此同时, 抗生素的使用可短期影响肠道微生态, 但根除*H. pylori*是否引起肠道菌群长期改变仍无定论。多项研究表明益生菌辅助治疗可以减少抗生素引起的肠道菌群变化及失衡进而增强根除治疗的疗效和减少根除治疗引起的不良反应。不同的国际共识对益生菌辅助治疗的意见不同, 未来仍需要更加深入的研究。

6 参考文献

- 张伟, 李华军. 幽门螺杆菌感染的微生物学认识. 胃肠

- 病学和肝病杂志 2019; 28: 255-261 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.03.004]
- 2 Karkhah A, Ebrahimpour S, Rostamtabar M, Koppolu V, Darvish S, Vasigala VKR, Validi M, Nouri HR. Helicobacter pylori evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases. *Microbiol Res* 2019; 218: 49-57 [PMID: 30454658 DOI: 10.1016/j.micres.2018.09.011]
- 3 Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 868-876 [PMID: 29430669 DOI: 10.1111/apt.14561]
- 4 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染的流行病学. *中国医刊* 2007; 42: 17-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2007.02.006]
- 5 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001]
- 6 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]
- 7 Schulz C, Schütte K, Koch N, Vilchez-Vargas R, Wos-Oxley ML, Oxley APA, Vital M, Malfertheiner P, Pieper DH. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without Helicobacter infection. *Gut* 2018; 67: 216-225 [PMID: 27920199 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312904]
- 8 Das A, Pereira V, Saxena S, Ghosh TS, Anbumani D, Bag S, Das B, Nair GB, Abraham P, Mande SS. Gastric microbiome of Indian patients with Helicobacter pylori infection, and their interaction networks. *Sci Rep* 2017; 7: 15438 [PMID: 29133866 DOI: 10.1038/s41598-017-15510-6]
- 9 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 10 Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, Jin HC, Wang FL, Chen M, Shao L, Zou DH, Yu XM, Mao WM. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6098-6107 [PMID: 24106412 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.6098]
- 11 谢勇, 吕农华. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态研究进展. *中华消化杂志* 2018; 38: 219-221 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.04.002]
- 12 谢晓华. 幽门螺杆菌对消化性溃疡患者胃肠道微生态的影响分析. *实用中西医结合临床* 2019; 19: 65-66 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2019.02.031]
- 13 刘芳, 梁田, 李若松, 白骥, 康龙丽. 胃内微生态与胃部疾病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1149-1154 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i18.1149]
- 14 Mustapha P, Paris I, Garcia M, Tran CT, Cremniter J, Garnier M, Faure JP, Barthes T, Boneca IG, Morel F, Lecron JC, Buruoa C, Bodet C. Chemokines and antimicrobial peptides have a cag-dependent early response to Helicobacter pylori infection in primary human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2014; 82: 2881-2889 [PMID: 24778119 DOI: 10.1128/IAI.01517-13]
- 15 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈辉, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2017; 22: 346-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.06.006]
- 16 Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65: 870-878 [PMID: 26848181 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311019]
- 17 Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev* 2017; 279: 90-105 [PMID: 28856737 DOI: 10.1111/imr.12563]
- 18 Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JL. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-336 [PMID: 21677749 DOI: 10.1038/nature10213]
- 19 Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol* 2011; 19: 349-359 [PMID: 21684749 DOI: 10.1016/j.tim.2011.05.006]
- 20 Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, Martínez MJ, Iizumi T, Gao Z, Sohn J, Chung J, Cox L, Simón-Soro A, Mira A, Alarcón T. Characterization of the Gastric Microbiota in a Pediatric Population According to Helicobacter pylori Status. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 173-178 [PMID: 27820723 DOI: 10.1097/INF.0000000000001383]
- 21 Benavides-Ward A, Vasquez-Achaya F, Silva-Caso W, Aguilar-Luis MA, Mazulis F, Urteaga N, Del Valle-Mendoza J. Helicobacter pylori and its relationship with variations of gut microbiota in asymptomatic children between 6 and 12 years. *BMC Res Notes* 2018; 11: 468 [PMID: 30005690 DOI: 10.1186/s13104-018-3565-5]
- 22 Dash NR, Khoder G, Nada AM, Al Bataineh MT. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition. *PLoS One* 2019; 14: e0218274 [PMID: 31211818 DOI: 10.1371/journal.pone.0218274]
- 23 He C, Peng C, Wang H, Ouyang Y, Zhu Z, Shu X, Zhu Y, Lu N. The eradication of Helicobacter pylori restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter* 2019; 24: e12590 [PMID: 31124220 DOI: 10.1111/hel.12590]
- 24 Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GL, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
- 25 Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, Schoterman MH, Keijser BJ, Montijn RC, Gruppen H, Schuren FH. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods* 2013; 92: 387-397 [PMID: 23266580 DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.011]
- 26 Liou JM, Chen CC, Chang CM, Fang YJ, Bair MJ, Chen PY, Chang CY, Hsu YC, Chen MJ, Chen CC, Lee JY, Yang TH, Luo JC, Chen CY, Hsu WF, Chen YN, Wu JY, Lin JT, Lu TP, Chuang EY, El-Omar EM, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 1109-1120 [PMID: 31559966 DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30272-5]
- 27 Hsu PI, Pan CY, Kao JY, Tsay FW, Peng NJ, Kao SS, Wang HM, Tsai TJ, Wu DC, Chen CL, Tsai KW; Taiwan Acid-related Disease (TARD) Study Group. Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria. *Helicobacter* 2018; 23: e12498 [PMID: 29897654 DOI: 10.1111/hel.12498]
- 28 Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, de Vos WM. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* 2016; 7: 10410 [PMID: 26811868 DOI: 10.1038/ncomms10410]

- 29 Cárdenas PA, Garcés D, Prado-Vivar B, Flores N, Fornasini M, Cohen H, Salvador I, Cargua O, Baldeón ME. Effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 1365-1372 [PMID: 32125555 DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3]
- 30 McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL,

Pérez-Aisa Á, Modolell I, Aldegue X, Calafat M, Comino L, Ramas M, Callejo Á, Badiola C, Serra J, Gisbert JP. Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2018; 23: e12529 [PMID: 30141228 DOI: 10.1111/hel.12529]

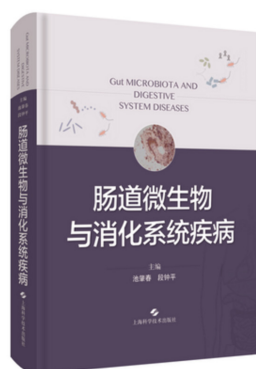
科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参阅, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

骶神经刺激的研究进展

张树辉, 陈艳

张树辉, 陈艳, 滨州医学院附属医院消化内科 山东省滨州市 256603

张树辉, 硕士研究生, 主要研究方向为神经调控治疗胃肠道疾病.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助, No. 81700472.

作者贡献分布: 本论文写作由张树辉完成; 陈艳校审.

通讯作者: 陈艳, 主治医师, 256603, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院消化内科. chenyanfeihong0906@163.com

收稿日期: 2020-09-02

修回日期: 2020-10-31

接受日期: 2020-11-17

在线出版日期: 2020-12-28

Progress in research of sacral nerve stimulation

Shu-Hui Zhang, Yan Chen

Shu-Hui Zhang, Yan Chen, Department of Gastroenterology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Supported by: The National Natural Science Foundation of China, No. 81700472.

Corresponding author: Yan Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Binzhou Medical University Hospital, No. 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256603, Shandong Province, China. chenyanfeihong0906@163.com

Received: 2020-09-02

Revised: 2020-10-31

Accepted: 2020-11-17

Published online: 2020-12-28

Abstract

Sacral nerve stimulation (SNS) is well-known as a minimally invasive treatment. Originally, it was mainly used to treat urinary system diseases such as urge urinary incontinence. Gradually, it is used to treat digestive system diseases such as fecal incontinence and chronic

constipation. SNS is a method in which electrical pulse signals are sent out through pulse generators to stimulate the sacral nerve directly or indirectly, thus modulating the nerve reflex of the bladder, urethra, anus, colon, and rectum and improving abnormal nerve regulation to achieve the therapeutic effect. The regulation of the sacral nerve is often carried out by inserting electrodes into the sacral spinal canal S₂₋₄ (mostly S₃), and the symptoms are improved by complex regulation of spinal reflex and supraspinal reflex. However, the exact mechanism is still unclear. Many studies have shown that SNS plays a key role in the treatment of many diseases of the urinary system and digestive system. This paper reviews the progress in the research of SNS.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sacral nerve stimulation; Fecal incontinence; Chronic constipation; Urge incontinence; Inflammatory bowel disease

Citation: Zhang SH, Chen Y. Progress in research of sacral nerve stimulation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(24): 1266-1271

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1266.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i24.1266>

摘要

骶神经刺激(sacral nerve stimulation, SNS)是一种微创治疗方法,最初主要用于治疗急迫性尿失禁等泌尿系统疾病,后逐渐用于治疗大便失禁、慢性便秘等消化系统疾病. SNS主要通过脉冲发生器发出电脉冲信号,通过直接或者间接的方式刺激骶神经,调节膀胱、尿道、肛门和结直肠的神经反射,改善异常的神经调节,以达到治疗的效果. 骶神经的调节常利用插入骶骨椎管S₂₋₄(多为S₃)的电极进行,通过脊髓反射和脊髓上反射的复杂调控来改善症状,其确切机制尚不明了,但已有多项研究结果表明, SNS在泌尿系

统和消化系统的多种疾病的治疗中发挥了关键性作用. 本文针对SNS的研究进展展开综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 骶神经刺激; 大便失禁; 慢性便秘; 急迫性尿失禁; 炎症性肠病

核心提要: 本篇文章主要对骶神经刺激(sacral nerve stimulation, SNS)的最新进展进行综述, 介绍了SNS的发展历史、作用机制和在临床上的主要应用. 重点对SNS治疗胃肠道疾病的机理进行了研究, 包括对大便失禁、便秘、炎症性肠病的治疗效果和神经调节机理.

文献来源: 张树辉, 陈艳. 骶神经刺激的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(24): 1266-1271

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1266.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1266>

0 引言

神经调控是近年来医学发展最快的领域之一, 是一种通过影响神经传递来产生效应的技术, 胃肠道与中枢神经系统之间有广泛的、可调控的神经连接, 这为快速发展的神经调控技术治疗胃肠道疾病提供了机会. 骶神经刺激(sacral nerve stimulation, SNS)是其中一种较为成熟的神经调控技术. 早在20世纪60年代, SNS便被报道用于治疗泌尿障碍的患者^[1]. 1979年, 美国成功使用该技术治疗了患有慢性排尿功能障碍(voiding dysfunction, VD)的患者^[2]. 1994年欧洲CE批准使用SNS用于急迫性尿失禁患者的治疗. 1997年SNS获得美国FDA批准用于治疗泌尿外科的部分疾病. 与此同时, 临床医生注意到使用SNS的患者肠道功能明显改善, 逐渐将SNS引用于治疗大便失禁(fecal incontinence, FI)、慢性便秘(chronic constipation, CC)等疾病, 大量文献表明, 植入SNS刺激器的FI患者每周失禁次数平均减少6次, 证明了其治疗效果^[3]. 2011年美国FDA批准SNS用于治疗保守治疗无效或者无法接受保守治疗的FI患者. SNS具有创伤小, 可调控性等优势, 为其在临床上的广泛应用带来了巨大潜力, 得到了临床医生和患者的认可.

1 SNS的作用机制

解剖学中, 骶神经即骶椎神经, 位于腰椎神经的下方, 骶骨的两侧. 骶骨位于两个髌骨的中间, 腰椎的下方及尾椎的上方, 由五块骶椎融合而成, 所以共有五对骶神经, 其中S₂₋₄对骶神经由自主神经和躯体神经组成, 支配调节膀胱、尿道括约肌、肛门括约肌、盆底肌和结直肠

的功能. 子宫神经解剖学研究发现, S₂₋₄对骶神经是子宫神经的主要来源, 对子宫平滑肌和阴道的功能有一定的调节作用^[4]. 骶神经在骶骨内又分为前后支. 骶神经前支位于盆腔内, 参与组成骶丛神经. 骶神经后支上四对穿过其相对应的骶后孔, 第五对从骶管裂孔中穿出, 其中最上三对骶神经又分支为内侧支和外侧支, 内侧支终于多裂肌, 外侧支则形成臀中皮神经, 支配臀部内侧皮肤. 骶神经在人体对膀胱、尿道、结直肠、肛门和子宫平滑肌的功能的调节中起到了关键作用.

消化系统通过迷走神经、胸腰椎通路和骶神经接受中枢神经系统的支配, 进而支配肠神经系统和最终效应系统, 以影响消化系统各功能的调节, 如肌肉运动、酸分泌、肠道激素释放、免疫细胞活性及炎症细胞因子的调控^[5]. 来自消化道的各类信息又通过这些通路传递至中枢神经系统. SNS通过将骶神经作为靶点, 利用植入的电极发出高度可逆的电流刺激, 发挥骶神经对重要疾病的改善作用, 达到改善肠道功能的效果. 总而言之, SNS通过放置在骶骨椎管的电极, 发出电脉冲, 刺激骶神经, 调节中枢神经系统与消化系统之间的神经传递, 使病态的神经肌肉组织恢复正常, 以达到治疗的效果^[6-9].

2 SNS的应用

2.1 FI FI是日常生活中一种常见的症状, 发生在大约10%的成年人中^[10], 随着年龄的增长, FI的患病率显著增高. FI的典型症状是排便不受控制. FI的原因可能有以下几点: 肛门括约肌机制的损伤(无论是直接创伤还是对其神经供应的损伤)、括约肌的年龄相关变性、脊髓损伤或其他原因(其他神经损伤, 或非括约肌原因, 如腹泻、痴呆症). 总的来说, FI是由病理生理因素的复杂相互作用引起的神经传递受阻, 使骶神经控制的肛门直肠感觉异常和肛门盆底括约肌损伤. 目前FI的病因尚不明确, 保守治疗和手术治疗疗效有限.

SNS通过植入骶骨椎管中的电极, 发出电脉冲信号, 刺激骶神经, 调节中枢神经系统与肛门直肠之间的神经传递, 使肛门直肠功能恢复正常, 进而缓解FI的症状. 近年的研究证明了SNS治疗FI的有效性, Langlois等^[11]研究发现SNS可以降低FI模型大鼠的机械敏感性, 减少FI的发生. Wexner等^[12]报道了120例FI患者进行了SNS永久性植入, 24 mo之后, 治疗成功率达85%, 其中41%的患者达到100%的痊愈. 美国克利夫兰诊所和欧洲多家研究中心分析表明, 与未经SNS治疗的患者相比, 植入SNS器的患者每周失禁次数平均减少6次, 总体而言, 70%患者的症状改善率大于50%, 即使在5年后的长期过程中也是如此^[13], 但关于10年甚至更久后的疗效, 医学研究

者正在积极地去研究发现. 综上所述, FI有明确的SNS适应症, 且SNS具有较低的并发症发生率, 是治疗FI的首选方法.

SNS被认为主要作用于盆底和肛门括约肌上, 但并没有关于这方面的确切研究, 得到广泛认可的说法是SNS改善了肛门外括约肌的功能^[14], 而对肛门内括约肌和直肠阈值的影响尚不清楚^[15,16], 需要更多的研究去证实和发现.

2.2 CC CC是世界范围内的一种常见疾病, 尤其在女性和老年人中有较高的患病率. CC的临床症状主要是排便次数减少伴排便困难. 患者每周排便次数少于3次、排便费力或有排便不尽感, 且病程至少6 mo, 可诊断CC. 肠道神经系统功能紊乱可能是导致CC的重要原因^[17], CC患者的肠道神经传递明显减少, 导致结肠运动传输功能障碍甚至丧失, 进而引起便秘.

研究认为, SNS通过刺激骶神经, 松弛肛门内括约肌, 增加结肠动力^[18], 缓解便秘的症状. Huang等^[19]通过研究发现SNS可以改善结肠运动, 缓解便秘大鼠的症状. Kamm等^[20]通过研究发现超过50%的CC患者在经过SNS治疗后结肠转运时间恢复正常. Sharma等^[21]研究认为SNS通过减少直肠刺激阈值的增加, 改善直肠的最大耐受充盈状态和肛门直肠感觉, 以达到治疗便秘的效果.

令人关注的, Thaha等^[22]通过实验, 并没有发现SNS治疗后CC患者的症状改善, 也没有发现结肠转运时间的改变, SNS对肛门内括约肌和直肠刺激阈值的具体影响也没有得到确切证据. 研究发现, 研究中应当区分开慢性传输型便秘和阻塞性排便综合征, 但这个观点并没有达成共识^[21]. 根据欧洲对FI和CC的SNS共识, SNS是患有保守难治性慢性传输性便秘(无任何形态原因, 如肠套叠、直肠前突)的患者的治疗首选^[23]. 综上所述, SNS对便秘的治疗效果及确切机制还需要更多的研究来证明.

2.3 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS), 是临床上常见的一种胃肠道功能性疾病, 主要表现为持续存在或者间歇发作的腹痛、腹胀伴排便习惯改变, 而检查后无器质性病变. IBS在我国的发生率不高, 多为中青年女性.

IBS的发病机制尚不明确, 被认为与胃肠道动力紊乱和内脏的感觉异常及精神压力有关. 一些研究发现, SNS可以通过刺激骶神经, 改善直肠壁的松弛度并提高对应变的敏感度, 以达到缓解症状的需要^[13]. Lundby等^[24]研究发现, SNS可以使腹泻型IBS患者的症状减轻. 因此, SNS可能是IBS治疗的有效方式之一, 但仍需要更多的研究去确定其机制和治疗效果.

2.4 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种复杂的消化系统疾病, 主要表现为慢性进行性胃肠道炎症, 临床上表现为腹痛、腹泻、血便及体重减轻等, 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎. IBD发病率在近几年不断提高, 好发于青少年.

临床上常用传统的氨基水杨酸、糖皮质激素等进行治疗, 然而许多患者对这些药物治疗没有反应. 近年来, 研究发现一种胆碱能抗炎途径: 迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS), 可以有有效的治疗IBD, 但VNS存在影响心脏功能的隐患^[25,26]. 在研究中发现, 一名直肠炎患者在经过SNS治疗后, 组织学炎症评分下降^[27], 于是提出用SNS替代VNS用于治疗IBD. Guo等^[28]通过研究证实了SNS对IBD的治疗效果, 并通过SNS治疗TNBS(2,4,6-3硝基苯磺酸)诱导的结肠炎模型小鼠, 发现了SNS抗炎途径, 即通过骶神经传入-脑干-迷走神经传出的胆碱能抗炎途径治疗IBD^[29].

SNS可以通过迷走神经途径达到治疗IBD的效果, 但是局部骶内脏神经是否参与到抗炎途径中尚不可知, 以及其可能引起的并发症也没有确切的发现, 需要更多的研究去发现.

2.5 盆底功能障碍 盆底功能障碍(pelvic floor dysfunction, PFD)是指当盆底组织受损后, 盆底的器官发生不同程度的功能障碍, 出现相应症状. PFD可表现为VD、难治性膀胱过度活动症、女性盆腔疼痛等. 本段中主要针对难治性膀胱过度活动症和女性盆腔疼痛的机制和SNS对其的治疗进行描述. 难治性膀胱过度活动症主要表现为尿急尿频, 部分患者有急迫性尿失禁, 主要是由于逼尿肌过度活动引起. 女性盆腔疼痛主要是指间质性膀胱炎和膀胱疼痛综合征引起的疼痛, 是一种慢性疼痛综合征^[30], 主要表现为耻骨上、生殖器或直肠疼痛, 排尿后减轻. 其病因尚不清楚, 研究认为与大脑和盆底的神经过传递受阻有关^[31].

SNS可以通过电脉冲信号影响大脑与膀胱、盆腔器官之间的神经传递, 恢复其生理功能. 大量研究认为SNS可以通过刺激骶神经, 调节神经传递, 抑制逼尿肌的收缩, 缓解难治性膀胱过度活动症引起的尿频尿急^[32]. 在Comiter等^[33]进行的研究中发现, 25例盆腔疼痛的患者在植入SNS刺激器后, 94%患者的排尿症状得到了改善, 但是并没有疼痛症状的改变. Whitmore等^[34]也得出了同样的结论.

总的来说, SNS对难治性膀胱过度活动症的疗效已经得到证实, 但是对于盆腔疼痛的治疗由于样本过小等因素, 仍不能得出确切的结论, SNS尚未被美国FDA批准用于间质性膀胱炎和膀胱疼痛综合征引起的盆腔疼痛的治疗, 需要更多的研究去证实.

2.6 VD VD表现为尿失禁、尿频、尿急、尿潴留等症状, 严重时易引起尿毒症。尿失禁是指排尿自控能力下降或丧失, 使尿液不自主地流出。尿频尿急是指在单位时间内排尿次数增加。尿潴留是指尿液排出障碍, 滞留在膀胱中。VD的机制主要为膀胱括约肌损伤或神经功能障碍导致排尿自控能力下降或丧失。本段中主要讨论神经功能障碍引起的VD。起于骶骨椎管S₂₋₄区域的副交感神经和躯体传出运动神经元、起于T_{11-L2}的交感神经, 共同接收膀胱壁传出的信号, 通过脊髓反射和脊髓上反射传递至大脑, 再沿大脑-脊髓-膀胱通路, 传递信号至膀胱和尿道平滑肌, 控制排尿。因神经传递被阻断导致信号不能及时传导, 膀胱出口阻力减少, 尿道平滑肌收缩, 膀胱松弛, 使排尿不能自由控制, 从而引发尿失禁等VD。SNS主要通过刺激骶神经, 模拟正常信号, 使大脑与各器官的神经传递恢复正常, 从而调节机体内的病态反应, 缓解或者消除相应的症状。

SNS是针对VD疾病的成熟神经调控疗法, 可以有效的改善急迫性尿失禁、尿频尿急、尿潴留等症状, 是慢性VD的首选治疗方法。近年来各项研究证实了SNS在治疗慢性VD上的疗效。Li等^[35]研究发现SNS对猪的尿失禁的治疗有显著效果。Dasgupta等^[36]通过回顾26名尿潴留患者植入SNS刺激器的结果, 显示最终有77%的患者在植入3年后仍可自发进行排尿。Berghmans等^[37]分析了SNS治疗慢性VD患者的5年随访结果, 163例患者中, 有152例植入了刺激器, 5年后, 152例患者中68%的急迫性尿失禁患者、56%的尿频尿急患者、71%的尿潴留患者治疗结果显示是成功的。总体而言, SNS对VD的疗效得到了大部分研究者的肯定。

2.7 神经源性膀胱 神经源性膀胱(neurogenic bladder, NB)是一种继发于神经系统疾病的膀胱功能障碍综合征, 主要表现为排尿障碍, 患者通常存在尿路感染, 严重时, NB可能导致肾病和肾功能衰竭。NB的具体病因和机制尚不清楚, 考虑为神经传递障碍导致大脑与膀胱之间的神经调节出现紊乱, 最常见的原因是多发性硬化症和脊髓损伤。SNS可以刺激骶神经, 抑制副交感神经到膀胱的神经传递, 抑制过度活跃的逼尿肌, 使膀胱停止收缩, 达到缓解NB症状的效果。因此, SNS被认为是一种可行的治疗NB的方法^[38]。

虽然Lombardi和Del Popolo^[39]在研究中记录了24例植入SNS刺激器的脊髓不完全损伤的NB的患者, 平均随访61个月后, 38%患者的症状得到了缓解, 但美国FDA并未批准NB作为SNS的适应症, 也没有太多的研究去讨论SNS对NB的疗效, 且对于一些由于进行性神经疾病引起的NB, 研究人员推测随着时间的推移, SNS的疗效会逐渐下降。也有一些人认为, NB分为无抑制

性、反射性和自主性等多种亚型, SNS可能只对其中的某一种亚型起作用, 还需更多的研究去发现。

虽然SNS对NB的疗效尚未肯定, 但SNS对NB患者的排尿功能有一定的恢复作用, 可以作为NB的治疗选择之一。在未来, 我们需要更详细, 样本量更大的研究去发现SNS对NB的治疗效果和机制。

3 SNS的特点

SNS作为一种较新的神经调控治疗方法, 与手术治疗和保守治疗相比, 主要有几个优点: (1)SNS的植入分为两步, 第一步是进行临时植入观察效果, 在确定能够生效的情况下再植入永久电极, 可以减少疗效不准确等意外的发生; (2)SNS的植入具有可逆性, 如发生严重并发症可完整切除植入物, 以避免病情恶化; (3)SNS具有可控性, 患者和医生可通过特殊仪器根据病情需要、病情进展调整刺激器; (4)SNS具有低侵蚀性和低并发症的特点; (5)SNS的临床效应已经得到广泛的认可, 可以有效提高患者生活质量, 减少患者症状的发生。

关于SNS的禁忌症, 主要有永久需要高频热疗治疗、定期MRI检查(颅骨除外)、局部感染、无法植入电极的骨骼病理以及完全截瘫的患者^[40]。关于怀孕期间能否使用SNS的数据尚不清楚, 因此, 研究人员建议妊娠期患者在怀孕期间关闭刺激器或者在怀孕结束后再植入永久刺激器。

SNS的并发症主要有铅迁移、出血、感染、疼痛等, 其中, 铅迁移是导致SNS患者再次手术的常见原因^[41], 但在新的铅放置技术被应用后, 铅迁移的发生概率大幅下降。感染也是SNS常见和最严重的并发症之一^[42], 在植入设备3年内, 感染发病率约为10%。

总的来说, SNS对消化道疾病具有积极的治疗作用, 在未来消化系统疾病的治疗中将发挥重要的作用。

4 SNS的未来展望

消化系统与神经系统之间有广泛的、可调节的神经传递, 这为快速发展的神经电刺激方法治疗胃肠道疾病提供了机会, SNS是唯一一种被广泛用于胃肠道疾病的神经调节方案^[5]。阻碍SNS成为胃肠道疾病首选治疗方法的重要因素是最佳刺激参数的不确定性和患者对于神经电刺激治疗的不了解。虽然Zhang等^[43]的研究比较得出了部分关于SNS最佳刺激参数的数据, 仍需要大量的实验去探索SNS治疗各种疾病的最佳刺激参数, 这就需要严格的患者选择和对护理人员极高的要求, 提高了实验的成本。

SNS的发展需要在动物模型和临床试验中进一步去发现探索, 还需要更彻底的掌握中枢神经系统、骶神

经、消化道之间的神经通路。在医学技术高速发展的今天, 以SNS为代表的神经调控技术将越来越多的出现在临床治疗中。

5 参考文献

- Habib HN. Experience and recent contributions in sacral nerve stimulation for voiding in both human and animal. *Br J Urol* 1967; 39: 73-83 [PMID: 5336763 DOI: 10.1111/j.1464-410x.1967.tb11787.x]
- Schmidt RA, Bruschini H, Tanagho EA. Sacral root stimulation in controlled micturition. Peripheral somatic neurotomy and stimulated voiding. *Invest Urol* 1979; 17: 130-134 [PMID: 468511]
- Skull A, Hull TL. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9: 477-482 [PMID: 23116074 DOI: 10.1586/erd.12.37]
- Mauroy B, Demondion X, Bizet B, Claret A, Mestdagh P, Hurt C. The female inferior hypogastric (= pelvic) plexus: anatomical and radiological description of the plexus and its afferences--applications to pelvic surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29: 55-66 [PMID: 17186314 DOI: 10.1007/s00276-006-0171-3]
- Payne SC, Furness JB, Stebbing MJ. Bioelectric neuromodulation for gastrointestinal disorders: effectiveness and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 89-105 [PMID: 30390018 DOI: 10.1038/s41575-018-0078-6]
- Vaizey CJ, Kamm MA, Turner IC, Nicholls RJ, Woloszko J. Effects of short term sacral nerve stimulation on anal and rectal function in patients with anal incontinence. *Gut* 1999; 44: 407-412 [PMID: 10026329 DOI: 10.1136/gut.44.3.407]
- Michelsen HB, Buntzen S, Krogh K, Laurberg S. Rectal volume tolerability and anal pressures in patients with fecal incontinence treated with sacral nerve stimulation. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1039-1044 [PMID: 16721520 DOI: 10.1007/s10350-006-0548-8]
- Sheldon R, Kiff ES, Clarke A, Harris ML, Hamdy S. Sacral nerve stimulation reduces corticoanal excitability in patients with faecal incontinence. *Br J Surg* 2005; 92: 1423-1431 [PMID: 16044426 DOI: 10.1002/bjs.5111]
- Uludag O, Morren GL, Dejong CH, Baeten CG. Effect of sacral neuromodulation on the rectum. *Br J Surg* 2005; 92: 1017-1023 [PMID: 15997445 DOI: 10.1002/bjs.4977]
- Kalantar JS, Howell S, Talley NJ. Prevalence of faecal incontinence and associated risk factors; an underdiagnosed problem in the Australian community? *Med J Aust* 2002; 176: 54-57 [PMID: 11936284]
- Langlois LD, Le Long E, Meleine M, Antor M, Atmani K, Dechelotte P, Leroi AM, Gourcerol G. Acute sacral nerve stimulation reduces visceral mechanosensitivity in a cross-organ sensitization model. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: e12987 [PMID: 27997083 DOI: 10.1111/nmo.12987]
- Wexner SD, Collier JA, Devroede G, Hull T, McCallum R, Chan M, Ayscye JM, Shobeiri AS, Margolin D, England M, Kaufman H, Snape WJ, Mutlu E, Chua H, Pettit P, Nagle D, Madoff RD, Lerew DR, Mellgren A. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a 120-patient prospective multicenter study. *Ann Surg* 2010; 251: 441-449 [PMID: 20160636 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cf8ed0]
- Gelos M, Niedergethmann M. Sacral nerve modulation in coloproctology. *Chirurg* 2018; 89: 483-494 [PMID: 29796894 DOI: 10.1007/s00104-018-0643-0]
- Hassouna MM, Siegel SW, Nyeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, Gajewski JB, Janknegt RA, Rivas DA, Dijkema H, Milam DF, Oleson KA, Schmidt RA. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000; 163: 1849-1854 [PMID: 10799197]
- Ganio E, Luc AR, Clerico G, Trompetto M. Sacral nerve stimulation for treatment of fecal incontinence: a novel approach for intractable fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 619-631 [PMID: 11357019 DOI: 10.1007/BF02234555]
- Rosen HR, Urbarz C, Holzer B, Novi G, Schiessel R. Sacral nerve stimulation as a treatment for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2001; 121: 536-541 [PMID: 11522736 DOI: 10.1053/gast.2001.27120]
- 白凤全, 贺平, 谢敏江, 董文娟. 慢性功能性便秘的发病机制研究进展. *中国肛肠病杂志* 2015; 1: 64-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2015.01.040]
- Dinning PG, Fuentealba SE, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Sacral nerve stimulation induces pan-colonic propagating pressure waves and increases defecation frequency in patients with slow-transit constipation. *Colorectal Dis* 2007; 9: 123-132 [PMID: 17223936 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01096.x]
- Huang Z, Li S, Foreman RD, Yin J, Dai N, Chen JDZ. Sacral nerve stimulation with appropriate parameters improves constipation in rats by enhancing colon motility mediated via the autonomic-cholinergic mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G609-G617 [PMID: 31411502 DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2018]
- Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, Jarrett M, Wang Z, Buntzen S, Johansson C, Laurberg S, Rosen H, Vaizey CJ, Matzel K, Baeten C. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut* 2010; 59: 333-340 [PMID: 20207638 DOI: 10.1136/gut.2009.187989]
- Sharma A, Bussen D, Herold A, Jayne D. Review of sacral neuromodulation for management of constipation. *Surg Innov* 2013; 20: 614-624 [PMID: 23404204 DOI: 10.1177/1553350613475882]
- Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD004464 [PMID: 26299888 DOI: 10.1002/14651858.CD004464.pub3]
- Maeda Y, O'Connell PR, Lehur PA, Matzel KE, Laurberg S; European SNS Bowel Study Group. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation: a European consensus statement. *Colorectal Dis* 2015; 17: O74-O87 [PMID: 25603960 DOI: 10.1111/codi.12905]
- Lundby L, Krogh K, Buntzen S, Laurberg S. Temporary sacral nerve stimulation for treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1074-1078 [PMID: 18418655 DOI: 10.1007/s10350-008-9255-y]
- Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2011; 160: 82-89 [PMID: 21071287 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.10.007]
- Jin H, Guo J, Liu J, Lyu B, Foreman RD, Yin J, Shi Z, Chen JDZ. Anti-inflammatory effects and mechanisms of vagal nerve stimulation combined with electroacupuncture in a rodent model of TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 313: G192-G202 [PMID: 28546285 DOI: 10.1152/ajpgi.00254.2016]
- Brégeon J, Neunlist M, Bossard C, Biraud M, Coron E, Bourreille A, Meurette G. Improvement of Refractory Ulcerative Proctitis With Sacral Nerve Stimulation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 853-857 [PMID: 25930972 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000331]
- Guo J, Jin H, Shi Z, Yin J, Pasricha T, Chen JDZ. Sacral nerve stimulation improves colonic inflammation mediated

- by autonomic-inflammatory cytokine mechanism in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13676 [PMID: 31327175 DOI: 10.1111/nmo.13676]
- 29 Tu L, Gharibani P, Zhang N, Yin J, Chen JD. Anti-inflammatory effects of sacral nerve stimulation: a novel spinal afferent and vagal efferent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G624-G634 [PMID: 32068444 DOI: 10.1152/ajpgi.00330.2019]
 - 30 Lai HH, Krieger JN, Pontari MA, Buchwald D, Hou X, Landis JR; MAPP Research Network. Painful Bladder Filling and Painful Urgency are Distinct Characteristics in Men and Women with Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes: A MAPP Research Network Study. *J Urol* 2015; 194: 1634-1641 [PMID: 26192257 DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.105]
 - 31 El-Azab AS, Siegel SW. Sacral neuromodulation for female pelvic floor disorders. *Arab J Urol* 2019; 17: 14-22 [PMID: 31258941 DOI: 10.1080/2090598X.2019.1589930]
 - 32 Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1572-1580 [PMID: 25623739 DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.087]
 - 33 Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2003; 169: 1369-1373 [PMID: 12629364 DOI: 10.1097/01.ju.0000053863.96967.5a]
 - 34 Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 305-309 [PMID: 14618305 DOI: 10.1007/s00192-003-1080-1]
 - 35 Li X, Liao L, Chen G, Wang Z, Deng H. Combination of sacral nerve and tibial nerve stimulation for treatment of bladder overactivity in pigs. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 1139-1145 [PMID: 28421392 DOI: 10.1007/s11255-017-1587-x]
 - 36 Dasgupta R, Wiseman OJ, Kitchen N, Fowler CJ. Long-term results of sacral neuromodulation for women with urinary retention. *BJU Int* 2004; 94: 335-337 [PMID: 15291863 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04979.x]
 - 37 Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES, Bø K, van Kerrebroeck PE. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *BJU Int* 2000; 85: 254-263 [PMID: 10671878 DOI: 10.1046/j.1464-410X.2000.00434.x]
 - 38 de Groat WC, Ryall RW. Reflexes to sacral parasympathetic neurones concerned with micturition in the cat. *J Physiol* 1969; 200: 87-108 [PMID: 5248885 DOI: 10.1113/jphysiol.1969.sp008683]
 - 39 Lombardi G, Del Popolo G. Clinical outcome of sacral neuromodulation in incomplete spinal cord injured patients suffering from neurogenic lower urinary tract symptoms. *Spinal Cord* 2009; 47: 486-491 [PMID: 19238164 DOI: 10.1038/sc.2008.172]
 - 40 Matzel KE, Bittorf B, Stadelmaier U, Hohenberger W. [Sacral nerve stimulation in the treatment of faecal incontinence]. *Chirurg* 2003; 74: 26-32 [PMID: 12552402 DOI: 10.1007/s00104-002-0562-x]
 - 41 Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, Elhilali MM, Fowler CJ, Gajewski JB, Hassouna MM, Janknegt RA, Jonas U, van Kerrebroeck PE, Lycklama a Nijeholt AA, Oleson KA, Schmidt RA. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology* 2000; 56: 87-91 [PMID: 11114569 DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00597-5]
 - 42 Carmel ME, Vasavada SP, Goldman HB. Troubleshooting sacral neuromodulation issues. *Curr Urol Rep* 2012; 13: 363-369 [PMID: 22869207 DOI: 10.1007/s11934-012-0268-7]
 - 43 Zhang N, Zhang H, Jiang L, Zhang S, Yin J, Schramm L, Pasricha PP, Chen JDZ. A novel method of sacral nerve stimulation for colonic inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13825 [PMID: 32115817 DOI: 10.1111/nmo.13825]

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 © 2020 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,用与正文同角的数字并排,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。

预切开内镜下黏膜切除术在结直肠侧向发育型肿瘤治疗中的应用价值

谈涛, 李蜀豫

谈涛, 李蜀豫, 江汉大学附属湖北省第三人民医院消化科 湖北省武汉市 430033

谈涛, 医师, 主要从事消化道疾病内镜下诊治。

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会项目, No.WJ2017M152.

作者贡献分布: 课题设计及论文审校由李蜀豫完成; 课题具体实施及论文撰写由谈涛完成。

通讯作者: 李蜀豫, 主任医师, 430033, 湖北省武汉市硚口区中山大道26号, 江汉大学附属湖北省第三人民医院消化科. lsyzsy@163.com

收稿日期: 2020-09-03

修回日期: 2020-09-28

接受日期: 2020-11-10

在线出版日期: 2020-12-28

Application value of pre-cutting endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal laterally spreading tumors

Tao Tan, Shu-Yu Li

Tao Tan, Shu-Yu Li, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Jiangnan University, Wuhan 430033, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Health and Family Planning Commission Project, No.WJ2017M152.

Corresponding author: Shu-Yu Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Jiangnan University, No. 26 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430033, Hubei Province, China. lsyzsy@163.com

Received: 2020-09-03

Revised: 2020-09-28

Accepted: 2020-11-10

Published online: 2020-12-28

Abstract BACKGROUND

Endoscopic mucosal resection (EMR) with precutting (Pre-cut-EMR) is an improvement on the basis of EMR, which combines the technical advantages of EMR and endoscopic submucosal dissection (ESD) to form a new endoscopic resection method and is more and more widely used in clinical practice. This study preliminarily explored the clinical value of Pre-cut-EMR in the treatment of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) through retrospective analysis.

AIM

To explore the application value of Pre-cut-EMR in the treatment of colorectal LSTs.

METHODS

A total of 84 patients with colorectal LSTs who were treated at our department from January 2016 to December 2019 were selected as the research subjects. The clinical data of all patients were retrospectively analyzed to summarize the clinical characteristics of colorectal LSTs. All patients underwent Pre-cut-EMR, and the average operation time, overall resection rate, complete resection rate, and the incidence of complications were recorded. Colonoscopy was performed at 3, 6, and 12 mo after the operation to evaluate the recurrence. The relevant literature on ESD treatment of colorectal LSTs was retrieved through China HowNet and Wanfang Database, and the pre-cut-EMR group and ESD group were compared for the curative effect on colorectal LSTs.

RESULTS

The average diameter of colorectal LSTs in the 84 cases was 25.6 mm. The endoscopic morphological classification was mainly granular. According to Kudo pit classification, types III and IV were common, with type IIIL being the

most common. Tubular adenoma and villous adenoma were common pathological types. All 84 patients with colorectal LSTs underwent endoscopic resection successfully. One of them converted to ESD and one to EPMR. The pre-cut-EMR resection rate was 97.6%, and the average operation time was 24.5 min. There were three cases with positive basal margins, and the complete resection rate was 96.4%. Two cases of bleeding and one case of perforation occurred during the operation, and the complication rate was 3.6%. None of the 78 patients who were followed had recurrence, and the recurrence rate was 0%. Compared with the research data obtained by Xu *et al*, Yu *et al*, and Qiuhai *et al*, the operation time of the Pre-cut-EMR group was significantly lower than that of the ESD group ($\chi^2 = 21.037$, $P = 0.001$), but there was no statistical difference in the overall resection rate, complication rate, complete resection rate, or recurrence rate compared with the ESD group ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Pre-cut-EMR is effective and safe for colorectal LST treatment, and has high clinical value. This surgical method deserves to be widely promoted due to its simplicity, being easy to learn, and low equipment requirements.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pre-cutting endoscopic mucosal resection; Laterally spreading tumor; Curative effect; Clinical promotion

Citation: Tan T, Li SY. Application value of pre-cutting endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal laterally spreading tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(24): 1272-1278
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1272.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1272>

摘要 背景

预切开内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection with precutting, Pre-cut-EMR)是一种在EMR基础上进行改良,融合了EMR和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的技术优势,形成的一种新的内镜下切除方法,在临床上应用越来越广泛。本研究通过回顾性分析,初步探讨Pre-cut-EMR对结直肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)治疗的临床价值。

目的

初步探讨Pre-cut-EMR在LST治疗中的应用价值。

方法

选择2016-01/2019-12我科就诊的84例结直肠LST患者为研究对象,回顾性分析所有患者临床资料,总结结直肠LST的临床特征。所有患者均行Pre-cut-EMR,

计算平均手术时间、整块切除率、完整切除率、并发症发生率;术后第3、6、12 mo复查肠镜,评估复发情况。通过中国知网和万方数据库检索ESD治疗结直肠LST相关文献,比较Pre-cut-EMR组与ESD组对结直肠LST治疗疗效有无统计学差异。

结果

本研究中84例结直肠LST平均直径25.6 mm;内镜下形态分型以颗粒型为主。按工藤pit分型,以III型和IV型多见,其中IIIL最常见。病理类型以管状腺瘤和绒毛状腺瘤多见。84例结直肠LST患者均成功内镜下切除,其中1例中转ESD手术、1例中转EPMR, Pre-cut-EMR整块切除率为97.6%,共有3例基底切缘阳性,完整切除率为96.4%,平均手术时间24.5 min。术中共出现2例出血、1例穿孔,并发症发生率3.6%。已完成随访的78例患者均未见复发,复发率0%。经统计学分析,与徐美东等、于红刚等、加拿提·秋海等研究数据相比较, Pre-cut-EMR组在手术时间方面明显低于ESD组,差异有统计学意义($\chi^2 = 21.037$, $P = 0.001$);而在整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率方面与ESD组相比均无统计学差异($P > 0.05$)。

结论

Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗的疗效确切、安全性高,有较高临床价值。该手术方法因操作简单、易于掌握、设备要求低等特点值得大范围推广。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 预切开内镜下黏膜切除术; 侧向发育型肿瘤; 疗效; 临床推广

核心提要: 预切开内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection with precutting, Pre-cut-EMR)是一种在EMR基础上进行改良,同时融合了EMR和内镜黏膜下剥离术的技术优势,形成了一种新的内镜下切除方法,该方法具有操作简单、易于掌握、疗效确切和安全性高等优势,在临床上具有广阔的应用前景。本研究通过回顾性分析,初步总结了Pre-cut-EMR对结直肠侧向发育型肿瘤的治疗价值,为该技术的进一步临床推广提供依据。

文献来源: 谈涛, 李蜀豫. 预切开内镜下黏膜切除术在结直肠侧向发育型肿瘤治疗中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2020; 28(24): 1272-1278
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i24/1272.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i24.1272>

0 引言

结直肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)最早由日本学者Kudo^[1]报道,是指直径大于10 mm,以侧向生长而非垂直生长为特点的一类结直肠黏膜来源的平

坦型病变, 因其特殊的生长方式及形态特点, 内镜漏诊率高。结直肠LST与结直肠癌关系密切, 较一般结直肠腺瘤具有更高的恶变潜能^[2]。随着病变直径的增加, 结直肠LST癌变率逐步增高, 黏膜下浸润癌的发生率可以达到8.4%-52.5%, 且动态观察病变可在3年内发展为进展期癌^[3]。目前, 结直肠LST的治疗一般采用内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、分片黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或外科手术, 然而各种手术方式均存在不同的弊端^[4-6], 如EMR受到病变大小的限制, 2 cm以上病变EMR切除困难; EPMR不能获取完整组织, 且复发率高; ESD操作复杂、技术难度高, 难以大规模开展; 外科手术创伤大、恢复慢等。近年来, 有学者在EMR基础上进行改良, 融合了EMR和ESD的技术优势, 形成了一种新的手术方法, 即预切开内镜下黏膜切除术(EMR with precutting, Pre-cut-EMR)^[7]。为评估Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗疗效, 本研究回顾性分析了本院行Pre-cut-EMR治疗的84例结直肠LST患者临床资料, 并以文献报道的ESD组相比较, 初步探讨Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗的临床价值, 现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象: 选择2016-01/2019-12经肠镜检查确诊并行Pre-cut-EMR治疗的84例结直肠LST患者为研究对象, 其中男性49名, 女性35名(男:女 = 1.4:1), 平均年龄58.5岁(58.5±12.4岁)。纳入标准: (1)病变直径大于10 mm; (2)术前超声内镜检查提示病变未超过黏膜下层, 或通过NBI放大染色进行评估, Pit分型未达到Vn型者; (3)抬举征阳性者; (4)术前充分沟通, 如出现严重并发症同意转外科手术的患者。排除标准: (1)术前超声内镜或染色放大考虑病变已浸润至黏膜下层者; (2)病变直径超过40 mm; (3)抬举征阴性者; (4)严重心肺疾病不能耐受内镜操作者; (5)不同意中转外科手术者。所有患者术前均签署知情同意书, 本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前充分肠道准备, 肠道清洁度Boston评分6分以上。术前常规行血常规、凝血功能、心电图、胸片等检查, 评估心肺及凝血功能。术前签署知情同意书, 并联系外科做好中转手术的准备。

1.2.2 器械与药品: PCF-Q260J、CF-HQ290I型电子结肠镜(日本Olympus公司)、VIO 200D电外科工作站(德国ERBE公司)、Dual Knife(日本Olympus公司)、NM-4L-1注射针(日本Olympus公司)、FD-410LR热活检钳(日本Olympus公司)、和谐夹(南京微创公司)等。0.4%靛胭脂

溶液、1%氢溴酸山莨菪碱注射液、亚甲蓝+生理盐水混合溶液、玻璃酸钠注射液等。

1.2.3 病变观察: 先用清水冲洗病灶表面残留粪水, 冲洗干净后进行观察。(1)记录病灶大小、位置、表面形态等信息, 进行内镜下分型; (2)调节到NBI模式观察病灶表面腺管开口, 记录pit分型; (3)内镜下喷洒0.4%靛胭脂溶液, 进一步明确病灶边界。

1.2.4 治疗过程: Pre-cut-EMR操作过程如下: (1)确定边界: NBI模式下观察或内镜下喷洒0.4%靛胭脂溶液染色, 均可以清晰的勾勒出病灶边界, 必要时用Dual Knife进行标记; (2)黏膜下注射: 用注射针黏膜下注射含亚甲蓝的生理盐水混合溶液, 充分抬高病灶; (3)预切开: 用Dual Knife沿病灶外缘环周切开, 病灶过大时适当进行黏膜下剥离; (4)圈套切除: 用圈套器沿病灶环切边缘套住病灶底部, 电凝电切至病灶完整切除; (5)并发症处理: 术中如出现出血或穿孔等并发症, 通过热活检钳、金属夹等进行处理, 内镜无法处理时中转外科手术; (6)标本处理: 标本平展至固定板上, 标记口侧、肛侧, 测量标本大小, 最后用福尔马林溶液固定后送检, 见图1。

1.2.5 观察指标: 一般指标: 包括病灶位置、直径、内镜分型、pit分型和病理类型等。

疗效指标: 包括手术时间、整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率等; 其中并发症发生率 = 并发症例数/总例数×100%、复发率 = 复发例数/总例数×100%。

1.2.6 建立对照组: 通过中国知网数据库、万方数据库进行文献检索, 输入关键词“LST”和“ESD”, 阅读相关文献, 选择高质量文献作为本研究对照组^[8-10]。

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据处理与分析, 计数资料采用 n (%)进行表示, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示; 组间率的比较采用 χ^2 检验, 定义 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 84例结直肠LST临床特征 经统计, 本研究中84例结直肠LST以直结肠常见, 病灶平均大小25.6 mm。根据内镜下形态分型, 颗粒型(granular type, LST-G)较常见, 非颗粒型(non-granular type, LST-NG)相对少见。按工藤pit分型, 以III型和IV型多见, 其中III型最常见, 而I型、II型和V型相对较少。病理类型以管状腺瘤和绒毛状腺瘤多见, 其余病理类型较少, 见表1。

2.2 Pre-cut-EMR治疗结直肠LST的疗效分析 84例结直肠LST患者均成功内镜下切除, 平均手术时间24.5 min, 其中1例因术中改行ESD, 手术时间67 min。84例患者均拟行Pre-cut-EMR, 其中1例因病灶位置问题术中改行

表 1 84例结直肠侧向发育型肿瘤临床特征

类别	LST-G (n = 58)	LST-NG (n = 26)	Total (n = 84)
直径(mm)	24.3 ± 2.2	26.1 ± 1.8	25.6 ± 2.4
部位(n)			
右半结肠	17	9	26
左半结肠	14	5	19
直肠	27	12	39
Pit分型			
II	2	0	2
IIIL	31	9	40
IIIS	8	3	11
IV	16	12	28
Vi	1	2	3
Vn	0	0	0
病理类型			
炎性/增生性息肉	2	0	2
管状腺瘤	28	9	37
绒毛状腺瘤	11	11	22
管状绒毛状腺瘤	12	2	14
黏膜内癌/伴HGIN	5	4	9

HGIN: 高级别上皮内瘤变.

表 2 预切开内镜下黏膜切除术治疗结直肠侧向发育型肿瘤的疗效分析

类别	LST-G (n = 58)	LST-NG (n = 26)	Total (n = 84)
手术时间(min)	22.6 ± 3.8	26.1 ± 4.2	24.5 ± 5.6
整块切除率	98.3%	96.2%	97.6%
完整切除率	96.6%	96.2%	96.4%
并发症发生率	3.4%	3.8%	3.6%
复发率	0%	0%	0%

LST: 侧向发育型肿瘤.

ESD; 另1例因病灶过大术中改行EPMR, Pre-cut-EMR整块切除率为97.6%, 共有3例基底切缘阳性, 完整切除率为96.4%. 术中共出现2例出血、1例穿孔, 均内镜下成功处理, 并发症发生率3.6%. 术后第3、6、12 mo复查肠镜, 已随访的78例患者原手术部位见瘢痕形成, 未见复发, 复发率0%, 见表2.

2.3 Pre-cut-EMR组与ESD组对结直肠LST治疗效果对比 通过文献检索, 选择徐美东等、于红刚等、加拿提·秋海等研究数据作为对照组, 经统计学分析, Pre-cut-EMR组在手术时间方面明显低于ESD组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 21.037, P = 0.001$); 而在整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率方面和ESD组相比均无统计学差异($P > 0.05$), 见表3.

3 讨论

结直肠LST与结肠癌的关系密切, 一旦发现应积极治疗^[11]. 既往多采用外科手术, 随着内镜技术的发展, EMR、EPMR、ESD逐渐取代外科手术成为首选方法^[12]. 然而不管哪种方法均存在些许弊端, 如2017年欧洲胃肠内镜学会(european society of gastrointestinal endoscopy, ESGE) 推荐整块EMR切除应限于结肠病变 ≤ 20 mm及直肠病变 ≤ 25 mm, 对于直径超过25 mm的病灶难以EMR切除^[13]. EPMR虽可以分次切除较大病灶, 但常缺乏完整的组织病理学评估, 且复发率高. 而对于复发病灶, 由于常伴有瘢痕组织, 再次内镜下切除更加困难, 出血、穿孔等并发症明显增多^[14]. ESD虽不受病灶大小的限制, 但ESD操作复杂、技术难度大、操作时

表 3 预切开内镜下黏膜切除术组与内镜黏膜下剥离术组对结直肠侧向发育型肿瘤治疗效果对比

分组	n	手术时间(min)	整块切除率	完整切除率	并发症发生率	复发率
实验组	84	24.5 ± 5.6	97.6%	96.4%	3.6%	0%
徐美东等 ^[8]	120	51.8 ± 28.16	98.3%	95.0%	7.5%	0.8%
于红刚等 ^[9]	27	35.8 ± 4.7	100%	100%	7.4%	0%
加拿提·秋海等 ^[10]	39	53.6 ± 10.5	94.9%	92.3%	5.1%	5.1%
χ^2		21.037	0.802	0.539	1.239	2.481
P值		0.001	0.732	0.137	0.376	0.648

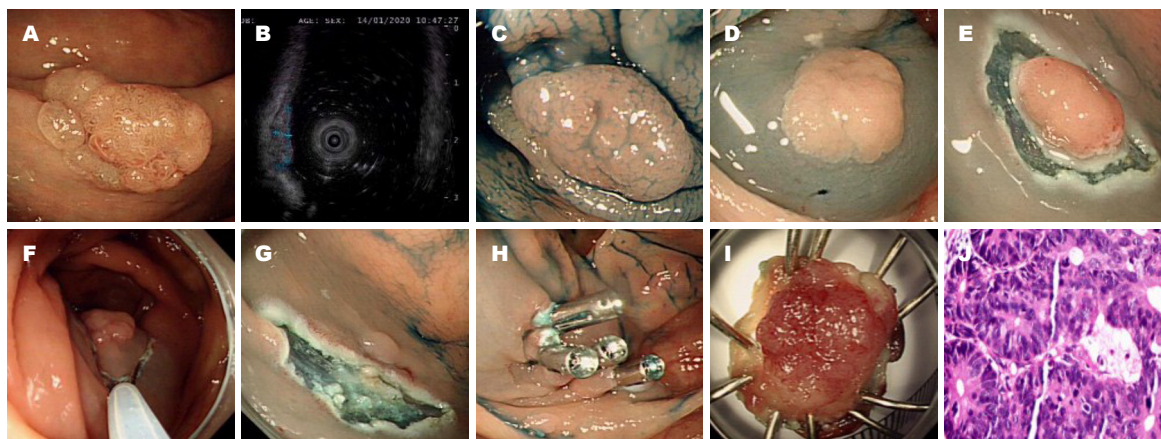


图 1 预切开内镜下黏膜切除术手术过程与标本处理. A: NBI模式下观察病灶pit分型; B: 术前超声内镜评估浸润深度; C: 0.4%靛胭脂染色确定边界; D: 黏膜下注射, 抬举征阳性; E: 环周切开; F: 圈套器充分圈套, 切除病灶; G: 切除术创面; H: 创面处理(和谐夹夹闭); I: 标本固定; J: 病检提示绒毛状腺瘤伴高级别上皮内瘤变。

间长、设备要求高, 需具有相当操作经验的医师方能完成, 难以在基层医院广泛开展^[15]。外科手术是一种传统的切除方法, 但由于LST水平生长的特点, 肠壁外难以发现病灶, 常需术前定位或术中内镜辅助, 增加了手术难度; 同时由于外科手术创伤大、恢复慢等劣势已逐步被内镜手术取代, 一般仅作为内镜手术失败或失去内镜手术机会的补救措施^[16]。

Pre-cut-EMR是在EMR基础上进行改良, 融合了EMR和ESD的优势而逐步形成的一种新的内镜切除方法, 即“确定边界-黏膜下注射-预切开-圈套切除-创面处理”, 而对于较大病灶, 预切开后可以进行适当的黏膜下剥离, 再行圈套切除。该方法在国外有文献报道称为优化的混合ESD (optimized hybrid ESD), 而国内医生多称之为Pre-cut-EMR^[17]。Pre-cut-EMR虽越来越被内镜医师所接受, 但仍未广泛开展, 其在结直肠LST的治疗疗效文献报道较少, 也缺乏大样本、多中心的随访资料。为了初步探讨Pre-cut-EMR在结直肠LST治疗的应用价值, 本研究纳入了84名接受Pre-cut-EMR治疗的结直肠LST患者临床资料, 分析了Pre-cut-EMR治疗的平均手术时间、整块切除率、并发症发生率和复发率等指标, 同时与文献报道的ESD术式比较, 结果表明Pre-cut-

EMR组在手术时间方面明显低于ESD组, 同时在整块切除率、并发症发生率和复发率方面与ESD组相当, 这也进一步说明了Pre-cut-EMR在结直肠LST治疗的疗效确切、安全性高, 手术时间明显缩短表明该技术操作难度明显较ESD低, 同时具有与ESD相同的疗效。本研究涉及的三组文献报道数据, 因不同文献报道的LST大小与本研究LST大小不尽相同, 可能存在一定数据偏倚。同时由于随访时间不足, 共有6名患者未完成随访或失访, 随访时间较短对评估复发率存在一定影响, 我们将继续对患者进行追踪随访, 期待获得更有说服力的数据。本研究也存在样本量偏小的缺陷, 更完备的数据尚需进一步研究。

Pre-cut-EMR受病灶大小、部位、形态、肿瘤浸润深度等因素影响^[18,19], 为了更好的开展Pre-cut-EMR技术, 术前对于病灶的评估尤为重要。笔者总结经验如下: (1)因受圈套器大小的限制, 病灶大小是决定能否一次性切除的关键因素。一般认为Pre-cut-EMR对病灶要求直径3.0 cm以下, 以2.0-3.0 cm最宜。但对于较大病灶可以通过预切开后继续适当黏膜下剥离后缩小病灶根部直径, 因此Pre-cut-EMR因病灶大小的限制逐渐降低; (2)术前超声内镜或放大染色内镜对病灶深度的评估相当

重要。对于超声内镜评估病灶浸润深度超过黏膜下层或放大染色观察pit分型达到Vn型者, 一般认为不具备Pre-cut-EMR手术指针, 建议外科手术; (3)抬举征是决定能否成功切除的重要参考因素。术中黏膜下注射后病灶抬举征阴性的病灶一般难以Pre-cut-EMR切除, 这可能由于肿瘤浸润过深或术前活检导致瘢痕组织形成, 对于抬举征阴性的病灶出血、穿孔发生率高, 建议尝试ESD或外科手术。严格把握适应证是手术成功的关键, 完备而准确的术前、术中评估提高了Pre-cut-EMR切除成功率。

Pre-cut-EMR相比ESD最大的优势是操作简单、操作时间短, 且不增加并发症的发生^[20,21]。如何更好的完成Pre-cut-EMR手术, 笔者的经验总结如下: (1)充分判断病灶边界, 可以通过0.4%靛胭脂溶液染色或NBI观察, 染色后的病灶边界更加清晰, 与正常黏膜对比更突出; (2)黏膜下注射时多点注射, 将病灶完全抬举, 可以加入玻璃酸钠等高渗液体以提高黏膜下液体保留时间。注射时宜先口侧、后肛侧, 以免影响视野; (3)切开时沿病灶外缘切开, 使用电切模式, 黏膜下出血时改为电凝模式止血, 出血量大时使用止血钳止血, 充分止血以保证视野清晰; (4)圈套前应再次补充黏膜下注射, 同时判断病灶是否环周完全切开, 病灶过大时适当进行黏膜下剥离, 以保证一次完全切除病灶; (5)圈套切除后观察有无出血、穿孔等并发症, 及时处理。病灶需按ESD标本处理原则进行平展固定, 标记口侧、肛侧, 及时送检。

4 结论

综上所述, Pre-cut-EMR作为一种融合了EMR和ESD优势的手术方法^[22], 在结直肠LST治疗中疗效确切、安全性高, 但术前、术中需把握手术适应证, 以提高手术成功率。Pre-cut-EMR因其操作简单、易于掌握、设备要求低等特点在临床上具有广阔应用前景, 值得广泛推广。

文章亮点

实验背景

结直肠LST与结直肠癌关系密切, 具有明显的恶变潜能。目前, 结直肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)的治疗一般采用内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、分片黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或外科手术, 然而各种手术方式均存在不同的弊端, 这为临床选择带来困扰。预切开内镜下黏膜切除术(EMR with precutting, Pre-cut-EMR)作为一种新的手术方法, 因其具有操作简单、疗效确切、设备要求低等优势, 具有广阔的应用

前景。

实验动机

Pre-cut-EMR具有广阔的临床应用前景, 但其对结直肠LST治疗的定量指标研究较少, 临床上缺乏相关数据。

实验目标

初步探讨Pre-cut-EMR在LST治疗中的应用价值。

实验方法

本研究通过回顾性分析研究我院行Pre-cut-EMR的结直肠LST患者临床资料, 计算平均手术时间、整块切除率、完整切除率、并发症发生率、复发情况。通过中国知网和万方数据库检索ESD治疗结直肠LST相关文献, 比较Pre-cut-EMR组与ESD组对结直肠LST治疗疗效有无统计学差异。

实验结果

本研究中84例结直肠LST平均直径25.6 mm; 内镜下形态分型以颗粒型为主。按J藤pit分型, 以III型和IV型多见, 其中IIIL最常见。病理类型以管状腺瘤和绒毛状腺瘤多见。84例结直肠LST患者均成功内镜下切除, Pre-cut-EMR整块切除率为97.6%, 完整切除率为96.4%, 平均手术时间24.5 min, 并发症发生率3.6%。已完成随访的78例患者均未见复发, 复发率0%。经统计学分析, Pre-cut-EMR组在手术时间方面明显低于ESD组($P = 0.001$); 而在整块切除率、完整切除率、并发症发生率和复发率方面与ESD组相比均无统计学差异($P > 0.05$)。

实验结论

Pre-cut-EMR对结直肠LST治疗的疗效确切、安全性高, 有较高临床价值。

展望前景

Pre-cut-EMR作为一种融合了EMR和ESD优势的手术方法, 在结直肠LST治疗中疗效确切、安全性高, 但术前、术中需把握手术适应证, 以提高手术成功率。Pre-cut-EMR因其操作简单、易于掌握、设备要求低等特点在临床上具有广阔应用前景, 值得广泛推广。

5 参考文献

- 1 Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-461 [PMID: 8261988 DOI: 10.1055/s-2007-1010367]
- 2 张菊婷, 王学青, 李爱民, 刘思德. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征和治疗方法的的发展趋势分析. *中华消化杂志* 2017; 37: 88-93 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.02.004]
- 3 Wu HHL, East JE. Will endoscopic submucosal dissection (ESD) become the gold standard for laterally spreading

- tumors (LST)? *Endosc Int Open* 2019; 7: E260-E263 [PMID: 30707212 DOI: 10.1055/a-0808-4580]
- 4 戎龙, 刘冠伊, 年卫东, 蔡云龙, 梁进雨, 张继新. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠病变的临床分析. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 852-856 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1007-5232.2017.12.002]
- 5 高志强, 张学松, 宋毓飞, 李波, 董显文. 结直肠侧向发育型肿瘤的诊治分析(附17例报告). *中国内镜杂志* 2017; 23: 103-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.020]
- 6 Saito T, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto Y, Mukae M, Kawagishi K, Yokoyama K, Koizumi W, Saegusa M, Murakami Y. Comparison of the histopathological characteristics of large colorectal laterally spreading tumors according to growth pattern. *J Anus Rectum Colon* 2019; 3: 152-159 [PMID: 31768465 DOI: 10.23922/jarc.2018-036]
- 7 金燕, 龚镭, 唐学军, 彭晓斌, 谈春晓, 王小云, 华萍, 任元梅, 周平红. 预切开内镜黏膜切除术诊治结直肠侧向发育型肿瘤的临床疗效评价. *中国内镜杂志* 2016; 22: 94-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2016.08.022]
- 8 张晨, 徐美东, 姚礼庆. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠侧向发育型肿瘤的临床价值. *中华结直肠疾病电子杂志* 2014; 3: 447-452 [DOI: 10.3877/cma.jissn.2095-3224.2014.06.07]
- 9 鲁斌, 于红刚. 内镜下不同治疗方法对大肠侧向发育型肿瘤的治疗价值的探讨. *临床消化病杂志* 2018; 30: 362-364 [DOI: 10.3870/lcxh.jissn.1005-541X.2018.06.007]
- 10 加拿提·秋海, 赖力. 内镜黏膜下剥离术对大直径结直肠LSTs病变的远期疗效分析. *现代消化与介入诊疗杂志* 2018; 23: 362-364 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.03.033]
- 11 Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Kuwai T, Furudoi A, Tamura T, Kunihiro M, Okanobu H, Nakadoi K, Kanao H, Higashiyama M, Arihiro K, Kuraoka K, Shimamoto F, Chayama K. Long-term prognosis after treatment for T1 carcinoma of laterally spreading tumors: a multicenter retrospective study. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 481-490 [PMID: 30607579 DOI: 10.1007/s00384-018-3203-7]
- 12 Nagai K, Hayashi Y, Honma K, Sakatani A, Yoshii S, Fujinaga T, Maekawa A, Tsujii Y, Hiyama S, Shinzaki S, Watabe K, Iijima H, Tsujii M, Mizushima T, Morii E, Takehara T. Adenoma of colorectal laterally spreading tumor nongranular type with biological phenotypic features similar to cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1853-1863 [PMID: 29767452 DOI: 10.1111/jgh.14284]
- 13 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwanter M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569]
- 14 曾玉婷, 孙克文, 陈建平. 内镜治疗结直肠侧向发育型肿瘤64例临床观察. *国际消化病杂志* 2017; 37: 198-200 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.03.017]
- 15 孙辉, 柳堤, 金士毛. 高龄患者结直肠侧向发育型肿瘤内镜治疗后并发出血的临床分析. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 806-808 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1007-5232.2017.11.012]
- 16 Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. Effect of Preceding Biopsy on the Results of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Laterally Spreading Tumor. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2972-2981 [PMID: 31041637 DOI: 10.1007/s10620-019-05625-3]
- 17 李小娜, 常宇峰, 赵江维, 刘莉, 杨占领, 宋捷, 金鹏, 盛剑秋. 预切开内镜下黏膜切除术在治疗结直肠侧向发育性肿瘤中的临床效果. *胃肠病学和肝病学杂志* 2019; 28: 205-208 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.02.019]
- 18 D'Amico F, Maselli R, Galtieri PA, Spadaccini M, Repici A. Endoscopic submucosal dissection of a rectal nongranular laterally spreading tumor with the use of a new endoscopic platform. *VideoGIE* 2019; 4: 140-141 [PMID: 30899896 DOI: 10.1016/j.vgie.2018.12.011]
- 19 Guo HM, Ling TS, Wang L, Lv Y, Zhang XQ, Yang T, Xu GF, Sun Q, Nie L, Zou XP. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors involving the dentate line. *J Dig Dis* 2019; 20: 83-88 [PMID: 30629803 DOI: 10.1111/1751-2980.12701]
- 20 Park EY, Baek DH, Song GA, Kim GH, Lee BE, Park DY. Long-term outcomes of endoscopically resected laterally spreading tumors with a positive histological lateral margin. *Surg Endosc* 2020; 34: 3999-4010 [PMID: 31605216 DOI: 10.1007/s00464-019-07187-x]
- 21 Emmanuel A, Ghosh A, Lapa C, Gulati S, Burt M, Hayee B, Haji A. Endoscopic resection of colorectal circumferential and near-circumferential laterally spreading lesions: outcomes and risk of stenosis. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 829-836 [PMID: 30783739 DOI: 10.1007/s00384-019-03254-w]
- 22 韩梅, 李莹, 詹婧, 陶克, 徐红. 结直肠肿瘤内镜黏膜下剥离术完整切除及手术时间的影响因素分析. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 122-126 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1007-5232.2017.02.011]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, 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》编辑部主任马亚娟, 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: y.j.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

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

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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.

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致谢中. 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 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

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 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.

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

