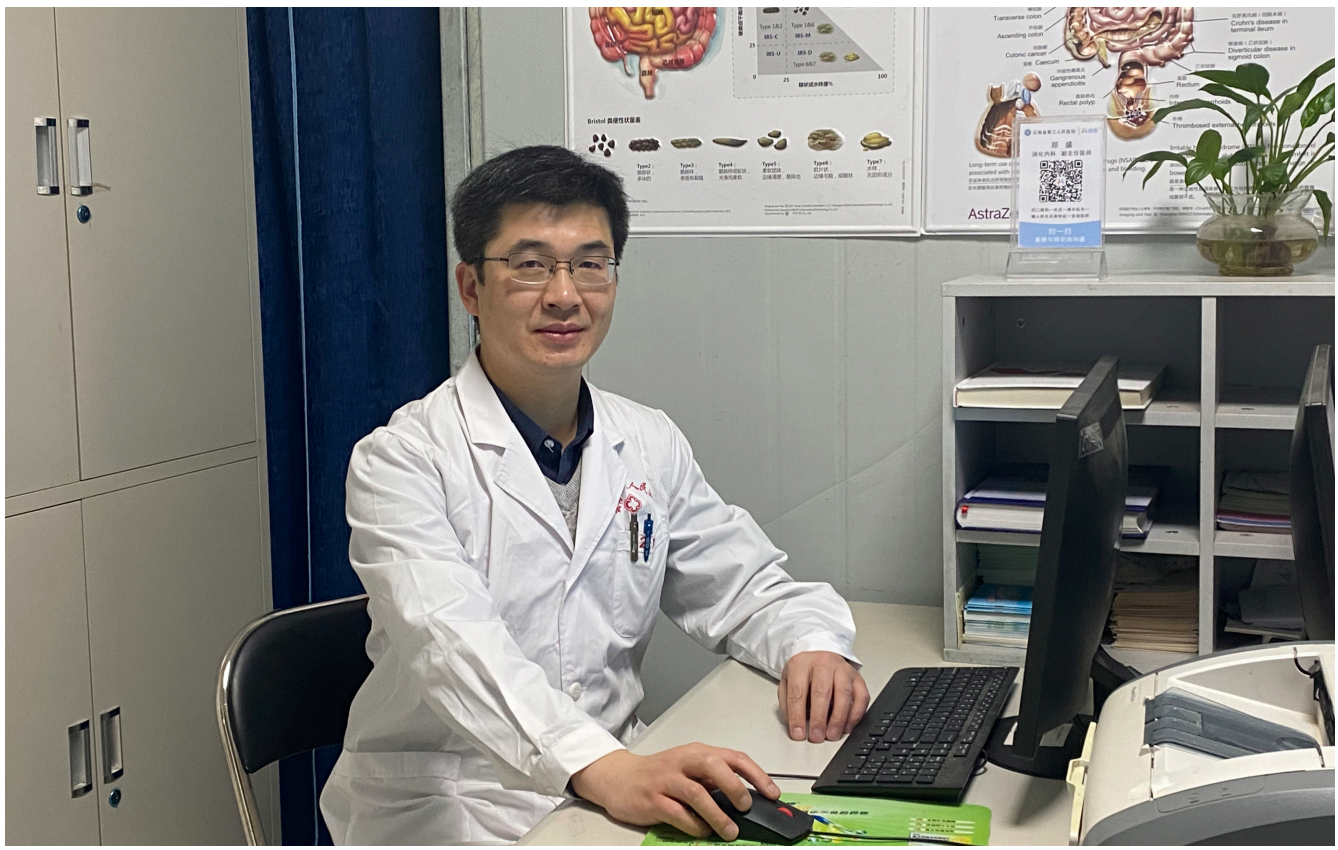
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 7 月 8 日　　第 29 卷　　第 13 期　　(Volume 29 Number 13)



13/2021

《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 13>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年七月八日 第二十九卷 第十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年7月8日 第29卷 第13期 (总第681期)

述评

677 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展
白秀梅, 杨薇

684 人工智能与炎症性肠病
陈垒, 李德春

基础研究

690 LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究
徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺

701 木犀草素对吲哚美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用
王煦, 张娜, 王婷

临床研究

707 早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用
贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王烁

715 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析
杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

720 m^6A甲基化修饰在肝癌中的研究进展
金松, 朱小年, 谭盛葵

726 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展
杨晨茜, 姚冬梅

临床实践

733 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析
朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力

741 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用
任慧, 顾立强, 陈晶晶

消　　息

683　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
725　《世界华人消化杂志》修回稿须知
732　《世界华人消化杂志》正文要求
740　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

郑盛, 医学硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 云南省第三人民医院消化内科行政副主任, 云南省医学高层次后备人才培养对象. 长期从事消化内科临床工作, 研究方向为干细胞治疗终末期肝病、炎症性肠病的基础和临床研究; 消化内镜技术的临床应用. 发表科研论文30余篇, 其中SCI收录7篇; 获国家实用新型专利5项; 主持、参与多项省、厅级科研项目; 2018年获云南省科技进步特等奖1项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-07-08
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
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 13 July 8, 2021

EDITORIAL

677 Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances
Bai XM, Yang W

684 Artificial intelligence and inflammatory bowel disease
Chen L, Li DC

BASIC RESEARCH

690 LINC00963 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through miR-146a-5p/NFE2L1 axis
Xu WS, Ke F, Xu Y, Zheng Y

701 Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats
Wang X, Zhang N, Wang T

CLINICAL RESEARCH

707 Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease
Jia YA, Huang XY, Zhu JJ, Wang S

715 Comparison of risk factors and treatments for intestinal perforation after colonoscopic treatment
Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

720 Advances in research of m^{6}A methylation in hepatocellular carcinoma
Jin S, Zhu XN, Tan SK

726 Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury
Yang CX, Yao DM

CLINICAL PRACTICE

733 Efficacy of cold endoscopic mucosal resection *vs* conventional endoscopic mucosal resection in treatment of nonpedunculated colorectal polyps sized 5-10 mm
Zhu XJ, Wu ZX, Dai HM, Leng F, Ye CG, Yang L

741 Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients
Ren H, Gu LQ, Chen JJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 13 July 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Sheng Zheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, No. 292 Beijing Road, Guandu District, Kunming 650011, Yunnan Province, China. zheng_sheng523@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 8, 2021

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
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 677-683

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.677

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

述评 EDITORIAL

射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展

白秀梅, 杨 薇

白秀梅, 杨薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

白秀梅, 在读博士, 主要从事浅表器官及腹部肿瘤的早期诊断与鉴别, 致力于肝肿瘤的超声造影诊断及鉴别与射频消融治疗的临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81773286和No. 81971718; 首都卫生发展科研专项, No. 2018-2-2154; 北京市百千万人才工程, No. 2020A47.

作者贡献分布: 本文由白秀梅进行文献检索、撰写, 杨薇审核、校对完成.

通讯作者: 杨薇, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com

收稿日期: 2021-02-22
修回日期: 2021-03-25
接受日期: 2021-05-11
在线出版日期: 2021-07-08

Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances

Xiu-Mei Bai, Wei Yang

Xiu-Mei Bai, Wei Yang, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81773286 and No. 81971718; Capital Medical Development Program, No. 2018-2-2154; Beijing Hundred, Thousand and Ten Thousand Talent Project, No. 2020A47.

Corresponding author: Wei Yang, MD, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute, No. 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com

Received: 2021-02-22
Revised: 2021-03-25
Accepted: 2021-05-11
Published online: 2021-07-08

Abstract

With the improvement of technology and diagnostic level, radiofrequency ablation (RFA) has made rapid progress in the treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC) in the past two decades. Especially, the overall survival after the treatment of small HCCs by RFA can be comparable to that achieved by hepatic resection. The 10-year survival rates of RFA for HCC were 27.3%-46.1%, and for solitary HCC less than 3 cm, the 10-year survival rate is about 74.0%. RFA combined with other therapies can expand the indications of RFA treatment and benefit the survival of patients with HCC. The prognostic model of RFA for HCC provides a powerful tool for individualized clinical diagnosis and treatment.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Prognostic nomogram; Prognostic factors

Citation: Bai XM, Yang W. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 677-683
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/677.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.677

摘要

随着医学诊疗水平的提高, 射频消融在治疗原发性肝癌的临床应用和基础研究方面都取得飞速进展,发挥着越来越重要的作用: (1)射频消融治疗原发性肝癌的10年总生存率为27.3%-46.1%, 对于肿瘤单发且最大径≤3 cm的HCC患者, 10年总生存率可达74%, 生存结果与手术切除相似; (2)射频消融联合其他治疗等可以扩大消融治疗的适应证, 使患者生存获益; (3)建立预测射频消融治疗原发性肝癌的预后模型, 可指导制定治疗和随访策略, 为临床个体化诊疗提供重要依据.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝细胞癌; 射频消融; 预测模型; 预后因素

核心提要: 射频消融治疗原发性肝癌是一种临床应用越来越广泛的微创治疗手段, 本文对这一治疗方法的长期生存及其预后因素进行回顾阐述, 以期对临床实际工作提供参考和理论支持.

文献来源: 白秀梅, 杨薇. 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 677-683
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/677.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.677

0 引言

肝癌是全球第五大常见癌症, 是一个重大的全球卫生问题[1]. 在我国, 肝癌是导致癌症相关死亡的第二大原因[2]. 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占肝癌的90%, 由于部分患者就诊时肿瘤分期较晚, HCC患者整体预后仍然较差, 5年总体生存率约10%-12%[3]. 早期肝癌根治性治疗后5年总生存率可达50%-70%[4-6], 如肝切除术、肝移植和肿瘤消融术. 目前, 肝切除术、消融(射频消融, radiofrequency ablation, RFA; 微波消融)、肝移植是肝癌的主要根治方法. 中晚期肝癌治疗方法包括肝动脉化疗栓塞术(trans-arterial chemoembolization, TACE)、放疗、免疫治疗、靶向治疗等[8,9]. RFA是目前国际上应用最广泛、发表研究论文最多的局部消融治疗方法, 由于其微创、费用低、并发症少、恢复快等特点, 在根治性治疗HCC中占据了重要的地位[6,10-13]. 多项研究均表明对于早期HCC和复发性HCC, 尤其是直径≤3 cm的肿瘤, 射频消融治疗后整体生存期与手术切除的效果相似[14-21].

在过去的几十年里, 外科手术技术和三维立体定位放疗的改进, 使肝切除术及放疗等治疗方式的适应证得以扩大, 这样的进步令射频治疗肝癌的优势受到了挑战[22-27]. 射频消融联合其他治疗是目前治疗肝癌的一个热点. 越来越多研究表明, 射频消融联合介入治疗可提高患者的生存期或与手术切除效果相似[28-30]. 此外, 射频消融后局部肿瘤复发率较高的风险仍然是一个需要解决的难题[6,31].

本文通过检索Pub-Med及CNKI等数据库, 将RFA治疗HCC相关研究进行了深入分析, 阐述射频消融治疗手段的创新及进步, 分析肝癌患者的长期预后, 对今后的临床实际工作提供参考和理论支持.

1 总生存期、无瘤生存期及局部肿瘤进展率

据多项临床研究报道[17,32-34], RFA治疗HCC的10年总生存率为27.3%-46.1%. 对于肿瘤单发且最大径≤3 cm的HCC患者, RFA治疗后10年总生存率可高达74%[6,35], 与手术切除效果相似. 然而, 对于有肝硬化背景且肿瘤最大径为3-5 cm的HCC, 选择局部消融还是肝部分切除术仍存在争议. 对于直径为3-5 cm的肿瘤患者, 目前的研究认为手术切除的远期总生存期比RFA略好[20]. 对于特殊人群, 如年龄≥75岁的老年人, 老年人受肝功能及其他基础病的影响, 与年轻患者不同, RFA治疗较手术切除是相对有效和安全的[36]. 同样, 在HCC合并肝硬化的患者中, 常常伴有门脉高压, 由于肝部分切除术后可能出现肝失代偿、肝衰及出血等, RFA是首选治疗方式.

总体而言, RFA治疗小肝癌的总生存期是与手术相当的, 与手术切除相比, 经皮RFA的侵袭性更小, 并发症风险更低, 这对于肝切除效果不佳的肝硬化患者比较适用. 但是对于中等或大肿瘤的HCC治疗决策, RFA可能不是最佳的适应证. 由于较大肿瘤周围伴有微血管浸润, 这是决定治疗后早期复发和生存的关键因素[37]. 因此, RFA治疗较大肿瘤时, 虽然可以进行多次重复RFA, 由于肿瘤周围的微血管侵犯, 如果局部消融不彻底, 不能完全达到消融安全范围, 早期复发率要略高于手术切除, 这将影响患者的预后.

RFA治疗HCC的早期复发率较手术切除稍高, 但总体生存期无统计学差异. Pompili等人[38]进行倾向评分匹配分析了RFA与肝切除术治疗早期小肝癌(≤2 cm)的疗效和安全性. 结果显示4年局部肿瘤复发率RFA组高于手术切除组, 差异具有统计学意义(20.5% *vs* 0.4%, $P<0.001$); 4年总生存期RFA组与手术切除组无显著差异(66.2% *vs* 74.4%, $P = 0.353$). 另外, RFA治疗[12]明显降低了治疗相关死亡率(发生率0% *vs* 8.0%, $P<0.001$), 缩短了住院时间(RFA: 1天 *vs* 手术切除: 5天, $P<0.001$), 在微创治疗的优势是明显优于手术切除的.

一项荟萃分析[39]纳入4项随机对照研究和10项队列研究比较RFA与微波消融(MWA)治疗肝癌的疗效. 结果表明, 经皮MWA和RFA在肿瘤灭活率、局部肿瘤复发、无瘤生存期、总生存期和主要并发症发生率没有显著差异. 同样, 经皮消融治疗对≥3 cm的肝癌, MWA和RFA的肿瘤灭活率和局部肿瘤复发率无统计学差异. 经腹腔镜消融, MWA组局部肿瘤复发率明显降低(OR = 2.16, 95%CI: 1.16-4.02, $P = 0.01$), 但MWA治疗后主要并发症发生率较高(OR = 0.21, 95%CI: 0.04-1.03, $P = 0.05$); 两组间肿瘤灭活率、无瘤生存期、总生存期无明显统计学差异.

根据早期HCC的治疗策略, 在肝源短缺的情况下, RFA治疗HCC为肝移植提供更多的缓解时间, 可作为肝移植的桥梁[40,41]. 在长达10年的肝移植术后随访中[40], 肝

移植前经过RFA治疗, 移植后的肝内肿瘤复发率为5.6%. 移植后5年和10年的总生存率分别为75.8%和42.2%, 无复发生存率分别为71.1%和39.6%. 因此, 在肝癌患者等待肝移植过程中, RFA可作为一种过渡性治疗, 提高肝移植患者生存期, 减少移植后肿瘤复发.

由于RFA本身是局部治疗方式, 消融范围有一定限制, 在未来治疗肝癌的领域中需要发展更多新技术并联合其他治疗, 突破局限性, 发挥RFA微创治疗的优势, 提高患者生存期及生活质量的同时, 最大程度减少局部肿瘤复发.

2 影响预后因素

相关研究[14-20,42]已经证实了影响肝癌射频治疗的预后因素主要有肿瘤的大小、数目、肿瘤分期、肝功能、甲胎蛋白等. 在RFA治疗HCC的早期临床研究中, 肿瘤大小是一个非常重要的决策因素. 随着RFA技术及联合治疗的应用, 临床上的降期治疗让部分较大肿瘤和中晚期患者可以获得局部治疗的机会, 一定程度上RFA可作为姑息治疗或联合治疗的一部分, 从而提高患者治疗后的生存质量, 延长患者的生存期.

流行病学研究[43-45]显示, 肿瘤筛查以及重点人群的随访监测、抗病毒治疗的规范应用, 使肝癌患者的生存期较10年前得到了提高. 近年的研究发现[46-48], 抗病毒治疗可有效预防肿瘤复发, 有助于肝癌消融后整体预后的改善. 据Sohn等[47]人报道, 228例伴有乙型肝炎的HCC患者经射频消融治疗后非抗病毒治疗组5年肝癌复发率为43.8%, 抗病毒治疗组为14.7%, 差异具有统计学意义(P = 0.001); 非抗病毒治疗组5年总生存率为77.2%, 抗病毒治疗组为93.5%(P = 0.002). 研究结果显示, RFA后口服抗病毒治疗可显著降低肿瘤复发和死亡风险.

HCC是一种复杂的恶性肿瘤, 确诊时常常伴有较差的肝功能, 在治疗后仍有复发的趋势, 多学科联合治疗(MDT)对于HCC患者提供最佳治疗方案十分重要. 最近一项回顾性研究表明[49], MDT组的5年生存率明显高于对照组(71.2% *vs* 49.4%, P<0.001). 因此, MDT方法可能改善患者生存及预后, 可以进行前瞻性研究进一步验证.

最近的研究报道了白蛋白(albumin, ALB)/碱性磷酸酶(ALP)比值(albumin-to-alkaline phosphatase ratio, AAPR)可作为肿瘤复发和预后的预测因子[50]. 在临床上, 肝功能储备是影响HCC预后的一个重要因素. 高水平的ALP提示预后不良; ALP与HCC中上皮间质转化表型相关(上皮间质转化是肿瘤侵袭或转移的重要步骤). 白蛋白是血清蛋白的重要成分, 炎症和营养不良是导致ALB水平降低的重要因素, 在肿瘤患者中, 尤其是慢性肝炎感染, 持续的炎症反应会导致ALB的丢失, 进一步导致肿瘤患者预后不良. 低AAPR的患者与高AAPR的患者相比, 无瘤生存期和总生存期显著降低. 低AAPR组的5年无瘤生存率分别为7.3%, 而高AAPR组为28.6%; 低AAPR组的5年总体生存率为51.1%, 而高AAPR为76.7%. 研究结果认为AAPR是肝癌RFA患者独立的预后指标, 其鉴别效果优于其他肝功能指标.

3 预后模型的建立

近年来, 采用Cox回归建立模型预测肿瘤的预后成为热点[51-58]. 这些模型根据临床、影像学和实验室检查指标进行构建列线图, 在RFA前可预测患者RFA后的总生存率和肿瘤复发率, 指导制定治疗和随访策略. Takuma[52]研究构建了预测RFA治疗早期HCC总生存期和无进展生存期的模型. 预测无进展生存期的模型纳入肿瘤大小、肿瘤数目、天冬氨酸转氨酶、白蛋白、年龄、和甲胎蛋白六个因素;预测总生存期模型纳入肿瘤大小、终末期肝病模型评分、天冬氨酸转氨酶和白蛋白四个因素. 两种模型在训练集中均具有良好的校准和预测能力, c指数分别为0.640和0.692; 在验证集中, 分别为0.614和0.657. Ding等人的研究[57]显示, 多因素分析发现射频前其他治疗、肿瘤标记物(AFP、CEA、CA19-9)、肝功能分级、肿瘤数目、肿瘤大小是影响总生存的独立预后因素. 基于这七个变量建立模型. 预测生存率的校准曲线显示, 训练集(c指数: 0.699)和验证集(c指数: 0.734)曲线拟合较好, 表明了模型预测能力较好, 为临床个体化治疗提供了有力工具.

肝癌肝切除术后早期复发对生存率的影响已经有报道[59,60]. Poon等人[60]报道了肝癌根治性切除后1年内肿瘤复发和未复发的3年总生存率分别为29.7%和48.3%. Zhou等人[51]将早期复发纳入模型, 研究探讨消融治疗后早期肿瘤复发与长期生存率的关系. 早期复发(≤2年)作为一个独立预后因素纳入模型的构建, 以及纳入肿瘤数量、AFP水平、肝功能这三个指标. 用于构建基线列线图的分类变量的风险比为1.62-2.67, 而早期复发的风险比为6.34, 远高于其他纳入模型的因素. 结果表明早期复发对RFA治疗HCC患者的生存率有显著影响, 模型的c指数为0.81. 此模型将早期复发作为危险因素, 在评估患者生存率有较好的预测能力, 从而优化随访和治疗策略.

综上可见, RFA前根据患者的重要临床和实验室指标, 建立模型可较准确预测RFA后肿瘤复发和总体生存情况. 这些预测模型是可行的量化评分方式, 它结合了多种因素对患者进行综合评估, 对预后的评判较为直观, 为临床个体化治疗提供参考, 对有中高风险肿瘤复发的患者制定合适的随访监测, 从而可进行提前干预, 改善患者的生存结果. 但是这些预测模型也有其局限

性, 目前尚无法满足所有类型患者的临床需求, 相关研究仍有待进一步探索.

4 RFA在联合治疗中的应用

RFA新技术及联合治疗降低了并发症及局部肿瘤复发, 提高了患者的整体生存期. 经动脉化疗栓塞(TACE)联合RFA已被证实可以改善大肿瘤HCC患者的预后[28,61,62]. 对于单发、中等大小(3.1-5.0 cm)的肝癌, TACE联合RFA的10年总体生存率均高于单纯TACE及RFA(41.8% *vs* 28.4% *vs* 11.9%, $P = 0.022$)[61]. 因为TACE阻塞了肿瘤动脉供血, 增加了RFA的凝固坏死作用, 减少了RFA热损失. 另一方面, RFA热效应引起的反应性充血促进了TACE释放化疗药物, 增加了瘤组织中的药物浓度, 增加了细胞对药物的敏感性. 最近的一项荟萃分析显示[63], RFA联合TACE的1年总体生存率高于手术切除(OR = 0.50, 95%CI: 0.30-0.84, $P = 0.009$). 这些技术上的联合, 降低了单纯RFA治疗单发较大肿瘤的局部复发率. 如前所述, 由于较大肿瘤周围伴有微血管浸润, 联合介入或介入加靶向治疗可以更有效控制复发, 从而提高患者的生存期, 改善患者预后.

随着免疫治疗时代的到来, 消融与免疫系统之间关系的研究不断涌现, RFA联合免疫治疗成为新模式[64,65]. 消融治疗会释放免疫相关抗原, 引发过渡性免疫反应. 同样地, 肝癌分子靶向治疗的发展为局部治疗开拓了新的途径[66,67]. Fukuda等[68]发现在RFA之前使用索拉非尼可以减少HCC肿瘤和非肿瘤区域的血流量, 增加RFA引起的凝固坏死的程度. Feng等[69]报道索拉非尼与RFA联合治疗早期肝癌或复发性肝癌患者, 术后复发率较低, 生存率较单纯RFA提高. 随着RFA应用的增多，临床中还存在不规范使用的问题, RFA结合其他治疗手段如TACE、免疫治疗、靶向治疗的治疗时机及应用顺序方面仍缺乏明确的科学证据, 需要进一步探讨和验证.

5 展望

在过去的20年里, RFA治疗HCC取得了实质性的进步, 临床应用日益广泛, 融合图像、超声造影引导和抗病毒治疗方面的技术进步, 提高了局部肿瘤控制的有效率, 改善了RFA治疗HCC的预后. RFA技术操作简单, 通过规范的培训相关人员, 适合在基层医院开展, 在肿瘤早筛开展的同时, 可惠及更多的肝癌患者.

通过使用新技术或联合TACE等其他方法的综合治疗方案, RFA也被提议可治疗更大的肿瘤, 扩大了RFA治疗适应证范围. 然而, RFA仍然存在一定的局部和肝内肿瘤复发的风险, 这是目前射频消融遇到的瓶颈. 即使一些新的消融技术和新的联合治疗模式已被提出, 今后需要在随机对照试验中进行严格的验证, 也是未来临床研究工作中需要关注和解决的重点.

6 结论

综上所述, 射频消融治疗肝癌安全有效, 对于早期HCC、老年患者及部分肝功能差的患者是合理的治疗选择. 早期肝癌经射频消融治疗的10年生存结果是令人满意的. 目前, 如何降低局部复发率是一个挑战, 需要充分发挥射频消融微创、有效的优势, 探索新的治疗技术及联合其他治疗方式弥补其不足, 才能在肝癌的治疗中发挥重要的作用.

7 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, 顾秀琰, 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.0253-3766.2019.01.005]

3 Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, Xia C, Sun K, Yang Z, Li H, Wang N, Han R, Liu S, Li H, Mu H, He Y, Xu Y, Fu Z, Zhou Y, Jiang J, Yang Y, Chen J, Wei K, Fan D, Wang J, Fu F, Zhao D, Song G, Chen J, Jiang C, Zhou X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Wu T, Yan C, Dong J, Hua Z, Baade P, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e555-e567 [PMID: 29653628 DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X]

4 European Association For The Study Of The Liver.; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]

5 Mukund A, Vats P, Jindal A, Patidar Y, Sarin SK. Early Hepatocellular Carcinoma Treated by Radiofrequency Ablation-Mid- and Long-Term Outcomes. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10: 563-573 [PMID: 33311893 DOI: 10.1016/j.jceh.2020.04.016]

6 Lee MW, Kang D, Lim HK, Cho J, Sinn DH, Kang TW, Song KD, Rhim H, Cha DI, Lu DSK. Updated 10-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy for single hepatocellular carcinoma <3 cm: emphasis on association of local tumor progression and overall survival. *Eur Radiol* 2020; 30: 2391-2400 [PMID: 31900708 DOI: 10.1007/s00330-019-06575-0]

7 Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology* 2019; 157: 54-64 [PMID: 30986389 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.049]

8 Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 6 [PMID: 33479224 DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3]

9 El Dika I, Makki I, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma, novel therapies on the horizon. *Chin Clin Oncol* 2021; 10: 12 [PMID: 32527116 DOI: 10.21037/cco-20-113]

10 Renzulli M, Tovoli F, Clemente A, Ierardi AM, Pettinari I, Peta G, Marasco G, Festi D, Piscaglia F, Cappabianca S, Carrafiello G, Golfieri R. Ablation for hepatocellular carcinoma: beyond the standard indications. *Med Oncol* 2020; 37: 23 [PMID: 32166482 DOI: 10.1007/s12032-020-01348-y]

11 Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, Zhang W, Kachura J, Beecroft R, Cleary SP,

Ghanekar A, Greig PD, McGilvray ID, Selzner M, Cattral MS, Grant DR, Lilly LB, Selzner N, Renner EL, Sherman M, Sapisochin G. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol* 2019; 70: 866-873 [PMID: 30615906 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.027]
12 Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol* 2019; 29: 2679-2689 [PMID: 30560364 DOI: 10.1007/s00330-018-5902-4]
13 Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Séror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol* 2018; 68: 783-797 [PMID: 29031662 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.004]
14 Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794-802 [PMID: 22634125 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.007]
15 Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, Chen MS. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012; 262: 1022-1033 [PMID: 22357902 DOI: 10.1148/radiol.11110817]
16 Xia Y, Li J, Liu G, Wang K, Qian G, Lu Z, Yang T, Yan Z, Lei Z, Si A, Wan X, Zhang H, Gao C, Cheng Z, Pawlik TM, Wang H, Lau WY, Wu M, Shen F. Long-term Effects of Repeat Hepatectomy vs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 255-263 [PMID: 31774468 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4477]
17 Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, Yuen J, Poon RTP, Fan ST, Lo CM. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1775-1784 [PMID: 29091283 DOI: 10.1002/bjs.10677]
18 Lee HW, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Park JW, Park SJ, Kim SH, Yi NJ, Suh KS. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94: 74-82 [PMID: 29441336 DOI: 10.4174/astr.2018.94.2.74]
19 Wu CC, Tseng CW, Tseng KC, Chen YC, Wu TW, Chang SY, Chang YJ, Chao YC, Hsu CS. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of solitary hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller: A cohort study in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020 [PMID: 33288401 DOI: 10.1016/j.jfma.2020.11.010]
20 Zheng L, Zhang CH, Lin JY, Song CL, Qi XL, Luo M. Comparative Effectiveness of Radiofrequency Ablation vs. Surgical Resection for Patients With Solitary Hepatocellular Carcinoma Smaller Than 5 cm. *Front Oncol* 2020; 10: 399 [PMID: 32296638 DOI: 10.3389/fonc.2020.00399]
21 Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kim YS, Lee WJ, Paik YH, Gwak GY, Kim JM, Kwon CH, Joh JW. Repeated Hepatic Resection versus Radiofrequency Ablation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection: A Propensity Score Matching Study. *Radiology* 2015; 275: 599-608 [PMID: 25559235 DOI: 10.1148/radiol.14141568]
22 Allaire M, Goumard C, Lim C, Le Cleach A, Wagner M, Scatton O. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020; 2: 100134 [PMID: 32695968 DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100134]
23 Wilson GC, Geller DA. Evolving Surgical Options for Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2019; 28: 645-661 [PMID: 31472911 DOI: 10.1016/j.soc.2019.06.006]
24 Jin S, Tan S, Peng W, Jiang Y, Luo C. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 199 [PMID: 32787883 DOI: 10.1186/s12957-020-01966-w]
25 Pan YX, Long Q, Yi MJ, Chen JB, Chen JC, Zhang YJ, Xu L, Chen MS, Zhou ZG. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A real world single center study. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 548-559 [PMID: 31677940 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.10.026]
26 Li X, Wu YS, Chen D, Lin H. Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 5711-5724 [PMID: 31417314 DOI: 10.2147/CMAR.S189777]
27 Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, Thomes RM, Conway PD, Halfdanarson TR, Truty MJ, Kurup AN, Go RS. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol* 2018; 36: 600-608 [PMID: 29328861 DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3228]
28 Gui CH, Baey S, D'cruz RT, Shelat VG. Trans-arterial chemoembolization + radiofrequency ablation versus surgical resection in hepatocellular carcinoma - A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 763-771 [PMID: 31937433 DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.004]
29 Pan T, Mu LW, Wu C, Wu XQ, Xie QK, Li XS, Lyu N, Li SL, Deng HJ, Jiang ZB, Lin AH, Zhao M. Comparison of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and CT-guided Radiofrequency Ablation with Surgical Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Up-to-seven Criteria: A Multicenter Case-matched Study. *J Cancer* 2017; 8: 3506-3513 [PMID: 29151935 DOI: 10.7150/jca.19964]
30 Lee HJ, Kim JW, Hur YH, Shin SS, Heo SH, Cho SB, Kang YJ, Lim HS, Seon HJ, Jeong YY. Combined Therapy of Transcatheter Arterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation versus Surgical Resection for Single 2-3 cm Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Matching Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28: 1240-1247.e3 [PMID: 28688816 DOI: 10.1016/j.jvir.2017.05.015]
31 Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J, Shih YL, Huang WY, Kimura T, Lee VHF, Zeng ZC, Zhenggan R, Kay CS, Heo SJ, Won JY, Seong J. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73: 121-129 [PMID: 32165253 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.005]
32 Yang W, Yan K, Goldberg SN, Ahmed M, Lee JC, Wu W, Zhang ZY, Wang S, Chen MH. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2993-3005 [PMID: 26973395 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2993]
33 Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Sato T, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Yoshida H, Omata M, Koike K. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 569-77; quiz 578 [PMID: 22158026 DOI: 10.1038/ajg.2011.425]
34 Min JH, Kang TW, Cha DI, Song KD, Lee MW, Rhim H, Sinn DH, Kim JM, Sohn I. Radiofrequency ablation versus surgical resection for multiple HCCs meeting the Milan criteria: propensity score analyses of 10-year therapeutic outcomes. *Clin Radiol* 2018; 73: 676.e15-676.e24 [PMID: 29709236 DOI: 10.1016/j.crad.2018.02.007]
35 Lee S, Kang TW, Cha DI, Song KD, Lee MW, Rhim H, Lim HK, Sinn DH, Kim JM, Kim K. Radiofrequency ablation vs. surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: Propensity score analyses of long-term outcomes. *J Hepatol* 2018; 69: 70-78 [PMID: 29524532 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.026]
36 Cho E, Cho HA, Jun CH, Kim HJ, Cho SB, Choi SK. A Review

of Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Focused on Management and Outcomes. *In Vivo* 2019; 33: 1411-1420 [PMID: 31471386 DOI: 10.21873/invivo.11618]
37 Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1474-1493 [PMID: 30788629 DOI: 10.1245/s10434-019-07227-9]
38 Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, Brunello F, Pinna AD, Giorgio A, Giulini SM, De Sio I, Torzilli G, Fornari F, Capussotti L, Guglielmi A, Piscaglia F, Aldrighetti L, Caturelli E, Calise F, Nuzzo G, Rapaccini GL, Giuliante F. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol* 2013; 59: 89-97 [PMID: 23523578 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.009]
39 Tan W, Deng Q, Lin S, Wang Y, Xu G. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2019; 36: 264-272 [PMID: 30676100 DOI: 10.1080/02656736.2018.1562571]
40 Lee MW, Raman SS, Asvadi NH, Siripongsakun S, Hicks RM, Chen J, Worakitsitisatorn A, McWilliams J, Tong MJ, Finn RS, Agopian VG, Busuttil RW, Lu DSK. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1979-1990 [PMID: 28170115 DOI: 10.1002/hep.29098]
41 Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 381-400 [PMID: 28859222 DOI: 10.1002/hep.29485]
42 Wang Q, Tang M, Zhang S. Comparison of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2021 [PMID: 33404115 DOI: 10.1111/ans.16560]
43 Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018; 362: k2817 [PMID: 30021785 DOI: 10.1136/bmj.k2817]
44 Kim D, Li AA, Perumpail BJ, Gadiparthi C, Kim W, Cholankeril G, Glenn JS, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Changing Trends in Etiology-Based and Ethnicity-Based Annual Mortality Rates of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Hepatology* 2019; 69: 1064-1074 [PMID: 30014489 DOI: 10.1002/hep.30161]
45 White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology* 2017; 152: 812-820.e5 [PMID: 27889576 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.020]
46 Lee DH, Lee JM, Kang TW, Rhim H, Kim SY, Shin YM, Seo JW, Choi MH, Lee KB. Clinical Outcomes of Radiofrequency Ablation for Early Hypovascular HCC: A Multicenter Retrospective Study. *Radiology* 2018; 286: 338-349 [PMID: 28981400 DOI: 10.1148/radiol.2017162452]
47 Sohn W, Kang TW, Choi SK, Jung SH, Lee MW, Lim HK, Cho JY, Shim SG, Sinn DH, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Rhim H, Paik YH. Effect of oral antiviral treatment on long-term outcomes of radiofrequency ablation therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 47794-47807 [PMID: 27329596 DOI: 10.18632/oncotarget.10026]
48 Lee TY, Lin JT, Zeng YS, Chen YJ, Wu MS, Wu CY. Association between nucleos(t)ide analog and tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Hepatology* 2016; 63: 1517-1527 [PMID: 26426978 DOI: 10.1002/hep.28266]
49 Sinn DH, Choi GS, Park HC, Kim JM, Kim H, Song KD, Kang TW, Lee MW, Rhim H, Hyun D, Cho SK, Shin SW, Jeong WK, Kim SH, Yu JI, Ha SY, Lee SJ, Lim HY, Kim K, Ahn JH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Joh JW, Lim HK, Paik SW. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One* 2019; 14: e0210730 [PMID: 30640924 DOI: 10.1371/journal.pone.0210730]
50 Zhang F, Lu SX, Hu KS, Gan YH, Chen Y, Ge NL, Yang BW, Zhang L, Chen RX, Ren ZG, Yin X. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a predictor of tumor recurrence and prognosis in patients with early-stage hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation as initial therapy. *Int J Hyperthermia* 2021; 38: 1-10 [PMID: 33400889 DOI: 10.1080/02656736.2020.1850885]
51 Zhou Y, Ding J, Qin Z, Wang Y, Zhang J, Jia K, Wang Y, Zhou H, Wang F, Jing X. Predicting the survival rate of patients with hepatocellular carcinoma after thermal ablation by nomograms. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1159 [PMID: 33241008 DOI: 10.21037/atm-20-6116]
52 Takuma Y, Shota I, Miyatake H, Uematsu S, Okamoto R, Araki Y, Takabatake H, Morimoto Y, Yamamoto H. Nomograms to Predict the Disease-free Survival and Overall Survival after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Intern Med* 2018; 57: 457-468 [PMID: 29151504 DOI: 10.2169/internalmedicine.9064-17]
53 Lee S, Han S, Shim JH, Kim SY, Won HJ, Shin YM, Kim PN, An J, Lee D, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Lee HC. A Patient-Based Nomogram for Predicting Overall Survival after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1787-94.e1 [PMID: 26542708 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.08.013]
54 Kim CG, Lee HW, Choi HJ, Lee JI, Lee HW, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Kim HS, Kim KH, Choi SJ, Kim Y, Lee KS, Kim GM, Kim MD, Won JY, Lee DY, Kim BK. Development and validation of a prognostic model for patients with hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation. *Cancer Med* 2019; 8: 5023-5032 [PMID: 31290618 DOI: 10.1002/cam4.2417]
55 Yang Y, Ye F, Xin Y, Wang Y, Li X, Feng D, Chen Y, Zhou X. Prognostic significance of controlling nutritional status score-based nomogram for hepatocellular carcinoma within Milan criteria after radiofrequency ablation. *J Gastrointest Oncol* 2020; 11: 1024-1039 [PMID: 33209495 DOI: 10.21037/jgo-20-225]
56 Kao WY, Su CW, Chiou YY, Chiu NC, Liu CA, Fang KC, Huo TI, Huang YH, Chang CC, Hou MC, Lin HC, Wu JC. Hepatocellular Carcinoma: Nomograms Based on the Albumin-Bilirubin Grade to Assess the Outcomes of Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2017; 285: 670-680 [PMID: 28562211 DOI: 10.1148/radiol.2017162382]
57 Ding M, Zhao X, Zhao M, Shi Y, Wang T, Cui D, Shi D, Zhai B. Prognostic Nomogram for Patients with Hepatocellular Carcinoma After Thermal Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 1621-1630 [PMID: 32814990 DOI: 10.1007/s00270-020-02617-z]
58 Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, Innes H, Toyoda H, Xie Q, Mo S, Sypsa V, Guha IN, Kumada T, Niu J, Dalekos G, Yasuda S, Barnes E, Lian J, Suri V, Idilman R, Barclay ST, Dou X, Berg T, Hayes PC, Flaherty JF, Zhou Y, Zhang Z, Buti M, Hutchinson SJ, Guo Y, Calleja JL, Lin L, Zhao L, Chen Y, Janssen HLA, Zhu C, Shi L, Tang X, Gaggar A, Wei L, Jia J, Irving WL, Johnson PJ, Lampertico P, Hou J. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol* 2020; 73: 1368-1378 [PMID: 32707225 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.025]
59 Shimada M, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Kajiyama K, Maeda T, Shirabe K, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: a 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology* 1996; 111: 720-726

[PMID: 8780578 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780578]
60 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229: 216-222 [PMID: 10024103 DOI: 10.1097/00000658-199902000-00009]
61 Chu HH, Kim JH, Yoon HK, Ko HK, Gwon DI, Kim PN, Sung KB, Ko GY, Kim SY, Park SH. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1533-1543 [PMID: 31471190 DOI: 10.1016/j.jvir.2019.06.006]
62 Peng Z, Chen S, Wei M, Lin M, Jiang C, Mei J, Li B, Wang Y, Li J, Xie X, Chen M, Qian G, Kuang M. Advanced Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Sorafenib Alone or in Combination with Transarterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2018; 287: 705-714 [PMID: 29390197 DOI: 10.1148/radiol.2018171541]
63 Wang WD, Zhang LH, Ni JY, Jiang XY, Chen D, Chen YT, Sun HL, Luo JH, Xu LF. Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Versus Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria: A Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2018; 19: 613-622 [PMID: 29962868 DOI: 10.3348/kjr.2018.19.4.613]
64 Shen S, Peng H, Wang Y, Xu M, Lin M, Xie X, Peng B, Kuang M. Screening for immune-potentiating antigens from hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation by serum proteomic analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 117 [PMID: 29386009 DOI: 10.1186/s12885-018-4011-8]
65 Sugimoto K, Kakimi K, Takeuchi H, Fujieda N, Saito K, Sato E, Sakamaki K, Moriyasu F, Itoi T. Irreversible Electroporation versus Radiofrequency Ablation: Comparison of Systemic Immune Responses in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 845-853.e6 [PMID: 31126596 DOI: 10.1016/j.jvir.2019.03.002]
66 Yuan H, Lan Y, Li X, Tang J, Liu F. Large hepatocellular carcinoma with local remnants after transarterial chemoembolization: treatment by sorafenib combined with radiofrequency ablation or sorafenib alone. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 791-799 [PMID: 31106004]
67 Ding X, Sun W, Chen J, Li W, Shen Y, Guo X, Teng Y, Liu X, Sun S, Wei J, Li W, Chen H, Liu B. Percutaneous Radiofrequency Ablation Combined With Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib for Large Hepatocellular Carcinoma Invading the Portal Venous System: A Prospective Randomized Study. *Front Oncol* 2020; 10: 578633 [PMID: 33194699 DOI: 10.3389/fonc.2020.578633]
68 Fukuda H, Numata K, Moriya S, Shimoyama Y, Ishii T, Nozaki A, Kondo M, Morimoto M, Maeda S, Sakamaki K, Morita S, Tanaka K. Hepatocellular carcinoma: concomitant sorafenib promotes necrosis after radiofrequency ablation--propensity score matching analysis. *Radiology* 2014; 272: 598-604 [PMID: 24689883 DOI: 10.1148/radiol.14131640]
69 Feng X, Xu R, Du X, Dou K, Qin X, Xu J, Jia W, Wang Z, Zhao H, Yang S, Guo C, Liu T, Ma K. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0-B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1891-1899 [PMID: 25403366 DOI: 10.1038/ajg.2014.343]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 684-689

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.684

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

述评 EDITORIAL

人工智能与炎症性肠病

陈 垒, 李德春

陈垒, 蚌埠医学院研究生院 安徽省蚌埠市 233030

李德春, 徐州市中心医院放射科 江苏省徐州市 221009

陈垒, 研究生, 研究方向为消化影像学.

作者贡献分布: 陈垒与李德春对此文所作贡献均等; 此课题由李德春设计; 研究过程由陈垒和李德春完成; 本论文写作由陈垒和李德春完成.

通讯作者: 李德春, 副教授, 主任医师, 221009, 江苏省徐州市泉山区解放南路199号, 徐州市中心医院放射科. 18952171358@189.cn

收稿日期: 2021-02-24
修回日期: 2021-03-29
接受日期: 2021-05-11
在线出版日期: 2021-07-08

Artificial intelligence and inflammatory bowel disease

Lei Chen, De-Chun Li

Lei Chen, Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui Province, China

De-Chun Li, Department of Radiology, Xuzhou Central Hospital Affiliated to Medical School of Southeast University, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China

Corresponding author: De-Chun Li, Associate Professor, Department of Radiology, Xuzhou Central Hospital, No.199 Jiefang South Road, Quanshan District, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China. 18952171358@189.cn

Received: 2021-02-24
Revised: 2021-03-29
Accepted: 2021-05-11
Published online: 2021-07-08

Abstract

With the development of artificial intelligence (AI) and its gradual application in the medical field, AI has brought new ideas to the medical development. The research and application of AI in inflammatory l bowel disease (IBD), which includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are increasing. Selecting appropriate models and methods through machine learning can help diagnose, treat, and predict the prognosis of IBD. In recent years, AI combined with endoscopy has made an appearance in the diagnosis of IBD and achieved satisfactory results. At the same time, AI plays an important role in the process of disease prediction and treatment evaluation for patients with IBD. However, we should also be aware that there are still some problems with AI. This paper gives a brief review of the practical application value of AI in IBD.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Artificial intelligence; Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease

Citation: Chen L, Li DC. Artificial intelligence and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 684-689
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/684.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.684

摘要

随着人工智能(artificial intelligence, AI)的发展并逐渐应用到医学领域, 给医学发展带来新的思路, 其在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的研究和应用也日益增多, 其中IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD). 通过机器学习选择合理的模型及方法, 以帮助IBD的预测、诊断、治疗和预后; 近年来AI结合内窥镜在诊断IBD中崭露头角并取得满意的结果; 同时, AI在对IBD患者疾病预测和治疗评估过程中起到重要作用, 不过我们也要清醒的认识, AI目前还存在一些问题. 此文旨在对AI在IBD中的相关实际应用价值进行简要综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 人工智能; 炎性性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病

核心提要: 通过选择合理的计算机模型来对大数据进行训练取得令人满意的效果, 如人工智能(artificial intelligence, AI)结合内窥镜在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的诊断方面有了巨大提升, AI在IBD患者的预后和评估也取得了满意的成就. 人工智能能够很好的为IBD患者解决实际问题.

文献来源: 陈垒, 李德春. 人工智能与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 684-689
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/684.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.684

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD). 近20余年来国内就诊人数呈快速上升趋势[1], 根据2014年中国疾病预防控制中心数据统计: 中国2005-2014年间IBD总病例约为35万, 到2025年预计中国的IBD患者将达到150万例[2]. UC最常发生于青壮年期, 根据我国统计资料, 发病高峰为20-49岁, 男女性别差别不大[3], CD最常发生于青年期, 发病高峰年龄为18-35岁, 男性略多于女性[4], UC和CD发病率大致相等[5], 其诊断相对困难, 缺乏金标准[3], 且两种疾病的临床表现非常相似, 如粘液脓血便、腹痛和不同程度的全身症状, 临床主要结合其临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查和组织病理学检查进行综合分析, 在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上作出诊断[6].

AI是当下学术界和产业界的一个热点, AI是计算机科学的一个分支, 是让计算机去行使通常情况下具备智能生命才可能行使的活动. 广义的AI涵盖机器学习和机器人等. 机器学习(machine learning, ML)是让计算机通过学习大数据, 开发出一种算法, 让计算机去完成对未知事件的预判, ML依据训练方式的不同分为监督性学习、 非监督性学习和强化学习三种[7]. 伴随着AI的方兴未艾, 医学影像与AI的结合被认为是最具发展前景的领域[8]. 在过去十年中, AI已被应用于多项临床研究, 以改善胃肠疾病患者的医疗保健, 准确检测息肉和早期癌症病变, 促进炎症病变的分析, 并预测药物的反应和临床结果[9]. 尤其在病理界, AI被认为掀起了新一代工业革命, 诊断更快、更精准, 节约医疗成本, 使得医生将更多的时间用于疑难病例的分析[10].

由于IBD的诊疗目前存在困难, AI在基于大数据的基础上能够对IBD进行很好的应用, 本文就AI目前在IBD中的应用及进展进行简要综述, 旨在引起读者对AI在IBD中的应用研究产生兴趣.

1 AI模型在IBD中的应用

作为AI的一种主要形式, ML是一种应用程序, 它通过采用几种方法(包括随机森林(random forests, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、纵向回归(longitudinal regression, LR)等来执行模型的重复迭代, 从而逐步提高特定任务的性能. ML已用于包括IBD患者在内的多项临床研究, 以确定IBD的鉴别诊断, 评估IBD, 并预测用于治疗IBD的药物的反应和临床结果. 统计建模的进步与获得和生成基因表达数据的容易性相结合, 导致了多种方法来建立回归和分类模型, 以帮助诊断、预后、疾病预测、患者分层和治疗选择[11].

对于分类来说, 最常见的方法是使用基因子集来获得感兴趣的表型特征[12]. HAN[13]在研究中提出了一种新的、可推广的基于个体化路径的分类方法, 概率路径评分(probabilistic pathway score, PROPS), 它使用高斯贝叶斯网络来创建反映路径活动的个性化特征, 应用这些基于路径的特征来区分慢性疾病和溃疡性结肠炎, 这种方法在区分UC和CD方面表现优异, 并提供了关于驱动这些疾病的重要途径和潜在分子机制的生物学见解, 结果显示PROPS在性能上优于现有的IBD分类器和替代方法, 并且即使是已知由UC和CD共享的途径显示出不同的活性, 这对于区分两者仍是有用的. 由于基于完全监督学习(fully supervised learning, FSL)的分类器需要大量不同疾病严重程度的标记数据, 获取此类数据非常耗时, 需要大量专业知识, Mahapatra[14]提出了一种新的主动学习框架, 并将其与半监督学习(semi-supervised learning, SSL)相结合, 用于从腹部磁共振图像中分割克罗恩病组织, SSL方法使用几个标记样本, 并利用来自许多未标记样本的信息来训练精确的分类器, 得出了结合SSL和AI给出了一种分割方法, 这种方法可以优化使用少量的标记样本和大量的未标记样本、需要较少的训练时间, 其实验结果表明, 与FSL方法相比, 该方法具有更少的样本和更少的训练工作量, 分割精度更高.最近一种新近开发的特征选择算法(doubly randomized preferece trial, DRPT)结合SVM分类器, 根据结肠样本中32个基因的表达值生成一个模型来区分健康受试者和UC受试者, 模型完美地检测出所有活动病例, 在最终检测UC的模型表现出良好的性能[15].

2 AI结合内窥镜在IBD中的应用

AI现在是临床医学尤其是胃肠道(gastrointestinal, GI)内窥镜检查中的新趋势. 人工智能有潜力在各个层面上

改善胃肠道内窥镜检查的质量. 它通过带来更高的准确性, 一致性和更高的速度, 使内窥镜检查过程更高效, 更高质量, 来弥补人类的错误和有限的能力. AI在胃肠道的所有部分的诊断和治疗性内窥镜检查中均显示了出色的结果. 它有可能在所有级别上显著改善胃肠道内窥镜检查[9,16]. 内窥镜检查对评估IBD非常重要, 一项研究集中在无线胶囊内镜(wireless capsule endoscope, WCE)在使用SVM或卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)评估溃疡性结肠炎患者的肠道溃疡病变中的应用, 并且这些算法模型的准确率都相对较高, 从89.3%到93.8%不等[17]. Charisis等[18]亦介绍了一种基于WCE图像处理技术的新特征提取技术, 该技术可用于检测克罗恩病粘膜炎症产生的病变, 更具体地说, 开发了一种新颖的滤波过程, 即混合自适应滤波(hybrid adaptive filtering, HAF), 可以从WCE图像中高效提取与病变相关的结构/纹理特征.

此外, 差分腔隙分析(differential lacunarity, DLac)被用于从HAF滤波图像中提取特征, 即HAF-DLac方案, 结合了SVM, 可实现强大的病变识别性能, 对于HAF-DLac的训练和测试, 研究使用了800幅图像数据库, 该数据库是从13位接受WCE检查的患者中获得的, 根据所描绘病变的严重程度, 将异常病例分为轻度和重度. 实验结果表明, 在用于自动病变检测的WCE图像分析领域中, HAF-DLac方法分别高达93.8%(准确性), 95.2%(灵敏度), 92.4%(特异性)和92.6%(精度). Ozawa等[19]已经开发了一种用于IBD标准化内窥镜评估的AI系统, 并取得了初步成功, 他们应用CNN构建了计算机辅助诊断(computer aided diagnosis, CAD)系统, 并使用来自UC患者的大量内窥镜图像数据集评估了其性能. 这是一个有效区分正常粘膜(梅奥0)和“粘膜愈合状态”(梅奥0-1)的系统, 在这项研究中, 研究招募了952名溃疡性结肠炎患者和30322张结肠镜检查图像, 并构建了卷积网络模型, 在梅奥0-1和梅奥2-3之间的高极光值为0.94-0.99, 基于CNN的CAD系统用于识别UC患者的内镜炎症严重性时, 其性能十分强大, 其在支持经验不足的内镜医师有着重要作用.

Hwang等[20]亦使用CNN算法用于自动检测各种小肠病变, 可提高对小肠病变的诊断敏感性和分类能力. UC的内窥镜疾病活动评分在临床实践中很有用, Gottlieb等[21]收集了947份全长内窥镜录像, 分别来自14个国家的249例患者, 共拍摄了1950万幅图像, 研究发现可以训练深度学习算法来预测UC严重程度, 在此项研究中, 他们的数据集是在多国临床试验中前瞻性收集的, 使用了视频而非静态图像, 并且机器学习算法的性能指标达到或超过了先前针对UC严重性评分发布的指标. Maeda等[22]开发并评估了一种CAD系统, 使用内窥镜检查预测组织学炎症, 回顾性获得187例内镜检查后获得活检样本的UC患者的数据, 包括从盲肠, 升结肠, 横结肠, 降结肠, 乙状结肠和直肠的6个结直肠部位收集每位患者的内镜图像和活检样本, 参照活检样本的组织学活性标记所有内镜图像, 对于验证样本, 从100位患者中收集了525个验证集(共525个独立段), 并将其余87位患者的12900张内镜图像用于机器学习以构建CAD, 主要结果指标是CAD预测持续性组织学炎症的诊断能力, 结果表明CAD系统对溃疡性结肠炎患者准确率高达91.0%, 可以完全自动识别与UC相关的持续性组织学炎症. Tong等[23]通过机器学习算法实现UC和CD之间的自动差异诊断, 纳入2008-01/2018-11在北京协和医院进行结肠镜检查的5128例 UC患者, 875例CD患者, 采用RF和CNN方法通过机器学习的人工智能在帮助没有经验的内镜医师区分炎症性肠道疾病方面非常有前途.在对UC的内镜严重程度进行分级时, 深度学习模型具有良好的性能, 鉴于其可扩展性, 可以改善结肠镜检查在UC研究和常规实践中的使用[24]. 最近一项前瞻性研究中验证了用于UC评估的深度神经网络(deep neural network or evaluation of UC, DNUC)算法的准确性, 其识别出内镜缓解和组织学缓解的准确性分别为90.1%和92.9%, DNUC可以识别缓解期患者, 而不需要粘膜活检收集和分析[25].

3 AI对IBD患者的预测和治疗评估

Ruffle等[26]对其在消化领域的应用作了一个综述分析, 包括指导用药、预测疗效、胃肠镜下检测病灶等, 结果显示其前景不可小觑.在对机器学习应用儿童炎症性肠病分类项研究中, 对内窥镜和组织学数据进行了数学建模, 以帮助对儿科患者的IBD诊断进行分类, 所得到的模型显示了在区分慢性疾病和溃疡性结肠炎患者方面的高准确性, 对未知数据具有高诊断准确性的模型诊断率达83.3%, 并且还提供了这两种疾病亚型的复杂重叠的有效可视化[27]. Waljee等[28]使用逻辑回归和RF构建了模型, 该模型被认为有利于根据不同的住院风险对IBD患者进行分类, 并对每个患者进行个性化药物治疗. LE等[29]应用AI在胶囊内窥镜检查过程中分析炎症性病变, 确定患者的预后或预测其对治疗的反应. 明确某些药物的预测因子和临床结果对于准确确定用于治疗IBD的有效药物非常重要, 印度团队使用射频构建了一种算法, 用于预测严重结肠炎患者的结肠切除术, 准确率达77%[30].

基于机器学习的基因优先排序方法, 以识别新型IBD风险基因近年来被提出, 在从全基因组关联研究

中收集已知的IBD基因, 训练一个模型来识别IBD风险基因, 然后对16390个基因的完整列表进行了评分和分类, IBD基因的预测得分显着高于非IBD基因的得分, 这种方法通过利用来自表达数据和大量基因注释的信息成功地将IBD风险基因与非IBD基因区分开, 同时能够检测出IBD的新型候选风险基因, 这些发现可能有助于检测新的IBD风险基因, 并增进对IBD发病机制的了解, 同时也是一种对IBD基因方面的个性化评估[31]. 从宏基因组学数据中可靠地识别炎症生物标志物是开发无创、经济、快速的IBD早期诊断临床试验的一个有前途的方向, 一种基于网络的生物标记发现(network-based biomarker discovery, NBBD)的综合方法集成了对潜在生物标记进行优先排序的网络分析方法和评估优先排序的生物标记的判别能力的机器学习技术, 结果表明NBBD在可靠地识别IBD生物标志物方面特别有效[32].

早期预测反应可能有助于治疗团队以及患者及其家人为替代治疗选择做准备, Ghoshal等[33]在对AI预测急性重症溃疡性结肠炎的治疗结果中, 采用单因素分析, 多元线性主成分分析(principal component analysis, PCA)和非线性人工神经网络(nonlinear artificial neural network, ANN)方法, 对12年间入院的263例急性重症UC患者的数据进行研究, 结果显示使用线性和非线性建模技术可以预测UC患者的药物治疗反应. Waljee等[34]在优化硫代嘌呤治疗IBD患者中, 利用实验室值和年龄来开发机器学习算法, 以识别客观上可降低硫代嘌呤治疗的患者, 机器学习算法能够通过算法预测的客观缓解识别出硫代嘌呤类IBD患者, 该状态与明显的临床益处相关, 包括减少类固醇处方, 住院和手术. Wei等[35]在基于大样本的基础上, 应用先进的机器学习技术可提高IBD的风险预测, 该数据集包含来自15个欧洲国家/地区的大约17000个CD病例, 大约13000个UC病例和大约22000个作为对照, 鉴于这种大样本量和广泛的变化范围, 采用了最新的机器学习技术来构建最佳的预测模型, 最终预测模型在独立评估中得出CD和UC的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.86和0.83, 在当时, 这是CD和UC所报告的最佳预测性能. 后来, 在基于机器学习的分析方法(例如梯度增强机器)可以非常高精度地预测CD患者的炎症严重程度(AUC = 0.93)[36], 对于UC患者, 生物疗法是一种有前途的治疗选择, 但是, 相对较高的成本和潜在的毒性已经引发了人们的关注, 停止和管理生物制剂的最适当标准引起人们激烈争论, 为此, Popa等[37]建立一种ML模型, 以预测接受抗肿瘤坏死因子药物治疗的UC患者一年的疾病活动, 这是帮助临床医生做出治疗决策的有用工具, 结果显示该分类器在预测一年内的疾病活动方面具有出色的性能, 在测试组上的准确度为90%, AUC为0.92, 在验证组上的准确度为100%, AUC为1, 这种ML解决方案可能被证明是帮助临床医生决定增加剂量或改用其他生物制剂的有用工具.

同样, Hardalaç等[38]在评估硫唑嘌呤对IBD患者黏膜愈合的作用中将人工神经网络应用于IBD数据以预测粘膜缓解, 取得了较好的结果. 在生物疗法治疗炎症性肠病的治疗方法中, 许多患者对生物单一疗法没有反应, 如果能够确定可能的响应者可以减少成本和延误时间, Waljee等[39]预测中度至严重克罗恩病患者缓解的机器学习模型的开发和验证, 在患有活动性克罗恩病的患者中, 治疗第8周之前的人口统计学和实验室数据似乎可以迅速识别出对优特克单抗可能无反应的患者, 而无需进行昂贵的药物水平监测, 能够在一定程度上减轻患者的经济负担.

4 AI面临的问题和挑战

虽然AI在众多研究中取得辉煌的成绩, 但也有部分研究情况并不十分乐观, 陈肖[40]等构建结肠镜辅助诊断AI深度学习模型中, 检测溃疡性结肠炎的特异度为67%, 尚存在较大不足. 有时, 差异是影响模型准确性和有效性的主要混淆偏差, 例如, 东方和西方在基因型方面存在显著差异, 特别是亚洲CD患者中核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2(nucleotide oligomeric domain protein 2, NOD2)突变的罕见性[41]. 目前, IBD领域的大多数AI研究只有72%到96%的可变精度, 基于AI系统的误诊或误分类是不可避免的[42]. 考虑到AI模型的一般特征以及在计算进度时的不可用性或透明性, 对人工智能模型进行外部验证总是具有挑战性的. 此外, 当AI模型在临床实践中失败时, 也相对难以确定它会有几个错误. 因此, 我们应该发展人工智能模型的可预判性, 即当模型做出运算处理时, 我们能够预测此模型运算结果的能力[43].

5 结论

炎症性肠病呈现逐渐增加趋势, 由于没有诊断金标准, 给临床工作带来挑战. AI在炎症性肠病中的已崭露头角, 其在诊断、治疗中起到越来越重要的作用, 如ML已用于包括IBD患者在内的多项临床研究, 以确定IBD的鉴别诊断, 评估IBD, 应用PROPS方法显示PROPS在性能上优于现有的IBD分类器和替代方法, SSL用于从腹部磁共振图像中分割克罗恩病组织, 该方法分割精度更高, 运用SVM方法在无线胶囊内镜中评估UC患者的肠道溃疡病变中的应用, 并且这些算法模型的准确率都相对较高, 同时AI可以在IBD患者治疗过程中起到评估作用等. 随着人工智能在医学领域的应用和发展, AI必将能为IBD患者在其诊断及治疗中做出贡献. 但AI在炎症

性肠病的诊疗中也有不足之处, 这就需要大样本、合理的模型及方法对数据进行机器学习. 不过, 我们相信随着AI与医学影像的融合发展, 能够为解决炎症性肠病添砖加瓦. 同时, AI与医学的结合在炎症性肠病的应用也是步入信息化、大数据化的一种较有前景的发展前景又充满挑战的的行业, 需要大家不懈的努力.

6 参考文献

1 Wang Y, Ouyang Q; APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x]

2 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]

3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年•北京). 中华炎性肠病杂志(中英文) 2018; 2: 173-190 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005]

4 Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-1689 [PMID: 17983810 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.001]

5 Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-217 [PMID: 25732745 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34]

6 Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, Goh KL, Ling KL, Hilmi I, Lim WC, Kelvin T, Gibson PR, Gearry RB, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, Rerknimitr R, Wei SC, Leung WK, de Silva HJ, Leong RW; Asia Pacific Association of Gastroenterology Working Group on Inflammatory Bowel Disease. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 453-468 [PMID: 20370724 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06241.x]

7 Jang HJ, Cho KO. Applications of deep learning for the analysis of medical data. *Arch Pharm Res* 2019; 42: 492-504 [PMID: 31140082 DOI: 10.1007/s12272-019-01162-9]

8 Kahn CE Jr. From Images to Actions: Opportunities for Artificial Intelligence in Radiology. *Radiology* 2017; 285: 719-720 [PMID: 29155645 DOI: 10.1148/radiol.2017171734]

9 El Hajjar A, Rey JF. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: general overview. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 326-334 [PMID: 31929362 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000623]

10 Salto-Tellez M, Maxwell P, Hamilton P. Artificial intelligence-the third revolution in pathology. *Histopathology* 2019; 74: 372-376 [PMID: 30270453 DOI: 10.1111/his.13760]

11 Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J* 2015; 13: 8-17 [PMID: 25750696 DOI: 10.1016/j.csbj.2014.11.005]

12 Dorman SN, Baranova K, Knoll JH, Urquhart BL, Mariani G, Carcangiu ML, Rogan PK. Genomic signatures for paclitaxel and gemcitabine resistance in breast cancer derived by machine learning. *Mol Oncol* 2016; 10: 85-100 [PMID: 26372358 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.07.006]

13 Han L, Maciejewski M, Brockel C, Gordon W, Snapper SB, Korzenik JR, Afzelius L, Altman RB. A probabilistic pathway score (PROPS) for classification with applications to inflammatory bowel disease. *Bioinformatics* 2018; 34: 985-993 [PMID: 29048458 DOI: 10.1093/bioinformatics/btx651]

14 Mahapatra D, Vos FM, Buhmann JM. Active learning based segmentation of Crohns disease from abdominal MRI. *Comput Methods Programs Biomed* 2016; 128: 75-85 [PMID: 27040833 DOI: 10.1016/j.cmpb.2016.01.014]

15 Khorasani HM, Usefi H, Peña-Castillo L. Detecting ulcerative colitis from colon samples using efficient feature selection and machine learning. *Sci Rep* 2020; 10: 13744 [PMID: 32792678 DOI: 10.1038/s41598-020-70583-0]

16 Gottlieb K, Travis S, Feagan B, Hussain F, Sandborn WJ, Rutgeerts P. Central Reading of Endoscopy Endpoints in Inflammatory Bowel Disease Trials. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2475-2482 [PMID: 26086596 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000470]

17 Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Tanaka S, Koike K, Tada T. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 357-363.e2 [PMID: 30670179 DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.027]

18 Charisis VS, Hadjileontiadis LJ. Potential of hybrid adaptive filtering in inflammatory lesion detection from capsule endoscopy images. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8641-8657 [PMID: 27818583 DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8641]

19 Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Saito H, Kumagai Y, Shichijo S, Aoyama K, Tada T. Novel computer-assisted diagnosis system for endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 416-421.e1 [PMID: 30367878 DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.020]

20 Hwang Y, Lee HH, Park C, Tama BA, Kim JS, Cheung DY, Chung WC, Cho YS, Lee KM, Choi MG, Lee S, Lee BI. Improved classification and localization approach to small bowel capsule endoscopy using convolutional neural network. *Dig Endosc* 2020 [PMID: 32640059 DOI: 10.1111/den.13787]

21 Gottlieb K, Requa J, Karnes W, Chandra Gudivada R, Shen J, Rael E, Arora V, Dao T, Ninh A, McGill J. Central Reading of Ulcerative Colitis Clinical Trial Videos Using Neural Networks. *Gastroenterology* 2021; 160: 710-719.e2 [PMID: 33098883 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.024]

22 Maeda Y, Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Ogata N, Sasanuma S, Wakamura K, Oda M, Mori K, Ohtsuka K. Fully automated diagnostic system with artificial intelligence using endocytoscopy to identify the presence of histologic inflammation associated with ulcerative colitis (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 408-415 [PMID: 30268542 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.024]

23 Tong Y, Lu K, Yang Y, Li J, Lin Y, Wu D, Yang A, Li Y, Yu S, Qian J. Can natural language processing help differentiate inflammatory intestinal diseases in China? Models applying random forest and convolutional neural network approaches. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020; 20: 248 [PMID: 32993636 DOI: 10.1186/s12911-020-01277-w]

24 Stidham RW, Liu W, Bishu S, Rice MD, Higgins PDR, Zhu J, Nallamothu BK, Waljee AK. Performance of a Deep Learning Model vs Human Reviewers in Grading Endoscopic Disease Severity of Patients With Ulcerative Colitis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e193963 [PMID: 31099869 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3963]

25 Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Negi M, Suzuki K, Shimizu H, Oshima S, Akiyama S, Motobayashi M, Nagahori M, Saito E, Matsuoka K, Watanabe M. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 2150-2157 [PMID: 32060000 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.012]

26 Ruffle JK, Farmer AD, Aziz Q. Artificial Intelligence-Assisted Gastroenterology- Promises and Pitfalls. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 422-428 [PMID: 30315284 DOI: 10.1038/s41395-018-0268-4]

27 Mossotto E, Ashton JJ, Coelho T, Beattie RM, MacArthur BD, Ennis S. Classification of Paediatric Inflammatory Bowel Disease using Machine Learning. *Sci Rep* 2017; 7: 2427 [PMID: 28546534 DOI: 10.1038/s41598-017-02606-2]

28 Waljee AK, Lipson R, Wiitala WL, Zhang Y, Liu B, Zhu J, Wallace B, Govani SM, Stidham RW, Hayward R, Higgins PDR. Predicting Hospitalization and Outpatient Corticosteroid Use in Inflammatory Bowel Disease Patients Using Machine Learning.

Inflamm Bowel Dis 2017; 24: 45-53 [PMID: 29272474 DOI: 10.1093/ibd/izx007]
29 Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, Devignes MD, Fournier L, Smaïl-Tabbone M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology* 2020; 158: 76-94.e2 [PMID: 31593701 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.058]
30 Jain S, Kedia S, Sethi T, Bopanna S, Yadav DP, Goyal S, Padhan R, Venigalla PM, Sahni P, Dash NR, Pal S, Makharia G, Travis SPL, Ahuja V. Predictors of long-term outcomes in patients with acute severe colitis: A northern Indian cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 615-622 [PMID: 28801987 DOI: 10.1111/jgh.13921]
31 Isakov O, Dotan I, Ben-Shachar S. Machine Learning-Based Gene Prioritization Identifies Novel Candidate Risk Genes for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1516-1523 [PMID: 28795970 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001222]
32 Abbas M, Matta J, Le T, Bensmail H, Obafemi-Ajayi T, Honavar V, El-Manzalawy Y. Biomarker discovery in inflammatory bowel diseases using network-based feature selection. *PLoS One* 2019; 14: e0225382 [PMID: 31756219 DOI: 10.1371/journal.pone.0225382]
33 Ghoshal UC, Rai S, Kulkarni A, Gupta A. Prediction of outcome of treatment of acute severe ulcerative colitis using principal component analysis and artificial intelligence. *JGH Open* 2020; 4: 889-897 [PMID: 33102760 DOI: 10.1002/jgh3.12342]
34 Waljee AK, Sauder K, Patel A, Segar S, Liu B, Zhang Y, Zhu J, Stidham RW, Balis U, Higgins PDR. Machine Learning Algorithms for Objective Remission and Clinical Outcomes with Thiopurines. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 801-810 [PMID: 28333183 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx014]
35 Wei Z, Wang W, Bradfield J, Li J, Cardinale C, Frackelton E, Kim C, Mentch F, Van Steen K, Visscher PM, Baldassano RN, Hakonarson H; International IBD Genetics Consortium. Large sample size, wide variant spectrum, and advanced machine-learning technique boost risk prediction for inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 1008-1012 [PMID: 23731541 DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.05.002]
36 Reddy BK, Delen D, Agrawal RK. Predicting and explaining inflammation in Crohn's disease patients using predictive analytics methods and electronic medical record data. *Health Informatics J* 2019; 25: 1201-1218 [PMID: 29320910 DOI: 10.1177/1460458217751015]
37 Popa IV, Burlacu A, Mihai C, Prelipcean CC. A Machine Learning Model Accurately Predicts Ulcerative Colitis Activity at One Year in Patients Treated with Anti-Tumour Necrosis Factor α Agents. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56 [PMID: 33233514 DOI: 10.3390/medicina56110628]
38 Hardalaç F, Başaranoğlu M, Yüksel M, Kutbay U, Kaplan M, Özderin Özin Y, Kılıç ZM, Demirbağ AE, Coşkun O, Aksoy A, Gangarapu V, Örmeci N, Kayaçetin E. The rate of mucosal healing by azathioprine therapy and prediction by artificial systems. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 315-321 [PMID: 26039001 DOI: 10.5152/tjg.2015.0199]
39 Waljee AK, Wallace BI, Cohen-Mekelburg S, Liu Y, Liu B, Sauder K, Stidham RW, Zhu J, Higgins PDR. Development and Validation of Machine Learning Models in Prediction of Remission in Patients With Moderate to Severe Crohn Disease. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e193721 [PMID: 31074823 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3721]
40 陈肖, 蔡建庭, 陈佳敏, 邵黎明, 陈清宇, 谢传高, 钟丹丹, 白蓉, 白银. 结肠镜人工智能辅助诊断模型的构建. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 251-254 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.04.006]
41 Guo C, Wu K. Risk Genes of Inflammatory Bowel Disease in Asia: What Are the Most Important Pathways Affected? *Dig Dis* 2016; 34: 5-11 [PMID: 26982027 DOI: 10.1159/000442917]
42 Rajkomar A, Hardt M, Howell MD, Corrado G, Chin MH. Ensuring Fairness in Machine Learning to Advance Health Equity. *Ann Intern Med* 2018; 169: 866-872 [PMID: 30508424 DOI: 10.7326/M18-1990]
43 Geis JR, Brady AP, Wu CC, Spencer J, Ranschaert E, Jaremko JL, Langer SG, Kitts AB, Birch J, Shields WF, van den Hoven van Genderen R, Kotter E, Gichoya JW, Cook TS, Morgan MB, Tang A, Safdar NM, Kohli M. Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *J Am Coll Radiol* 2019; 16: 1516-1521 [PMID: 31585696 DOI: 10.1016/j.jacr.2019.07.028]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 690-700

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.690

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

基础研究 BASIC RESEARCH

LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究

徐万苏, 柯 飞, 许 怡, 郑 艺

徐万苏, 衢州市人民医院肿瘤放疗科 浙江省衢州市 324000

柯飞, 衢州市人民医院病理科 浙江省衢州市 324000

许怡, 郑艺, 衢州市人民医院消毒供应中心 浙江省衢州市 324000

徐万苏, 主治医师, 研究方向为肿瘤学.

作者贡献分布: 本文由徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺统计并撰写; 徐万苏审阅.

通讯作者: 徐万苏, 本科, 主治医师, 324000, 浙江省衢州市柯城区钟楼底2号衢州市人民医院肿瘤放疗科. xws121987@163.com

收稿日期: 2021-04-06
修回日期: 2021-05-07
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-08

LINC00963 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through miR-146a-5p/NFE2L1 axis

Wan-Su Xu, Fei Ke, Yi Xu, Yi Zheng

Wan-Su Xu, Department of Oncology Radiotherapy, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Fei Ke, Department of Pathology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Yi Xu, Yi Zheng, Sterilized Supplying Center, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wan-Su Xu, Bachelor, Attending Doctor, Department of Oncology Radiotherapy, Quzhou People's Hospital, No. 2 Zhongloudi, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. xws121987@163.com

Received: 2021-04-06
Revised: 2021-05-07
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-08

Abstract

BACKGROUND

Long intergenic non-coding RNA 00963 (LINC00963) is up-regulated in tumors, but the function and mechanism of LINC00963 in gastric cancer have not been elucidated. It was predicted using Starbase that microRNA (miR)-146a-5p may be the target gene of LINC00963, and nuclear factor erythroid-2 like 1 (NFE2L1) may be the target gene of miR-146a-5p. We hypothesized that LINC00963 may affect the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-146a-5p/NFE2L1 axis.

AIM

To explore the effect of LINC00963 on the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells and the underlying molecular mechanism.

METHODS

The cancer tissues and adjacent tissues of 42 patients with gastric cancer were collected, and real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the expression level of LINC00963 in these tissues. RT-qPCR was also used to detect the expression of LINC00963, miR-146a-5p, and NFE2L1 mRNA in gastric cancer cell lines SNU-1, AGS, and HS-746T. SNU-1 cells were then divided into a normal control group (NC) group, si-LINC00963 group, si-NFE2L1 group, si-NC group, miR-146a-5p group, miR-NC group, si-LINC00963 + pcDNA-NC Group, and si-LINC00963 + pcDNA-NFE2L1 group; CCK-8 was used to detect cell viability, Transwell assay was used to detect cell migration and invasion, and dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship among LINC00963, miR-146a-5p, and NFE2L1.

RESULTS

The expression level of LINC00963 in gastric cancer tissues

and gastric cancer cell lines SNU-1, AGS, and HS-746T was increased, the expression level of miR-146a-5p was decreased in gastric cancer cell lines, and the expression level of NFE2L1 mRNA was increased ($P < 0.05$). With low expression of LINC00963 and NFE2L1 or high expression of miR-146a-5p, the viability of SNU-1 cells was decreased, and the ability of cell migration and invasion was decreased ($P < 0.05$). High expression of NFE2L1 can reverse the effect of low expression of LINC00963 on SNU-1 cells. LINC00963 targets and regulates miR-146a-5p, while miR-146a-5p targets and regulates NFE2L1.

CONCLUSION

Low expression of LINC00963 inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-146a-5p/NFE2L1 axis.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: LINC00963; miR-146a-5p; NFE2L1; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Xu WS, Ke F, Xu Y, Zheng Y. LINC00963 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through miR-146a-5p/NFE2L1 axis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 690-700
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/690.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.690

摘要

背景

长基因间非编码RNA 00963(long intergene non-coding RNA 00963, LINC00963)在肿瘤表达上调, 但LINC00963在胃癌中的功能和作用机制并未阐明. Starbase预测显示微小RNA(microRNA, miR)-146a-5p可能是LINC00963的靶基因, 核因子类红细胞2相关因子1(nuclear factor erythroid-2 like 1, NFE2L1)可能是miR-146a-5p的靶基因. 本研究假设LINC00963可能通过调控miR-146a-5p/NFE2L1轴表达影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

目的

探讨LINC00963对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及分子机制.

方法

选取42例胃癌患者的癌组织及癌旁组织, 实时定量PCR(RT-qPCR)检测胃癌组织中LINC00963表达水平; RT-qPCR检测胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T中LINC00963、miR-146a-5p和NFE2L1 mRNA的表达水平; 将胃癌细胞SNU-1分为正常对照(NC)组、si-LINC00963组、si-NFE2L1组、si-NC组、miR-146a-5p组、miR-NC组、si-LINC00963+pcDNA-NC组、si-LINC00963+pcDNA-NFE2L1组; CCK-8检测细胞活性; Transwell检测细胞迁移和侵袭; 双荧光素酶报告实验检测LINC00963、miR-146a-5p、NFE2L1之间的靶向关系.

结果

胃癌组织及胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T中LINC00963表达水平升高, 胃癌细胞系中miR-146a-5p表达水平降低, NFE2L1 mRNA表达水平升高($P<0.05$). LINC00963、NFE2L1低表达或miR-146a-5p高表达, 胃癌细胞SNU-1的活性降低, 细胞迁移和侵袭数量减少($P<0.05$). 高表达NFE2L1可以逆转LINC00963低表达对SNU-1细胞的作用. LINC00963靶向调控miR-146a-5p; miR-146a-5p靶向调控NFE2L1.

结论

LINC00963低表达通过调控miR-146a-5p/NFE2L1轴抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: LINC00963; miR-146a-5p; NFE2L1; 胃癌; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: LINC00963和NFE2L1在胃癌中表达上调, miR-146a-5p表达下调. 双荧光素酶报告实验证实LINC00963能够靶向miR-146a-5p进而上调NFE2L1表达. LINC00963低表达通过调控miR-146a-5p/NFE2L1轴抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

文献来源: 徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺. LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 690-700
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/690.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.690

0 引言

胃癌是全球常见癌症, 死亡率高, 靶向治疗是改善晚期和转移性胃癌治疗效果的重要方法, 开发新型靶向药物, 可个性化治疗并改善胃癌患者预后[1-3]. 研究表明长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 微小RNA(microRNA, miRNA)参与胃癌的发生发展过程, 提示其在胃癌发生中的作用可用于胃癌的诊断、治疗和预后[4,5]. 研究报道敲低长基因间非编码RNA 00963(long intergene non-coding RNA 00963, LINC00963)显著抑制了黑色素瘤细胞的增殖, 迁移和侵袭[6]. LINC00963通过miR-378g/壳多糖酶3样蛋白1(chitosan enzyme 3-like protein 1, CHI3L1)轴促进卵巢癌的增殖, 迁移和上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)[7].

LINC00963充当miR-625的分子海绵上调高迁移率蛋白家族A1(high mobility protein family A1, HMGA1), 从而促进乳腺癌的进展[8]. 然而LINC00963对胃癌细胞增殖, 迁移侵袭的影响及机制尚不清楚.

研究发现胃癌细胞中miR-146a-5p下调表达, 且胃癌组织低表达的miR-146-5p与静脉血管侵犯侵袭转移有关[9,10]. 且有研究发现高腹膜转移潜能的胃癌细胞中miR-146a-5p也下调表达[11]. 说明miR-146a-5p可能参与胃癌进展过程, 但miR-146a-5p对胃癌细胞增殖, 迁移侵袭的影响尚不清楚. 本实验通过在线软件预测发现LINC00963与miR-146a-5p, miR-146a-5p与核因子类红细胞2相关因子1(nuclear factor erythroid 2-like 1, NFE2L1)均有结合位点. NFE2L1是CNC-bZIP转录因子家族的成员, 研究发现其与癌症发展以及变性和代谢性疾病的发病机理有关[12]. 研究报道线粒体呼吸缺陷通过信号转导与转录激活因子3(signal transduction and transcriptional activator 3, STAT3)/NFE2L1/突触融合蛋白12(synaptic fusion protein 12, STX12)轴增强肝癌细胞的侵袭性[13]. lncRNA SLCO4A1反义RNA1(SLCO4A1 antisense RNA1, SLCO4A1-AS1)通过调节miR-4701-5p/NFE2L1轴激活WNT途径, 促进肺腺癌的细胞生长并诱导其耐药性[14]. 而NFE2L1对胃癌细胞的影响尚未可知. 本实验旨在研究LINC00963对胃癌细胞增殖, 迁移侵袭的影响及机制是否与miR-146a-5p、NFE2L1有关.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 选取本院病理科存档且已确诊为胃癌的组织标本42例, 并选取其相应的癌旁组织, 所有患者均知情且同意. 纳入标准: 经病理证实为胃癌患者; 术前未接受抗肿瘤治疗者; 排除标准: 术前接受放疗或化疗等抗肿瘤治疗者; 患有其他脏器重大疾病者. 男性27例, 女性15例, 年龄在40-73岁之间, 中位年龄63岁. 淋巴结转移: 转移18例, 未转移24例; TNM分期: Ⅰ期15例, Ⅱ期13例, Ⅲ期14例.

1.1.2 细胞与主要试剂: 永生化的人胃粘膜上皮细胞系GES1, 胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T购自上海冠导生物工程有限公司. RPMI-1640培养基(美国Gibco); Trizol试剂、SYBR Premix ExTaq™试剂盒(日本Takara); 总蛋白提取试剂盒(美国Invent); NFE2L1、细胞周期素D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9抗体(英国biorbyt公司); 细胞计数试剂盒8(Cell Counting Kit 8, CCK-8)(日本同仁研究所); 双荧光素酶报告基因检测试剂盒(美国AAT Bioquest); Transwell小室、Matrigel(美国BD).

1.1.3 细胞培养与分组: GES1及SNU-1、AGS、HS-746T细胞均用RPMI-1640培养基培养, 取对数生长期细胞SNU-1, 将LINC00963、NFE2L1的干扰表达载体及其阴性对照, miR-146a-5p的模拟物及阴性对照转染至SNU-1细胞中, 记为si-LINC00963组、si-NFE2L1组、si-NC组、miR-146a-5p组、miR-NC组, 正常培养的SNU-1细胞作为NC组; 将LINC00963干扰表达载体分别与NFE2L1的过表达载体及阴性对照转染至SNU-1细胞中, 记为si-LINC00963+pcDNA-NC组、si-LINC00963+pcDNA-NFE2L1组.

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测LINC00963、miR-146a-5p和NFE2L1 mRNA的表达水平: 取适量胃癌组织、癌旁组织, 研磨粉碎后加入Trizol试剂提取总RNA; 收集GES1及SNU-1、AGS、HS-746T细胞及各组SNU-1细胞, 直接加入Trizol试剂提取细胞总RNA; 合成互补DNA(complementary DNA, cDNA), 用SYBR Premix ExTaqTM试剂盒进行荧光定量PCR, 以β-actin和U6为内参, 用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算相对表达量.

1.2.2 Western blot法检测蛋白表达: 提取细胞总蛋白, 定量后取适量变性蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至聚偏二氟乙烯膜, 用5%脱脂奶粉封闭1 h, 加入一抗(1:800)4 ℃孵育过夜, 加入二抗(1:1200)室温孵育2 h, 用ECL发光液显影, 成像后检测蛋白条带灰度值, 蛋白相对表达水平 = 目的条带灰度值/β-actin条带灰度值.

1.2.3 双荧光素酶报告实验: Starbase预测到LINC00963与miR-146a-5p、miR-146a-5p与NFE2L1-3'非翻译区(untranslated regions, UTR)存在结合位点. 根据预测结果构建LINC00963及NFE2L1-3'UTR的野生型和突变型荧光素酶载体, 将其分别与miR-NC和miR-146a-5p共转染至SNU-1细胞中, 转染48 h收集细胞按照说明书检测荧光素酶活性.

将pcDNA-NC、pcDNA-LINC00963、si-NC、si-LINC00963转染至SNU-1细胞中, 按1.4中方法检测miR-146a-5p表达水平. 将miR-NC、miR-146a-5p、anti-miR-NC、anti-miR-146a-5p转染至SNU-1细胞中; miR-146a-5p分别与pcDNA-NC、pcDNA-LINC00963共转染至SNU-1细胞中, anti-miR-146a-5p分别与si-NC、si-LINC00963共转染至SNU-1细胞中, 按1.5中方法检测NFE2L1蛋白表达水平.

1.2.4 CCK-8检测细胞增殖活性: 各组细胞培养48 h后每孔加入10 μL的CCK-8试剂, 孵育2 h后用酶标仪检测490 nm处吸光度值(absorbance, A), 以A值代表细胞活性.

1.2.5 Transwell检测细胞迁移和侵袭: 细胞迁移实验: 将细胞用无血清培养基重悬, 取100 μL细胞悬浮液添加

表 1　在胃癌细胞系中LINC00963、miR-146a-5p和NFE2L1的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	LINC00963	miR-146a-5p	NFE2L1 mRNA
GES1	1.00 ± 0.14	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.10
SNU-1	3.46 ± 0.21[b]	0.36 ± 0.01[b]	2.49 ± 0.17[b]
AGS	2.73 ± 0.15[b]	0.48 ± 0.02[b]	1.99 ± 0.16[b]
HS-746T	1.83 ± 0.11[a]	0.56 ± 0.03[b]	1.67 ± 0.12[b]
F	419.121	444.952	177.715
P	0.000	0.000	0.000

[b]P<0.01与对照组GES1相比; LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

表 2　miR-NC或miR-146a-5p与LINC00963野生型及突变型报告质粒共转染SNU-1细胞后相对双荧光素酶活性检测(mean ± SD, n = 9)

组别	相对荧光素酶活性	
	WT	MUT
miR-NC	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.13
miR-146a-5p	0.46 ± 0.02[b]	1.03 ± 0.07
t	22.252	0.610
P	0.000	0.551

[b]P<0.05与对照组miR-NC比较; LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p.

到Transwell上室, 下室加600 μL含血清的培养基, 培养48 h, 用棉签除去膜顶表面上未迁移的细胞, 膜下表面的细胞用多聚甲醛固定, 清洗后用结晶紫染色, 清洗、干燥; 倒置显微镜下计数细胞. 细胞侵袭实验: 按照1:8比例用无血清培养基稀释Matrigel, 包被Transwell小室底部膜的上室面, 放入37 ℃培养箱孵育4 h使Matrigel聚合成胶备用. 其余步骤和迁移实验一致.

统计学处理 用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料用平均数±标准差(mean±SD)表示, 两组比较行t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用LSD-t检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 在胃癌患者癌组织中LINC00963表达上调 胃癌组织中LINC00963表达水平(3.76±0.24 *vs* 1.00±0.13, t = 65.532, P<0.05)、NFE2L1 mRNA表达水平(2.16±0.25 *vs* 1.00±0.12, t = 27.109, P<0.05)、NFE2L1蛋白表达水平(0.87±0.09 *vs* 0.42±0.05, t = 28.326, P<0.05)高于癌旁组织; 胃癌组织中miR-146a-5p表达水平(0.37±0.07 *vs* 1.00±0.18, t = 21.140, P<0.05)低于癌旁组织. 见图1.

2.2 在胃癌细胞系中LINC00963表达上调, miR-146a-5p表达下调, NFE2L1上调 与GES1细胞比较, 胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T中LINC00963表达水平升高, miR-146a-5p表达水平降低, NFE2L1 mRNA和蛋白表达水平升高(P<0.05)(图2, 表1).

2.3 LINC00963通过miR-146a-5p调控NFE2L1的表达 Starbase预测显示, LINC00963与miR-146a-5p存在结合位点(图3A), NFE2L1与miR-146a-5p存在结合位点(图2B); 双荧光素酶实验结果显示, miR-146a-5p与LINC00963、NFE2L1的野生型报告质粒共转染的SNU-1细胞荧光素酶活性降低, 而与LINC00963、NFE2L1的突变型报告质粒共转染的SNU-1细胞荧光素酶活性无显著变化(表2, 表3); 过表达LINC00963后miR-146a-5p表达水平降低; 抑制LINC00963表达后miR-146a-5p表达水平升高(P<0.05)(表4); 过表达miR-146a-5p后NFE2L1蛋白表达水平降低; 抑制miR-146a-5p表达后NFE2L1蛋白表达水平升高(P<0.05)(图3C); 同时过表达miR-146a-5p和LINC00963后NFE2L1蛋白表达水平升高; 而同时抑制miR-146a-5p和LINC00963表达后NFE2L1蛋白表达水平降低(P<0.05)(图3D).

2.4 低表达LINC00963抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭 与si-NC组比较, si-LINC00963组胃癌细胞SNU-1中LINC00963表达水平降低, CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达水平降低, 细胞活性降低, 细胞迁移和侵袭数量减少(P<0.05)(图4, 表5).

表 3　miR-NC或miR-146a-5p与NFE2L1-3'UTR野生型及突变型报告质粒共转染SNU-1细胞后相对双荧光素酶活性检测(mean ± SD, n = 9)

组别	相对荧光素酶活性	
	WT	MUT
miR-NC	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.14
miR-146a-5p	0.42 ± 0.02[b]	1.03 ± 0.12
t	15.563	0.488
P	0.000	0.632

[b]P<0.05与对照组miR-NC比较; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

表 4　qRT-PCR检测miR-146a-5p的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-146a-5p
pcDNA-NC	1.00 ± 0.12
pcDNA-LINC00963	0.43 ± 0.02[b]
si-NC	1.02 ± 0.08
si-LINC00963	1.79 ± 0.14[d]
F	275.000
P	0.000

[c]P<0.05与对照组pcDNA-NC比较; [d]P<0.05与对照组si-NC比较; LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p.

表 5　低表达LINC00963抑制胃癌细胞SNU-1增殖(mean ± SD, n = 9)

组别	LINC00963	A值
NC	1.00 ± 0.08	1.136 ± 0.07
si-NC	1.02 ± 0.12	1.153 ± 0.08
si-LINC00963	0.46 ± 0.02[b]	0.613 ± 0.03[b]
F	128.547	208.556
P	0.000	0.000

[b]P<0.05与对照组si-NC比较; LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

2.5 高表达miR-146a-5p抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭　与miR-NC组比较, miR-146a-5p组细胞活性及相关蛋白CyclinD1、MMP2、MMP9的表达水平降低, 细胞迁移和侵袭数量减少(P<0.05)(图5, 表6).

2.6 低表达NFE2L1抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭　与si-NC组比较, si-NFE2L1组NFE2L1表达按水平降低, CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达水平降低, 细胞活性降低, 细胞迁移和侵袭数量减少(P<0.05)(图6, 表7).

2.7 高表达NFE2L1可以逆转LINC00963低表达对SNU-1增殖, 迁移和侵袭的抑制作用　与si-LINC00963+pcDNA-NC组比较, si-LINC00963+pcDNA-NFE2L1组NFE2L1表达水平升高, 细胞活性以及增殖、迁移相关蛋白CyclinD1、MMP2、MMP9的表达水平升高, 且迁移和侵袭细胞数量增加(P<0.05)(图7, 表8).

3 讨论

胃癌是全球高发肿瘤, 研究胃癌的发生及进展机制, 开发相应的靶向药物应用于临床是目前靶向治疗的关键[15]. 研究报道LINC00963在骨肉瘤样品和细胞中高表达, LINC00963通过抑制miR-204-3p/纤维连接蛋白1(fibronectin 1, FN1)轴促进骨肉瘤的增殖和侵袭[16]. LINC00963通过调节miR-506/支链氨基转移酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)轴促进了神经胶质瘤细胞增殖, 细胞周期进程, 迁移和体外

表 6　高表达miR-146a-5p抑制胃癌细胞SNU-1增殖(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-146a-5p	A值
miR-NC	1.00 ± 0.07	1.148 ± 0.06
miR-146a-5p	2.02 ± 0.16[b]	0.576 ± 0.04[b]
t	17.522	23.797
P	0.000	0.000

[b]P<0.05与对照组miR-NC比较; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p.

表 7　低表达NFE2L1抑制胃癌细胞SNU-1增殖(mean ± SD, n = 9)

组别	A值
si-NC	1.136 ± 0.09
si-NFE2L1	0.602 ± 0.04[b]
t	16.266
P	0.000

[b]P<0.05与对照组si-NC比较; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

表 8　高表达NFE2L1可以逆转LINC00963低表达对SNU-1增殖的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	A值
si-LINC00963+pcDNA-NC	0.616 ± 0.05
si-LINC00963+pcDNA-NFE2L1	1.125 ± 0.10[b]
t	13.658
P	0.000

[b]P<0.05与对照组si-LINC00963+pcDNA-NC比较; LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

侵袭以及体内肿瘤发生[17]. LINC00963通过miR-124-3p/卷曲蛋白4(frizzled-4, FZD4)途径促进结直肠癌的增殖和迁移[18]. 以上研究表明LINC00963在多种肿瘤中起促癌作用. 本实验结果显示, LINC00963在胃癌组织和细胞系中高表达, 提示LINC00963可能在胃癌中也起促癌作用. 抑制LINC00963表达后, 细胞活性降低, 迁移和侵袭数量减少; 说明抑制LINC00963表达可抑制胃癌细胞SNU-1增殖、迁移和侵袭.

研究表明miR-146a-5p可用作非侵入性生物标志物和多种癌症的靶向治疗药物[19]. miR-146a-5p通过靶向下调白介素1受体相关激酶1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)的表达可抑制乳腺癌细胞的生长、迁移和侵袭[20]. miR-146a-5p通过调节性别决定区Y框蛋白5(sex determining region Ybox protein 5, SOX5)抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖和转移[21]. 本实验结果显示, 胃癌细胞系中miR-146a-5p表达水平

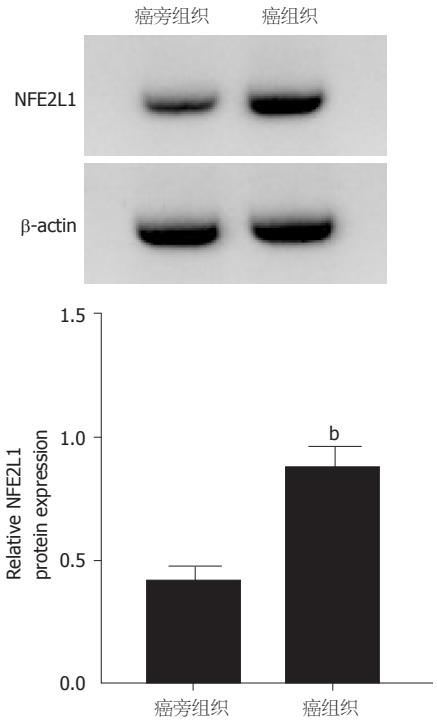


图 1　Western Blot检测NFE2L1蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

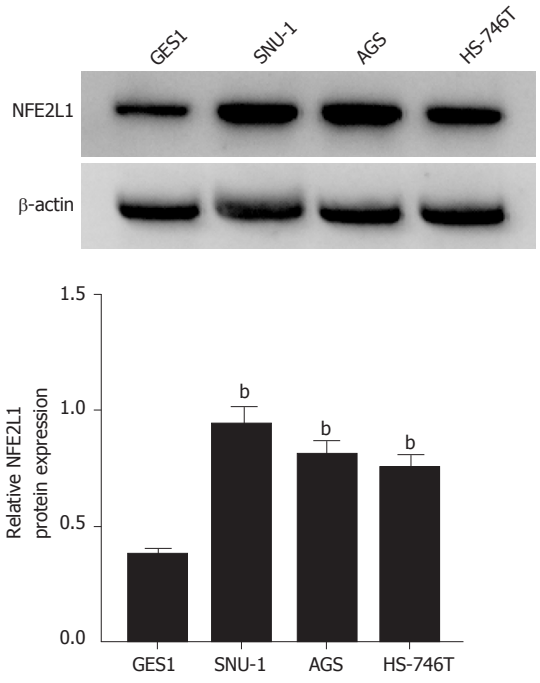


图 2　Western Blot检测NFE2L1蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1; β-actin: β肌动蛋白.

降低; 与文献[9,10]中结果一致. 为进一步研究miR-146a-5p对胃癌细胞的影响, 本实验高表达miR-146a-5p, 结果发现高表达miR-146a-5p可抑制胃癌细胞SNU-1的增殖、迁移和侵袭. 研究报道LncRNA钾电压门控通道亚家族Q成员1重叠转录本(KCNQ1oppositestrand/antisensetranscript1, KCNQ1OT1)通过miR-146a-5p抑制

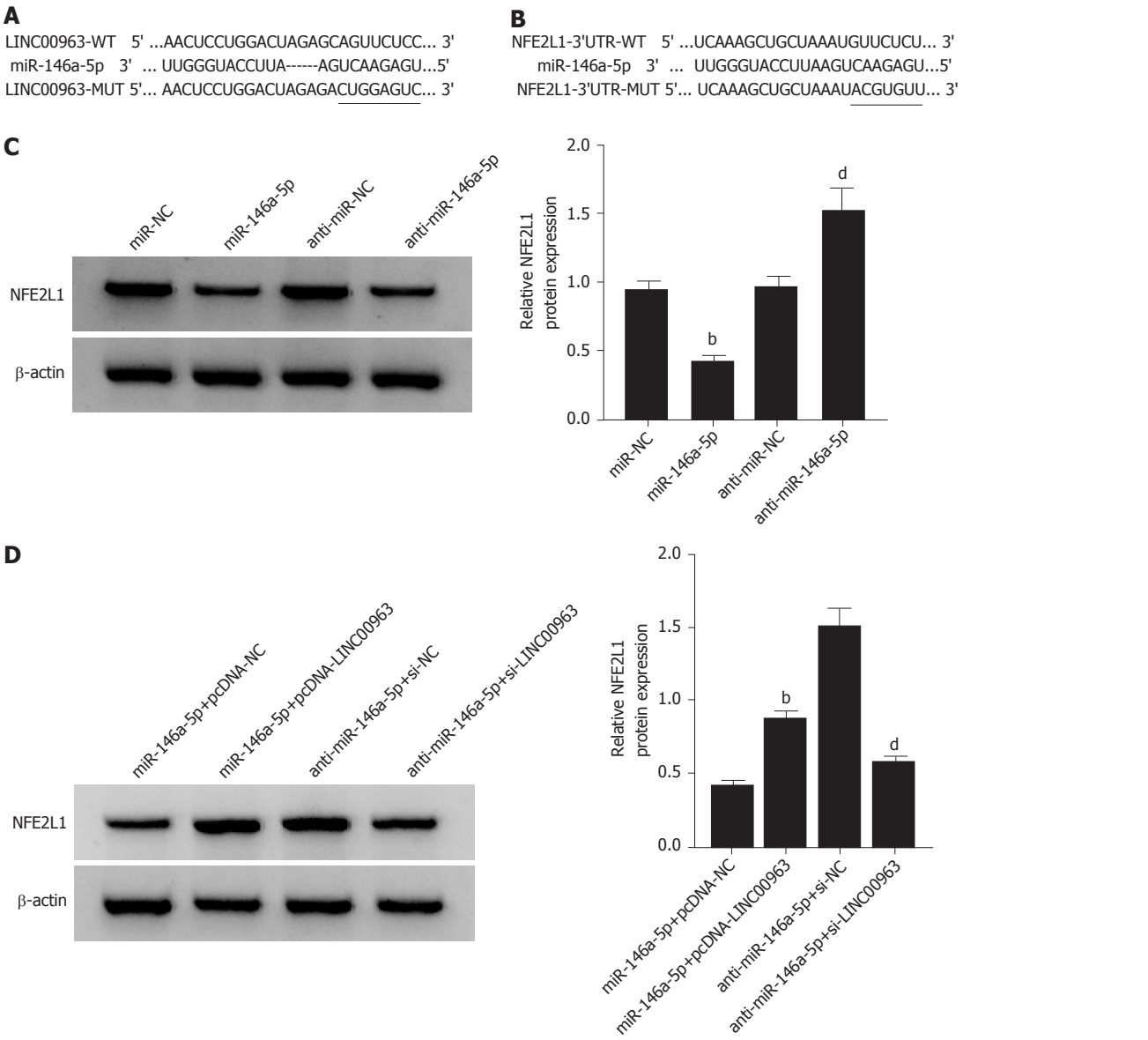


图 3 LINC00963、miR-146a-5p、NFE2L1三者之间的靶向调控关系. A: Starbase对miR-146a-5p和LINC00963结合进行预测示意图; B: Starbase对NFE2L1和miR-146a-5p结合进行预测示意图; C: Western Blot检测NFE2L1蛋白表达; D: LINC00963通过miR-146a-5p调控NFE2L1的表达. LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

放射敏感性并促进肝细胞癌的发生[22]. 本实验通过在线软件预测LINC00963可能靶向结合的miRNA, 结果发现LINC00963可靶向结合miR-146a-5p; 且本实验证实了LINC00963靶向调控miR-146a-5p, 说明LINC00963可能通过调控miR-146a-5p影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭等过程.

本实验通过在线软件预测发现miR-146a-5p与NFE2L1有结合位点; 研究报道NFE2L1在食管鳞癌中高表达, 与食管鳞癌肿瘤分化程度和淋巴转移相关[23]. 肺泡Ⅱ型上皮细胞中NFE2L1在乌拉坦所致的小鼠肺腺癌中发挥肿瘤抑制作用[24]. 本实验结果显示, 胃癌细胞系中NFE2L1 mRNA和蛋白表达水平升高. 抑制NFE2L1表达可降低细胞活性降低, 减少迁移和侵袭数量; 表明NFE2L1低表达可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. 且本实验表明miR-146a-5p靶向调控NFE2L1; 还发现LINC00963通过miR-146a-5p调控NFE2L1的表达, 高表达NFE2L1逆转了LINC00963低表达对SNU-1增殖, 迁移和侵袭的抑制作用.

4 结论

综上所述, LINC00963低表达可能通过调控miR-146a-5p/NFE2L1轴抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

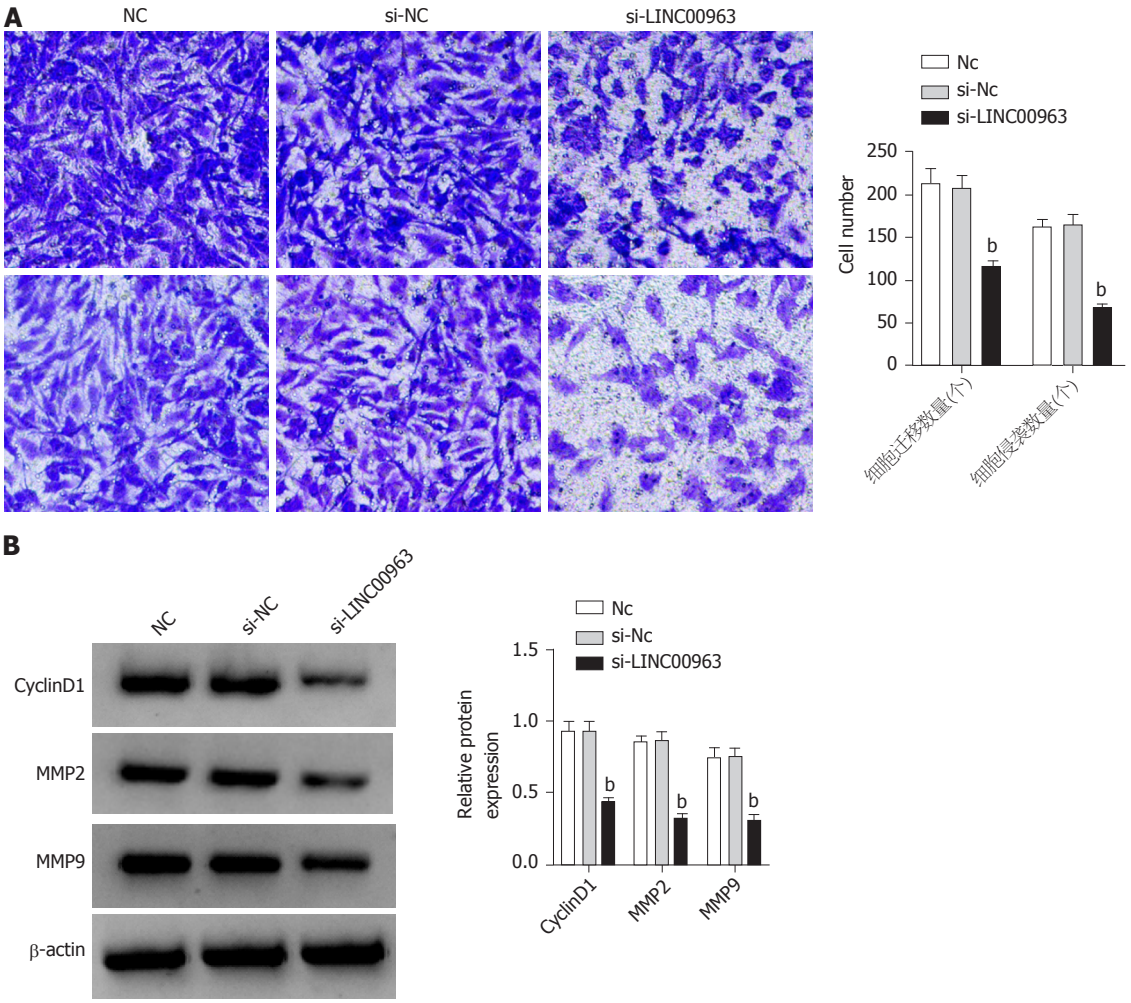


图 4　低表达LINC00963抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

文章亮点

实验背景

胃癌是全球常见癌症, 死亡率高, 但胃癌发生、进展的潜在机制尚未阐明, 已有报道显示lncRNA表达异常可调控胃癌细胞恶性生物学行为, 但仍有部分lncRNA在胃癌进展中作用机制尚未可知.

实验动机

LINC00963在胃癌中表达上调, 但LINC00963在胃癌进展中的作用机制并不清楚. 既往研究证实LINC00963在肿瘤进展中具有致癌作用. 因此, 探讨LINC00963在胃癌进展中的作用和机制对胃癌诊断和治疗意义重大.

实验目标

LINC00963低表达通过调控miR-146a-5p/NFE2L1轴可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 为胃癌治疗提供潜在靶点.

实验方法

RT-qPCR和western blot检测胃癌组织、细胞系中LINC00963、miR-146a-5p和NFE2L1的表达. 将si-LINC00963、si-NFE2L1、miR-146a-5p mimics分别转染到胃癌细胞SNU-1中, CCK-8法检测细胞增殖; Transwell实验检测细胞迁移和侵袭; 双荧光素酶报告实验验证LINC00963与miR-146a-5p、miR-146a-5p与NFE2L1的靶向关系. 将si-LINC00963和pcDNA-NFE2L1共转染到SNU-1细胞中, 采用CCK-8、Transwell实验检测细胞增殖、迁移和侵袭能力. Western blot检测增殖、迁移和侵袭相关蛋白表达.

实验结果

LINC00963、NFE2L1在胃癌组织、细胞系中表达上调, miR-146a-5p表达下调. 低表达LINC00963或低表达NFE2L1或高表达miR-146a-5p均可抑制SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭, 下调CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. 双荧光素酶报告实验证实LINC00963可靶

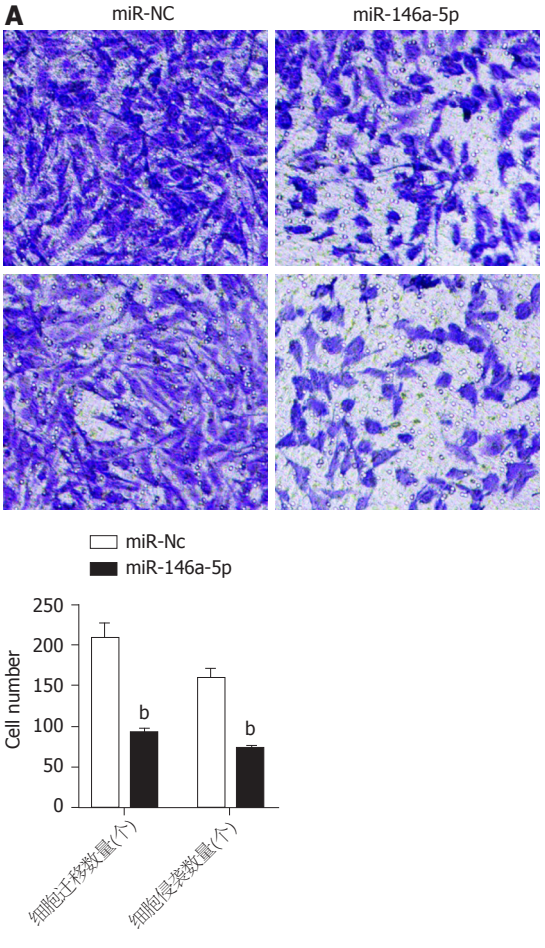


图 5　高表达miR-146a-5p抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

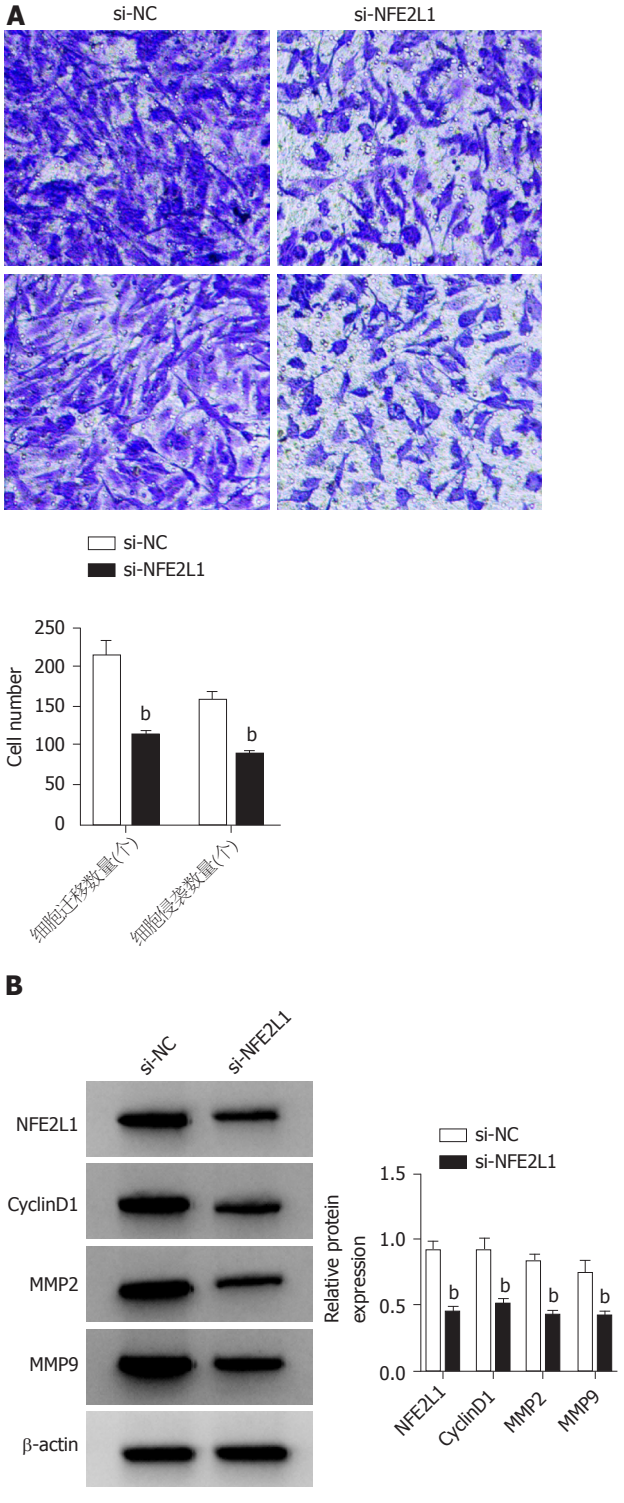


图 6　低表达NFE2L1抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测NFE2L1、CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

向结合miR-146a-5p, miR-146a-5p可靶向结合NFE2L1. LINC00963可负向调控miR-146a-5p表达, miR-146a-5p可负向调控NFE2L1表达. 高表达NFE2L1可以逆转LINC00963低表达对SNU-1细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用.

实验结论

胃癌中LINC00963表达增加, LINC00963低表达通过调控miR-146a-5p/NFE2L1轴能够减弱胃癌细胞的增殖、

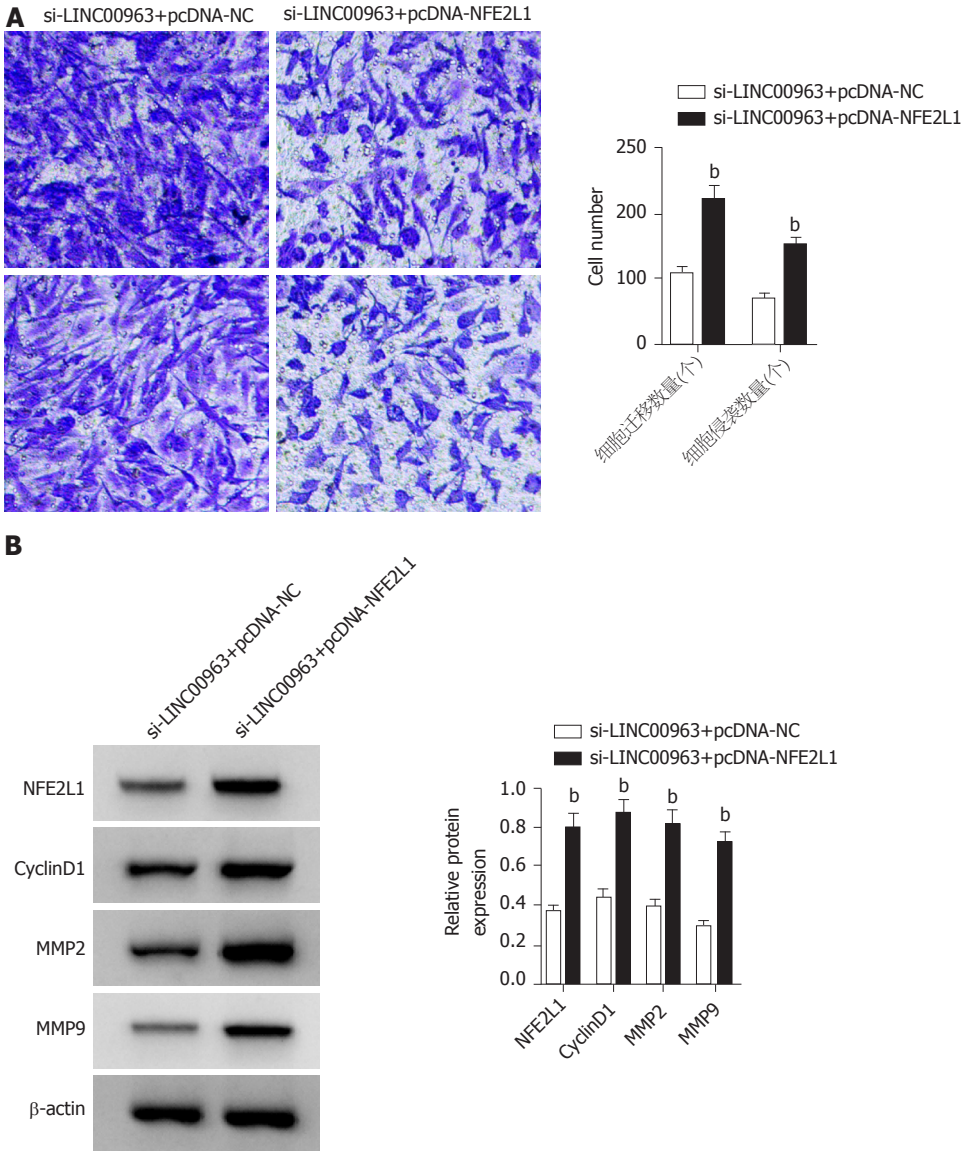


图 7　高表达NFE2L1可以逆转LINC00963低表达对SNU-1增殖, 迁移和侵袭的抑制作用. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测NFE2L1、CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1; LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

迁移和侵袭能力.

展望前景

LINC00963下游是否存在其他miRNA、miR-146a-5p下游是否存在其他靶点仍需进一步确认, 还需体内移植瘤实验验证LINC00963的致癌作用, LINC00963/miR-146a-5p/NFE2L1轴可能作为胃癌治疗的靶标基因.

5　参考文献

1 Zhao TT, Xu H, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Song YX, Yin SC, Liu XY, Miao ZF. The efficacy and safety of targeted therapy with or without chemotherapy in advanced gastric cancer treatment: a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials. *Gastric Cancer* 2018; 21: 361-371 [PMID: 29455269 DOI: 10.1007/s10120-018-0813-2]

2 Pellino A, Riello E, Nappo F, Brignola S, Murgioni S, Djaballah SA, Lonardi S, Zagonel V, Rugge M, Loupakis F, Fassan M. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5773-5788 [PMID: 31636471 DOI: 10.3748/wjg.v25.i38.5773]

3 Raimondi A, Nichetti F, Peverelli G, Di Bartolomeo M, De Braud F, Pietrantonio F. Genomic markers of resistance to targeted treatments in gastric cancer: potential new treatment strategies. *Pharmacogenomics* 2018; 19: 1047-1068 [PMID: 30041572 DOI: 10.2217/pgs-2018-0077]

4 Ghafouri-Fard S, Taheri M. Long non-coding RNA signature in gastric cancer. *Exp Mol Pathol* 2020; 113: 104365 [PMID: 31899194 DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104365]

5 Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic

biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3313-3329 [PMID: 30122873 DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3313]
6 Jiao H, Jiang S, Wang H, Li Y, Zhang W. Upregulation of LINC00963facilitates melanoma progression through miR-608/NACC1 pathway and predicts poor prognosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 504: 34-39 [PMID: 30180950 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.115]
7 Liu W, Yang YJ, An Q. LINC00963Promotes Ovarian Cancer Proliferation, Migration and EMT via the miR-378g /CHI3L1 Axis. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 463-473 [PMID: 32021459 DOI: 10.2147/CMAR.S229083]
8 Wu Z, Wang W, Wang Y, Wang X, Sun S, Yao Y, Zhang Y, Ren Z. Long noncoding RNA LINC00963promotes breast cancer progression by functioning as a molecular sponge for microRNA-625 and thereby upregulating HMGA1. *Cell Cycle* 2020; 19: 610-624 [PMID: 32052688 DOI: 10.1080/15384101.2020.1728024]
9 李海龙. 胃癌中差异表达microRNA的筛选及miR-155-5p调控胃癌生物学行为的机制研究. 兰州大学 2014
10 Li H, Xie S, Liu M, Chen Z, Liu X, Wang L, Li D, Zhou Y. The clinical significance of downregulation of mir-124-3p, mir-146a-5p, mir-155-5p and mir-335-5p in gastric cancer tumorigenesis. *Int J Oncol* 2014; 45: 197-208 [PMID: 24805774 DOI: 10.3892/ijo.2014.2415]
11 Feng Y, Bai F, You Y, Bai F, Wu C, Xin R, Li X, Nie Y. Dysregulated microRNA expression profiles in gastric cancer cells with high peritoneal metastatic potential. *Exp Ther Med* 2018; 16: 4602-4608 [PMID: 30546395 DOI: 10.3892/etm.2018.6783]
12 Kim HM, Han JW, Chan JY. Nuclear Factor Erythroid-2 Like 1 (NFE2L1): Structure, function and regulation. *Gene* 2016; 584: 17-25 [PMID: 26947393 DOI: 10.1016/j.gene.2016.03.002]
13 Lee YK, Kwon SM, Lee EB, Kim GH, Min S, Hong SM, Wang HJ, Lee DM, Choi KS, Park TJ, Yoon G. Mitochondrial Respiratory Defect Enhances Hepatoma Cell Invasiveness via STAT3/NFE2L1/STX12 Axis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32942643 DOI: 10.3390/cancers12092632]
14 Wei Y, Wei L, Li J, Ma Z, Zhang Q, Han Z, Li S. SLCO4A1-AS1 promotes cell growth and induces resistance in lung adenocarcinoma by modulating miR-4701-5p/NFE2L1 axis to activate WNT pathway. *Cancer Med* 2020; 9: 7205-7217 [PMID: 32762035 DOI: 10.1002/cam4.3270]
15 潘婷婷, 陈威佐, 关泉林. 胃癌靶向治疗的研究进展. 中国肿瘤临床 2018; 45: 209-213 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.04.546]
16 Zhou Y, Yin L, Li H, Liu LH, Xiao T. The LncRNA LINC00963 facilitates osteosarcoma proliferation and invasion by suppressing miR-204-3p/FN1 axis. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 1141-1148 [PMID: 30975024 DOI: 10.1080/15384047.2019.1598766]
17 Ye F, Xu R, Ge Y, Zheng Y, Liu X, Deng P, Xu X. LINC00963Confers Oncogenic Properties in Glioma by Regulating the miR-506/BCAT1 Axis. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 2339-2351 [PMID: 32273770 DOI: 10.2147/CMAR.S246332]
18 Zheng K, Zhang TK. LncRNA LINC00963promotes proliferation and migration through the miR-124-3p/FZD4 pathway in colorectal cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 7634-7644 [PMID: 32744689 DOI: 10.26355/eurrev_202007_22264]
19 Iacona JR, Lutz CS. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019; 10: e1533 [PMID: 30895717 DOI: 10.1002/wrna.1533]
20 Long JP, Dong LF, Chen FF, Fan YF. miR-146a-5p targets interleukin-1 receptor-associated kinase 1 to inhibit the growth, migration, and invasion of breast cancer cells. *Oncol Lett* 2019; 17: 1573-1580 [PMID: 30675215 DOI: 10.3892/ol.2018.9769]
21 Si C, Yu Q, Yao Y. Effect of miR-146a-5p on proliferation and metastasis of triple-negative breast cancer via regulation of SOX5. *Exp Ther Med* 2018; 15: 4515-4521 [PMID: 29731835 DOI: 10.3892/etm.2018.5945]
22 Yang G, Zhou L, Xu Q, Meng F, Wan Y, Meng X, Wang L, Zhang L. LncRNA KCNQ1OT1 inhibits the radiosensitivity and promotes the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma via the miR-146a-5p/ACER3 axis. *Cell Cycle* 2020; 19: 2519-2529 [PMID: 32936716 DOI: 10.1080/15384101.2020.1809259]
23 周琳, 卫秦川, 王豫椒, 徐美翔,熊文东,刘霞,任勇刚. NFE2L1在食管鳞癌中的表达及临床意义. 现代生物医学进展 2018; 18: 116-121 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.19.024]
24 房昕. NFE2L1和NFE2L2在乌拉坦所致小鼠肺腺癌发生中的作用. 中国医科大学 2019

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 701-706

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.701

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

基础研究 BASIC RESEARCH

木犀草素对吲哚美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用

王 煦, 张 娜, 王 婷

王煦, 张娜, 王婷, 浙江省台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

王煦, 药师, 主要从事临床药学方面研究.

作者贡献分布: 此课题由王煦与王婷设计; 研究过程由王煦与张娜操作完成; 研究所用试剂由王煦与王婷提供; 数据分析由王煦完成; 本论文写作由王煦和王婷完成.

通讯作者: 王煦, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区下里桥西路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院. wangxu5244@126.com

收稿日期: 2021-03-31
修回日期: 2021-04-30
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-08

Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats

Xu Wang, Na Zhang, Ting Wang

Xu Wang, Na Zhang, Ting Wang, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xu Wang, Pharmacist, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), No. 1 Xialiqiao West Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. wangxu5244@126.com

Received: 2021-03-31
Revised: 2021-04-30
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-08

Abstract

BACKGROUND

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs can lead to gastric ulcer. However, there are many side effects associated with the commonly used therapeutic agents for gastric ulcer.

AIM

To investigate the protective effect of luteolin (Lut) on indomethacin (IND)-induced gastric ulcer in rats and the underlying mechanisms.

METHODS

Forty male Wistar rats were randomly divided into a control group, a model group, and low-, medium-, and high-dose Lut groups, with eight rats in each group. A rat gastric ulcer model was established by intragastric administration of IND (40 mg/kg) for 14 d. The low-, medium-, and high-dose Lut groups were given 1 mg/kg, 10 mg/kg, and 100 mg/kg Lut by gavage for 14 d. The control group was given the same volume of carboxymethylcellulose. The macroscopic morphology of the gastric mucosa was observed visually. The pathological changes of the gastric mucosa were examined by HE staining. Apoptosis in the gastric mucosa was detected with the ApopTag Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit. The levels of superoxide dismutase (SOD), reduced glutathione (GSH), and malondialdehyde (MDA) in the gastric mucosa were determined with commercial kits.

RESULTS

Lut administration could reduce IND-induced gastric ulcer in a dose-dependent manner, improve the pathological morphology of gastric mucosal tissues, reduce the apoptosis of gastric mucosal epithelial cells, increase the levels of SOD and GSH in gastric mucosal tissues, and decrease the level of MDA.

CONCLUSION

Lut can alleviate IND-induced gastric ulcer in rats, and the mechanism may be related to the inhibition of gastric epithelial cell apoptosis and antioxidant stress.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Luteolin; Indomethacin; Gastric ulcer

Citation: Wang X, Zhang N, Wang T. Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 701-706
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/701.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.701

摘要

背景

长期服用非甾体抗炎药可导致胃溃疡. 但目前常用的胃溃疡的治疗剂存在诸多副作用.

目的

探讨木犀草素(luteolin, Lut)对吲哚美辛(indomethacin, IND)所致大鼠胃溃疡的防护作用及其相关机制.

方法

40只雄性Wistar大鼠按照随机数字法分为对照组、模型组、低、中和高剂量Lut组, 每组纳入8只大鼠. 通过IND(40 mg/kg)的灌胃给药14天构建大鼠胃溃疡模型; 低、中和高剂量Lut组采用IND(40 mg/kg)的给药, 同时用1 mg/kg、10 mg/kg和100 mg/kg的Lut灌胃给药14 d; 对照组给予同等体积的羧甲纤维素. 肉眼观察胃粘膜组织的大体形态; HE染色检查胃粘膜组织的病理学改变; ApopTag过氧化物酶原位细胞凋亡染色检测胃粘膜组织中的细胞凋亡; 试剂盒法检测胃粘膜组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平.

结果

Lut给药可以剂量依赖的方式减轻IND诱导的胃溃疡, 改善胃粘膜组织的病理学形态, 降低胃粘膜上皮细胞凋亡水平, 增加胃粘膜组织中SOD和GSH的水平并降低MDA水平.

结论

Lut能减轻IND诱导的大鼠胃溃疡, 且其机制可能与其抑制胃粘膜上皮细胞凋亡以及抗氧化应激作用相关.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 木犀草素; 吲哚美辛; 胃溃疡

核心提要: 木犀草素(luteolin, Lut)对吲哚美辛(indomethacin, IND)诱导的大鼠胃溃疡具有防护作用, 且这一作用可能与其抗氧化和抗胃粘膜上皮细胞凋亡有关.

文献来源: 王煦, 张娜, 王婷. 木犀草素对吲哚美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 701-706
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/701.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.701

0 引言

胃溃疡主要是由于胃中的保护性因子和破坏性因子失衡引起的胃黏膜受损而造成的胃内壁的溃疡, 是常见的上消化道疾病[1,2]. 长期使用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是导致胃溃疡的主要原因之一[3,4]. 吲哚美辛(indomethacin, IND)是一种广泛使用的NSAIDs, 但长期服用该类药物能导致胃粘膜完整性丧失相关的胃损伤, 其机制包含产生氧化应激、抑制粘液产生和诱导胃黏膜细胞凋亡等[5]. 虽然, 质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)和2型组胺(type 2 histamine, H2)受体拮抗剂已被用于防治NSAIDs诱导的胃溃疡, 但是长期使用PPI或H2受体拮抗剂依然具有诸多不良反应[6]. 天然药物因具有靶点多和毒副作用低的特点, 尤其是从中筛选具有抗氧化和修复胃黏膜的天然药物分子可能会为发现新的有效的抗NSAIDs诱导的胃溃疡的药物.

木犀草素(luteolin, Lut)是一种广泛存在于水果、蔬菜和草药中具有抗肿瘤、抗肝毒性、抗过敏、抗炎、抗氧化和加快伤口愈合等多种药理活性的生物类黄酮[7]. 根据Lut的药理活性推测其可能具有抗胃溃疡的作用, 而其对IND诱导的胃溃疡的具体作用尚不清晰. 因此, 本研究采用IND所致胃溃疡大鼠模型来探讨Lut对IND诱导的胃溃疡的作用并分析其机制, 以期为Lut是否可作为治疗IND诱导的胃溃疡的替代药物提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 *动物实验与试剂* 40只6-7周龄无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性维斯塔尔(Wistar)大鼠(体重190-220 g)购自浙江维通利华实验动物技术有限公司(生产许可证号: SCXK(浙)2019-0001). IND片(批准文号: 国药准字H14020549; 产品编号: 014202046946)购于临汾奇林药业有限公司; Lut(纯度>98%; 货号: 49968)购自美国Sigma公司; 羧甲纤维素(carboxymethylcellulose, CMC; 货号: A50147)购自生工生物工程(上海)股份有限公司; ApopTag过氧化物酶原位细胞凋亡检测试剂盒(S7100)购自美国Millipore Chemicon公司; 铜锌/锰-超氧化物歧化酶(copper zinc/manganese-superoxide dismutase, CuZn/Mn-SOD)活性检测试剂盒(货号: S0103)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione disulfide, GSSG)检测试剂盒(货号: S0053)、丙

二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(货号: S0131S)和二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白浓度测定试剂盒(货号: P0012S)购自上海碧云天生物科技有限公司.

1.2 动物分组与处理 将所有大鼠饲养在SPF级动物房的动物饲养笼里, 给予普通颗粒饲料饲养, 所有大鼠自由饮水饮食. 经过适应饲养3 d后, 将所有大鼠分为5组, 即对照组、模型组、低中高剂量Lut组, 每组纳入8只大鼠. 实验前, 将IND片磨成粉末, 然后用CMC制成20 mg/mL糊状物. 按照文献方法[8], 模型组大鼠采用IND(40 mg/kg)的连续14天灌胃给药诱发胃溃疡; 低中高剂量Lut组大鼠均在IND灌胃2 h后, 分别用1 mg/kg、10 mg/kg和100 mg/kg的Lut灌胃给药14 d(Lut的剂量参考文献[9]); 对照组和模型组给予灌胃等体积CMC.

1.3 胃溃疡指数评估 给药方案结束后, 用10%水合氯醛(0.4 mL/100g)腹腔麻醉大鼠, 打开腹腔, 收集胃. 用解剖剪沿胃大弯将胃剪开, 并用PBS冲洗干净, 并拍照. 按照Guth法[10]统计各组大鼠的胃溃疡指数.

1.4 胃粘膜组织SOD、GSH、MDA水平测定 用RIPA对胃粘膜组织匀浆后, 用BCA蛋白浓度测定试剂盒检测匀浆液中蛋白浓度. 取匀浆液分别按照试剂盒说明书步骤测定大鼠匀浆液中SOD、GSH和MDA水平, 然后用测定的匀浆液中蛋白浓度将匀浆液中SOD、GSH和MDA水平标准化为mg蛋白中SOD、GSH和MDA水平.

1.5 HE染色 将每只大鼠胃粘膜组织固定在10%福尔马林中, 并按常规法包埋在石蜡中. 切下5 μM厚的切片, 经常规脱蜡至水后, 并用苏木精-伊红染色法 (hematoxylin-eosin, HE)染色. 随后用光学显微镜对胃粘膜的HE染色的连续切片进行胃粘膜病变评分. 评分标准: 按照充血、出血和上皮细胞变性坏死的面积(0<S≤20%, 20%<S≤40%, 40%<S≤60%, 60%<S≤80%, 80%<S≤100%)分别计为1、2、3、4、5分. 胃粘膜病变总积分 = 充血积分+出血积分×2+上皮细胞变性坏死积分×3.

1.6 凋亡的测定 取石蜡包埋的胃粘膜切片(5 μM厚), 经常规脱蜡至水后, 根据制造商的说明书步骤, 使用ApopTag过氧化物酶原位细胞凋亡检测试剂盒对样品切片进行染色. 在光学显微镜下观察凋亡阳性染色百分比. 每只大鼠任选10张胃粘膜切片, 每张切片至少任选5个视野, 取平均值作为每只大鼠胃粘膜凋亡指数.

统计学处理 数据表示为均数±标准差(mean±SD), 各组数据比较采用单因素方差分析, 各组均数两两比较采用Bonferroni法. 以P值<0.05时, 认为差异具备统计学意义.

2 结果

2.1 各组胃黏膜的大体形态与胃溃疡指数的比较 宏观观察图像(图1)显示, 对照组胃粘膜形态正常; 模型组胃粘膜显示大片充血红斑和条索状或斑驳状出血斑; 低剂量Lut组胃粘膜明显充血和条索状出血, 但相对模型组有所减轻; 中剂量Lut组胃粘膜显示少量红肿和散在出血情况; 高剂量Lut组胃粘膜未见明显水肿, 但存在少量出血点. 胃溃疡指数统计结果(表1)显示, 与对照组比较, 模型组胃溃疡指数明显增加; 与模型组比较, Lut能剂量依赖性地降低IND诱导的胃溃疡指数. 综述结果显示, Lut给药能改善IND所致的胃溃疡的外观和指数.

表 1 各组胃溃疡指数的比较(mean ± SD, n = 8)

组别	胃溃疡指数
Control	0
Model	6.35 ± 1.04[a]
Low-dose Lut	5.28 ± 0.73[ab]
Medium-dose Lut	3.24 ± 0.52[ac]
High-dose Lut	1.42 ± 0.28[ac]

与对照组比较: [a]P<0.01; 与模型组比较: [b]P<0.05, [c]P<0.01. Lut: 木犀草素.

表 2 各组胃粘膜病变总积分的比较(mean ± SD, n = 8)

组别	胃粘膜病变总积分
Control	0
Model	21.35 ± 4.16[a]
Low-dose Lut	16.75 ± 3.25[ab]
Medium-dose Lut	9.86 ± 2.34[ac]
High-dose Lut	4.25 ± 1.06[ac]

与对照组比较: [a]P<0.01; 与模型组比较: [b]P<0.05, [c]P<0.01. Lut: 木犀草素.

表 3 各组胃粘膜凋亡阳性染色面积的比较(%, mean ± SD, n = 8)

组别	胃粘膜凋亡阳性染色面积
Control	3.52 ± 1.48
Model	51.26 ± 6.34[a]
Low-dose Lut	21.34 ± 5.13[ab]
Medium-dose Lut	14.51 ± 2.16[ab]
High-dose Lut	9.35 ± 2.37[ab]

与对照组比较: [a]P<0.01; 与模型组比较: [b]P<0.01. Lut: 木犀草素.

2.2 各组胃黏膜组织病理形态学与胃粘膜病变总积分比较 HE染色结果(图2)显示, 对照组胃粘膜结构完整正常和腺体排列整齐; 模型组表层上皮脱落、胃粘膜腺上皮的严重破坏(包括糜烂、粘膜下水肿、炎性细胞浸润、组织间严重充血和局灶性出血)、粘膜腺体结构分辨不清和排列不整齐甚至丧失; 低剂量Lut组胃粘膜表

表 4　各组胃粘膜组织中SOD、GSH和MDA水平的比较(mean ± SD, n = 8)

组别	SOD level (UI/mg)	GSH level (UI/mg)	MDA level (nmol/mg)
Control	112.63 ± 16.75	22.37 ± 3.12	0.48 ± 0.16
Model	35.42 ± 4.19[a]	8.57 ± 1.46[a]	4.47 ± 0.48[a]
Low-dose Lut	47.25 ± 7.22[ab]	10.37 ± 1.04[ab]	3.13 ± 0.31[ac]
Medium-dose Lut	61.23 ± 7.53[ac]	12.69 ± 2.11[ac]	2.56 ± 0.29[ac]
High-dose Lut	78.47 ± 6.21[ac]	16.78 ± 2.35[ac]	1.76 ± 0.23[ac]

SOD: 超氧化物歧化酶; GSH: 还原型谷胱甘肽; MDA: 丙二醛; 与对照组比较: [a]P<0.01; 与模型组比较: [b]P<0.05, [c]P<0.01. Lut: 木犀草素.

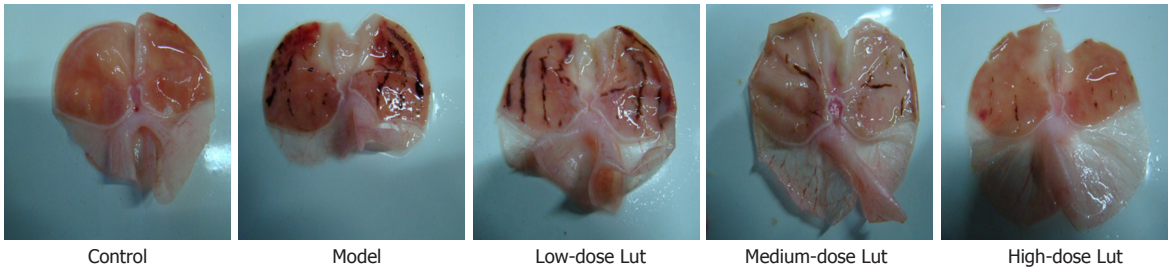


图 1　各组大鼠的胃黏膜代表性的大体肉眼外观形态. Lut: 木犀草素.

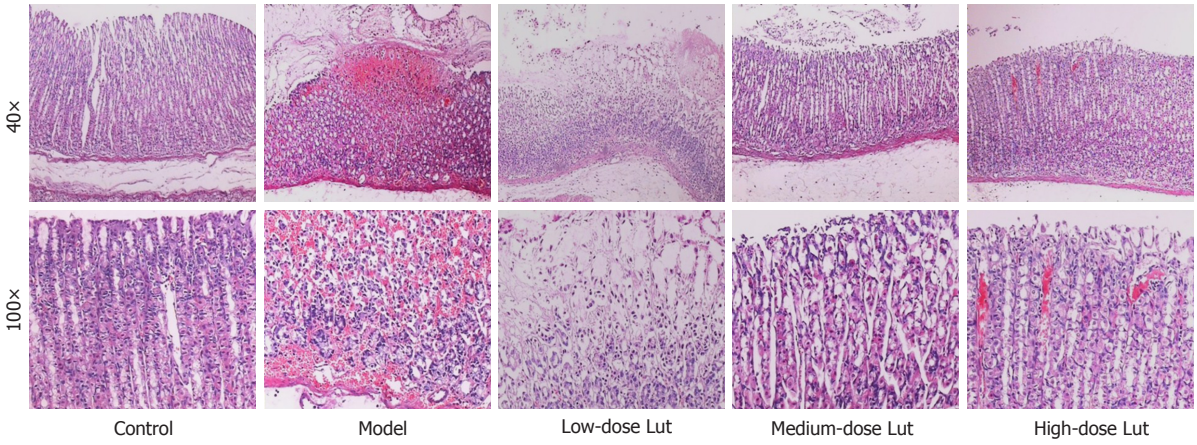


图 2　各组胃黏膜组织代表性的HE染色图像. Lut: 木犀草素.



图 3　各组胃粘膜代表性的ApopTag过氧化物酶原位细胞凋亡检测盒染色图像. Lut: 木犀草素.

层上皮呈片状脱落, 组织间有水肿和出血情况, 粘膜腺上皮部分破坏、腺体结构边界模糊和排列不整齐, 但上述情况较模型组有所减轻; 中剂量Lut组胃粘膜表层上皮和腺上皮部分破坏, 组织间水肿和出血情况明显减少, 粘膜腺体结构边界趋向清晰且排列趋向整齐; 高剂量Lut组胃粘膜腺上皮基本完整, 但组织间有少量出血点, 粘膜腺体结构完整且排列整齐. 胃粘膜病变总积分统计结果(表2)显示, 与对照组比较, 模型组胃粘膜病变总积分明显增加; 与模型组比较, Lut能剂量依赖性地降低IND诱导的胃粘膜病变总积分. 以上结果显示, Lut给药

能改善IND所致的胃黏膜组织的病理形态.

2.3 各组胃黏膜组织凋亡面积比较 胃黏膜凋亡染色结果(图3、表3)显示, 对照组胃黏膜存在极少量散在的凋亡阳性染色(棕黄), 与对照组比较, 模型组胃黏膜凋亡阳性染色面积明显增加, 且多数富集在腺体; 与模型组比较, Lut组胃黏膜凋亡阳性染色面积明显减少, 其中低剂量Lut组胃黏膜凋亡阳性染色多富集于腺体、中和高剂量Lut组多富集于表层上皮, 且高剂量组效果最优.

2.4 各组胃黏膜组织氧化应激水平比较 ELISA结果(表4)显示, 与对照组比较, 模型组胃黏膜组织中SOD和GSH水平明显降低而MDA水平明显增高; 与模型组比较, Lut以剂量依赖的方式增加胃黏膜组织中SOD和GSH的水平并降低胃粘膜中MDA水平.

3 讨论

长期服用NSAIDs导致的胃溃疡是临床上常见的上消化道疾病之一, 其主要的病理形态学特征为胃黏膜损伤[1,2]. IND是一种常用的NSAIDs, 因此本研究选用IND诱导的大鼠胃溃疡模型来探讨Lut的抗NSAIDs诱发的胃溃疡的作用. 在动物模型中, 胃黏膜损伤指数和组织形态病理学是观察胃黏膜损伤程度的最直观指标[11]. 本研究显示, Lut能剂量依赖性地降低胃黏膜损伤指数和改善IND诱导的胃黏膜病理形态改变, 表明Lut能减轻IND引起的大鼠胃溃疡, 其对胃粘膜发挥保护作用.

另外, 胃粘膜上皮细胞分泌的黏液能防止胃酸和胃蛋白酶对胃黏膜的损害; 而胃粘膜上皮细胞受损则会使得黏液分泌降低, 导致胃酸和胃蛋白酶对胃黏膜的损害加重[12]. 因此, 胃粘膜上皮细胞凋亡是导致胃粘膜损伤的重要机制, 也是胃溃疡形成过程中的重要环节之一. 已有研究表明, 抑制胃粘膜上皮细胞的凋亡能减轻胃粘膜损伤, 并抑制胃溃疡的进展[13]. 本研究表明, Lut可以剂量依赖性地降低胃粘膜细胞的凋亡, 表明Lut在IND诱导的大鼠胃溃疡模型中对胃粘膜上皮细胞具有保护作用.

氧化应激在各种因素导致的胃溃疡的发病和进展中均起着重大作用. 氧自由基是胃溃疡的关键致病因子之一, 氧自由基过高不仅不利于胃粘膜创面的愈合, 其还能加剧溃疡创面的扩大[14]. 胃溃疡的机体氧化应激状态体现在促氧化系统的氧自由基和MDA水平急剧升高以及抑氧化系统的SOD和GSH水平急剧降低[14,15]. SOD是机体内清除氧自由基关键因素, 在胃溃疡疾病中发挥胃粘膜保护作用[14-16]. GSH可维持机体内氧化还原状态, 保护机体组织和细胞免受氧化应激损伤, 其同样也是重要的氧自由基清除的主要分子之一[15,16]. MDA是脂质过氧化的产物, 在胃溃疡疾病中其含量可反应胃粘膜受氧化损伤的程度[14,15]. 本研究显示, Lut组的胃粘膜组织中SOD和GSH水平明显提高而MDA水平明显降低, 说明Lut可能通过清除IND诱导的大鼠胃粘膜组织的氧自由基, 从而抑制氧化应激反应对胃粘膜的损伤, 达到对胃粘膜的保护作用.

4 结论

综上所述, Lut能改善IND诱导的大鼠胃溃疡, 且其机制可能与其抑制胃粘膜上皮细胞凋亡以及抗氧化应激作用相关. 另外, 本研究还提示, Lut可能是潜在的用于治疗NSAIDs诱导的胃溃疡的替代药物.

文章亮点

实验背景

吲哚美辛(indomethacin, IND)引起的胃溃疡的机制包含氧化应激、抑制粘液生成和诱导胃黏膜细胞凋亡等.

实验动机

木犀草素(luteolin, Lut)具有抗炎、抗氧化和加快伤口愈合等多种药理活性, 提示其可能具有修复胃黏膜损伤的作用, 而其在胃溃疡中的作用尚不清楚.

实验目标

探索Lut对IND引起的胃溃疡是否具有防护作用, 并分析其机制.

实验方法

按照文献方法, 通过灌胃IND构建大鼠胃溃疡模型, 并给予Lut治疗. 收集胃, 通过肉眼观察胃大体形态, 用HE染色法观察胃组织病理学形态, 通过试剂盒法检测胃组织中氧化应激水平和胃黏膜细胞凋亡水平.

实验结果

Lut能降低胃溃疡指数, 改善IND所致的胃黏膜组织的病理形态, 降低胃黏膜凋亡水平和氧化应激水平.

实验结论

Lut具有改善IND所致胃溃疡的作用, 这一作用可能与其抑制胃粘膜凋亡和氧化应激相关.

展望前景

Lut是潜在的用于IND诱导的胃溃疡的防护剂或治疗剂.

5 参考文献

1 Baghdanian AH, Baghdanian AA, Puppala S, Tana M, Ohliger MA. Imaging Manifestations of Peptic Ulcer Disease on Computed Tomography. *Semin Ultrasound CT MR* 2018; 39: 183-

192 [PMID: 29571554 DOI: 10.1053/j.sult.2017.12.002]
2 Patel V, Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33: 42-44 [PMID: 31915425 DOI: 10.1055/s-0039-1695037]
3 Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr* 2017; 40: 91-93 [PMID: 28798512 DOI: 10.18773/austprescr.2017.037]
4 Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 723-733 [PMID: 26775657 DOI: 10.1586/17474124.2016.1142872]
5 Bindu S, Mazumder S, Dey S, Pal C, Goyal M, Alam A, Iqbal MS, Sarkar S, Azhar Siddiqui A, Banerjee C, Bandyopadhyay U. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induces proinflammatory damage in gastric mucosa through NF-κB activation and neutrophil infiltration: anti-inflammatory role of heme oxygenase-1 against nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 456-467 [PMID: 23892052 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.027]
6 Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, Gori G, Fornai M, Antonioli L, Ghisu N, Del Tacca M. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healing of gastrointestinal toxicity associated with NSAIDs in elderly patients. *Drugs Aging* 2008; 25: 197-208 [PMID: 18331072 DOI: 10.2165/00002512-200825030-00003]
7 Xu H, Yu W, Sun S, Li C, Zhang Y, Ren J. Luteolin Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Through Promoting Mitochondrial Autophagy. *Front Physiol* 2020; 11: 113 [PMID: 32116805 DOI: 10.3389/fphys.2020.00113]
8 Sabiu S, Garuba T, Sunmonu T, Ajani E, Sulyman A, Nurain I, Balogun A. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of Spondias mombin and Ficus exasperata. *Toxicol Rep* 2015; 2: 261-267 [PMID: 28962358 DOI: 10.1016/j.toxrep.2015.01.002]
9 Wei B, Lin Q, Ji YG, Zhao YC, Ding LN, Zhou WJ, Zhang LH, Gao CY, Zhao W. Luteolin ameliorates rat myocardial ischaemia-reperfusion injury through activation of peroxiredoxin II. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 3315-3332 [PMID: 29782637 DOI: 10.1111/bph.14367]
10 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93 [PMID: 361495]
11 Rahman Z, Dwivedi DK, Jena GB. Ethanol-induced gastric ulcer in rats and intervention of tert-butylhydroquinone: Involvement of Nrf2/HO-1 signalling pathway. *Hum Exp Toxicol* 2020; 39: 547-562 [PMID: 31876185 DOI: 10.1177/0960327119895559]
12 Domschke W, Domschke S, Hagel J, Demling L, Croft DN. Gastric epithelial cell turnover, mucus production, and healing of gastric ulcers with carbenoxolone. *Gut* 1977; 18: 817-820 [PMID: 590840 DOI: 10.1136/gut.18.10.817]
13 Zhang Y, Xu H, He H, Li X, Feng M, He Y, Jiang W, Wang J, Xu D, Zou K. Total triterpenes from the fruits of Chaenomeles speciosa (Sweet) Nakai protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury: involvement of TFF1-mediated EGF/EGFR and apoptotic pathways. *J Pharm Pharmacol* 2020; 72: 409-423 [PMID: 31863472 DOI: 10.1111/jphp.13207]
14 Beiranvand M, Bahramikia S. Ameliorating and protective effects mesalazine on ethanol-induced gastric ulcers in experimental rats. *Eur J Pharmacol* 2020; 888: 173573 [PMID: 32956646 DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173573]
15 Ajayi AF, Olaleye BS. Age-related changes in haematological parameters and biochemical markers of healing in the stomach of rats with acetic acid induced injury. *Toxicol Rep* 2020; 7: 1272-1281 [PMID: 32995300 DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.09.007]
16 Amirshahrokhi K, Khalili AR. Methylsulfonylmethane is effective against gastric mucosal injury. *Eur J Pharmacol* 2017; 811: 240-248 [PMID: 28666801 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.06.034]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 707-714

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.707

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用

贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王 烁

贾义安, 义乌市中心医院急诊重症监护室 浙江省义乌市 322000

黄小英, 朱锦江, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

王烁, 义乌市中心医院重症医学科 浙江省义乌市 322000

贾义安, 住院医师, 本科, 研究方向为急诊重症监护.

作者贡献分布: 贾义安负责课题设计和实施主要部分; 黄小英协助课题实施; 朱锦江负责资料收集; 王烁负责后期整理.

通讯作者: 贾义安, 本科, 住院医师, 322000, 金华市义乌市江东路699号, 义乌市中心医院急诊重症监护室. yunci4212@163.com

收稿日期: 2021-03-12
修回日期: 2021-04-09
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-08

Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease

Yi-An Jia, Xiao-Ying Huang, Jin-Jiang Zhu, Shuo Wang

Yi-An Jia, Yiwu Central Hospital Emergency Intensive Care Unit, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xiao-Ying Huang, Jin-Jiang Zhu, Emergency Department, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Shuo Wang, Department of Critical Care Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-An Jia, Resident Physician, Undergraduate, Yiwu Central Hospital Emergency Intensive Care Unit, No. 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province. China. yunci4212@163.com

Received: 2021-03-12
Revised: 2021-04-09
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-08

Abstract

BACKGROUND

Postoperative rehabilitation of patients with severe valvular heart disease is very critical. Postoperative malabsorption of nutrients is prone to occur, which seriously affects the quality of life of patients. Early combined enteral and parenteral nutrition support plays an appreciated role in improving the physical recovery of patients after surgery.

AIM

To investigate the effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease (HVD).

METHODS

From August 2017 to October 2020, 86 patients with severe HVD at our hospital were selected for a prospective randomized controlled study. They were randomly divided into either a combined enteral and parenteral nutrition group (n = 43) or a parenteral nutrition group (n = 43). Both groups underwent heart valve replacement surgery. The parenteral group was given parenteral nutrition support 3 to 4 h after entering the ICU following anesthesia awaking, and the combination group was given both enteral and parenteral nutrition support. Both groups were treated for 1 wk. The nutritional parameters before treatment, 5 d after treatment, and 1 wk after treatment [hemoglobin (Hb), albumin (ALB), prealbumin (PA), triceps skinfold thickness (TSF), and upper arm muscle circumference (AMC)], inflammatory response indicators [high-sensitivity-C-reactive protein

(hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-α (TNF-α)], immune function (CD4+ T cells, CD8+ T cells, and CD4+ /CD8+ ratio), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, and prognosis (complication rate, ICU stay in hospital, total hospital stay, and hospital deaths) were compared between the two groups.

RESULTS

The levels of serum Hb, ALB, and PA as well as TSF and AMC at 5 d and 1 wk after treatment were significantly higher in the combination group than in the parenteral nutrition group ($P < 0.05$). The levels of CD8+ T cells and serum hs-CRP, IL-6, and TNF-α at 5 d and 1 wk after treatment were significantly lower, and the levels of CD4+ T cells and CD4+/CD8+ ratio were significantly higher in the combination group than in the parenteral nutrition group ($P < 0.05$). APACHE score, SOFA score, and the incidence of vomiting, diarrhea, and lung infections at 5 d and 1 wk after treatment in the combination group were lower than those of the parenteral nutrition group. The length of ICU hospitalization and total hospital stay were significantly shorter in the combination group than in the parenteral nutrition group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Early enteral and parenteral nutrition support can help regulate the inflammatory immune response in patients with severe HVD, reduce malnutrition, and improve the prognosis.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteral nutrition support; Parenteral nutrition support; Severe heart valvular disease; Nutritional status; Inflammatory immunity; Prognosis

Citation: Jia YA, Huang XY, Zhu JJ, Wang S. Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 707-714
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/707.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.707

摘要

背景

重症心脏瓣膜病患者的术后康复非常关键, 术后易发生营养吸收不良, 严重的影响患者的生存质量, 早期肠内结合肠外营养支持在改善术后患者的身体恢复中有一定的作用.

目的

探讨早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病(heart valvular disease, HVD)患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况影响, 以期为促进预后改善提供一定支持.

方法

选取2017-08/2020-10我院重症HVD患者86例进行前瞻性随机对照研究, 以随机抽签法分为肠内结合肠外组(n = 43)、肠外组(n = 43). 两组均采取心脏瓣膜置换术, 术后进入ICU麻醉清醒后3-4 h肠外组给予肠外营养支持, 肠内结合肠外组给予肠外结合肠内营养支持, 均治疗1周. 比较两组治疗前、治疗5 d、1周后营养参数[血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、三头肌皮褶厚度(TSF)、上臂肌围(AMC)]、炎症反应指标[超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]、免疫功能($CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$)水平、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)、序贯器官功能衰竭评估(SOFA)评分, 并统计预后情况(并发症发生率、ICU住院时间、总住院时间、住院病死情况).

结果

(1)营养参数: 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后血清Hb、ALB、PA水平以及治疗1周后TSF、AMC水平均高于肠外组($P<0.05$); (2)炎症免疫: 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后$CD8^+$、血清hs-CRP、IL-6、TNF-α水平均低于肠外组, $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于肠外组($P<0.05$); (3)预后: 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后APACHEⅡ、SOFA评分及呕吐、腹泻、肺部感染发生率低于肠外组, ICU住院时间、总住院时间短于肠外组($P<0.05$).

结论

早期肠内结合肠外营养支持有助于调节重症HVD患者炎症免疫反应, 减轻营养不良, 促进预后改善.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠内营养支持; 肠外营养支持; 重症心脏瓣膜病; 营养状态; 炎症免疫; 预后

核心提要: 早期肠内结合肠外营养支持有助于促进重症心脏瓣膜病(heart valvular disease, HVD)患者的预后改善, 降低炎症免疫反应和营养不良等现象.

文献来源: 贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王烁. 早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 707-714
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/707.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.707

0 引言

心脏瓣膜病(heart valvular disease, HVD)是临床常见心脏

性疾病之一, 起病较为隐匿, 若未予以及时有效干预, 易发展为重症HVD, 威胁生命安全[1-3]. 手术是目前治疗重症HVD患者主要手段, 可显著提高患者5年生存率与生存质量, 但术后患者静息耗氧量升高, 可降低糖利用率, 引起蛋白质分解, 提高尿氮排出量, 导致负氮失衡, 增加营养不良发生风险, 从而延长住院时间[4,5]. 因此, 早期予以有效营养支持是促进重症HVD预后改善的重要环节. 肠内营养与肠外营养是临床营养支持主要途径, 然而既往临床主要倾向于比较二者在重症HVD术后中的应用价值[6], 鲜少探讨二者联合对重症HVD患者术后营养状态、预后的影响. 基于此, 本研究尝试分析早期肠内结合肠外营养支持对重症HVD患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况影响, 旨在促进患者预后恢复. 详情如下.

1 材料和方法

1.1 材料 以急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分为结局指标, 为计量资料, 样本量计算公式为$n=(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\cdot\sigma^2/\delta^2$, 经计算, 每组样本量为43. 本研究前瞻性随机选取2017-08/2020-10我院重症HVD患者86例, 以随机抽签法分为肠内结合肠外组(n = 43)、肠外组(n = 43). 两组性别、年龄、体质量指数、疾病类型、术前营养风险筛查2002(NRS-2002)评分、心胸比率、左室舒张末期内径(LVDd)、左室射血分数(LVEF)等基线资料均衡可比(P>0.05). 见表1. 本院伦理委员会经审核评议同意本研究, 研究对象均知情同意.

纳入标准: (1)均符合《2014年AHA/ACC 心脏瓣膜病患者管理指南》[7]中HVD诊断标准; (2)美国纽约心脏病学会(NYHA)分级Ⅳ级; (3)心胸比率在0.7以上; (4)超声心电图检查可见LVDd>70 mm, 且双心室或左心室较为肿大.

排除标准: (1)存在心脏瓣膜置换术、肠内及肠外营养支持禁忌证者; (2)合并糖尿病、甲状腺功能亢进等影响营养与代谢疾病者; (3)入院前有输血、补充白蛋白或特殊营养支持者; (4)合并凝血机制紊乱或活动性出血者; (5)术后严重低心排血量, 且血流动力学不稳定者; (6)精神行为异常者.

1.2 方法 两组均予以心脏瓣膜置换术, 术后进入ICU麻醉清醒后3-4 h予以营养支持. (1)肠外组予以肠外营养支持, 即根据患者基础能耗、总热量目标30 kcal/(kg·d), 通过静脉通道缓慢输入脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液; (2)肠内结合肠外组在肠外组基础上应用长110 cm、直径0.46 cm的鼻胃管(购自荷兰纽迪西亚公司)进行早期肠内营养支持, 根据总热量目标30 kcal/(kg·d)予以能量供应. 使用营养泵24 h内经鼻胃管匀速持续滴入能全力(购自华瑞制药有限公司), 温度控制在37-42 ℃, 第1 d剂量为500 mL/d, 第2 d增至1000 mL, 第3-7 d均为1500 mL; 第1 d滴入速度为20 mL/h, 后根据患者肠道耐受度对滴入速度进行调整, 逐步升高至肠内营养目标30 kcal/(kg·d). 两组均连续治疗1周, 1周后改为完全经口进食, 每日定时监测血糖, 控制血糖浓度.

1.3 观察指标 (1)比较两组治疗前、治疗5 d、1周后营养参数. 检测方法: 晨起空腹抽取外周静脉血3 mL(采血前禁食12 h), 采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司BS-600型全自动生化分析仪测定血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA); 指导受检者上臂自然下垂, 取左上臂背侧肩胛骨肩峰至尺骨鹰嘴连线中点上方2 cm处, 将皮肤连同皮下脂肪捏起呈皱褶, 采用皮褶厚度计(压力为10 g/mm²)测量三头肌皮褶厚度(TSF); 上臂肌围(AMC) = 上臂围-3.4×TSF, 上臂围测量时上臂自然下垂, 取上臂中点, 用软尺测量; (2)比较两组治疗前、治疗5 d、1周后炎症反应指标. 检测方法: 晨起空腹抽取外周静脉血3 mL(采血前禁食12 h), 3000 r/min离心12 min(离心半径10 cm), 分离取上清液, 置于-20 ℃低温保存. 采用深圳市生科源技术有限公司免疫比浊法试剂盒测定血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平; 采用上海继锦化学科技有限公司酶联免疫吸附试验试剂盒测定白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)水平; (3)比较两组治疗前、治疗5 d、1周后免疫功能指标. 检测方法: 晨起空腹抽取外周静脉血2 mL(采血前禁食12 h), 采用美国BD公司Accuri C6型流式细胞仪流式细胞仪检测$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平; (4)采用APACHEⅡ[8]、序贯器官功能衰竭评估(sequential organ faliure assessment, SOFA)[9]对两组治疗前、治疗5 d、1周后预后进行评估, 其中APACHEⅡ评分主要由由急性生理学评分(总分值0-60 分)、年龄评分(0-6 分)、慢性健康状况评分(2-5 分), 3部分组成, 最高分71分, 得分与病情程度呈正相关; SOFA评分主要包含呼吸系统、血液系统、肝脏系统、心血管系统、中枢神经系统、肾脏等6项, 总分0-24分, 评分越低, 表示病情越轻, 预后越好; (5)统计两组并发症, 包括呕吐、腹泻、肺部感染、切口感染、败血症、胃潴留、消化道出血; (6)比较两组ICU住院时间、总住院时间、住院病死情况.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布, 以mean±SD描述, 组内比较采用配对t检验, 组间比较采用独立样本t检验; 计数资料用n(%)表示、χ^2检验. 均采用双侧检验, α = 0.05.

表 1　两组基线资料比较

一般资料	肠内结合肠外组(n = 43)	肠外组(n = 43)	t/χ^2	P
男性	28(65.12)	24(55.81)	0.778	0.378
年龄(岁)	50.29 ± 5.27	49.35 ± 7.18	0.692	0.491
体质量指数(kg/m^2)	21.16 ± 1.39	20.57 ± 2.04	1.567	0.121
疾病类型				
二尖瓣疾病	13(30.23)	15(34.88)	0.766	0.682
主动脉瓣疾病	9(20.93)	6(13.95)		
联合瓣膜病变	21(48.84)	22(51.16)		
术前NRS-2002评分	4.36 ± 0.80	4.45 ± 0.72	0.548	0.585
心胸比率	0.81 ± 0.08	0.80 ± 0.09	0.545	0.588
LVDd(mm)	75.29 ± 2.81	74.83 ± 3.36	0.689	0.493
LVEF(%)	40.83 ± 4.27	41.45 ± 3.49	0.737	0.463

NRS-2002为营养风险筛查2002; LVDd: 左室舒张末期内径; LVEF: 左心室射血分数.

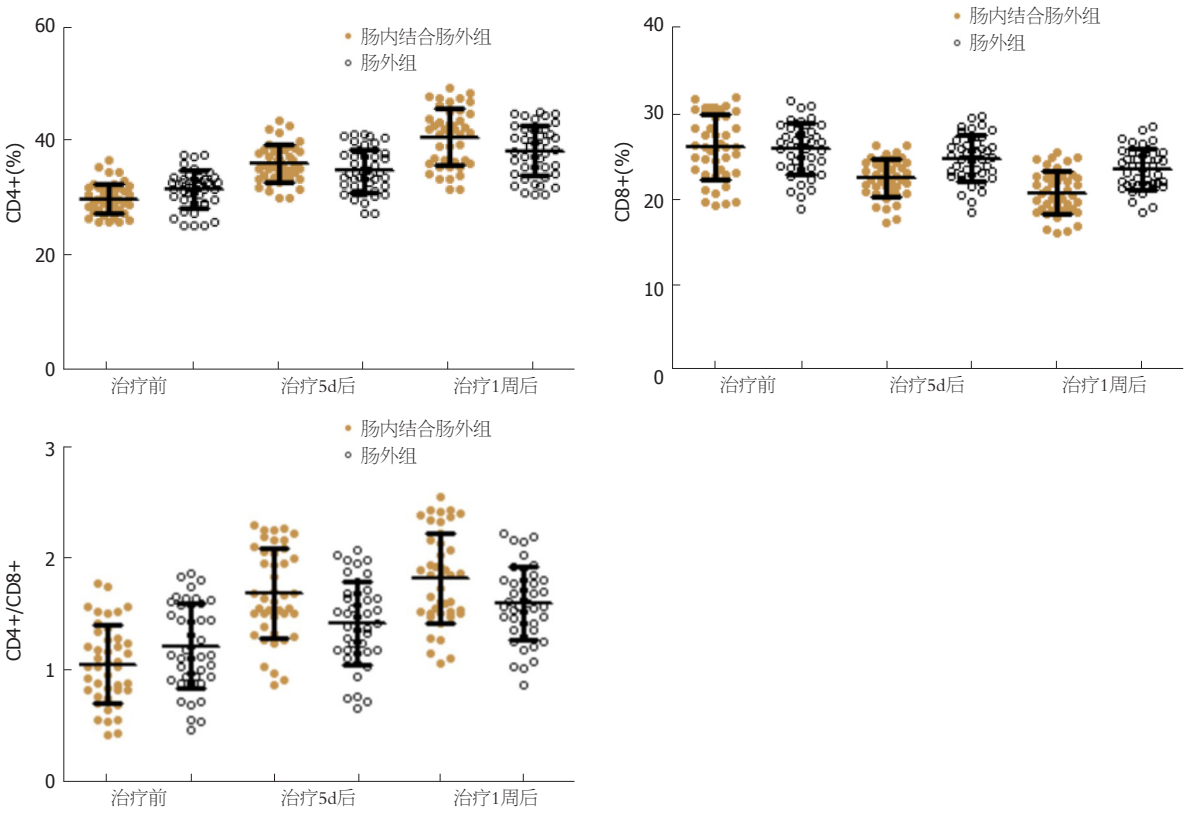


图 1　两组各时间点免疫功能指标水平比较.

2 结果

2.1 营养参数 组内比较, 两组治疗5 d、1周后血清Hb、ALB、PA与TSF、AMC水平均较同组治疗前提高(P<0.05), 组间比较, 两组治疗前Hb、ALB、PA与TSF、AMC水平比较, 差异无统计学意义; 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后血清Hb、ALB、PA水平以及治疗1周后TSF、AMC水平均高于肠外组(P<0.05). 见表2.

2.2 炎症反应指标 组内比较, 两组治疗5 d、1周后血清hs-CRP、IL-6、TNF-α水平均较同组治疗前降低(P<0.05), 组间比较, 两组治疗前血清hs-CRP、IL-6、TNF-α水平比较, 差异无统计学意义; 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后血清hs-CRP、IL-6、TNF-α水平均低于肠外组(P<0.05). 见表3.

2.3 免疫功能指标 组内比较, 两组治疗5 d、1周后CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平均较同组治疗前提高, CD8$^+$水平均较同组治疗前降低(P<0.05), 组间比较, 两组治疗前

表 2　两组各时间点营养参数水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	Hb(g/L)	ALB(g/L)	PA(mg/L)	TSF(cm)	AMC(cm)
治疗前	肠内结合肠外组	43	101.38 ± 7.53	27.97 ± 4.37	278.72 ± 8.49	12.38 ± 1.73	22.59 ± 3.48
	肠外组	43	102.72 ± 6.85	26.81 ± 4.02	277.35 ± 7.86	12.07 ± 1.53	22.06 ± 3.04
	t		0.863	1.281	0.777	0.880	0.752
	P		0.391	0.204	0.440	0.381	0.454
治疗5 d后	肠内结合肠外组	43	115.29 ± 9.32[a]	32.74 ± 5.38[a]	297.26 ± 13.85[a]	13.85 ± 2.02[a]	24.62 ± 2.73[a]
	肠外组	43	108.06 ± 8.27[a]	29.15 ± 4.94[a]	286.19 ± 10.93[a]	13.09 ± 1.84[a]	23.47 ± 3.46[a]
	t		3.805	3.223	4.114	1.824	1.711
	P		< 0.001	0.002	< 0.001	0.072	0.091
治疗1周后	肠内结合肠外组	43	119.48 ± 10.50[a]	34.89 ± 6.29[a]	304.47 ± 15.23[a]	14.39 ± 2.15[a]	24.97 ± 2.32[a]
	肠外组	43	112.06 ± 9.84[a]	31.63 ± 5.72[a]	292.36 ± 12.48[a]	13.48 ± 1.94[a]	23.86 ± 2.75[a]
	t		3.381	2.514	4.033	2.061	2.023
	P		0.001	0.014	< 0.001	0.042	0.046

与同组治疗前比较, [a]*P* < 0.05; Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TSF:三头肌皮褶厚度; AMC: 上臂肌围.

表 3　两组各时间点炎症反应指标水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/L)	TNF-α(pg/mL)
治疗前	肠内结合肠外组	43	13.49 ± 2.58	167.92 ± 12.86	33.56 ± 6.48
	肠外组	43	12.86 ± 2.07	164.31 ± 14.57	32.29 ± 7.25
	t		1.249	1.218	0.856
	P		0.215	0.227	0.394
治疗5 d后	肠内结合肠外组	43	3.68 ± 0.72[a]	119.03 ± 9.79[a]	17.83 ± 4.06[a]
	肠外组	43	5.46 ± 0.94[a]	138.75 ± 11.63[a]	24.08 ± 5.47[a]
	t		9.858	8.506	6.016
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001
治疗1周后	肠内结合肠外组	43	2.29 ± 0.48[a]	101.29 ± 7.76[a]	14.26 ± 3.37[a]
	肠外组	43	2.83 ± 0.59[a]	116.02 ± 9.14[a]	19.87 ± 4.58[a]
	t		4.656	8.056	6.470
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与同组治疗前比较, [a]*P* < 0.05; PCT: 降钙素原; IL-6: 白细胞介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较, 差异无统计学意义; 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于肠外组, $CD8^+$水平均低于肠外组($P<0.05$). 见表4、图1.

2.4 APACHEⅡ、SOFA评分 组内比较, 两组治疗5 d、1周后APACHEⅡ、SOFA评分均较同组治疗前降低($P<0.05$), 组间比较, 两组治疗前APACHEⅡ、SOFA评分比较, 差异无统计学意义; 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后APACHEⅡ、SOFA评分均低于肠外组($P<0.05$). 见表5.

2.5 并发症 肠内结合肠外组呕吐、腹泻、肺部感染发生率低于肠外组($P<0.05$), 两组切口感染、败血症、胃潴留、消化道出血发生率相比, 差异无统计学意义. 见表6.

2.6 ICU住院时间、总住院时间、住院病死情况 两组住院病死率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 肠内结合肠外组ICU住院时间、总住院时间短于肠外组($P<0.05$). 见表7.

3 讨论

由于重症HVD患者术后恢复情况及经口进食时间不一, 机体无法及时摄入有效营养物质, 故需利用其他途径补充[10]. 肠外营养支持作为临床常用营养补充途径, 不受患者食欲与消化功能影响, 能迅速补充蛋白质等机体所需营养物质, 纠正机体负氮失衡, 减轻机体营养不良[11,12], 但对于严重心功能不全者, 其可能引起电解质、糖脂代

表 4　两组各时间点免疫功能指标水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
治疗前	肠内结合肠外组	43	30.29 ± 2.74	26.41 ± 4.05	1.15 ± 0.41
	肠外组	43	31.07 ± 3.26	25.63 ± 3.49	1.21 ± 0.38
	t		1.201	0.957	0.704
	P		0.233	0.342	0.484
治疗5 d后	肠内结合肠外组	43	37.05 ± 4.59[a]	22.52 ± 2.67[a]	1.65 ± 0.49[a]
	肠外组	43	34.96 ± 3.86[a]	24.19 ± 3.02[a]	1.45 ± 0.43[a]
	t		2.285	2.717	2.012
	P		0.025	< 0.001	0.048
治疗1周后	肠内结合肠外组	43	40.17 ± 6.12[a]	20.59 ± 2.42[a]	1.95 ± 0.36[a]
	肠外组	43	37.32 ± 5.08[a]	23.04 ± 2.73[a]	1.62 ± 0.30[a]
	t		2.350	4.404	4.618
	P		0.021	< 0.001	< 0.001

与同组治疗前比较, [a]*P* < 0.05.

表 5　两组各时间点APACHE Ⅱ、SOFA评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	APACHE Ⅱ 评分			SOFA评分		
		治疗前	治疗5 d后	治疗1周后	治疗前	治疗5 d后	治疗1周后
肠内结合肠外组	43	16.94 ± 2.62	8.94 ± 1.75[a]	7.06 ± 1.31[a]	10.86 ± 2.67	5.37 ± 1.25[a]	3.95 ± 1.09[a]
肠外组	43	16.48 ± 2.80	11.65 ± 2.06[a]	9.58 ± 1.62[a]	10.51 ± 2.02	8.26 ± 1.86[a]	5.74 ± 1.42[a]
t		0.787	6.575	7.932	0.658	8.457	6.557
P		0.434	< 0.001	< 0.001	0.495	< 0.001	< 0.001

与同组治疗前比较, [a]*P* < 0.05; APACHE Ⅱ为急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ; SOFA为序贯器官功能衰竭评估.

表 6　两组并发症发生率比较*n*(%)

组别	例数	呕吐	腹泻	切口感染	肺部感染	败血症	胃潴留	消化道出血
肠内结合肠外组	43	2(4.65)	2(4.65)	1(2.33)	2(4.65)	1(2.33)	3(6.98)	1(2.33)
肠外组	43	8(18.60)	9(20.93)	5(11.63)	8(18.60)	2(4.65)	5(11.63)	1(2.33)
χ^2		4.074	5.108	1.613	4.074	0.000	0.138	–
P		0.044	0.024	0.204	0.044	1.000	0.711	1.000

“–”表示确切概率计算, 无χ^2值.

表 7　两组ICU住院时间、总住院时间、住院病死情况比较

组别	例数	ICU住院时间(d)	总住院时间(d)	住院病死(%)
肠内结合肠外组	43	14.84 ± 2.91	17.26 ± 4.05	1(2.33)
肠外组	43	19.37 ± 3.38	23.05 ± 5.14	5(11.63)
t/χ^2		6.660	5.802	1.613
P		< 0.001	< 0.001	0.204

ICU: 重症监护室.

谢异常, 延缓肠道生理功能恢复进程. 因此, 积极探索一种合理高效营养补充途径是目前临床研究重点.

相关研究表明[13-15], 重症HVD术后患者处于高代谢应激状态, 可促使脂肪分解, 导致营养供应不足, 降低Hb、ALB、PA水平, 继而增加高糖血症与低蛋白血症发生风险. 梁微波等[16]研究显示, 早期肠内营养应用于ICU心脏手术后患者, 有助于改善营养状况, 及时纠正低蛋白血症. 在此基础上, 本研究针对重症HVD患者尝试采用早期肠内结合肠外营养支持, 结果显示, 二者结合有助于减轻重症HVD患者术后营养不良, 考虑这可能是由于早期肠内营养支持更符合机体生理需求, 可有效加快消化液分泌, 改善胃肠道蠕动, 阻断肠黏膜萎缩进程, 恢复正常新陈代谢[17,18], 与肠外营养支持结合, 发挥协同作用, 为机体提供充足且全面的各类营养底物, 利于肝脏蛋白质合成与代谢调节, 促进肠道吸收营养成分, 维持负氮平衡, 从而达到减少热量-蛋白质消耗量增加所致营养不良发生的目的.

《中国成人心脏外科围手术期营养支持治疗专家共识(2019)》指出[19], 因体外循环受损、凝血功能紊乱等, 心脏手术患者术后可释放大量促炎细胞因子, 从而增加全身炎症反应综合征发生危险性, 影响术后恢复进程. 而PCT、IL-6、TNF-α是评估机体炎症程度常用指标. 另外, 学者吴春涛等[20]指出, 心脏手术创伤所致应激反应, 不仅会提高肠壁通透性, 促使肠道上皮绒毛萎缩, 破坏肠黏膜屏障完整性, 还会加重机体代谢分解状态, 诱导免疫系统改变. 本研究对治疗前后炎症免疫指标进行分析, 两组治疗5 d、1周后$CD8^+$、血清PCT、IL-6、TNF-α水平较治疗前下降, $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平较治疗前升高, 提示早期肠外营养支持及结合肠内营养支持均能改善重症HVD患者炎症免疫反应. 进一步探讨两组治疗后炎症免疫指标可知, 肠内结合肠外组治疗5 d、1周后$CD8^+$、血清PCT、IL-6、TNF-α水平均低于肠外组, $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于肠外组. 这一结果表明在早期肠外营养支持基础上结合肠内营养支持更能有效降低重症HVD患者炎症反应, 增强免疫功能, 这可能是由于肠内营养支持经鼻胃管匀速滴入能全力, 有助于缓解机体高分解代谢反应, 抑制炎性因子释放, 保护机体肠黏膜屏障功能与免疫防御功能, 增加$CD4^+$淋巴免疫细胞, 减少肠道细菌移位, 继而降低感染发生率.

此外, 有文献指出[21,22], 受体外循环支持、异体瓣膜植入、心功能差、营养不良等因素作用, HVD患者术后肺部感染发生率较高. 同时, 由于重症HVD患者心功能差, 蛋白合成减少, 组织愈合能力较差, 患者术后可能发生切口感染情况. 本研究通过对比发现, 早期肠内结合肠外营养支持在降低重症HVD患者术后呕吐、腹泻、肺部感染发生率、加快康复进程方面优于早期肠外营养支持, 可能与二者结合可为机体细胞代谢提供所需营养与能量, 促进肠胃蠕动, 增强机体免疫功能有关. 但两组住院病死率比较无显著差异, 与梁微波等研究存在一定差异, 可能与样本量较少有关.

4 结论

综上可知, 早期肠内结合肠外营养支持有助于调节重症HVD患者炎症免疫反应, 减轻营养不良, 促进预后改善. 但本研究样本量较少, 缺少对患者心功能的影响相关研究以及炎症免疫、营养及预后之间的相关性及如何相互影响研究, 今后需扩大样本量进一步深入探讨.

文章亮点

实验背景

重症心脏瓣膜病患者目前最有效的治疗手段就是手术治疗, 术后恢复也成为患者康复的关键, 术后患者往往食欲不振, 会发生营养不良, 感染等症状, 加重病情, 影响体内其他器官的正常功能.

实验动机

重症心脏瓣膜患者术后经常会发生消化吸收功能减退, 造成营养不良, 不利于身体的康复. 早期肠内结合肠外营养多用于消化道肿瘤术后的恢复治疗, 并取得了不错的效果.

实验目标

本研究从解决重症患者术后营养的角度出发, 通过早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者的治疗, 观察其对患者营养参数、炎症免疫及预后情况影响, 以期为促进预后改善提供一定支持.

实验方法

本研究通过临床观察和指标检测的方法, 判断早期肠内结合肠外营养支持对术后患者在营养参数、炎症免疫及预后的情况.

实验结果

5 d、1周后两组血清Hb、ALB、PA、TSF、AMC、hs-CRP、IL-6、TNF-α、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、APACHEⅡ、SOFA评分水平均较同组治疗前提高, 肠内结合肠外组治疗血清Hb、ALB、PA、TSF、AMC、hs-CRP、IL-6、TNF-α、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、APACHEⅡ、SOFA评分水平均高于肠外组. 肠内结合肠外组呕吐、腹泻、肺部感染发生率、ICU住院时间、总住院时间低于肠外组.

实验结论

早期肠内结合肠外营养支持有助于调节重症心脏瓣膜患者炎症免疫反应, 减轻营养不良, 促进预后改善.

展望前景

本研究为研究重症心脏瓣膜患者术后恢复提供了新的治疗方法, 但是为了使结果更有说服力, 需要进一步加大样本量, 进一步增加对相关机制的深入探讨.

5 参考文献

1 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159-e1195 [PMID: 28298458 DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503]

2 朱文明, 邓伟伟, 雷静, 王敏, 高洪锋. 左西孟旦对重症心脏瓣膜病患者术后血流动力学的影响. 中国心血管杂志 2019; 24: 333-338 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.04.008]

3 袁从虎, 钱静, 郭震, 于广东, 纪月珑. 重症心脏瓣膜病患者术中应用改良超滤技术处理剩余机血对凝血功能和液体负荷的影. 中国体外循环杂志 2020; 18: 345-349 [DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.06.07]

4 曲虹. 重症心脏瓣膜病患者营养状况评价及术前营养支持的临床观察研究. 第四军医大学 2011

5 De Waele E, Nguyen D, De Bondt K, La Meir M, Diltoer M, Honoré PM, Spapen H, Pen JJ. The CoCoS trial: Caloric Control in Cardiac Surgery patients promotes survival, an interventional trial with retrospective control. *Clin Nutr* 2018; 37: 864-869 [PMID: 28365080 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.007]

6 郑永明. 重症心脏瓣膜病术后早期肠内营养的临床研究. 南昌大学 2015: 1-45

7 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57-185 [PMID: 24603191 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536]

8 Bahtouee M, Eghbali SS, Maleki N, Rastgou V, Motamed N. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score for the assessment of mortality prediction in the intensive care unit: a single-centre study from Iran. *Nurs Crit Care* 2019; 24: 375-380 [PMID: 30924584 DOI: 10.1111/nicc.12401]

9 Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172352 [PMID: 28783810 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352]

10 陈岳威, 付兵, 曹怡. 早期肠内营养支持对高龄重症心脏瓣膜病患者术后康复的影响. 中华心脏与心律电子杂志 2018; 6: 37-39 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2018.01.013]

11 马艳梅, 常箫匀. 结直肠癌患者围手术期肠内外联合营养支持与预后的关系.中国医科大学学报 2018; 47: 604-608 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2018.07.008]

12 单廷, 陈义钢, 洪波, 顾琛, 周宏, 夏加增. ω-3鱼油脂肪乳在胃癌根治术后肠外营养支持治疗中的应用价值. 中华消化外科杂志 2019; 18: 960-965 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.012]

13 Lee K, Ahn JM, Kang DY, Ko E, Kwon O, Lee PH, Lee SW, Kim DH, Kim HJ, Kim JB, Choo SJ, Park DW, Park SJ. Nutritional status and risk of all-cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement assessment using the geriatric nutritional risk index and the controlling nutritional status score. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 161-171 [PMID: 31129801 DOI: 10.1007/s00392-019-01497-9]

14 王艺萍, 肖菲, 潘灵爱, 黄晓波. 早期肠内营养对重症心脏瓣膜病病人术后营养状态和免疫功能的研究. 肠外与肠内营养 2015; 22: 136-139 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2015.03.003]

15 Stoppe C, Ney J, Lomivorotov VV, Efremov SM, Benstoem C, Hill A, Nesterova E, Laaf E, Goetzenich A, McDonald B, Peine A, Marx G, Fehnle K, Heyland DK. Prediction of Prolonged ICU Stay in Cardiac Surgery Patients as a Useful Method to Identify Nutrition Risk in Cardiac Surgery Patients: A Post Hoc Analysis of a Prospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43: 768-779 [PMID: 30506711 DOI: 10.1002/jpen.1486]

16 梁微波, 潘洁仪, 余裕恒, 何为群. 早期肠内营养治疗对ICU心脏术后患者预后的影响. 广东医学 2019; 40: 2391-2394 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20191059]

17 张秀萍, 杜占慧, 曹倩, 纪志娴, 蒋玉红, 全贤洲. 早期肠内营养对先天性室间隔缺损修补术后病儿预后的影响. 肠外与肠内营养 2019; 26: 99-103 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.02.009]

18 康澍, 戚继荣, 徐诚, 寸跃爽, 束亚琴, 郁迪, 王龙, 莫绪明. 早期肠内营养支持对先天性心脏病术后患儿营养状况和临床预后的影响. 中华胸心血管外科杂志 2017; 33: 712-715 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2017.12.003]

19 中国医疗保健国际交流促进会心脏重症专业委员会,中国心脏重症营养支持专家委员会. 中国成人心脏外科围手术期营养支持治疗专家共识(2019). 中华危重病急救医学 2019; 31: 801-810 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.002]

20 吴春涛, 刘苏, 唐闽, 李倩, 刘钰, 王凤安, 阎庆辉. 心脏瓣膜病病人营养风险筛查及营养支持与术后临床结局的相关性分析. 肠外与肠内营养 2019; 26: 104-108 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.02.010]

21 刘建民, 刘建斌, 叶蕾, 梁贵友. 先天性心脏病和心脏瓣膜病术后肺部感染的相关因素分析. 安徽医药 2019; 23: 707-709 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.019]

22 张文婷, 马青华, 焦亮, 郑娜, 陆蓉, 杨琴. 心脏瓣膜置换术后肺部感染病原菌与耐药性研究. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 2318-2321 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-182010]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 715-719

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.715

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析

杨 帆, 徐继宗, 张 弦

杨帆, 华中科技大学医院普外科微创外科中心 湖北省武汉市 430000

徐继宗, 宜昌市第二人民医院普外科 湖北省宜昌市 443000

张弦, 华润武钢总医院胃肠外科 湖北省武汉市 430080

杨帆, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由杨帆、徐继宗、张弦设计; 研究过程由杨帆、徐继宗、张弦操作完成; 数据分析由张弦、杨帆完成; 本论文写作由张弦、徐继宗、杨帆完成.

通讯作者: 张弦, 副主任医师, 430000, 湖北省武汉市青山区冶金大道209号, 华润武钢总医院胃肠外科. zhangxian1421@163.com

收稿日期: 2021-03-03
修回日期: 2021-03-30
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-08

Comparison of risk factors and treatments for intestinal perforation after colonoscopic treatment

Fan Yang, Ji-Zong Xu, Xian Zhang

Fan Yang, Center for Minimally Invasive Surgery, Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Ji-Zong Xu, Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, Hubei Province, China

Xian Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, China Resources & WISCO General Hospital, Wuhan 430080, Hubei Province, China

Corresponding author: Xian Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, China Resources & Wugang General Hospital, No. 209 Metallurgical Avenue, Qingshan District, Wuhan 430080, Hubei Province, China. zhangxian1421@163.com

Received: 2021-03-03
Revised: 2021-03-30
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-08

Abstract

BACKGROUND

In recent years, colonoscopy, as the most important tool for the diagnosis and treatment of colorectal diseases, has been widely used in clinical practice, but it is somewhat invasive and may lead to a series of serious complications such as gastrointestinal bleeding and perforation. Among them, gastrointestinal perforation, if not detected and treated timely, can cause septic shock, and even endanger life.

AIM

To analyze the risk factors that may lead to colonoscopy-related perforation and explore the reasonable treatment for patients with perforation.

METHODS

A total of 41642 patients who underwent electronic colonoscopy at our hospital from January 2012 to December 2020 were statistically analyzed. The general information of the patients (gender, age, past history, body mass index, anesthesia, intestinal cleanliness, operating time, perforation site, *etc.*) was reviewed, and the risk factors for colonoscopy-related perforation were analyzed. The clinical efficacy and prognosis were compared between laparoscopic surgery (LS) and open surgery (OS).

RESULTS

Intestinal perforation occurred in 21 (0.05%) patients, including 13 cases of perforation caused by colonoscopy and 8 cases caused by treatment (including entrapment polypectomy, endoscopic mucosal resection, balloon dilation, and other invasive procedures). The most common perforation sites were the sigmoid colon (47.6%) and rectum (28.6%). Laparoscopic surgery was performed in 13 cases, open surgery in 7, conservative treatment in 1, and enterostomy in 3. Logistic regression analysis indicated that intestinal cleanliness, anesthesia, and abdominal

operation history were the risk factors for colonoscopy-related perforation ($P < 0.05$), while gender, age, body mass index, examination, and treatment were not ($P < 0.05$). The postoperative length of stay, postoperative pain score, wound infection rate, and hospitalization cost in the LS group were significantly different from those in the OS group.

CONCLUSION

Colonoscopy-related perforation more commonly occurs in the sigmoid colon and rectum. Roughness of operation, weak local intestinal wall, and abnormal anatomical structure are three important factors leading to intestinal perforation. Poor intestinal cleanliness and previous history of abdominal surgery are high risk factors for perforation, while early detection and active surgery are the basic principles for the treatment of intestinal perforation, and laparoscopic perforation repair is the first choice. If bowel preparation is ready, it is safe and feasible to avoid a prophylactic enterostomy in most patients with colonoscopy perforation.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Bowel perforation; Factor analysis; Diagnosis and treatment strategy

Citation: Yang F, Xu JZ, Zhang X. Comparison of risk factors and treatments for intestinal perforation after colonoscopic treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 715-719
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/715.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.715

摘要

背景

近年来, 结肠镜检查作为结直肠疾病最重要的诊疗手段被广泛运用于临床中, 但其具有一定的侵入性, 可能导致消化道出血、穿孔等一系列严重并发症. 其中, 消化道穿孔如不能及时发现并处理可引起感染性休克, 甚至危及生命.

目的

分析可能导致结肠镜穿孔的危险因素, 探索穿孔患者的合理治疗方案.

方法

统计2012-01/2020-12在我院行纤维电子结肠镜检查患者共41642例, 回顾患者一般资料(性别、年龄、既往史、体重指数、是否麻醉、肠道清洁程度、操作时间、穿孔部位等), 分析结肠镜穿孔的高危因素; 穿孔患者均行肠穿孔修补术, 根据手术方式分为腹腔镜组(laparoscopic surgery, LS)和开放手术组(open surgery, OS), 对比分析两种不同术式的临床疗效及预后.

结果

发生肠穿孔患者共21例(0.05%), 其中肠镜检查导致穿孔13例, 治疗(包括圈套息肉切除术、内镜下黏膜切除术、球囊扩张等有创操作)导致穿孔8例, 穿孔部位多见于乙状结肠(47.6%)及直肠(28.6%). 腹腔镜手术13例, 开放手术7例, 保守治疗1例, 有3例同时行肠造瘘术. Logistic回归分析提示肠道清洁程度、有无麻醉、腹部手术史为导致肠镜穿孔的危险因素($P<0.05$), 与患者性别、年龄、体重指数、操作时间、是否为检查或治疗无明显相关性($P>0.05$). LS组术后住院时间、术后疼痛评分、伤口感染率、住院费用较OS组有显著统计学差异.

结论

结肠镜穿孔易发于乙状结肠及直肠, 操作过程粗暴、局部肠壁薄弱及解剖结构异常是导致肠穿孔的三大重要因素; 肠道清洁程度、无痛麻醉、腹部手术史为肠镜穿孔发生的危险因素, 而与患者性别、年龄、体重指数、操作时间、是否为检查或治疗无关. 肠镜穿孔治疗的基本原则是早期发现、积极手术, 避免腹腔感染弥散. 腹腔镜下肠穿孔修补术与开放手术对比具有疼痛轻、恢复快、伤口感染率低等优势, 可作为首选方案. 如肠道准备好, 大部分肠镜穿孔患者不做预防性肠造瘘是安全可行的.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠镜; 肠穿孔; 因素分析; 诊疗策略

核心提要: 在结肠镜检查越来越频繁的同时, 一旦出现肠穿孔往往给患者及医师带来极大的困扰, 如何降低穿孔发生率, 积极有效的治疗成为临床关注的重点.

文献来源: 杨帆, 徐继宗, 张弦. 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 715-719
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/715.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.715

0 引言

世界卫生组织国际癌症研究机构于2020年发布的全球最新癌症负担数据显示结直肠癌带来的健康威胁日趋严重, 其发病率和死亡率均呈上升趋势[1], 如何及时发现、早期治疗成为亟待解决的重大公共卫生问题[2]. 结肠镜检查作为结直肠疾病最重要的诊治手段被广泛运用于临床中, 但其具有一定的侵入性, 可能导致消化道出血、穿孔、腹痛等一系列并发症[3]. 其中, 消化道穿孔是最严重的并发症, 如不能及时发现和治疗可引起感染性休克, 甚至危及生命, 并导致严重的医疗纠纷. 因此,

表 1 穿孔患者资料

编号	性别	年龄(岁)	既往腹部手术史	体重指数	检查类型	有无麻醉	肠道准备	有无梗阻	操作时间(分钟)	穿孔部位
1	男	56	无	22	检查	有	好	无	25	乙状结肠
2	男	72	有	21	治疗	无	好	无	35	乙状结肠
3	男	81	无	23	检查	无	好	无	20	直肠
4	男	73	有	20	检查	无	差	无	30	乙状结肠
5	女	74	有	21	检查	无	好	无	28	直肠
6	女	62	有	25	检查	无	差	无	36	横结肠
7	男	58	无	19	检查	有	好	无	24	乙状结肠
8	女	42	有	23	检查	有	好	无	28	乙状结肠
9	男	45	无	26	检查	有	好	无	25	盲肠
10	男	57	无	20	治疗	有	好	无	26	乙状结肠
11	女	70	无	20	检查	无	差	有	23	直肠
12	男	65	有	23	治疗	无	好	无	34	乙状结肠
13	女	55	无	26	治疗	有	差	无	27	直肠
14	男	49	无	19	检查	有	差	无	25	降结肠
15	男	56	无	22	治疗	有	好	无	30	横结肠
16	女	73	无	21	检查	无	好	无	24	直肠
17	男	84	有	20	治疗	无	好	有	35	乙状结肠
18	男	74	有	20	检查	无	好	无	31	乙状结肠
19	男	61	无	24	检查	有	差	无	21	横结肠
20	女	52	无	23	检查	有	好	无	25	乙状结肠
21	男	75	无	20	治疗	无	好	有	24	直肠

如何降低穿孔发生率, 并及时发现、合理手术成为治疗的关键. 我们回顾性分析2012-01/2020-12在我院行纤维电子结肠镜的21例穿孔患者临床资料及治疗方案, 探讨导致结肠镜穿孔的危险因素及穿孔后的合理治疗方案, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 统计2012-01/2020-12在华润武钢总医院行纤维电子结肠镜检查患者共41642例, 年龄18-93岁, 男23857例, 女17784例, 平均年龄68.6±13.5岁, 其中普通肠镜29256例, 无痛肠镜12386例. 既往有腹部手术史者1982例(4.8%).

1.2 *方法* 由同一组内镜医生使用日本富士能电子肠镜(Fujinon EG-250WM5)检查. 无肠梗阻患者肠镜检查前一天晚及当天凌晨冲服复方聚乙二醇电解质散清洁肠道; 肠梗阻患者检查前清洁灌肠. 无痛肠镜在心电监护及吸氧下予丙泊酚静脉缓慢推注. 回顾性分析21例穿孔患者一般资料(性别、年龄、体重指数)、既往腹部手术史、结肠镜检查相关信息(有无麻醉、肠道清洁程度、操作时间)、治疗方案、疗效及预后等. 统计穿孔患者资料后总结其临床特点, 分析穿孔相关因素并对比不同治疗方案的疗效、预后, 从而探讨可能导致结肠镜穿孔的危险因素及穿孔后的合理治疗方案.

统计学处理 所有数据均采用SPSS 24.0软件统计. 计量资料采用mean±SD表示, 如为非正态分布采用非参数检验比较组间差异, 如为正态分布则采用t检验. 计数资料用个案数表示, 组间差异采用χ^2检验, 采用Logistic回归分析导致结肠镜穿孔的危险因素, P<0.05为具有相关性.

2 结果

如患者肠镜后出现腹痛、腹胀等症状, 查体有腹膜炎体征, 结合腹部立位平片或CT见腹腔内游离气体则可确诊肠穿孔. 发生穿孔病例共21例(0.05%). 其中, 男14例(66.7%), 女7例(33.3%), 平均年龄(65.2±10.8)岁; 既往有腹部手术史者5例(23.8%); 普通肠镜12例, 无痛肠镜9例. 肠镜检查导致穿孔13例, 治疗导致穿孔8例. 肠道清洁程度(P = 0.00)、有无麻醉(P = 0.01)、腹部手术史(P = 0.00)与肠镜穿孔相关(P<0.05), 与患者性别(P = 0.25)、年龄(P = 0.38)、体重指数值(P = 0.34)、是否为检查或治疗(P = 0.08)无相关性(P>0.05). 穿孔部位多见于乙状结肠(10例)及直肠(6例), 占比分别为47.6%、28.6%, 另有横结肠穿孔3例、降结肠穿孔1例、盲肠穿孔1例. 其中, 1例患者CT报腹腔游离气体, 但腹痛及腹膜炎症状较轻, 患者拒绝手术, 予禁食水、抗炎、胃肠减压、静脉营养支持治疗好转(表1).

表 2　2组术中、术后情况比较

组别	手术时间(min)	术后疼痛评分	术后首次排气时间(d)	住院时间(d)	住院费用(元)	造瘘例数(*n*)
OS组(*n* = 7)	72.8 ± 25.6	8.0 ± 0.5	4.3 ± 1.2	9.7 ± 2.4	16544.8 ± 791.3	2
LS组(*n* = 13)	68.5 ± 29.3	5.4 ± 2.2	2.6 ± 1.0	4.8 ± 0.5	20125.7 ± 567.5	1
*t*值	1.380	7.618	6.000	11.800	−4.408	
*P*值	0.185	0.000	0.001	0.000	0.000	1.0

手术治疗的20例患者中, 腹腔镜下肠穿孔修补术13例, 有1例预防性造瘘; 开腹肠穿孔修补术7例, 有2例预防性造瘘. 对比两种不同的手术方式, 两组手术时间无统计学差异, 术后首次排气时间、疼痛评分有统计学差异(P<0.05). 与OS组比较, LS组术后住院时间显著缩短, 但住院费用明显升高(P<0.05). 是否选择造瘘与肠道清洁程度有关, 而与手术方式无关(表2)

OS组患者术后1例发生切口感染, LS组未出现伤口感染. 两组术后均无严重的出血、腹腔感染、肠梗阻、肠瘘、死亡等并发症, 并发症发生率无统计学差异.

3 讨论

国外文献[4]报道结肠镜检查出现肠穿孔的发生率为0.03%-0.65%, 治疗性结肠镜肠穿孔的发生率是0.02%-2.14%. 因大肠细菌多污染重, 一旦发生穿孔, 如延误治疗极易导致患者感染性休克甚至死亡[5]. 因此, 如何降低穿孔发生率, 并及时发现、尽早治疗, 成为治疗的关键. 国内有研究认为高龄、肠梗阻、结肠镜下有创操作(如息肉电切)是肠镜穿孔的高危因素[6], 但我们的研究结果显示穿孔与患者性别、年龄、是否为检查或治疗无关, 而与腹部手术史、有无麻醉相关.

张昇瑜等[7]研究报道肠梗阻患者在行肠镜检查时易出现穿孔, 但在我院做肠镜的肠梗阻患者中未出现穿孔的现象. 究其原因, 我们认为经验丰富的内镜医生进镜至梗阻部位即可明确诊断, 无需在肠道准备欠佳的情况下为了勉强通过梗阻部位而造成穿孔等损伤. 此外, 我们研究发现肠镜检查与治疗的穿孔率并无统计学差异, 分析认为治疗导致穿孔的主要原因操作不熟练导致套扎息肉过深或电凝止血时功率大引起迟发性穿孔, 本研究中有创操作并没有增加穿孔的发生率, 精细和熟练的操作才是避免肠镜治疗穿孔的关键. 在我们的研究中, 无痛结肠镜穿孔率较普通结肠镜高, 可能与麻醉中不能准确观察患者对肠镜操作的反应有关. 而普通肠镜中一旦出现患者腹痛加剧, 则提示肠管过度牵拉或进镜角度不当, 引起操作者注意后温柔操作或调整进镜角度, 从而避免了穿孔的发生[8]. 但也有学者[9]研究认为麻醉的肠镜和一般的检查相比, 并不会显著增加大肠穿孔的风险, 文章提出非治疗性全麻下结肠镜的穿孔率与普通结肠镜相近, 有经验的肠镜医师即便在麻醉下, 也能根据解剖结构熟练的进行操作, 并不一定需要患者喊痛才行. 因此, 关于麻醉对肠镜穿孔的影响仍需进一步多中心大样本的统计数据来佐证. 本研究中多数穿孔发生于乙状结肠(47.6%)及直肠(28.6%), 尤其是乙状结肠与直肠、降结肠交界处. 分析其原因可能是乙状结肠为腹膜外位器官, 且部分患者合并结肠冗长、肠粘连等导致该处肠管迂曲、狭窄、游离性较大, 在充气状态下肠管扩张肠壁菲薄, 稍有不慎极易顶破肠壁引起穿孔. 尤其是既往有腹部手术史者, 可因肠管粘连、扭曲、牵扯导致穿孔风险显著升高, 在部分穿孔患者随后的腹腔探查手术中也充分证实了粘连的存在.

结肠镜穿孔的处理包括单纯保守治疗、内镜下钛夹夹闭和外科手术治疗. 欧洲胃肠内镜学会[10]建议, 结肠穿孔发生在4 h内,且肠道内清洁,方才可考虑内镜夹闭治疗. Alsowaina等[11]认为对于肠道准备良好、穿孔小、腹膜炎体征局限、无感染中毒性休克症状的肠穿孔可保守治疗或内镜下处理. 本中心有1例内镜下黏膜切除术后穿孔患者保守治疗有效, 考虑其原因为术后肠壁菲薄创面结痂脱落后, 气体在肠道压力作用下通过扩张的肠管进入腹腔引起, 并未发生全层穿孔, 在禁食及肠道压力降低、炎性渗出减少后创面自行愈合. 有学者[12]报道肠穿孔保守治疗风险极大, 一旦延误手术, 其死亡率可达到30%-50%, 因此仍建议将积极手术治疗作为肠镜穿孔的首选方案. 通过研究, 我们认为结肠镜穿孔选择腹腔镜手术是安全可行的, 患者较开放手术排气时间提前、疼痛评分低, 且术后住院时间显著缩短, 更可降低切口感染风险, 不会增加并发症发生率. 且腹腔镜手术更有利于探查及修补穿孔, 具备丰富缝合经验和技巧的外科医生足以胜任腹腔镜下肠穿孔的修补.

在早期手术中, 我们修补穿孔的同时行预防性回肠造瘘, 患者需经腹壁排便3 mo至半年后再次手术还纳, 心理和生理上均难以接受. 但随着外科理念的进步, 我们认为肠镜穿孔患者术前均有肠道准备, 肠道清洁良好的病人不做预防性造瘘并不会增加患者肠瘘的风险, 在当前的医疗环境下可有效减少医患纠纷的发生. 在我院

接受手术治疗的20例患者中, 仅3例患者做了预防性造瘘, 未造瘘的17例患者均恢复良好, 平均12.3 d出院, 降低了住院天数, 减轻了患者的痛苦. 但是, 肠道既往有基础疾病者, 如肿瘤、溃疡、感染时间长、有肠梗阻症状及肠道准备差, 单纯修补术后易出现肠瘘, 建议手术的同时行预防性造瘘降低风险[13]. 总而言之, 肠镜检查是消化道疾病最常见检查手段, 如何在兼顾患者的个体差异的基础上通过标准化、规范化的流程降低穿孔发生率. 同时, 肠镜穿孔的治疗应根据患者的情况、相关设备以及内镜医师或外科医生的手术技巧进行个体化治疗.

4 结论

在遵循解剖路径基础上的精细操作可有效避免结肠镜肠穿孔. 肠镜穿孔治疗的基本原则是早期发现、积极手术, 腹腔镜下肠穿孔修补术可作为首选. 如肠道清洁良好, 可不做预防性肠造瘘.

文章亮点

实验背景

目前, 我国结直肠肿瘤的发病率越来越高, 肠镜检查成为重要检查手段之一. 但其具有一定的侵入性, 可导致消化道出血、穿孔等一系列严重并发症. 其中, 消化道穿孔如不能及时发现并处理可引起感染性休克, 甚至危及生命.

实验动机

了解肠镜检查导致肠穿孔的危险因素, 是降低穿孔风险的重要依据. 同时, 一旦发生了肠穿孔, 选择最佳的治疗方案使患者能够安全快速的康复.

实验目标

分析可能导致结肠镜穿孔的危险因素, 探索穿孔患者的合理治疗方案

实验方法

统计41642例纤维电子结肠镜检查患者, 分析结肠镜穿孔的高危因素; 穿孔患者根据手术方式分为腹腔镜组和开放手术组, 对比分析两组的临床疗效及预后.

实验结果

肠镜穿孔的危险因素包括肠道清洁程度、无痛麻醉、腹部手术史. 其的基本原则是早期发现、积极手术, 首选腹腔镜微创治疗. 如肠道清洁良好, 可不做预防性肠造瘘.

实验结论

肠镜检查需防范可能导致穿孔的危险因素, 腹腔镜技术应用于肠镜穿孔患者安全可行, 具有创伤小、恢复快的优势.

展望前景

针对不同的患者制定规范化、个性化的肠镜检查流程, 如出现穿孔迅速启动应急机制, 采取最优化的治疗方案.

5 参考文献

1 邹小龙, 贾漫漫, 王鑫, 支修益. 《2020全球癌症报告》要点解读. 中国胸心血管外科临床杂志 2021; 28: 11-18 [DOI: 10.7507/1007-4848.202010033]
2 陈万青, 李霓, 兰平. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南. 中国肿瘤2021; 30: 1-28 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A001]
3 张震, 牛伟新. 内镜在消化系统疾病治疗中的作用及新进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2341-2352 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i26.2341]
4 Çolak Ş, Gürbulak B, Bektaş H, Çakar E, Düzköylü Y, Bayrak S, Güneyi A. Colonoscopic perforations: Single center experience and review of the literature. *Turk J Surg* 2017; 33: 195-199 [PMID: 28944333 DOI: 10.5152/turkjsurg.2017.3559]
5 杨莹莹, 张意, 朱阳杰. 结肠镜检查致肠穿孔的单中心回顾性分析. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 652-655 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.06.023]
6 Kobara H, Mori H, Nishiyama N, Fujihara S, Okano K, Suzuki Y, Masaki T. Over-the-scope clip system: A review of 1517 cases over 9 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 22-30 [PMID: 30069935 DOI: 10.1111/jgh.14402]
7 张昇瑜, 李骥, 吴东. 结肠镜穿孔病例特征及手术治疗引起并发症的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2018; 35: 465-469 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.003]
8 周燕, 虎金朋, 莫丽蓉, 白飞虎. 医源性结肠穿孔原因分析及处理措施. 中华胃肠内镜电子杂志 2018; 5: 78-80 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.02.007]
9 Mangiavillano B, Auriemma F, Bianchetti M, Repici A. Iatrogenic perforation and endoscopic closure: It's time to replace surgery? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: e64-e65 [PMID: 31471228 DOI: 10.1016/j.clinre.2019.08.002]
10 Paspatis GA, Dumonceau JM, Barthet M, Meisner S, Repici A, Saunders BP, Vezakis A, Gonzalez JM, Turino SY, Tsiamoulos ZP, Fockens P, Hassan C. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2014; 46: 693-711 [PMID: 25046348 DOI: 10.1055/s-0034-1377531]
11 Alsowaina KN, Ahmed MA, Alkhamesi NA, Elnahas AI, Hawel JD, Khanna NV, Schlachta CM. Management of colonoscopic perforation: a systematic review and treatment algorithm. *Surg Endosc* 2019; 33: 3889-3898 [PMID: 31451923 DOI: 10.1007/s00464-019-07064-7]
12 潘传鹏, 余应喜, 徐昉. 消化道穿孔所致复杂腹腔感染的ICU诊治研究进展.中国急救医学 2021; 41: 176-181 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.02.017]
13 王恒, 李昂, 史晓辉, 徐晓东, 王汉涛, 王颢, 于恩达. 医源性结肠镜穿孔的诊治. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 660-665 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.06.008]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 720-725

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.720

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

文献综述 REVIEW

m^{6}A甲基化修饰在肝癌中的研究进展

金 松, 朱小年, 谭盛葵

金松, 朱小年, 谭盛葵, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541100

金松, 硕士研究生, 主要研究方向为流行病与卫生统计学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.82060607和No.82060621.

作者贡献分布: 金松与朱小年对此文所做的贡献均等; 资料的收集, 文献查阅由金松完成; 本综述写作由金松和朱小年完成; 谭盛葵审校.

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 541100, 广西壮族自治区桂林市临桂区致远路1号, 桂林医学院公共卫生学院. sktan2008@sina.cn

收稿日期: 2021-03-31
修回日期: 2021-04-27
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-08

Advances in research of m^{6}A methylation in hepatocellular carcinoma

Song Jin, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan

Song Jin, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82060607 and No. 82060621.

Corresponding author: Sheng-Kui Tan, Professor, School of Public Health, Guilin Medical University, No. 1 Zhiyuan Road, Guilin 541100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.cn

Received: 2021-03-31
Revised: 2021-04-27
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-08

Abstract

RNA modification plays a vital role in many biological processes, and its abnormalities are associated with the progression of cancer. "N6-methyladenine (m^{6}A) modification is the most prevalent and important RNA modification that plays a key role in almost all important biological processes. m^{6}A methylation is a dynamic reversible process mediated by methyltransferases (m^{6}A writers), demethylases (m^{6}A erasers), and m^{6}A recognition protein (m^{6}A readers). In this paper, we review the m^{6}A methylation modification and its associated regulatory proteins, with an emphasis on the role of m^{6}A methylation in the development of liver cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RNA modification; m^{6}A methylation; Hepatocellular carcinoma

Citation: Jin S, Zhu XN, Tan SK. Advances in research of m^{6}A methylation in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 720-725
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/720.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.720

摘要

RNA修饰在许多生物学功能中起到至关重要的作用, 其调控异常与癌症的进展有关. N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰是最普遍最重要的RNA修饰, 在几乎所有重要的生物过程中发挥关键作用. m^{6}A甲基化是由甲基转移酶(m^{6}A writers)、去甲基化酶(m^{6}A erasers)和m^{6}A识别蛋白(m^{6}A readers)介导的动态可逆过程. 本文主要对m^{6}A甲基化修饰及其相关调节蛋白进行综述, 并重点介绍m^{6}A甲基化在肝癌发生发展过程中的作用.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: RNA修饰; m^{6}A甲基化; 肝细胞肝癌

核心提要: N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m^{6}A)甲基化修饰在肝癌的发展过程中有重要的作用. 本文对m^{6}A修饰的相关蛋白及m^{6}A甲基化在肝癌中的作用及其机制进行综述, 旨在为肝癌的早期诊断、治疗提供研究线索, 讨论m^{6}A成为肝癌治疗和预后新靶点的可行性.

文献来源: 金松, 朱小年, 谭盛葵. m^{6}A甲基化修饰在肝癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 720-725
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/720.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.720

0 引言

表观遗传学在癌症的发生发展过程中起到了非常重要的作用, 其包括DNA甲基化、组蛋白修饰和RNA修饰等. 到目前为止, 已经鉴定出超过170种RNA修饰, 包括RNA甲基化、伪尿苷化(pseudouridine ψ)、N1-甲基腺苷(N1-methyl-Adenosine, M^{1}A)等[1]. N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)甲基化是RNA修饰中最广泛最重要的化学修饰之一, 最初于1974年在mRNA中被发现[2], 其广泛存在于真核生物的mRNA和长链非编码RNA(long non-codingRNA, lncRNA)中. m^{6}A甲基化在RNA修饰中非常普遍, 参与了RNA基本的病理生理代谢过程, 包括剪接、核输出、翻译和衰变等[3].

m^{6}A甲基化是指将甲基转移到核酸中腺苷的N-6位置[4], 它是在1974年纯化的poly(A)RNA片段中发现的, 它是真核细胞中最普遍、最丰富的修饰之一, 几乎存在于所有真核生物中[5]. m^{6}A甲基化主要出现在RRm6ACH的共识序列中([G/A/U][G>A] m6AC[U>A>C]), 并富集于转录起始区、编码序列(Coding sequence, CDS)和3'-非翻译区(3'-UTR)[6]. m^{6}A修饰是一个动态的可逆的生物过程, 受甲基转移酶(也称为m^{6}A writers)和去甲基化酶(也称为m^{6}A erasers)的调控, 另外还有识别m^{6}A修饰的结合蛋白(也称为m^{6}A readers)的参与.

本文通过m^{6}A甲基化修饰的相关调节蛋白阐述m^{6}A甲基化在肝癌中的作用及其机制, 旨在为肝癌的早期诊断、治疗和预后提供研究方向和线索, 讨论m^{6}A成为肝癌治疗和预后新靶点的可行性, 为后续关于m^{6}A甲基化研究提供思路.

1 m^{6}A甲基化的调控因子

1.1 m^{6}A writers m^{6}A甲基转移酶是调控m^{6}A甲基化修饰的重要酶类, 由多种m^{6}A甲基转移酶复合物组成, 包括甲基转移酶3(methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶14(methyltransferase-like 14, METTL14)、Wilm1肿瘤结合蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)等[7]. 其中METTL3是可以将甲基从S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)转移至受体腺嘌呤部分的催化亚基, METTL14作为一种伪甲基转移酶来支持METTL3并识别目的RNA, 而WTAP具有确保METTL3-METTL14异源二聚体的定位并促进其催化活性的功能[7]. 还有一些其他的调控蛋白包括RNA调控结合蛋白15(wilms tumor 1-associating protein, RBM15)、类病毒m^{6}A相关甲基转移酶(vir-like m6A methyltransferase associated, VIRMA)等也起到甲基转移酶的作用[8].

METTL3是最早被鉴定出来的甲基转移酶, 1997年Bokar等人[9]首次从Hela细胞中分离出METTL3, 发现其可以作为m^{6}A "writers" 具有催化mRNA和非编码RNA的功能. 它可以催化甲基从S-腺苷甲硫氨酸转移到受体腺嘌呤上[10]. METTL3在肝癌[11]、乳腺癌[4,12]、胃癌[7]等多种癌症细胞中高表达, 具有促进癌细胞侵袭和转移的作用. 也有研究表明METTL3有抑癌作用, 过表达METTL3可抑制胶质母细胞瘤干细胞的生长、自我更新和肿瘤发生[13]. METTL3是研究较多的甲基转移酶, 但它的功能和作用机制尚未完全明了, 还需进一步的探索.

METTL14对细胞的增殖分化具有双向作用, Sun[14]等人在他们的研究中发现: METTL14可以参与lncRNA-942的m^{6}A修饰, 分别增强细胞色素P450家族1B1(cytochrome P450, family1, subfamily b, polypeptide1, CYP1B1)和趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)的表达和稳定性, 从而促进细胞增殖和集落形成, 抑制细胞凋亡. 然而, 还有类似研究表明[12], METTL14的过表达抑制乳腺癌细胞生长和集落形成. 另外METTL3和METTL14可以形成稳定不对称的METTL3-METTL14复合物并与WTAP结合, 发挥甲基化功能[10]. METTL14的下调还与肿瘤的恶化及患者预后较差及生存期较短密切相关[15,16]. 提示METTL14在预测肿瘤转移和复发方面具有潜在的作用.

WTAP并没有催化甲基化结构域和甲基化酶的活性, 但它是甲基转移酶复合体的组成部分, 能将METTL3-METTL14异二聚体定位于核斑点并激活甲基转移酶复合物从而促进m^{6}A甲基化修饰[5]. 有大量研究表明WTAP在多种肿瘤中过表达, 并与患者预后不良有关. WTAP和m^{6}A在胃癌组织和细胞中的表达均上调, WTAP的过表达与胃癌患者预后不良密切相关[17].

此外, 陆续发现的甲基转移酶如METTL16、METTL5和锌指CCHC-4 (ZCCHC4)也是m^{6}A甲基转移酶, 可直接催化RNA分子中的m^{6}A修饰[18].

1.2 m^{6}A erasers m^{6}A修饰是一个动态可逆的过程[5], 需要去甲基化酶参与去甲基化过程. 主要的去甲基化酶有脂肪量和肥胖相关基因(fat mass and obesity associated gene,

FTO)和AlkB同源蛋白5(alkylation repair homolog protein 5, ALKBH5), FTO可以通过调节m^{6}A修饰影响mRNA的稳定性和翻译效率[5], ALKBH5则通过氧化性逆转m^{6}A来影响mRNA的输出、代谢和mRNA加工因子在核斑中的组装[19]. 两者均在肿瘤的发生和发展具有双向调节作用.

FTO是第一个被发现的m^{6}A去甲基化酶. 在生理条件下, m^{6}A是目前发现的FTO去甲基化作用的最佳底物[20]. FTO的作用与m^{6}A的位置有关: 在细胞核中, FTO对核小RNA(small nuclearRNA, snRNA)中的m^{6}A和m^{6}A$_m$至关重要; 而在细胞质中, FTO对poly-A RNA中的m^{6}A$_m$帽至关重要[21]. Li[22]在研究中发现FTO在肝细胞癌中表达上调. 此外, FTO沉默时HCC细胞中m^{6}A水平升高, 且在小鼠体内敲除FTO可以抑制肿瘤的生长.

ALKBH5是另一种去甲基化酶, 存在于细胞核中, 过表达ALKBH5的细胞中mRNA的m^{6}A水平显著降低. ALKBH5可以影响mRNA的输出和装配过程[19]. ALKBH5通过催化NANOG mRNA 3'-UTR腺苷残基的去甲基化, 促进乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSC)在肿瘤微环境中的生长和富集[23]. 另外, ALKBH5降低了lncRNA核旁斑组装转录本1的水平, lncRNA核旁斑组装转录本1在胃癌细胞和组织中过表达, 在胃癌的侵袭和转移过程中发挥了重要作用[24].

1.3 m^{6}A readers m^{6}A的阅读蛋白指的是一类含有YTH结构域的蛋白的总称, 主要包括YTH-N6甲基腺烯苷RNA结合蛋白(YTH N6-methyladenosine RNA-binding protein 1/2/3, YTHDF1/2/3)、YT512-同源结构域蛋白(YT512-B homology domain-containing protein, YTHDC1/2)等. 除了YTH结构域家族, 其他阅读器如核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP)家族、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor2 binding proteins, IGF2BPs, 包括IGF2BP1/2/3)和真核翻译起始因子3(eukaryotic translation initiation factor3, eIF3)已经被发现[18,25]. 与阅读器蛋白结合的经m^{6}A修饰的mRNA, 其亲和力比未修饰的mRNA增强10-50倍, 可编码m^{6}A修饰信息, 发挥翻译等功能. 最近的研究发现, FMR1和LRPPRC也可以作为m^{6}A的阅读器参与m^{6}A的修饰[26].

YTHDF1在肝癌中强烈表达, 与患者预后不良密切相关. YTHDF1调控的下游分子参与细胞周期、氨基酸降解和脂质代谢[27]. Zhong等[28]人的研究显示YTHDF2在肝癌中可能发挥抑癌作用, 因为过表达YTHDF2可抑制肝癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡. 且YTHDF2的表达与患者生存期呈负相关. 因此, YTHDF2在肝癌中具有致癌作用, 可能会成为检测肝癌的一个有用的生物标志物[29].

YTHDC1调控RNA的剪接, 其YTH域特异性识别m^{6}A修饰, 优先识别G(m^{6}A)C序列[30]. YTHDC2调控m^{6}A分子的稳定性, 并促进RNA降解机制的形成, 它还可以利用其独特的RNA结构在m^{6}A mRNA和核糖体之间建立桥梁, 促进其有效翻译[31]. YTH家族的很多功能和机制尚未十分清楚, 还需做进一步的研究.

2 m^{6}A在肝癌中的作用及其机制

m^{6}A调控因子在肝癌中是失调的, 近年来m^{6}A在肝癌中的作用及其机制陆续被阐述. “m^{6}A writers” “m^{6}A erasers”和“m^{6}A readers”在肝癌的发生发展过程中起到各自的作用. 多个研究发现[32-34], METTL3在人肝癌中具有致癌功能, 在原位异种肝移植模型中, 敲低METTL3可降低肝癌的发生和肺转移. 从机制上讲, METTL3促进肿瘤抑制细胞因子信号转导抑制因子2(suppressor of cytokine signaling2, SOCS2)mRNA 3'端的m^{6}A修饰, 从而通过依赖YTHDF2的途径促进SOCS2 mRNA降解[32]. 另外METTL3的缺失在体内外均可下调m^{6}A, 降低癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化(EMT)的能力, m^{6}A可以调控EMT的进展和Snail(EMT过程中关键的转录抑制因子)的表达[33]. 此外, 降低METTL3表达可以抑制mTORC1活性, 促进肝癌细胞的糖酵解. 无论是在单独治疗还是与抗代谢物联合治疗上, METTL3都是HCC的理想治疗靶点[35]. 临床资料显示肝癌组织中METTL3和YTHDF1的含量高于邻近正常组织, 并且与肝癌患者生存期较短和预后不良有关[36].

有大量研究表明METTL14可以发挥抑制癌症的功能. METTL14在肝癌细胞的表达降低, 并且与肝癌的复发相关, 已经证实METTL14过表达可显著增加m^{6}A修饰的pri-miR-126数量; 从机制上讲, METTL14可以以微处理器蛋白DGCR8依赖的方式正向调节pri-miR126, miR-126反过来又可通过下调METTL14的表达抑制肿瘤的转移[16]; METTL14的下调可以降低m^{6}A水平和miR-126的表达, 从而促进肝癌的转移[37]. 在另一项研究中, METTL14被发现通过促进miR-375 m^{6}A依赖的成熟而抑制结直肠癌进展, 这不仅可以通过靶向Yes相关蛋白1(YAP1)抑制癌细胞增殖, 还可以通过miR-375/SP1通路抑制癌细胞的迁移和侵袭[15].

KIAA1429(VIRMA, vir-Like m^{6}A相关甲基转移酶)也在m^{6}A修饰中起到关键的作用, KIAA1429在HCC组织中的表达明显高于癌旁组织, 且KIAA1429表达升高的HCC患者总生存期和无病生存期较差. GATA3(GATA相关蛋白3)是KIAA1429介导的m6A修饰的直接下游靶点, 沉默GATA3可以逆转KIAA1429抑制的细胞增殖和转移[38].

m^{6}A甲基化是一个可逆的过程, m^{6}A去甲基化酶与肝癌的发生和发展也有着密切的联系. 有研究表明FTO在HCC组织和细胞中均表达上调. 此外, 敲除FTO时HCC细胞中m^{6}A水平升高并抑制肝癌的增殖, 其机制可能是FTO可以降低PKM2(丙酮酸激酶)mRNA的甲基化, 从而上调PKM2的表达, 是肝癌预后不良和生存期较短的原因之一, 并为肝癌的治疗提供潜在靶点[22]. 敲除FTO诱导细胞周期阻滞, 抑制肝癌细胞集落形成能力, 并伴随整体m^{6}A水平的升高[11]. 然而也有研究显示FTO在肝癌发展过程中起保护作用, 肝细胞特异性FTO缺失可以影响肝癌起始期, 还抑制Cul4a的翻译而影响肝癌发展[39]. 另外在肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)中发现了FTO蛋白水平的下调, 且在ICC中FTO的丢失与癌症的侵袭性和不良预后相关; 在功能上, 敲除FTO可减少ICC细胞的凋亡[37]. FTO在肝细胞癌和肝内胆管癌中呈现相反功能, 还需做进一步的探索. ALKBH5在肝癌中的表达也是下调的, 并与肝癌患者预后不良相关, 其机制可能是ALKBH5可介导的m^{6}A修饰被IGFBP1识别, 使得LY6/PLAUR结构域1(LYPD1)转录后失活(LYPD1是已被确认的肝癌致癌因子)并促进肝癌的发生[37].

除了甲基化酶和去甲基化酶, m^{6}A阅读蛋白也被证明与肝癌的发生有关. YTHDF1在肝癌中表达上调, 且与肝癌患者术后总生存期较短相关. YTHDF1是一个参与调节肝癌细胞周期和代谢的独立不良预后因子, 被认为是一种促癌因素[31]. 虽然YTHDF2被称为m^{6}A解读器, 但研究表明YTHDF2可以影响细胞中m^{6}A甲基化水平, Yang等人[40]发现miR-145是YTHDF2的转录后调节因子. miR-145与YTHDF2 mRNA的3'UTR结合, 显著抑制其表达, 而miR-145在肝癌中经常下调, 并与YTHDF2的表达呈负相关, 这意味着YTHDF2在肝癌患者中可能上调. 肝脏中FTO可抑制DEN(二乙基亚硝铵)诱导的HCC发展, 还可能靶向Cul4a mRNA降低Cul4a蛋白水平, 从而阻断细胞周期进程和增殖. 因此, FTO-CUL4A轴可能是HCC治疗的一个有希望的靶点[39]. YTHDF3可作为促癌因子, 通过增强ZEB1 mRNA的稳定性来促进肝癌的迁移、侵袭和EMT过程[41]. YTH家族的其他成员, 如YTHDC1和YTHDC2, 在肝癌发展中的参与尚需要进一步研究.

IGF2BP2过表达在体内外均能促进肝癌的增殖, 其可能的机制为IGF2BP2直接识别并结合到FEN1(皮瓣内切酶1)mRNA上的m^{6}A位点, 增强了FEN1 mRNA的稳定性, 而FEN1已被证明是促癌因素, 促进肝癌的生长和转移. 靶向METTL3-IGFBP2-FEN1通路可能是HCC治疗的一种新的有效策略[42].

以上的研究表明m^{6}A修饰和m^{6}A调节因子在肝癌发生中的复杂作用, m^{6}A修饰和m6A调控因子参与调控癌细胞增殖、迁移、侵袭、EMT等过程. 但是有些研究对同一种调控因子的表达和功能是矛盾的, 并没有确切统一的定论. 因此, m^{6}A调控肝癌进展的机制有待进一步研究.

3 结论

近年来, RNA的m^{6}A修饰越来越受到人们的关注, 随着检测技术的提高和表观遗传学研究的进展, 近年来有大量研究揭示了m^{6}A修饰在肿瘤中的作用, 包括肝癌. 然而不同的m^{6}A修饰酶在肝癌中的功能作用各异, 并且十分复杂. m^{6}A调控肝癌进展的机制有待进一步研究, 未来的效应因子也需要识别癌症特异性的m^{6}A修饰以进行早期诊断. 另外, 鉴于m^{6}A修饰和调控在许多癌症中的关键作用, 靶向失调的m^{6}A调控可能是一种治疗癌症的选择. 因此, 更好地了解m^{6}A可能会改善未来的癌症治疗.

4 参考文献

1 Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. Dynamic RNA Modifications in Gene Expression Regulation. *Cell* 2017; 169: 1187-1200 [PMID: 28622506 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.045]

2 陈俊文, 王侠, 王科峰. RNA m6A修饰与肿瘤. 现代肿瘤医学2020; 28: 3248-3254 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.18.035]

3 Pan XY, Huang C, Li J. The emerging roles of m^{6}A modification in liver carcinogenesis. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 271-284 [PMID: 33390849 DOI: 10.7150/ijbs.50003]

4 Wang Y, Zhang Y, Du Y, Zhou M, Hu Y, Zhang S. Emerging roles of N6-methyladenosine (m^{6}A) modification in breast cancer. *Cell Biosci* 2020; 10: 136 [PMID: 33292526 DOI: 10.1186/s13578-020-00502-3]

5 Liang Y, Zhan G, Chang KJ, Yang YP, Wang L, Lin J, Hsu CH. The roles of m6A RNA modifiers in human cancer. *J Chin Med Assoc* 2020; 83: 221-226 [PMID: 31904662 DOI: 10.1097/jcma.0000000000000251]

6 Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 2012; 149: 1635-1646 [PMID: 22608085 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003]

7 Wang Q, Geng W, Guo H, Wang Z, Xu K, Chen C, Wang S. Emerging role of RNA methyltransferase METTL3 in gastrointestinal cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 57 [PMID: 32429972 DOI: 10.1186/s13045-020-00895-1]

8 Shi H, Wei J, He C. Where, When, and How: Context-Dependent Functions of RNA Methylation Writers, Readers, and Erasers. *Mol Cell* 2019; 74: 640-650 [PMID: 31100245 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.04.025]

9 Bokar JA, Shambaugh ME, Polayes D, Matera AG, Rottman FM. Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N6-adenosine)-methyltransferase. *RNA* 1997; 3: 1233-1247 [PMID: 9409616]

10 Zhang Y, Geng X, Li Q, Xu J, Tan Y, Xiao M, Song J, Liu F, Fang C, Wang H. m6A modification in RNA: biogenesis, functions and roles in gliomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 192 [PMID: 32943100 DOI: 10.1186/s13046-020-01706-8.]

11 Chen M, Wong CM. The emerging roles of N6-methyladenosine (m6A) deregulation in liver carcinogenesis. *Mol Cancer* 2020; 19: 44 [PMID: 32111216 DOI: 10.1186/s12943-020-01172-y]

12 Wu L, Wu D, Ning J, Liu W, Zhang D. Changes of N6-methyladenosine modulators promote breast cancer progression. *BMC Cancer* 2019; 19: 326 [PMID: 30953473 DOI: 10.1186/s12885-019-5538-z]

13 Wu Y, Zhang S, Yuan Q. N(6)-Methyladenosine Methyltransferases and Demethylases: New Regulators of Stem Cell Pluripotency and Differentiation. *Stem Cells Dev* 2016; 25: 1050-1059 [PMID: 27216987 DOI: 10.1089/scd.2016.0062]

14 Sun T, Wu Z, Wang X, Wang Y, Hu X, Qin W, Lu S, Xu D, Wu Y, Chen Q, Ding X, Guo H, Li Y, Wang Y, Fu B, Yao W, Wei M, Wu H. LNC942 promoting METTL14-mediated m^{6}A methylation in breast cancer cell proliferation and progression. *Oncogene* 2020; 39: 5358-5372 [PMID: 32576970 DOI: 10.1038/s41388-020-1338-9]

15 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Sun L, Pan B, He B, Pan Y, Sun H, Xia X, Wang S. METTL14 Suppresses CRC Progression via Regulating N6-Methyladenosine-Dependent Primary miR-375 Processing. *Mol Ther* 2020; 28: 599-612 [PMID: 31839484 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.016.]

16 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N^6-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]

17 Yu H, Zhao K, Zeng H, Li Z, Chen K, Zhang Z, Li E, Wu Z. N^6-methyladenosine (m^{6}A) methyltransferase WTAP accelerates the Warburg effect of gastric cancer through regulating HK2 stability. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 111075 [PMID: 33378974 DOI: 10.1016/j.biopha.]

18 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.]

19 Zheng G, Dahl JA, Niu Y, Fedorcsak P, Huang CM, Li CJ, Vågbø CB, Shi Y, Wang WL, Song SH, Lu Z, Bosmans RP, Dai Q, Hao YJ, Yang X, Zhao WM, Tong WM, Wang XJ, Bogdan F, Furu K, Fu Y, Jia G, Zhao X, Liu J, Krokan HE, Klungland A, Yang YG, He C. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell* 2013; 49: 18-29 [PMID: 23177736 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.015]

20 Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887 [PMID: 22002720 DOI: 10.1038/nchembio.687]

21 Wei J, Liu F, Lu Z, Fei Q, Ai Y, He PC, Shi H, Cui X, Su R, Klungland A, Jia G, Chen J, He C. Differential m^{6}A, m^{6}A$_m$, and m^{1}A Demethylation Mediated by FTO in the Cell Nucleus and Cytoplasm. *Mol Cell* 2018; 71: 973-985.e5 [PMID: 30197295 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.011]

22 Li J, Zhu L, Shi Y, Liu J, Lin L, Chen X. m6A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6084-6092 [PMID: 31632576]

23 Zhang C, Samanta D, Lu H, Bullen JW, Zhang H, Chen I, He X, Semenza GL. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m6A-demethylation of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E2047-E2056 [PMID: 27001847 DOI: 10.1073/pnas.]

24 Zhu Z, Qian Q, Zhao X, Ma L, Chen P. N^6-methyladenosine ALKBH5 promotes non-small cell lung cancer progress by regulating TIMP3 stability. *Gene* 2020; 731: 144348 [PMID: 31927006 DOI: 10.1016/j.gene.2020.144348]

25 Zhao YL, Liu YH, Wu RF, Bi Z, Yao YX, Liu Q, Wang YZ, Wang XX. Understanding m^{6}A Function Through Uncovering the Diversity Roles of YTH Domain-Containing Proteins. *Mol Biotechnol* 2019; 61: 355-364 [PMID: 30637606 DOI: 10.1007/s12033-018-00149-z]

26 Arguello AE, DeLiberto AN, Kleiner RE. RNA Chemical Proteomics Reveals the N^6-Methyladenosine (m^{6}A)-Regulated Protein-RNA Interactome. *J Am Chem Soc* 2017; 139: 17249-17252 [PMID: 29140688 DOI: 10.1021/jacs.7b09213]

27 Zhao X, Chen Y, Mao Q, Jiang X, Jiang W, Chen J, Xu W, Zhong L, Sun X. Overexpression of YTHDF1 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2018; 21: 859-868 [PMID: 29439311 DOI: 10.3233/CBM-170791]

28 Zhong L, Liao D, Zhang M, Zeng C, Li X, Zhang R, Ma H, Kang T. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2019; 442: 252-261 [PMID: 30423408 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.11.006]

29 Zhang C, Huang S, Zhuang H, Ruan S, Zhou Z, Huang K, Ji F, Ma Z, Hou B, He X. YTHDF2 promotes the liver cancer stem cell phenotype and cancer metastasis by regulating OCT4 expression via m6A RNA methylation. *Oncogene* 2020; 39: 4507-4518 [PMID: 32366907 DOI: 10.1038/s41388-020-1303-7]

30 Xu C, Wang X, Liu K, Roundtree IA, Tempel W, Li Y, Lu Z, He C, Min J. Structural basis for selective binding of m6A RNA by the YTHDC1 YTH domain. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 927-929 [PMID: 25242552 DOI: 10.1038/nchembio.1654]

31 Xu Y, Zhang W, Shen F, Yang X, Liu H, Dai S, Sun X, Huang J, Guo Q. YTH Domain Proteins: A Family of m^{6}A Readers in Cancer Progression. *Front Oncol* 2021; 11: 629560 [PMID: 33692959 DOI: 10.3389/fonc.2021.629560]

32 Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology* 2018; 67: 2254-2270 [PMID: 29171881 DOI: 10.1002/hep.29683]

33 Lin X, Chai G, Wu Y, Li J, Chen F, Liu J, Luo G, Tauler J, Du J, Lin S, He C, Wang H. RNA m^{6}A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail. *Nat Commun* 2019; 10: 2065 [PMID: 31061416 DOI: 10.1038/s41467-019-09865-9]

34 Zuo X, Chen Z, Gao W, Zhang Y, Wang J, Wang J, Cao M, Cai J, Wu J, Wang X. M6A-mediated upregulation of LINC00958 increases lipogenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 5 [PMID: 31915027 DOI: 10.1186/s13045-019-0839-x]

35 Lin Y, Wei X, Jian Z, Zhang X. METTL3 expression is associated with glycolysis metabolism and sensitivity to glycolytic stress in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2020; 9: 2859-2867 [PMID: 32068977 DOI: 10.1002/cam4.2918]

36 Li Y, Qi D, Zhu B, Ye X. Analysis of m6A RNA Methylation-Related Genes in Liver Hepatocellular Carcinoma and Their Correlation with Survival. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33540684 DOI: 10.3390/ijms22031474]

37 Chen Y, Zhao Y, Chen J, Peng C, Zhang Y, Tong R, Cheng Q, Yang B, Feng X, Lu Y, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. ALKBH5 suppresses malignancy of hepatocellular carcinoma via m^{6}A-guided epigenetic inhibition of LYPD1. *Mol Cancer* 2020; 19: 123 [PMID: 32772918 DOI: 10.1186/s12943-020-01239-w]

38 Lan T, Li H, Zhang D, Xu L, Liu H, Hao X, Yan X, Liao H, Chen X, Xie K, Li J, Liao M, Huang J, Yuan K, Zeng Y, Wu H. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3. *Mol Cancer* 2019; 18: 186 [PMID: 31856849 DOI: 10.1186/s12943-019-1106-z]

39 Mittenbühler MJ, Saedler K, Nolte H, Kern L, Zhou J, Qian SB, Meder L, Ullrich RT, Brüning JC, Wunderlich FT. Hepatic FTO is dispensable for the regulation of metabolism but counteracts

HCC development in vivo. *Mol Metab* 2020; 42: 101085 [PMID: 32956847 DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101085]
40 Yang Z, Li J, Feng G, Gao S, Wang Y, Zhang S, Liu Y, Ye L, Li Y, Zhang X. MicroRNA-145 Modulates N^6-Methyladenosine Levels by Targeting the 3′-Untranslated mRNA Region of the N^6-Methyladenosine Binding YTH Domain Family 2 Protein. *J Biol Chem* 2017; 292: 3614-3623 [PMID: 28104805 DOI: 10.1074/jbc.M116.749689]
41 Chen H, Gu L, Orellana EA, Wang Y, Guo J, Liu Q, Wang L, Shen Z, Wu H, Gregory RI, Xing Y, Shi Y. METTL4 is an snRNA m^{6}Am methyltransferase that regulates RNA splicing. *Cell Res* 2020; 30: 544-547 [PMID: 31913360 DOI: 10.1038/s41422-019-0270-4]
42 Pu J, Wang J, Qin Z, Wang A, Zhang Y, Wu X, Wu Y, Li W, Xu Z, Lu Y, Tang Q, Wei H. IGF2BP2 Promotes Liver Cancer Growth Through an m6A-FEN1-Dependent Mechanism. *Front Oncol* 2020; 10: 578816 [PMID: 33224879 DOI: 10.3389/fonc.2020.578816]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 726-732

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.726

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

文献综述 REVIEW

药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展

杨晨茜, 姚冬梅

杨晨茜, 姚冬梅, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

杨晨茜, 在读硕士研究生, 主要从事消化系疾病的研究.

基金项目: 河北省科技支撑计划项目, NO.132077122D.

作者贡献分布: 本文综述由杨晨茜完成; 姚冬梅负责审校.

通讯作者: 姚冬梅, 副教授, 硕士生导师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科. ydm8080@126.com

收稿日期: 2021-01-27
修回日期: 2021-03-16
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-08

Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury

Chen-Xi Yang, Dong-Mei Yao

Chen-Xi Yang, Dong-Mei Yao, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Science and Technology Support Plan Project, No. 132077122D.

Corresponding author: Dong-Mei Yao, Associate Professor, Master Supervisor, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, No. 215 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. ydm8080@126.com

Received: 2021-01-27
Revised: 2021-03-16
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-08

Abstract

The pathogenesis of drug-induced liver injury (DILI) is complex, involving a variety of factors; so far, it has not been very clear yet. In recent years, scholars have carried out many studies on the pathogenesis of DILI. The diversity of clinical manifestations and the lack of specific and unified diagnostic criteria for DILI increase the complexity of diagnosis and treatment of DILI. In order to strengthen the understanding of DILI, this paper summarizes the recent research progress on the pathogenesis and diagnostic markers of DILI.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver injury; Pathogenesis; Biomarker

Citation: Yang CX, Yao DM. Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 726-732
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/726.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.726

摘要

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的发病机制复杂, 涉及多种因素, 迄今尚不十分明确, 近年来学者们开展了许多关于DILI发病机制的相关研究. 由于DILI其临床表现多样性且没有具体统一的诊断标准, 因而增加了DILI诊断及治疗的复杂性. 为加强对DILI的认识, 本文总结了DILI的发病机制及诊断标志物的最近研究进展.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损伤; 发病机制; 生物标志物

核心提要: 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)作为最常见和最严重的药物不良反应之一, 其发病机制

复杂, 迄今尚不十分明确. 为加强对DILI发病机制的认识, 本文对DILI的发病机制及诊断标志物的最近研究进展进行了综述.

文献来源: 杨晨茜, 姚冬梅. 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 726-732
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/726.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.726

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤[1]. DILI作为最常见和最严重的药物不良反应之一[2], 相关流行病学显示DILI占药物不良反应的10%-15%[3], 近些年研究表明其发病率更高. 冰岛的一项基于人群的前瞻性研究显示冰岛年发病率每100000个案例中为19.1[4]. 法国DILI的年发病率为每10万人中有13.9例, 住院率为12%, 死亡率为6%. 根据美国DILI网络的统计, 抗生素为导致DILI最多的药物, 约占DILI病例的46%[5]. 一项关于中国大陆普通人群的回顾性研究显示DILI的年发病率为23.80/100000, 此结果高于西方国家. 传统中药(traditional Chinese medicine, TCM)、草药和膳食补充剂(herbal and dietary supplements, HDS)和抗结核药是中国大陆导致DILI的主要原因[6]. TCM是指在我国中医等传统民族医药学理论指导下生产和使用的各种草药和非草药类的中药材、饮片和中成药. HDS一词来指代广泛的补品, 包括维生素、矿物质、饮食元素、食品成分、天然草药、草药制剂以及用于补充饮食并可能诱发肝脏受伤的合成化合物[7]. 抗结核药物主要包括异烟肼, 利福平, 吡嗪酰胺和乙胺丁醇[8,9].

DILI的临床症状个体差异较明显, 轻者可无明显临床表现, 大多数患者表现为肝功能指标异常和不同程度的皮肤黏膜黄染、尿黄、食欲减退、乏力、恶心、呕吐等, 严重时可进展为急性肝衰竭. 少数患者可有发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等特异质反应. DILI依据R值R = (ALT实测值/ALT ULN)/(ALP实测值/ALP ULN)可分为: ⑴肝细胞损伤型: ALT≥3×ULN, 且R≥5; ⑵胆汁淤积型: ALP≥2×ULN, 且R≤2; ⑶混合型: ALT≥3×ULN, ALP≥2×ULN, 且2<R<5. 基于病程分为急性DILI: 酶活性升高持续≤6 mo. 慢性DILI: DILI发病6 mo. 后肝酶或胆红素未能恢复至发生前的基线水平, 和/或有其他进展性肝病的症状或体征, 如腹水、肝性脑病、门静脉高压、凝血功能异常等[1].

美国药物性肝损伤网络(DILIN)中强调了关于DILI几个目前正在进行的热点研究领域[10], 多数工作集中在阐明DILI的病理生理及发病机制方面. 本文就DILI的发病机制及诊断标志物的最近研究进展情况进行论述.

1 发病机制

DILI的发病机制复杂, 涉及多种因素共同作用, 迄今尚不十分明确. 近年来, 学者们越来越重视与DILI发病机制相关的动物及细胞学等相关研究, 目前在细胞毒性、线粒体失活、氧化应激、免疫机制、胆汁淤积、基因学等方面的研究都取得了不同程度的进展[11]. 大量研究证明发病机制涉及直接肝毒性、免疫反应、线粒体功能障碍、胆汁淤积和遗传易感性等多个方面, 本文将从以下几个方面阐述DILI发病机制的研究进展.

1.1 直接肝毒性 目前, 对于DILI直接肝毒性的研究比较明确的药物是对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP). 一般如果在临床前研究中发现药物具有直接肝毒性则会被禁止进入临床, 但APAP是例外. 其在治疗剂量之内是安全的, 一旦APAP超出治疗剂量则可能会导致肝损伤甚至急性肝衰竭. 在欧美等发达国家APAP的过量服用是导致急性肝衰竭的主要原因[12]. 药物进入机体后在肝脏中代谢需进行两步反应, 分别为Ⅰ相、Ⅱ相反应. Ⅰ相反应通过将药物进行氧化、水解、还原, 而后产生代谢产物. Ⅰ相反应中主要的代谢酶是细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)、CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6及CYP2E1等, 这些都是和DILI相关的关键性氧化酶[13]. APAP在肝脏经肝微粒体酶 CYP2E1代谢产生N-乙酰-对苯醌亚胺(N-acetylene-P-Benzedrine mine, NAPQI), 谷胱甘肽与之结合, 在APAP过量的情况下会使NAPQI耗尽了体内储存的谷胱甘肽, 几小时内则可引起氧化应激和广泛的肝细胞坏死. 作为谷胱甘肽前体的N-乙酰半胱氨酸, 其作用可促进谷胱甘肽的再生, 是治疗APAP过量的主要方法[14,15]. 药物在体内经过Ⅰ相代谢反应后代谢为水溶性极低的化合物, 此化合物作为Ⅱ相代谢反应的底物, 该底物可以经葡萄糖醛酸化或者硫酸化代谢[16]. Ⅱ相反应中的尿苷5-二磷酸葡糖醛酸基转移酶、磺基转移酶、谷胱甘肽S-转移酶等药物代谢酶的作用是促进药物排泄. 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因在代谢酶的合成过程中起重要作用[17]. 有研究表明[18], 在编码涉及药物代谢物排泄的药物代谢酶和转运蛋白的基因中, 其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与DILI的易感性增加有关[19].

1.2 免疫反应 特异质型药物性肝损伤(idiosyncratic DILI, IDILI)具有不可预测性, 其发生常常与药物剂量无相关

性, 个体差异显著且临床表现多样化使其机制研究更加困难. 近年来, 有研究证实机体先天免疫系统参与了IDILI的发病过程, 但具体机制尚有争议. 主要假设是新抗原刺激巨噬细胞的Toll样受体, 清道夫受体和甘露糖受体, 从而刺激先天免疫系统的细胞并引起炎症损伤[20]. 当IDILI患者再次服用可能导致DILI的药物后, 肝损伤迅速复发, 此现象反映了适应性免疫可能参与了其过程. 在某些条件下, 肝脏中诱发免疫耐受的机制被破坏或发生损伤, 便会产生自身免疫耐受丧失, 从而导致疾病的发生[21]. 目前研究DILI发病机理的各种模型中为防止免疫失耐受的进展, Uetrecht-Pohl模型[22]采用了各种方法来减少对适应性免疫系统的调节, 尽管该模型表明免疫耐受的丧失可能是IDILI机制的重要组成部分, 但其具体机制还不十分明确.

一直以来存在的“半抗原假说”也是阐述DILI发病的重要免疫学机制. 药物进入机体后, 药物或者药物的活性代谢产物与肝细胞内有特异性蛋白质结合形成蛋白半抗原. 在正常情况下仅是半抗原不足以激活免疫反应, 需要其他细胞或组织协助激活适应性免疫系统, 因此提出“危险信号假说”, 即在易感人群中, 某些事件如感染和炎症导致危险信号的释放, 从而激活先天免疫细胞[23]. 通常认为免疫应答的开始是需要通过诸如“危险相关的分子模式”来激活抗原提呈细胞后, 被CD4+T细胞进行识别激活CD8+T细胞, 进而促进了炎症介质的释放导致肝损伤[24]. 基于药物代谢产物这一机制最近国外有研究人员提出了基于药物及药物代谢产物结构的DILI预测模型, 但是此预测模型应用条件有限[25].

由某些药物引起的IDILI与人类特定的HLA基因型相关的事实, 也表明IDILI由适应性免疫系统介导[26]. 一些不需要药物代谢酶作用的药物可直接或间接与HLA分子和T细胞受体结合, 直接触发T细胞的激活和增殖导致肝损伤. 临床中常用的抗生素氟氯西林引起的肝损伤被归为特异性肝损伤, 因为DILI的发生取决于个体的药敏性、不可预测性和剂量依赖性. 有报道*HLA-B*5701*基因阳性的患者接受氟氯西林治疗后有诱导进展为中度/重度药物的肝损伤的可能性[27].

干扰素γ(interferon-γ, IFN-γ)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor, TNF-α)是在先天性和获得性免疫反应中产生的, IFN-γ可能通过促进TNF-α等细胞因子的产生, 促进肝细胞死亡和/或抑制肝细胞的增殖修复从而参与IDILI的发病. 在基于人肝细胞与已知肝毒药物氟氯西林、阿莫西林和异烟肼的模型中观察到DILI上调了细胞因子, 特别是IFN-γ和TNF-α. 基于这些体外研究推测IFN-γ可能诱导TNF-α的形成导致一连串的细胞损伤, 最终导致细胞死亡. 同时结果表明, 有可能是一种或多种具有生物活性的细胞因子与药物直接协同作用而导致IDILI, 但需要更多的研究来阐明体内细胞因子与药物相互作用的具体机制[28].

1.3 线粒体功能障碍和氧化应激 线粒体失活也是DILI中导致肝细胞坏死的重要原因. 近年来研究表明线粒体参与细胞死亡途径的调控, 这种调控与膜通透性的转换有关. 一些药物可导致细胞线粒体膜通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)的发生, 从而使线粒体ATP的产生逐渐耗竭最后导致肝细胞坏死[29]. 临床前药物开发过程中, 使用常规动物研究无法轻易检测到药物诱发的肝损伤. 在一项确定革兰阴性菌细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的缺血对肝脏线粒体功能和下游毒理学反应的影响研究中, LPS诱导的短暂性缺血会破坏呼吸链复合物的活动而增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 尤其是在线粒体中, LPS显著提高了线粒体膜通透性转换孔开放的敏感性[30]. 有文章指出DILI的发病过程中氧化应激也参与其中, ROS是有氧代谢的副产物, 在细胞信号传导和体内平衡中起作用. 当机体内的ROS产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而引起氧化应激反应导致组织损伤. 一些引起DILI的药物可以通过多种机制增加ROS的积累进而破坏体内氧化还原稳态导致细胞成分受损进而引起细胞死亡[31,32]. Goda及McEuen等学者的研究证实[33,34], 药物亲脂性的增加与DILI有关. 脂类药物在体内分布广泛, 亲脂性药物更有可能形成有毒的反应性代谢物, 此反应代谢物可以通过线粒体和随后的炎性免疫反应引起氧化应激, 进而导致组织损伤. McEuen等的结果显示[34], 药物亲脂性的程度与DILI风险之间在统计学上具有显著意义, 但两者的关联性较弱, 具体机制有待进一步研究.

1.4 胆汁淤积 有研究表明胆汁淤积也是产生DILI的机制. 肝脏可以将胆汁盐从血液转运到胆汁中, 引起DILI的药物通过抑制胆汁盐输出蛋白降低胆汁酸外流致使胆汁淤积从而产生肝损伤[35]. 胆汁盐输出泵(bile salt export pumps, BSEP)是胆汁酸从肝细胞分泌到胆汁中这一过程的主要转运蛋白, 对BSEP的抑制是胆汁淤积性DILI发生的已知危险因素. 但是, 单独的BSEP抑制不能很好地预测化合物引起DILI的作用, 抑制其他代偿性胆汁酸外排转运蛋白如多药耐药相关蛋白(multidrug-resistance-associated protein, MRP)可以提高DILI预测. 多药耐药相关蛋白3(MRP3)是一种特殊类型的胆盐输出泵[36]. Ali等学者[37]开发了一种针对胆汁淤积的预测性模型可以识别潜在的转运蛋白抑制剂, 他们通过该模型应用三种MRP3抑制剂在细胞水平上证实了非达索米星、苏拉明和屈尼达酮对MRP3的抑制作用.

1.5 遗传易感性 HLA基因的特定等位基因与DILI有显著关联. 研究已经证明*HLA DRB1*15:01*与阿莫西林/克拉维酸 DILI的风险增加有关. *HLA-B*35:02*等位基因与米诺环素DILI有关联[38,39]. 一项对照性研究表明[40], 携带*HLA-C*03:02*等位基因的个体罹患甲基咪唑诱导的DILI的风险增加. 抗真菌药特比萘芬致DILI患者最常见的表现为混合性或胆汁淤积性肝损伤, 在高加索人中证实了*HLA-A*33:01*与特比萘芬药物诱发的肝损伤之间有很强的遗传联系[41]. 据报道*HLA-B*35:01*是何首乌诱导的DILI(polygonum multiflorum-induced liver injury, PM-DILI)的潜在生物标志物. 最新的一项关于单核苷酸多态性和PM-DILI之间的关系的系统性研究[42], 招募了来自四家独立医院的382名参与者, 其中包括73名PM-DILI患者, 118名其他药物性肝损伤患者和191名健康对照者. 结果显示HLA-A基因中的*rs111686806*, HLA-B基因中的*rs1055348*和HLA-DRB1基因中的*rs202047044*与PM-DILI相关, 其中*rs1055348*特定于PM-DILI. 作为*HLA-B*35:01*的标签, *rs1055348*可能成为PM-DILI的替代性预测生物标记. 虽然宿主的遗传因素目前想要改变很难, 但通过基因检测可以提前发现DILI的易感人群, 减少和避免DILI的发生.

2 诊断标志物

2.1 传统标志物 谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)为检测肝损伤最常见血清生物标志物[43]. 然而, 这些指标并不是DLLI的特异性指标. ALT和TBIL水平通常分别用于评估肝细胞的功能. 血清ALT升高对肝细胞损伤高度敏感, 如果伴有TBIL升高则对肝脏有很强的特异性, 为评估DILI的可靠生物标志物. ALP升高通常表明胆汁淤积损害, 孤立升高的GGT不足以作为肝损伤的标志物, 因为它不仅仅提示肝脏的损害, GGT检测如果升高则需提供ALP升高源于肝脏的证据[44]. 在有关临床试验中使用这些生物标记物可能会使研究对象处于药物诱发肝损伤的风险中, 或者导致对风险的过高估计, 这可能会阻止安全药物的研发. 此外, 当小型试验的结果尚无定论时, 越来越需要制药公司进行大型且昂贵的临床试验, 以“捍卫”新药的安全性. 现在正采用创新方法和一些新颖的生物标记物来最大化传统生化测试的价值[45]. 数据驱动的数学建模结合了传统生物标志物的释放和清除动力学, 改进了它们在预测新药候选药物的肝脏安全风险方面的应用. 国外开发了一款计算机模型DILIsym[46], 开发该模型目的是更好地预测新候选药物的肝脏安全性. DILIsym模型利用连续的血清丙氨酸氨基转移酶值以及凋亡与坏死的血清生物标志物, 来估计由于总体肝功能丧失而导致的肝细胞损失百分比和总胆红素升高. 临床试验中越来越多地采用此方法以更精确地评估肝细胞损伤的程度及其功能影响, 该方法有望在小规模的临床试验中更准确地定义DILI风险.

2.2 新型生物标志物 寻找新的生物标志物为目前DILI的研究热点[47]. 新的生物标志物对于DILI的早期预测和诊断有重要价值, 谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH)、苹果酸脱氢酶、对氧磷酶-1、嘌呤核苷磷酸化酶是最有潜力的能够反映早期DILI的新型血清学生物标志物[48,49].

目前研究最多的细胞因子生物标志物有细胞角蛋白18(cytokeratin 18, CK18)、高迁移率族蛋白(high mobility group box 1 protein, HMGB1)、细胞角蛋白18与全长细胞角蛋白18的血清比值、穿透素-3等[9,50]. HMGB1是一种核蛋白, 在大多数细胞坏死过程中会释放出来, 可以作为一种损伤相关分子模式来激活天然免疫细胞[51].

DILI的其他潜在生物标志物包括免疫反应的标志物, 巨噬细胞集落刺激因子受体(macrophage colony stimulating factor receptor, MCSFR)是巨噬细胞和单核细胞上发现的集落刺激因子受体, 集落刺激因子是一种控制巨噬细胞增殖、分化和功能的细胞因子. 血液中MCSFR的水平可以反映先天免疫细胞的激活(如炎症), 但其作为DILI的标记物仍有待进一步研究[52].

MicroRNA-122(miR-122)和GLDH都已被FDA批准作为肝脏特异性生物标志物值得在临床上进一步研究. 基因组学的生物标志物miR-122为肝细胞特异性miRNA, 在APAP过量摄入的患者血浆中数小时内可升高[53]. 肝脏中大约70%的miRNA含量是miR-122. 尽管miR-122水平比ALT或AST水平对肝损伤更具特异性, 但据报道, 健康成年人的循环水平存在显著的个体间差异和个体内变异[54, 55]. 然而, 尚不清楚这种变异与使用miRNA作为DILI生物标志物的相关性[56]. GLDH是一种线粒体蛋白, 在一项对健康志愿者的大型研究中发现GLDH的个体间和个体内变异比miR-122低.

2.3 关于DILI预后预测的生物标记物 确定有关预测患者预后的生物标记物如肝功能衰竭或慢性DILI是目前关于DILI诊断标记物研究中学者非常感兴趣的领域. 尽管国际标准化比率(international normalized ratio, INR)是预测肝功能衰竭的最佳单一生物标志物, 但在最近的研究表明几种生物标志物如骨桥蛋白(osteopontin, OPN), CK18和MCSFR有望作为DILI死亡/移植的预后生物标志物. OPN在炎症细胞向肝脏的迁移和浸润中起作用,

被认为是DILI的候选生物标志物, 且在预测肝功能衰竭方面表现最好. 与恢复的DILI患者相比, 在发生肝功能衰竭的患者中观察到高水平的OPN[57]. 而在之前的观察肝功能衰竭与OPN水平的相关性研究中显示, 与康复患者相比死亡/接受移植的急性肝功能衰竭患者血浆OPN水平降低. 两项研究之间的差异可能与样本收集的时间有关[58].

目前尚无可靠的生物标志物来预测DILI慢性化. 然而, 对DILI患者的大量分析表明与未进展为慢性DILI的患者相比, 发生慢性DILI的患者在发病时ALP和TBIL水平升高[59]. 最近发表的一篇探讨DILI候选生物标志物在预测DILI慢性化作用的文章中, 发现在DILI患者发病6个月后康复的患者和未恢复的患者之间候选生物标志物水平的无显著差异[45,57].

3 结论

总之, DILI的发病机制十分复杂, 目前对于DILI发病机制的研究只是冰山一角. 虽然在优化传统生物标记物的使用和新型生物标记物方面取得了明显进展, 对于DILI的诊断具有重大意义, 但在临床应用中仍需要更多前瞻性研究.

4 参考文献

1 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1752-1769
2 Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1139-1154 [PMID: 22761169 DOI: 10.1002/pds.3309.Epub]
3 Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38 [PMID: 16054882 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.004.Epub]
4 Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419-1425, 1425.e1-3; quiz e19-20 [PMID: 23419359 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.Epub]
5 Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, Craxì A. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 112-121 [PMID: 28379588]
6 Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, Xu J, Niu J, Liu J, Watkins PB, Aithal GP, Andrade RJ, Dou X, Yao L, Lv F, Wang Q, Li Y, Zhou X, Zhang Y, Zong P, Wan B, Zou Z, Yang D, Nie Y, Li D, Wang Y, Han X, Zhuang H, Mao Y, Chen C. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* 2019; 156: 2230-2241.e11 [PMID: 30742832 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.Epub]
7 Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 363-373 [PMID: 27677775 DOI: 10.1002/hep.28813]
8 de Boer YS, Sherker AH. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 135-149 [PMID: 27842768 DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.010.Epub]
9 Grewal P, Ahmad J. Severe liver injury due to herbal and dietary supplements and the role of liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6704-6712 [PMID: 31857773 DOI: 10.3748/wjg.v25.i46.6704]
10 Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf* 2019; 42: 365-387 [PMID: 30343418 DOI: 10.1007/s40264-018-0743-2]
11 Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol* 2020; 94: 3381-3407 [PMID: 32852569 DOI: 10.1007/s00204-020-02885-1.Epub]
12 沈弢, 黄昕, 王誉雅, 庄辉. 我国药物性肝损伤流行病学研究现状. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1152-1155
13 王海珍, 李秀惠. 药物性肝损伤发病机制研究进展. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 883-887
14 袁苏榆, 丁洋. 生物标志物在对乙酰氨基酚致肝损伤治疗中的应用. 肝脏 2019; 24: 124-125 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.02.006]
15 余朋飞, 吴桥, 段钟平, 陈煜. 对乙酰氨基酚致药物性肝损伤的机制研究进展. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2108-2112
16 于歆, 李晓冰, 何晓静, 管凌燕. 药物性肝损伤的机制. 中国医院药学杂志 2017; 37: 895-899 [DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2017.10.01]
17 耿文静, 刘晖, 丁惠国. 药物性肝损伤的潜在机制、病理特点及生物标志物. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 925-929
18 Kaliyaperumal K, Grove JI, Delahay RM, Griffiths WJH, Duckworth A, Aithal GP. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): Molecular biology to clinical applications. *J Hepatol* 2018; 69: 948-957 [PMID: 29792895 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.013.Epub]
19 Lazarska KE, Dekker SJ, Vermeulen NPE, Commandeur JNM. Effect of UGT2B7*2 and CYP2C8*4 polymorphisms on diclofenac metabolism. *Toxicol Lett* 2018; 284: 70-78 [PMID: 29203276 DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.11.038]
20 Ye H, Nelson LJ, Gómez Del Moral M, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1373-1385 [PMID: 29632419 DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1373.PMID:29632419]
21 Uetrecht J. Mechanistic Studies of Idiosyncratic DILI: Clinical Implications. *Front Pharmacol* 2019; 10: 837 [PMID: 31402866 DOI: 10.3389/fphar.2019.00837]
22 McGill MR, Jaeschke H. Animal models of drug-induced liver injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865: 1031-1039 [PMID: 31007174 DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.037.Epub]
23 Jiang J, Mathijs K, Timmermans L, Claessen SM, Hecka A, Weusten J, Peters R, van Delft JH, Kleinjans JCS, Jennen DGJ, de Kok TM. Omics-based identification of the combined effects of idiosyncratic drugs and inflammatory cytokines on the development of drug-induced liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 332: 100-108 [PMID: 28733206 DOI: 10.1016/j.taap.2017.07.014.Epub]
24 Martin-Murphy BV, Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicol Lett* 2010; 192: 387-394 [PMID: 19931603 DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.11.016.Epub2009]
25 Shin HK, Kang MG, Park D, Park T, Yoon S. Development of Prediction Models for Drug-Induced Cholestasis, Cirrhosis, Hepatitis, and Steatosis Based on Drug and Drug Metabolite Structures. *Front Pharmacol* 2020; 11: 67 [PMID: 32116729 DOI: 10.3389/fphar.2020.00067]
26 Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 58 [PMID: 31439850 DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0]
27 Teixeira M, Macedo S, Batista T, Martins S, Correia A, Matos

LC. Flucloxacillin-Induced Hepatotoxicity - Association with HLA-B*5701. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66: 12-17 [PMID: 32130375 DOI: 10.1590/1806-9282.66.1.12]
28 Roth RA, Maiuri AR, Ganey PE. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin? *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 360: 461-470 [PMID: 28104833 DOI: 10.1124/jpet.116.237578]
29 孟敏, 庄彦华, 宋传芳, 周志坚, 施颖超, 徐远红. 药物性肝损害发病机制的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2017; 17: 66-68 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.68.028]
30 Arakawa K, Ikeyama Y, Sato T, Segawa M, Sekine S, Ito K. Functional modulation of liver mitochondria in lipopolysaccharide/drug co-treated rat liver injury model. *J Toxicol Sci* 2019; 44: 833-843 [PMID: 31813902 DOI: 10.2131/jts.44.833]
31 Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 469-480 [PMID: 27861792 DOI: 10.1002/cpt.564.Epub]
32 Zhang C, Wang N, Xu Y, Tan HY, Li S, Feng Y. Molecular Mechanisms Involved in Oxidative Stress-Associated Liver Injury Induced by Chinese Herbal Medicine: An Experimental Evidence-Based Literature Review and Network Pharmacology Study. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30217028 DOI: 10.3390/ijms19092745]
33 Goda K, Kobayashi A, Takahashi A, Takahashi T, Saito K, Maekawa K, Saito Y, Sugai S. Evaluation of the Potential Risk of Drugs to Induce Hepatotoxicity in Human-Relationships between Hepatic Steatosis Observed in Non-Clinical Toxicity Study and Hepatotoxicity in Humans. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28417920 DOI: 10.3390/ijms18040810]
34 McEuen K, Borlak J, Tong W, Chen M. Associations of Drug Lipophilicity and Extent of Metabolism with Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28640208 DOI: 10.3390/ijms18071335]
35 Morgan RE, van Staden CJ, Chen Y, Kalyanaraman N, Kalanzi J, Dunn RT 2nd, Afshari CA, Hamadeh HK. A multifactorial approach to hepatobiliary transporter assessment enables improved therapeutic compound development. *Toxicol Sci* 2013; 136: 216-241 [PMID: 23956101 DOI: 10.1093/toxsci/kft176]
36 Stieger B, Mahdi ZM. Model Systems for Studying the Role of Canalicular Efflux Transporters in Drug-Induced Cholestatic Liver Disease. *J Pharm Sci* 2017; 106: 2295-2301 [PMID: 28385542 DOI: 10.1016/j.xphs.2017.03.023.Epub]
37 Ali I, Welch MA, Lu Y, Swaan PW, Brouwer KLR. Identification of novel MRP3 inhibitors based on computational models and validation using an in vitro membrane vesicle assay. *Eur J Pharm Sci* 2017; 103: 52-59 [PMID: 28238947 DOI: 10.1016/j.ejps.2017.02.011.Epub]
38 Clare KE, Miller MH, Dillon JF. Genetic Factors Influencing Drug-Induced Liver Injury: Do They Have a Role in Prevention and Diagnosis? *Curr Hepatol Rep* 2017; 16: 258-264 [PMID: 28856081 DOI: 10.1007/s11901-017-0363-9.Epub]
39 Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, Chung WH. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3186328 [PMID: 29333460 DOI: 10.1155/2017/3186328.Epub]
40 Li X, Jin S, Fan Y, Fan X, Tang Z, Cai W, Yang J, Xiang X. Association of HLA-C*03:02 with methimazole-induced liver injury in Graves' disease patients. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109095 [PMID: 31202168 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109095.Epub]
41 Fontana RJ, Cirulli ET, Gu J, Kleiner D, Ostrov D, Phillips E, Schutte R, Barnhart H, Chalasani N, Watkins PB, Hoofnagle JH. The role of HLA-A*33:01 in patients with cholestatic hepatitis attributed to terbinafine. *J Hepatol* 2018; 69: 1317-1325 [PMID: 30138689 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.004.Epub]
42 Yang WN, Pang LL, Zhou JY, Qiu YW, Miao L, Wang SY, Liu XZ, Tan KA, Shi WW, Wang GQ, Hou FQ. Single-nucleotide polymorphisms of HLA and Polygonum multiflorum-induced liver injury in the Han Chinese population. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1329-1339 [PMID: 32256020 DOI: 10.3748/wjg.v26.i12.1329]
43 Neuman MG. Biomarkers of Drug-Induced Liver Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 227-234 [PMID: 30883515 DOI: 10.1097/FTD.0000000000000610]
44 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222-1261 [PMID: 30926241 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.Epub]
45 Church RJ, Watkins PB. Serum biomarkers of drug-induced liver injury: Current status and future directions. *J Dig Dis* 2019; 20: 2-10 [PMID: 30378260 DOI: 10.1111/1751-2980.12684.Epub]
46 Church RJ, Watkins PB. In silico modeling to optimize interpretation of liver safety biomarkers in clinical trials. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018; 243: 300-307 [PMID: 29096561 DOI: 10.1177/1535370217740853.Epub]
47 Church RJ, Watkins PB. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury. *Liver Int* 2017; 37: 1582-1590 [PMID: 28386997 DOI: 10.1111/liv.13441]
48 严婉妮, 程虹. 生物标志物在药物性肝损伤中应用的研究进展. 药物流行病学杂志 2019; 28: 413-418
49 Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019; 39: 31-41 [PMID: 30003672 DOI: 10.1111/liv.13931.Epub]
50 McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol* 2019; 85: 221-239 [PMID: 31307588 DOI: 10.1016/bs.apha.2019.02.001.Epub]
51 McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury: progress and utility in research, medicine, and regulation. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 797-807 [PMID: 30080986 DOI: 10.1080/14737159.2018.1508998.Epub]
52 Dear JW. New biomarkers for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2018; 67: 2480-2481 [PMID: 29500900 DOI: 10.1002/hep.29865.Epub]
53 Wang X, He Y, Mackowiak B, Gao B. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784-795 [PMID: 33127832 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322526]
54 Rivkin M, Simerzin A, Zorde-Khvalevsky E, Chai C, Yuval JB, Rosenberg N, Harari-Steinfeld R, Schneider R, Amir G, Condiotti R, Heikenwalder M, Weber A, Schramm C, Wege H, Kluwe J, Galun E, Giladi H. Inflammation-Induced Expression and Secretion of MicroRNA 122 Leads to Reduced Blood Levels of Kidney-Derived Erythropoietin and Anemia. *Gastroenterology* 2016; 151: 999-1010.e3 [PMID: 27477940 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.031]
55 Chai C, Rivkin M, Berkovits L, Simerzin A, Zorde-Khvalevsky E, Rosenberg N, Klein S, Yaish D, Durst R, Shpitzen S, Udi S, Tam J, Heeren J, Worthmann A, Schramm C, Kluwe J, Ravid R, Hornstein E, Giladi H, Galun E. Metabolic Circuit Involving Free Fatty Acids, microRNA 122, and Triglyceride Synthesis in Liver and Muscle Tissues. *Gastroenterology* 2017; 153: 1404-1415 [PMID: 28802563 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.013.Epub]
56 Church RJ, Watkins PB. Reply. *Hepatology* 2018; 67: 2481-2482 [PMID: 29506324 DOI: 10.1002/hep.29863.Epub]
57 Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, Goepfert JC, Hackman F, King NMP, Kirby S, Kirby P, Marcinak J, Ormarsdottir S, Schomaker SJ, Schuppe-Koistinen I, Wolenski F, Arber N, Merz M, Sauer JM, Andrade RJ, van Bömmel F, Poynard T, Watkins PB. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology* 2019; 69: 760-773 [PMID: 29357190 DOI: 10.1002/hep.29802.

Epub]
58 Srungaram P, Rule JA, Yuan HJ, Reimold A, Dahl B, Sanders C, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Plasma osteopontin in acute liver failure. *Cytokine* 2015; 73: 270-276 [PMID: 25802196 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.02.021.Epub]
59 Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, González-Jimenez A, Sanabria-Cabrera JA, Moreno I, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Navarro JM, Barriocanal AM, Montane E, Hallal H, Blanco S, Soriano G, Roman EM, Gómez-Dominguez E, Castiella A, Zapata EM, Jimenez-Perez M, Moreno JM, Aldea-Perona A, Hernández-Guerra M, Prieto M, Zoubek ME, Kaplowitz N, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish DILI registry. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016; 65: 532-542 [PMID: 27184533 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.003.Epub]

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 © 2021 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 733-740

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.733

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5–10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析

朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 冷 芳, 叶长根, 杨 力

朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科 江西省景德镇 333000

朱晓佳, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 江西省卫健委科技计划项目, No. 20197262; 江西省景德镇市科技计划项目, No. 20202SFZC001.

作者贡献分布: 此课题由朱晓佳、杨力设计, 研究过程由朱晓佳、杨力负责操作,数据资料分析由朱晓佳、吴璋萱、戴华梅、冷芳、叶长根完成, 论文写作由朱晓佳完成, 杨力审校.

通讯作者: 杨力, 本科, 主任医师, 333000, 江西省景德镇市珠山区东郊新厂陶阳路76号, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科消化内科. yanglijdz@sina.com

收稿日期: 2021–03–31
修回日期: 2021–04–13
接受日期: 2021–05–24
在线出版日期: 2021–07–08

Efficacy of cold endoscopic mucosal resection *vs* conventional endoscopic mucosal resection in treatment of nonpedunculated colorectal polyps sized 5-10 mm

Xiao-Jia Zhu, Zhang-Xuan Wu, Hua-Mei Dai, Fang Leng, Chang-Gen Ye, Li Yang

Xiao-Jia Zhu, Zhang-Xuan Wu, Hua-Mei Dai, Fang Leng, Chang-Gen Ye, Li Yang, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Jiangxi Provincial Health Commission Science and Technology Project, No. 20197262; Science and Technology Project of Jingdezhen City, Jiangxi Province, No. 20202SFZC001.

Corresponding author: Li Yang, Bachelor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, No. 76 Taoyang Road, Dongjiao Xinchang, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. yanglijdz@sina.com

Received: 2021-03-31
Revised: 2021-04-13
Accepted: 2021-05-24
Published online: 2021-07-08

Abstract

BACKGROUND

Cold snare polypectomy (CSP) has been gradually applied to remove small colorectal polyps (6-9 mm). Cold endoscopic mucosal resection (EMR) is based on CSP technology combined with submucosal injection of water. Studies have reported that the histological complete resection rate of cold EMR of 6-9 mm colorectal adenoma is significantly better than that of CSP. However, there are few studies on the efficacy of cold EMR *vs* conventional EMR.

AIM

To compare the efficacy and safety of cold EMR and conventional EMR for 5-10 mm colorectal adenomas.

METHODS

From August 2019 to December 2020, consecutive hospitalized patients who underwent colorectal polypectomy at the Digestive Endoscopy Center of our hospital were screened for eligible polyps. Eligible polyps were randomized to be treated with either cold EMR or conventional EMR according to a random number table (1:1). The histological complete resection rate, immediate postpolypectomy bleeding, and delayed postpolypectomy bleeding were analyzed.

RESULTS

One hundred and eighty-one patients with 195 eligible polyps were included, including 90 patients with 98 polyps in the cold EMR group and 91 patients with 97 polyps in

the conventional EMR group. The *en bloc* resection rate of polyps in the overall population was 98.5%, and there was no perforation. The overall rate of histological complete resection was 91.8% in the cold EMR group and 95.9% in the EMR group (difference: 4.1%; 95%CI: -3.9-12.3). Subgroup analysis by polyp size showed that the histological complete resection rates were 94.6% and 100% for 5-7 mm polyps (difference: 5.4%; 95%CI: -8.3-19.5), and 90.2% and 93.8% for 8-10 mm polyps (difference: 3.6%; 95%CI: -7.8-15.4). The immediate postpolypectomy bleeding rates of the cold EMR and conventional EMR groups were 2.0% and 1.0%, and the delayed postpolypectomy bleeding rates were 0% and 1%, respectively; there was no statistically significant difference between the two groups.

CONCLUSION

Cold EMR is a safe and effective treatment for 5-10 mm colorectal adenoma, with a histological complete resection rate not inferior to that of conventional endoscopic mucosal resection.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cold endoscopic mucosal resection; Colorectal; Adenoma

Citation: Zhu XJ, Wu ZX, Dai HM, Leng F, Ye CG, Yang L. Efficacy of cold endoscopic mucosal resection *vs* conventional endoscopic mucosal resection in treatment of nonpedunculated colorectal polyps sized 5-10 mm. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 733-740

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/733.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.733

摘要

背景

冷圈套器息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)已逐步应用于结直肠小息肉(6-9 mm)的治疗. 冷内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是在CSP技术基础上结合了黏膜下注射水垫, 有研究报道冷EMR切除6-9 mm结直肠腺瘤的组织学完全切除率明显优于CSP. 然而, 冷EMR与常规EMR比较其疗效如何, 目前与之相关的研究尚少.

目的

比较冷EMR与常规EMR治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效与安全性.

方法

2019-08/2020-12间, 至我院消化内镜中心行结直肠息肉切除的连续住院患者, 符合纳入标准的息肉, 按照随机数字表以(1:1)进行随机分配冷 EMR或常规EMR进行切除, 对息肉组织学完全切除率、切除术中即刻出血以及术后延迟出血进行观察.

结果

纳入181例患者共计195个息肉, 其中冷EMR组90例患者98个息肉、常规EMR组91例患者97个息肉. 全组息肉整块切除率为98.5%, 无1例穿孔; 冷EMR组与常规EMR组的组织学完全切除率分别为91.8%和95.9%(差异4.1%:95%CI -3.9–12.3); 按息肉大小进行亚组分析: 5-7 mm、8-10 mm息肉冷EMR与常规EMR的组织学完全切除率分别为94.6%与100%(差异5.4%; 95%CI: -8.3–19.5)、90.2%与93.8%(差异3.6%; 95%CI: -7.8–15.4); 冷EMR与常规EMR组术中即刻出血率分别为2.0%和1.0%, 术后延迟出血率分别为0%和1%, 差异均无统计学意义.

结论

冷EMR是5-10 mm结直肠无蒂腺瘤安全有效的治疗措施, 其组织学完全切除率并不劣于常规EMR, 值得临床选择使用.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 冷内镜黏膜切除术; 结直肠; 腺瘤

核心提要: 冷内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是5-10 mm结直肠腺瘤安全有效的治疗措施, 其组织学完全切除率并不劣于常规EMR, 且术中即刻出血率低, 无延迟出血发生, 值得临床选择使用.

文献来源: 朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力. 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5–10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 733–740

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/733.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.733

0 引言

近年来, 冷圈套器息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)已逐步应用于结直肠小息肉(6-9 mm)的治疗[1]. 多项研究显示, 其组织学完全切除率与热圈套器息肉切除术(hot snare polypectomy, HSP)相似[2,3], 但低于常规内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)[4]. 冷EMR是在CSP技术基础上结合了黏膜下注射水垫, 文献报道冷EMR切除6-9 mm结直肠腺瘤的组织学完全切除率明显优于CSP[5]. 然而, 冷EMR与常规EMR比较其疗效如何, 目前与之相关的文献尚少. 本文前瞻性比较了冷EMR与常规EMR切除5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效与安全性, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2019-08/2020-12间, 至我院消化内镜中心行结直肠息肉切除的连续住院患者. 纳入标准: (1)年龄>18

岁; (2)息肉大小为5-10 mm; (3)结肠镜下NICE分类为2型或NICE分类为1型而疑是锯齿状病灶[6]. 排除标准: (1)凝血功能障碍患者; (2)术前1周内使用抗血小板或抗凝药物的患者; (3)息肉标本回收失败无病理资料; (4)病理为炎性息肉和增生性息肉. 研究经我院伦理委员会批准通过(编号20190125).

1.2 方法

1.2.1 器械: 采用奥林巴斯PCF-Q260AZI, CF-H260AI电子结肠镜、圈套器(CAPTIVATOR Ⅱ, 直径10 mm, 波科; MTN-PFS-E-15/23,直径15 mm, 南京微创)、内镜注射针(NM-200L-0423; 奥林巴斯)、金属夹(ROCC-D-26-195和谐夹, 南京微创), 活检钳(MTN-BF-23, 开口为5 mm, 南京微创)以及ERBE VIO200D高频电设备.

1.2.2 操作步骤: 全组患者入院后均完善血常规、心电图及凝血功能检查, 签署内镜息肉切除术知情同意书. 所有结肠镜治疗均由2名经验丰富的内镜医师实施, 他们均有7年以上操作经验, 每年结肠镜检查例数≥500例.

具体步骤如下: 内镜发现结直肠息肉, 窄带成像仔细观察息肉表面结构, 使用NICE分类方法进行分型[6]. 息肉大小根据张开的活检钳开口或完全打开的圈套器进行估算[5,7,8]. 局部黏膜下注射生理盐水, 圈套器套取息肉及周边1-3 mm正常黏膜[9,10]. 冷EMR组不使用高频电流, 直接收紧圈套器切除息肉(见图1), 常规EMR组通过高频电切除息肉(见图2), 使用活检钳或吸引回收标本. 生理盐水反复冲洗创面, 窄带成像仔细观察创面边缘, 必要时结合靛胭脂染色, 如仍有残留, 两组分别使用原治疗技术或者活检钳钳除[7,8]. 再次内镜确认无残留息肉组织后, 对术后创面边缘4象限活检+创面底部活检1块, 以评估息肉组织学完全切除率[5,8].

临床观察指标: (1)组织学完全切除: 定义为术后创面边缘及底部活检取材, 病理组织学检查无息肉组织存在[5,8]; (2)术中即刻出血: 是指术后创面出现喷血或渗血持续超过30 s, 而行内镜止血者[7,11]; (3)术后延迟出血: 是指息肉切除术后2 wk内出现需要内镜干预的出血[5,11].

样本量估算与统计学分析: 样本量估算: 美国腺瘤完全切除(CARE)相关研究显示HSP切除5-9 mm息肉的组织学完全切除率为93.2%[9]. 据此假设常规EMR切除5-10 mm结直肠息肉的组织学完全切除率至少达到93%, 并假设冷EMR不劣于常规EMR[8], 界值为-10%, α值为0.05, 功效为80%[5,7,8], 由此估算的样本量为194个息肉(按1:1分组, 每组需要97个息肉). 在结肠镜筛选出符合纳入标准的息肉后, 按随机数字表法以1:1进行随机分配成两组, 分别采用冷EMR或常规EMR进行内镜切除.

统计学处理 所有数据使用SPSS 25.0软件进行统计学处理. 符合正态分布的计量资料采用mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用率(%)表示, 组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法, $P<0.05$为差异有统计学意义. 两样本率差的95%置信区间(CI)使用VassarStats软件计算. 通过推导两组率差的95%CI来比较非劣效性, 如差异的95%CI的下限大于界值-10%, 则可以得出非劣效性结论.

2 结果

根据纳入与排除标准, 共筛选出181例患者共计195个息肉(见图3). 男106例(58.6%), 女75例, 年龄30-82岁, 平均56.8±10.9岁. 两组患者的基线资料(表1), 患者年龄、性别、腺瘤部位、大小、巴黎分型及组织学差异均无统计学意义($P>0.05$).

全组息肉整块切除率为98.5%(192/195), 冷EMR组与常规EMR组分别为98.0%(96/98)和99.0%(96/97), 两组差异无统计学意义($P = 0.567$). 3个非整块切除的息肉中, 冷EMR组2个使用圈套器冷切除, 常规EMR组1个使用活检钳钳除残留息肉组织.

组织学完全切除率(表2), 冷EMR组与常规EMR组的组织学完全切除率分别为91.8%(90/98)与95.9%(93/97)(差异4.1%; 95%CI: -3.9–12.3), 差异的95%CI下限大于界值-10%, 显示冷EMR组并不劣于常规EMR组. 按息肉大小进行亚组分析: 5-7 mm、8-10 mm息肉冷EMR 与常规EMR的组织学完全切除率分别为94.6%与100%(差异5.4%; 95%CI: -8.3–19.5)、90.2%与93.8% (差异3.6%; 95%CI: -7.8–15.4), 两亚组分析显示冷EMR组均不劣于常规EMR组(差异的95%CI其下限大于界值-10%). 不完全切除的12个息肉均为创面边缘活检阳性, 无1例基底部活检为阳性.

出血情况见表3, 冷EMR与常规EMR组术中即刻出血率分别为2.0%和1.0%, 术后延迟出血率分别为0%和1.0%, 差异均无统计学意义($P>0.05$). 两组之间金属夹使用率(19.4% *vs* 23.7%)与创面金属夹平均使用数(1.2 *vs* 1.4)比较亦无明显差异($P>0.05$). 常规EMR组1例横结肠10×8 mm 0-Is型息肉术后24 h内出现便血, 内镜下使用金属夹成功止血. 术后腹部不适主要为轻微腹胀, 两组间无明显差异(13/90 *vs* 15/91: $P>0.05$). 全组无1例患者出现穿孔.

3 讨论

常规EMR是结直肠息肉常用的治疗手段. 近期有学者报道冷EMR可获得与常规EMR相似的效果[5]. 本组对照资料结果发现, 冷EMR与常规EMR切除5-10 mm结直肠腺瘤的组织学完全切除率分别为91.8%与95.9%, 显示冷EMR并不劣于常规EMR(差异4.1%; 95%CI: -3.9–12.3),

表 1　两组患者的基线资料

分组		冷EMR组	常规EMR组	*P*
患者数	181	90	91	
息肉个数	195	98	97	
性别				0.32
男	106	56	50	
女	75	34	41	
年龄	30–82岁	30–82岁	31–81岁	0.284
	(56.8 ± 10.9岁)	(56.2 ± 10.3岁)	(57.5 ± 11.1岁)	
息肉大小	7.8 ± 1.8	7.8 ± 1.9	7.9 ± 1.8	0.618
5–7 mm		37	33	0.587
8–10 mm		61	64	
盲肠		4 (4.1%)	5 (4.6%)	0.952
升结肠		15 (15.3%)	18 (16.9%)	
横结肠		38 (38.8%)	36 (37.9%)	
降结肠		11 (11.2%)	9 (10.3%)	
乙状结肠		24 (24.5%)	21 (23.1%)	
直肠		6 (6.1%)	8 (7.2%)	
巴黎分型				0.644
0–Isp		12 (12.2%)	14 (14.4%)	
0–Is		51 (52.0%)	44 (45.4%)	
0–IIa		35 (35.7%)	39 (40.2%)	
组织学				0.157
管状腺瘤		68 (69.4%)	55 (56.7%)	
管状绒毛状腺瘤		21 (21.4%)	32 (33.0%)	
锯齿状息肉/腺瘤		9 (9.2%)	10 (10.3%)	

EMR: 内镜黏膜切除术.

表 2　两组患者组织学完全切除率比较

分组	冷EMR组	常规EMR组	*P*
息肉数	98	97	
合计	90/98 (91.8%)	93/97 (95.9%)	0.241
5–7 mm	35/37 (94.6%)	33/33 (100%)	0.494
8–10 mm	55/61 (90.2%)	60/64 (93.8%)	0.46

EMR: 内镜黏膜切除术.

表 3　两组患者出血指标比较

分组	冷EMR组	常规EMR组	*P*
息肉数	98	97	
金属夹	19/98 (19.4%)	23/97 (23.7%)	0.463
金属夹平均数(枚)	1.2 (24/19)	1.4 (32/23)	0.393
术中即刻出血	2/98 (2.0%)	1/97 (1.0%)	0.567
术后延迟出血	0 (0%)	1/97 (1.0%)	0.314

EMR: 内镜黏膜切除术.

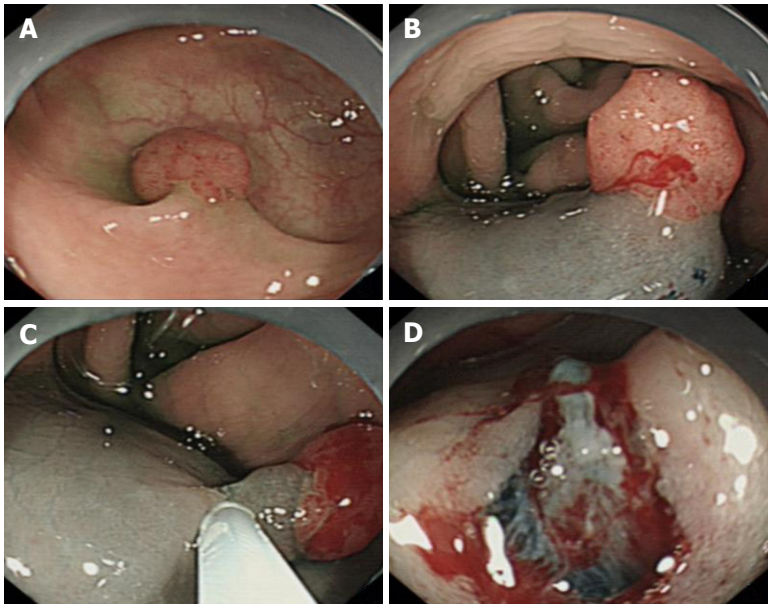


图 1　冷内镜黏膜切除术. A: 横结肠0-Isp息肉; B: 黏膜下注射生理盐水+靛胭脂液抬举病灶; C: 圈套器套取息肉及周边2-3 mm正常黏膜; D: 切除术后创面.

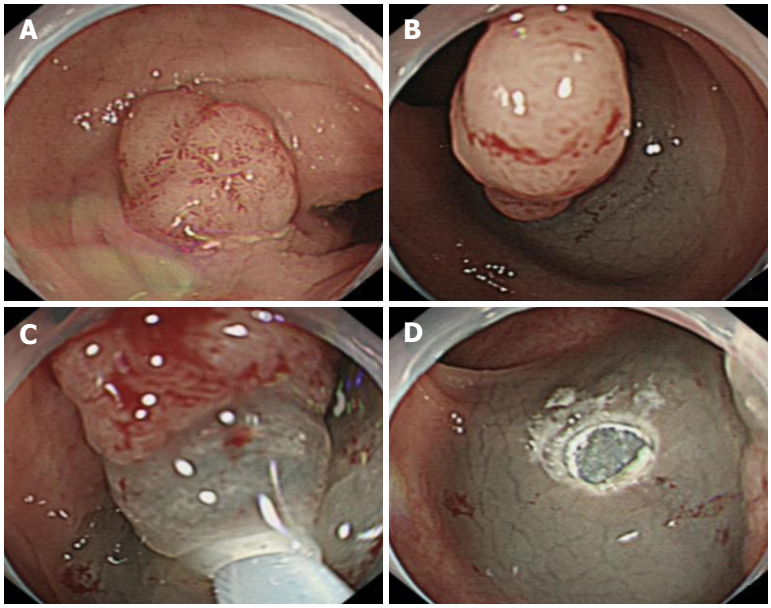


图 2　常规EMR. A: 乙状结肠0-Is息肉; B: 黏膜下注射生理盐水+靛胭脂液抬举病灶; C: 圈套器套取息肉及周边2-3 mm正常黏膜; D:切除术后创面.

按息肉大小(5-7 mm、8-10 mm)进行亚组分析同样支持上述结论, 与Papastergiou等[8]报道结果相似, 所有的不完全切除者均位于术后创面边缘. 应注意的是, 本研究评估组织学完全切除率并未采用术后息肉标本, 这是由于已有多项研究显示冷切除术后标本切缘缺乏热凝标记, 致使23%-67.1%的侧切缘不清楚, 进而影响标本的组织学评估[12-14]. 精确的评估方法可能是再次使用EMR切除术后创面边缘及底部组织, 整体送检以减少活检取样的误差, 但这明显增加了技术难度, 以及再次EMR术后出血或穿孔的风险[12]. 来自日本和美国的两项前瞻性多中心研究仅从术后创面边缘活检取材, 以评估CSP或HSP的组织学完全切除率[7,9]. Matsuura等[12]的研究亦进一步证实冷切除术后残留均位于创面边缘, 创面底部无一例残留. 但是, 也有研究报道冷EMR术后创面底部活检见残留息肉组织[8], 尽管对此有学者认为这可能实际上是创面边缘残留, 由于底部活检取样误差所致[15]. 因而, 本组资料仍然采用了术后创面边缘及底部活检用于评估组织学完全切除, 结果发现创面底部未见残留, 与

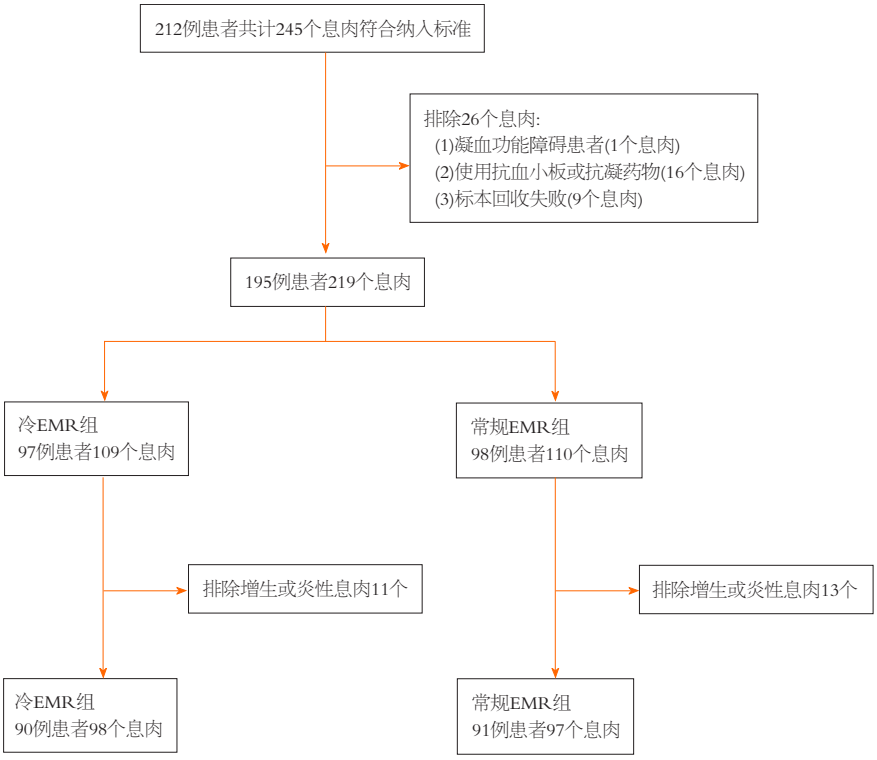


图 3　患者入组流程图.

Matsuura等[12]报道结果相一致.

由于冷切除并未使用高频电流, 术中不可避免会发生出血, 但多为缓慢的毛细血管渗血, 可自发性停止而无需内镜干预[16]. 本组资料发现冷EMR与常规EMR切除5-10 mm结直肠腺瘤的术中即刻出血率和术后延迟出血率并无统计学差异(2.0% *vs* 1.0%; 0% *vs* 1.0%). 已有的荟萃分析亦证实CSP或HSP切除6-10 mm结直肠息肉出现需内镜治疗的即刻出血率无差异[2]. 本组冷EMR切除5-10 mm结直肠腺瘤的术后延迟出血率为0%, 一项系统评价也发现3446个≤10 mm息肉冷切除术后延迟出血率为0%[3], 其原因考虑主要与冷切除未使用高频电流, 对组织创面血管损伤较小有关[17]. Suzuki等[18]的一项前瞻性研究对CSP与HSP术后创面进行观察, 发现1 d后再次测量, CSP创面直径较前减少25%, 而HSP的创面直径则增加29%, 提示冷切除术后创面愈合更快, 进而有利于降低冷切除术后延迟出血. 值得注意的是, 冷切除术后创面预防性使用金属夹并未显示其优势[19,20], 未使用金属夹者其延迟出血率也未见增加[7,11]. 本研究冷EMR组除即刻出血使用金属夹之外, 仅有19.4%的术后创面预防性使用了金属夹闭合, 同样未见延迟出血发生.

本研究也存在一些不足之处: (1)本组资料仅评估了切除术后息肉残留, 并未进行内镜随访评估息肉复发情况, 进而了解其长期预后; (2)排除了使用抗血小板或抗凝药物的患者, 故本研究结果可能并不适用于此类患者; (3)本研究并未使用同一种规格型号的圈套器, 而是使用了两种不同型号的常规热圈套器, 并根据医生的个人习惯选用; (4)操作均由经验丰富的内镜医师实施, 其结果是否适用于所有的内镜操作医师还有待证实.

4 结论

总之, 冷EMR是5-10 mm结直肠腺瘤安全有效的治疗措施, 其组织学完全切除率并不劣于常规EMR, 且术中即刻出血率低, 无延迟出血发生, 值得临床选择使用.

文章亮点

实验背景

冷圈套器息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)已逐步应用于结直肠小息肉(6-9 mm)的治疗. 冷内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是在CSP技术基础上结合了黏膜下注射水垫, 有研究报道冷EMR切除6-9 mm结直肠腺瘤的组织学完全切除率明显优于CSP. 然而, 冷EMR与常规EMR比较其疗效如何, 目前与之相关的研究尚少.

实验动机

比较冷EMR与常规EMR治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的

疗效与安全性.

实验目标

了解冷EMR治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的组织学完全切除率、切除术中即刻出血以及术后延迟出血情况, 以评估其在结直肠无蒂腺瘤中的临床应用价值.

实验方法

2019-08/2020-12间至我院消化内镜中心行结直肠息肉切除的连续住院患者, 符合纳入标准的息肉, 按照随机数字表以(1:1)进行随机分配冷EMR与常规EMR进行切除, 对息肉组织学完全切除率、切除术中即刻出血以及术后延迟出血进行观察.

实验结果

全组息肉整块切除率为98.5%, 冷EMR组与常规EMR组的组织学完全切除率分别为91.8%和95.9%; 按息肉大小进行亚组分析: 5-7 mm、8-10 mm息肉冷EMR与常规EMR的组织学完全切除率分别为94.6%与100%, 90.2%与93.8%; 冷EMR与常规EMR组术中即刻出血率分别为2.0%和1.0%, 术后延迟出血率分别为0%和1%, 差异均无统计学意义.

实验结论

冷EMR是5-10 mm结直肠无蒂腺瘤安全有效的治疗措施, 其组织学完全切除率并不劣于常规EMR, 值得临床选择使用.

展望前景

本组资料仅评估了冷EMR切除术后息肉残留, 并未进行内镜随访评估息肉复发情况, 后续将加强随访以了解其长期预后.

5 参考文献

1 Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, Robertson DJ, Shaukat A, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 486-519 [PMID: 32067745 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.029]

2 Qu J, Jian H, Li L, Zhang Y, Feng B, Li Z, Zuo X. Effectiveness and safety of cold versus hot snare polypectomy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 49-58 [PMID: 30176072 DOI: 10.1111/jgh.14464]

3 Kawamura T, Takeuchi Y, Yokota I, Takagaki N. Indications for Cold Polypectomy Stratified by the Colorectal Polyp Size: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Anus Rectum Colon* 2020; 4: 67-78 [PMID: 32346645 DOI: 10.23922/jarc.2019-039]

4 Zhang Q, Gao P, Han B, Xu J, Shen Y. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 733-740 [PMID: 28647136 DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.010]

5 Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, Ye Z, Xu B, He X, Hong D. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 362-370 [PMID: 32150478 DOI: 10.1080/00365521.2020.1732456]

6 Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625-632 [PMID: 23910062 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.185]

7 Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, Yokota I, Akamine E, Kato M, Akamatsu T, Tada K, Komeda Y, Iwatate M, Kawakami K, Nishikawa M, Watanabe D, Yamauchi A, Fukata N, Shimatani M, Ooi M, Fujita K, Sano Y, Kashida H, Hirose S, Iwagami H, Uedo N, Teramukai S, Tanaka K. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut* 2018; 67: 1950-1957 [PMID: 28970290 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314215]

8 Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, Dimas I, Vardas E, Theodoropoulou A, Mathou N, Giannakopoulos A, Karmiris K, Mpitouli A, Apessou D, Giannikaki L, Karagiannis JA, Chlouverakis G, Paspatis GA. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: a randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50: 403-411 [PMID: 28898922 DOI: 10.1055/s-0043-118594]

9 Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74-80.e1 [PMID: 23022496 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.043]

10 Hewett DG. Cold snare polypectomy: optimizing technique and technology (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 693-696 [PMID: 26385278 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.028]

11 Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 417-423 [PMID: 24125514 DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.040]

12 Matsuura N, Takeuchi Y, Yamashina T, Ito T, Aoi K, Nagai K, Kanesaka T, Matsui F, Fujii M, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Tomita Y, Ito Y, Ishihara R, Iishi H, Uedo N. Incomplete resection rate of cold snare polypectomy: a prospective single-arm observational study. *Endoscopy* 2017; 49: 251-257 [PMID: 28192823 DOI: 10.1055/s-0043-100215]

13 Takeuchi Y, Yamashina T, Matsuura N, Ito T, Fujii M, Nagai K, Matsui F, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Iishi H, Ishihara R, Thorlacius H, Uedo N. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: A pilot study. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1250-1256 [PMID: 26634041 DOI: 10.4253/wjge.v7.i17.1250]

14 Yamashina T, Fukuhara M, Maruo T, Tanke G, Marui S, Sada R, Taki M, Ohara Y, Sakamoto A, Henmi S, Sawai Y, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Sekikawa A, Asada M, Tumura T, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis. *Endosc Int Open* 2017; 5: E587-E594 [PMID: 28670615 DOI: 10.1055/s-0043-105578]

15 Shichijo S, Takeuchi Y, Kitamura M, Kono M, Shimamoto Y, Fukuda H, Nakagawa K, Ohmori M, Arao M, Iwatsubo T, Iwagami H, Matsuno K, Inoue S, Matsuura N, Nakahira H, Maekawa A, Kanesaka T, Higashino K, Uedo N, Fukui K, Ito Y, Nakatsuka SI, Ishihara R. Does cold snare polypectomy completely resect the mucosal layer? A prospective single-center observational trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 241-248 [PMID:

31389623 DOI: 10.1111/jgh.14824]
16 Papastergiou V, Paspatis GA, Paraskeva KD. Immediate intraprocedural bleeding: true 'complication' of cold snare polypectomy? *Endosc Int Open* 2019; 7: E1031-E1032 [PMID: 31403062 DOI: 10.1055/a-0966-8572]
17 Takayanagi D, Nemoto D, Isohata N, Endo S, Aizawa M, Utano K, Kumamoto K, Hojo H, Lefor AK, Togashi K. Histological Comparison of Cold versus Hot Snare Resections of the Colorectal Mucosa. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 964-970 [PMID: 29944582 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001109]
18 Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Sugita A, Yamauchi M, Moriyama M. Width and depth of resection for small colorectal polyps: hot versus cold snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1095-1103 [PMID: 29122600 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.041]
19 Schett B, Wallner J, Weingart V, Ayvaz A, Richter U, Stahl J, Allescher HD. Efficacy and safety of cold snare resection in preventive screening colonoscopy. *Endosc Int Open* 2017; 5: E580-E586 [PMID: 28670614 DOI: 10.1055/s-0043-105491]
20 Aizawa M, Utano K, Tsunoda T, Ichii O, Kato T, Miyakura Y, Saka M, Nemoto D, Isohata N, Endo S, Ejiri Y, Lefor AK, Togashi K. Delayed hemorrhage after cold and hot snare resection of colorectal polyps: a multicenter randomized trial (interim analysis). *Endosc Int Open* 2019; 7: E1123-E1129 [PMID: 31475229 DOI: 10.1055/a-0854-3561]

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 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): 741-746

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i13.741

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用

任 慧, 顾立强, 陈晶晶

任慧, 陈晶晶, 天津市宁河区医院外科 天津市 300000

顾立强, 天津市人民医院肛肠诊疗中心 天津市 300121

任慧, 研究方向位结直肠恶性肿瘤.

作者贡献分布: 任慧负责课题设计、直投项目操作和文章撰写, 顾立强负责部分课题实施、资料收集, 陈晶晶负责数据统计和后期维护.

通讯作者: 顾立强, 研究生, 主治医师, 300121, 天津市人民医院A座11楼西区肛肠外科6病区, 天津市人民医院肛肠诊疗中心.
xie40710668@163.com

收稿日期: 2021-03-16
修回日期: 2021-04-22
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-08

Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients

Hui Ren, Li-Qiang Gu, Jing-Jing Chen

Hui Ren, Jing-Jing Chen, Department of Surgery, Ninghe District Hospital, Tianjin 300000, China

Li-Qiang Gu, Anorectal Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Li-Qiang Gu, Postgraduate, Attending Physician, Anorectal Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Unit 6, Western Anorectal Surgery Department, 11th Floor, Building A, Tianjin 300121, China. xie40710668@163.com

Received: 2021-03-16
Revised: 2021-04-22
Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-08

Abstract

BACKGROUND

Ultra-low rectal cancer refers to rectal cancer where the lower edge of the tumor is less than 5 cm from the dentate line. It is mostly caused by genetics, diet, chronic inflammation of the large intestine, and many other factors. Surgery is the main method of treatment for rectal cancer. Although surgery can effectively control the deterioration of the disease and remove the diseased tissue, postoperative complications such as anastomotic leakage often occur, which is not conducive to the prognosis and even threatens the life and health of patients. The prevention and treatment of anastomotic leakage in elderly patients after surgery are a clinical focus and difficulty.

AIM

To evaluate the effect of continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space in the treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients (over 60 years old).

METHODS

One hundred and eighteen elderly patients with anastomotic fistula after laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer from November 2018 to October 2020 were selected and classified into either a control group or an experimental group according to the order of admission. The control group (59 cases) underwent single-chamber drainageed, and the experimental group (59 cases) received continuous negative pressure irrigation with double cannula through the presacral space. The efficacy, time to recovery of various indications, postoperative function, and inflammatory factors were compared between the two

groups.

RESULTS

The total effective rate in the experimental group (98.31%) was significantly higher than that of the control group (84.75%), and the time to extubation, time to recovery of normal body temperature, healing time, time to disappearance of lower abdominal pain, and hospital stay were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.05$). The visual analogue assessment scale score of the experimental group was significantly lower than that of the control group after 2 wk of treatment, and the granulation growth grade and EORTC quality of life measurement scale score were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After 2 wk of treatment, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and procalcitonin were significantly lower, and vascular endothelial growth factor level was significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Double cannula continuous negative pressure flushing through the presacral space is effective in the treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients, and it can quickly relieve clinical symptoms, promote the growth of fresh granulation, inhibit the release of inflammatory factors, and improve life quality.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly; Laparoscopic radical resection of rectal cancer; Anastomotic leakage; Presacral space; Double cannula continuous negative pressure irrigation

Citation: Ren H, Gu LQ, Chen JJ. Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 741-746
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/741.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.741

摘要

背景

超低位直肠癌是指肿瘤下缘距离齿状线<5 cm的直肠癌, 多由遗传、饮食、大肠慢性炎症等诸多因素所致. 手术是治疗直肠癌的主要方法, 虽可有效控制病情恶化, 切除病变组织, 但术后易出现吻合口瘘等并发症发生, 不利于预后, 甚至威胁患者生命健康, 而老年患者术后吻合口瘘的防治更是临床的重点及难点.

目的

评估经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用效果.

方法

选择2018-11/2020-10就诊于本院的118例老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘患者, 根据入院顺序进行编号, 采用电脑随机数字表法分为两组, 对照组(59例)实施单腔引流管法, 试验组(59例)接受经骶前间隙双套管持续负压冲洗法.对比两组疗效、各项指征恢复时间、术后功能、炎症因子.

结果

试验组治疗总有效率(98.31%)比对照组(84.75%)高, 拔管时间、体温恢复正常时间、愈合时间、下腹部胀痛消失时间及住院时间均比对照组短(P<0.05); 试验组治疗2 wk后视觉模拟评估量表评分比对照组低, 肉芽生长等级及EORTC生命质量测定量表评分比对照组高(P<0.05); 试验组治疗2 wk后白细胞计数、血沉、C反应蛋白、降钙素原水平比对照组低, 血管内皮生长因子水平比对照组高(P<0.05).

结论

经骶前间隙双套管持续负压冲洗法治疗老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘的效果显著, 可快速缓解临床症状, 促进新鲜肉芽生长, 抑制炎症因子释放, 改善生活质量.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年; 腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术; 吻合口瘘; 骶前间隙; 双套管持续负压冲洗法

核心提要: 评估经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用效果.

文献来源: 任慧, 顾立强, 陈晶晶. 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 741-746
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/741.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.741

0 引言

吻合口瘘是直肠癌术后常见并发症之一, 可造成腹盆腔严重感染, 腐蚀暴露的淋巴组织、血管及盆骶组织, 易诱发吻合口狭窄、肠粘连、败血症及肠梗阻等并发症, 增加局部复发风险[1,2]. 以往临床常通过术中留置的血浆引流管保持引流通畅, 并辅以营养支持疗法、局部引流、抗感染等治疗, 但腹腔血浆引流管属于被动引流,

易出现引流不畅、堵管, 效果不佳. 持续负压冲洗引流可减少残腔积液, 降低组织间压力及组织周围的氧张力, 丰富创面血运, 进而可自溶清创[3-5]. 目前已有研究证实, 持续负压冲洗可预防直肠癌术后吻合口瘘发生, 但针对患者炎症反应、创面肉芽组织等影响的研究较少[6]. 而实质上, 吻合口瘘是一个机体炎症反应、组织损伤及细菌感染贯穿全过程的并发症, 因此如何控制患者炎症反应在防治术后吻合口瘘发生中尤为重要[7]. 鉴于此, 本研究采用随机对照试验, 将单腔引流管法作为对照, 对比评估经骶前间隙双套管持续负压冲洗法对老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘发生、炎症反应、术后功能恢复的影响. 现总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-11/2020-10就诊于本院的118例老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘患者, 根据入院顺序进行编号, 采用电脑随机数字表法分为两组. 对照组59例, 男29例, 女30例; 年龄61-81岁, 平均(72.32±5.72)岁; 肿瘤最长径0.8-2.9 cm, 平均(1.75±0.38) cm; 肿瘤距肛缘1.6-2.9 cm, 平均(2.35±0.41) cm; 肿瘤分化程度: 高分化28例, 中分化20例, 低分化11例; TNM分期: Ⅱ期25例, Ⅲ期34例; 吻合口瘘发生时间: 术后3-13 d, 平均(6.16±1.05) d; 瘘量: 高流量瘘21例, 低流量瘘38例. 试验组59例, 男26例, 女33例; 年龄61-83岁, 平均(73.62±4.01)岁; 肿瘤最长径1.1-3.2 cm, 平均(1.86±0.42) cm; 肿瘤距肛缘1.2-3 cm, 平均(2.43±0.57) cm; 肿瘤分化程度: 高分化30例, 中分化19例, 低分化10例.TNM分期: Ⅱ期21例, Ⅲ期38例; 吻合口瘘发生时间: 术后4-12 d, 平均(6.92±1.16) d; 瘘量: 高流量瘘23例, 低流量瘘36例. 两组一般资料均衡性良好(P>0.05). 本研究符合《世界医学会赫尔辛基宣言》中相关要求.

入选标准: (1)纳入标准: 年龄>60岁; 符合《中国结直肠癌早诊早治专家共识》[8]、《中国直肠癌手术吻合口瘘诊断、预防及处理专家共识》[9]中诊断标准; 肿瘤直径≤5 cm; 肿瘤距离齿状线≤5 cm; 符合腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术指征; 自愿签署知情同意书. (2)排除标准: 伴有明显的泌尿系统疾病, 如泌尿道感染、泌前列腺增生、尿道结石及肿瘤; 合并免疫系统疾病、凝血功能异常、肺部感染等疾病; 既往有盆腔手术史或存在糖尿病合并症、长期服用免疫抑制剂等影响术后泌尿功能疾病; 术前48 h内有过保留尿管置入史或1 wk内有抗生素静脉治疗史; 合并其他部位肿瘤、肠穿孔或肠梗阻.

1.2 方法 试验组接受经骶前间隙双套管持续负压冲洗法: (1)双套管制作: 橡皮引流管(型号: F20-F38, 厂家: 上海掌动医疗科技有限公司)、脑室引流管(型号: F12-F16, 厂家: 如皋市恒康医疗器材有限公司), 吻合口断端每隔2 cm剪一侧孔, 直径为0.5 cm, 共剪2-4个不在同一方位的侧孔, 并剪一齿轮状缺口于吻合口端. 于橡皮引流管另一端距离端口5-7 cm处剪一小孔, 使用血管钳将小孔撑开, 将脑室引流管置于橡皮引流管尾端, 借助7号丝线将两管进行固定; (2)使用方法: 将导丝置入原血浆引流管中, 拔出原血浆引流管, 借助床旁超声, 顺着导丝将双套管置于患者骶前间隙处, 引流管通畅后, 固定双套管. 负压吸引管为一个长20 cm左右的一次性使用鼻氧管, 接负压装置的进气管为一段负压引流管, 长5 cm左右. 吸引负压控制在0.02 MPa左右, 以预防因负压吸引压力过大而造成腹腔内组织受损. 双套管外管接生理盐水进行持续冲洗, 24 h持续滴注冲洗, 开始冲洗速度控制在5000-6000 mL/d, 冲洗液颜色变淡后可将冲洗速度降低至2000-3000 mL/d, 内管持续负压吸引. 停止负压冲洗标准: 冲洗液进出平衡(<10 mL/d)、冲洗液清澈、体温及血常规恢复正常、未见局部压痛反跳痛. 若确认无吻合口瘘发生, 双套管可随时将内管撤除, 从而成为普通引流管, 7 d更换一次引流管. 对照组实施单腔引流管法: 将单孔橡胶管置于患者骶前间隙处, 外接负压引流球实施持续负压引流, 时刻保持引流通畅. 两组同时结合抗感染、静脉营养支持、纠正酸碱及水电解质紊乱等治疗. 拔管标准: 患者大便成型、引流液颜色清亮、引流量<20 mL/d可逐步退出、拔除引流管.

(1)疗效. 参考《中国直肠癌手术吻合口瘘诊断、预防及处理专家共识》制定疗效评估标准, 冲洗后各项症状基本消失, 血象指标及体温在3 d内恢复正常, 1-2 wk内拔管视为显效; 各项症状得到缓解, 血象指标及体温在1 wk内恢复正常, 引流液稍浑浊, 2-3 wk内拔管视为有效; 治疗后1 wk内血象指标及体温未见好转, 引流液中肠内容物较多, 3 wk及以上拔管视为无效. 有效+显效=总有效; (2)各项指征恢复时间. 记录拔管时间、体温恢复正常时间、愈合时间、下腹部胀痛消失时间及住院时间; (3)术后功能. 于治疗前、治疗2 wk后使用视觉模拟评估量表(visual analogue assessment scale, VAS)量表、肉芽组织健康分级及生命质量测定量表(quality of life measurement scale, QLQ-C30)分别评估患者疼痛程度、肉芽组织生长情况、生活质量. VAS量表0-10分, 代表无痛至剧烈痛; 肉眼观察伤口的颜色、气味、分泌液量, 以评估肉芽组织的健康分级: 肉芽坏死(周边为坏死的肉芽组织, 浸润明显, 底部覆污浊痂, 无触痛)、肉芽苍白(颜色白, 未高出创面)、肉芽水肿(颜色白或淡红, 呈水肿样, 分泌物较多, 表面光滑, 无颗粒状, 高于皮肤表面, 触摸有波动感)、肉芽老化(创缘形成瘢痕,

表 1　两组疗效对比[*n* = 59, 例(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	13 (22.03)	37 (62.71)	9 (15.25)	50 (84.75)
试验组	26 (44.07)	32 (54.24)	1 (1.69)	58 (98.31)
χ^2值				6.993
*P*值				0.017[a]

[a]采用Fisher精确检验.

表 2　两组各项指征恢复时间对比[*n* = 59, mean ± SD, d]

分组	拔管时间	体温恢复正常	愈合时间	下腹部胀痛消失时间	住院时间
对照组	12.65 ± 3.02	2.35 ± 0.75	8.16 ± 2.74	8.75 ± 1.68	19.52 ± 4.16
试验组	9.16 ± 2.75	1.19 ± 0.47	5.94 ± 1.06	6.33 ± 0.84	16.63 ± 4.94
*t*值	6.563	10.067	5.804	9.896	3.437
*P*值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

表 3　两组视觉模拟评估量表评分、肉芽生长情况及生命质量测定量表评分对比[*n* = 59, mean ± SD]

分组	VAS评分(分)		肉芽生长情况(级)		QLQ-C30评分(分)	
	治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后
对照组	4.31 ± 1.25	3.41 ± 0.85	2.42 ± 0.31	3.36 ± 0.43	61.03 ± 6.25	68.95 ± 8.51
试验组	4.24 ± 1.67	2.05 ± 0.61	2.24 ± 0.29	4.16 ± 0.74	59.61 ± 7.74	73.39 ± 9.28
*t*值	0.258	9.985	3.257	7.180	1.096	2.709
*P*值	0.797	0.000	0.001	0.000	0.275	0.008

VAS: 视觉模拟评估量表; QLQ-C30: 生命质量测定量表.

伴有灰黄色坏死组织形成)、肉芽健康(表面呈细颗粒状, 鲜红色, 柔软湿袭润, 触之易出血而无痛觉)分别代表1-5级; QLQ-C30量表包括角色、躯体、认知、社会及情绪5个功能项, 总分100分, 分值高功能状态好, 即生活质量高; (4)炎症因子. 于治疗前、治疗2 wk后采集两组3 mL静脉血, 通过放射免疫法测定白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)各项炎症因子水平.

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件, 以mean±SD来表示计量资料, 组间、组内比较分别采用独立样本*t*、配对样本*t*检验; 计数资料用率来表示, 并用χ^2检验, 若最小格子期望值≤5, 则使用Fisher精确检验, a = 0.05, 当*P*<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *疗效* 试验组治疗总有效率(98.31%)比对照组(84.75%)高(*P*<0.05). 见表1.

2.2 *各项指征恢复时间* 试验组拔管时间、体温恢复正常时间、愈合时间、下腹部胀痛消失时间及住院时间均比对照组短(*P*<0.05). 见表2.

2.3 *术后功能* 试验组治疗2周后VAS评分比对照组低, 肉芽生长等级及QLQ-C30评分比对照组高(*P*<0.05). 见表3.

2.4 *炎症因子* 试验组治疗2 wk后WBC、ESR、CRP、PCT水平比对照组低, VEGF水平比对照组高(*P*<0.05). 见表4.

3 讨论

国外一项研究报道, 骶前渗血或渗液可导致吻合口长期浸泡于渗出物中, 进而导致继发感染或吻合口瘘, 故保障骶前间隙引流通畅具有重要意义[10]. 持续负压冲洗可将被动引流转变为主动吸引, 可充分冲洗坏死组织、脓性分泌物及肠内容物等, 及时清理脓腔及创面. 加上生理盐水对引流液进行稀释, 可保持瘘口周围处于低菌、

表 4　两组炎症因子水平对比(n = 59, mean ± SD)

分组	WBC ($\times 10^9$/L)		ESR (mm/h)		CRP (mg/L)		VEGF (pg/mL)		PCT (ng/L)	
	治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后
对照组	12.65 ± 3.28	9.56 ± 1.15	40.35 ± 8.45	28.64 ± 5.57	18.65 ± 4.43	13.37 ± 3.35	55.23 ± 6.18	70.26 ± 8.16	558.86 ± 85.52	400.03 ± 49.62
试验组	12.46 ± 3.37	7.02 ± 1.08	41.06 ± 7.64	20.76 ± 3.39	18.02 ± 4.65	9.54 ± 1.08	56.75 ± 6.65	82.34 ± 9.35	560.21 ± 83.32	265.32 ± 38.81
t值	0.258	12.367	0.479	9.283	0.753	8.358	1.286	7.477	0.087	16.426
P值	0.797	0.000	0.633	0.000	0.453	0.000	0.201	0.000	0.931	0.000

WBC: 白细胞计数; ESR: 血沉; CRP: C反应蛋白; VEGF: 血管内皮生长因子; PCT: 降钙素原.

清洁状态, 进一步清除积液池内残留的细菌及异物, 促进瘘口快速愈合[11].

本研究结果发现, 试验组治疗总有效率、肉芽生长等级及QLQ-C30评分比对照组高, 拔管时间、体温恢复正常时间、愈合时间、下腹部胀痛消失时间及住院时间均比对照组短, VAS评分比对照组低, 表明骶前间隙双套管持续负压冲洗法可有效治疗超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘, 快速缓解临床症状, 降低疼痛程度, 促进新鲜肉芽生长, 改善生活质量. 张渝科[12]等研究对比单腔引流管法、双套管持续冲洗负压的效果, 结果显示, 后者更有助于降低吻合口狭窄发生率, 缩短痊愈时间及住院时间. Zheng等[13]研究发现, 负压冲洗技术用于胃癌切除术后可有效防治吻合口瘘, 均与本研究结果相似. 分析原因在于相比传统引流管, 双套管采用橡皮引流管内嵌脑室引流管的硬度高, 引流通畅, 且不易被挤压变形; 且一般不需要重新置管, 可降低对已发生瘘的吻合口、腹腔内包裹性窦道造成的损伤; 此外, 可迅速冲洗掉漏出的液体, 避免瘘出液刺激或腐蚀引流口周围皮肤及吻合口附近组织. 双套管持续负压冲洗可促进毛细血管收缩, 降低血管后负荷程度, 提升血流量, 促使动脉交通支及毛细血管更加通畅[14]; 持续冲洗可刺激黏膜及新鲜肉芽组织的生长, 抑制创面中胶原和明胶降解, 提升创缘组织真皮浅层血管内皮细胞, 降低创面周围水肿, 诱发成纤维细胞增殖, 促进神经生长因子等生长因子的释放[15]; 此外, 持续负压冲洗可促进创面组织液体流向引流管, 可避免形成死腔, 为创面的愈合提供持续的辅助动力.

吻合口瘘可导致机体出现氧化应激反应, 促进炎症因子释放, 分泌诸多氧自由基, 不利于组织愈合[16]. 本研究中, 试验组治疗2 wk后WBC、ESR、CRP、PCT水平比对照组低, VEGF水平比对照组高, 可见经骶前间隙双套管持续负压冲洗法有助于抑制炎症因子释放, 减轻炎症反应. 为进一步提升双套管持续负压冲洗的效果, 我们在操作中应注意以下几点: (1)保持引流管冲洗吸引两端进出量的平衡, 选择适宜大小的负压引器; (2)密切观察双套管是否出现脱落、扭曲、堵塞、受压等现象, 若出现扭曲、脱落等, 需及时对位置进行调整, 重新置管; 若出现堵塞, 则需使用针筒抽取生理盐水进行冲洗, 以保障双套管时刻通畅; (3)无菌操作, 预防外源性感染; (4)针对引流液的量、性质、颜色等变化, 不断对冲洗速度进行调整; (5)将负压控制在0.02 MPa左右, 以预防因负压吸引压力过大而造成肠壁、腹腔内组织受损或加重瘘口周围细菌污染; (6)双套管应置于吻合口后位最低位, 以降低积液滞留等发生率, 进而预防因负压过大或积液滞留而导致盆腔内组织受损及套管堵塞[17,18]. 虽然双套管持续负压冲洗具有诸多优势, 但仍有一定不足, 如所需设备相对复杂, 床边需设置负压吸引器等, 限制其在基层医院的推广使用; 国内外缺少该疗法的动物实验研究、机制研究等, 这也是我们日后将进一步细化研究的方向及重点.

4 结论

综上所述, 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法治疗老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘的效果显著, 可快速缓解临床症状, 促进新鲜肉芽生长, 抑制炎症因子释放, 改善生活质量.

文章亮点

实验背景

手术是治疗超低位直肠癌的主要方法, 可有效切除病变组织, 但术后易发生一些并发症, 其中术后吻合口瘘是常见的一种, 影响手术疗效, 不利于患者预后. 目前, 如何有效防治术后吻合口瘘, 是临床工作中面临的难题.

实验动机

寻找一种老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘的治疗方法, 有利于手术治疗效果的提升, 也有助于改善患者预后.

实验目标

通过观察经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘患者中的应

用效果, 为临床有效防治术后吻合口瘘提供参考.

实验方法

选择118例老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘患者, 采用电脑随机数字表法分为两组, 各60例. 分别给予经骶前间隙双套管持续负压冲洗法与单腔引流管法治疗, 比较两组两组疗效、各项指征恢复时间、术后功能、炎症因子.

实验结果

试验组治疗总有效率比对照组高, 各项指征恢复时间均比对照组短(P<0.05); 试验组治疗2 wk后视觉模拟评估量表(visual analogue assessment scale, VAS)评分比对照组低, 肉芽生长等级及生命质量测定量表评分比对照组高(P<0.05); 试验组治疗2 wk后白细胞计数、血沉、C反应蛋白、降钙素原水平比对照组低, 血管内皮生长因子水平比对照组高(P<0.05).

实验结论

给予老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘患者经骶前间隙双套管持续负压冲洗法治疗, 疗效确切, 可快速缓解临床症状, 促进新鲜肉芽生长, 减轻炎症反应, 提高生活质量, 具有临床推广意义.

展望前景

术后吻合口瘘严重影响老年腹腔镜超低位直肠癌手术患者预后, 本研究对如何有效防治术后吻合口瘘提供了一个选择, 为临床制定相关治疗方案提供参考.

5 参考文献

1 叶颖江, 刘凡. 直肠癌保肛术后吻合口漏的定义及诊断标准. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 361-364 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.04.001]
2 陈竟文, 常文举, 张之远, 何国栋, 冯青阳, 朱德祥, 易拓, 林奇, 韦烨. 机器人中低位直肠癌保肛术后吻合口漏发生的影响因素分析. 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 364-369 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200212-00052]
3 Palumbo P, Usai S, Pansa A, Lucchese S, Caronna R, Bona S. Anastomotic Leakage in Rectal Surgery: Role of the Ghost Ileostomy. *Anticancer Res* 2019; 39: 2975-2983 [PMID: 31177138 DOI: 10.21873/anticanres.13429]
4 Schaible A, Schmidt T, Diener M, Hinz U, Sauer P, Wichmann D, Königsrainer A. [Intrathoracic anastomotic leakage following esophageal and cardial resection : Definition and validation of a new severity grading classification]. *Chirurg* 2018; 89: 945-951 [PMID: 30306234 DOI: 10.1007/s00104-018-0738-7]
5 Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 2017; 41: 277-284 [PMID: 27743072 DOI: 10.1007/s00268-016-3761-1]
6 王仕琛, 张明金, 赵成功, 李洋, 李业云, 陈尚传, 陈亮, 魏晓明, 刘波, 叶英. 持续冲洗联合胸腔闭式引流用于食管空肠吻合口瘘合并纵隔和胸腔及腹腔感染的治疗效果. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 1380 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.009]
7 郭贞. 微创腹腔镜低位直肠癌保肛术后导致吻合口瘘的原因分析与预防措施. 实用癌症杂志 2019; 34: 143-146 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.04.041]
8 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌早诊早治专家共识. 中华医学杂志 2020; 100: 1691-1698 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190924-02103]
9 中华医学会外科学分会. 中国直肠癌手术吻合口瘘诊断、预防及处理专家共识(2019版). 中华胃肠外科杂志 2019; 22: 201-206
10 Bakker IS, Snijders HS, Wouters MW, Havenga K, Tollenaar RA, Wiggers T, Dekker JW. High complication rate after low anterior resection for mid and high rectal cancer; results of a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 692-698 [PMID: 24655803 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.234]
11 袁德武, 余忠林. 低负压引流管在食管癌食管胃胸内吻合术后的应用效果. 海南医学 2019; 30: 3060-3062 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.23.020]
12 张渝科, 谭云火, 吴国庆, 杨日高, 穆宇, 陈晓颖. 自制双套管持续冲洗负压吸引治疗结直肠癌术后肠瘘. 局解手术学杂志 2016; 25: 460-461 [DOI: 10.11659/jjssx.07E015126]
13 Zheng ZF, Lu J, Zhang PY, Xu BB, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Huang CM. Novel abdominal negative pressure lavage-drainage system for anastomotic leakage after R0 resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 258-268 [PMID: 30670914 DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.258]
14 袁海亮, 崔庆, 薛令凯, 袁梦, 周成富. 自制滴水双套管持续冲洗负压引流联合营养支持、生长抑素治疗结直肠癌术后吻合口瘘效果分析. 中国现代普通外科进展 2020; 23: 296-298 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.04.011]
15 Meyer J, Naiken S, Christou N, Liot E, Toso C, Buchs NC, Ris F. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5017-5025 [PMID: 31558854 DOI: 10.3748/wjg.v25.i34.5017]
16 张正宝, 沈晓菲,汪灏, 傅双, 管文贤. C反应蛋白在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1017-1021 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i6.1017]
17 车梦昕, 朱莉思, 黄弘. 双套管持续冲洗负压吸引法治疗术后急性肠瘘的效果及护理. 中华现代护理杂志 2014; 20: 1091-1093
18 梅龙俊. 肠内营养与双套管持续冲洗低负压引流联合在直肠癌术后吻合口漏治疗中的应用. 中国肿瘤外科杂志 2018; 10: 39-40. Available from: http://www.zgzlwkzz.com/CN/Y2018/V10/I1/39

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年7月8日; 29(13): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *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, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
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*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

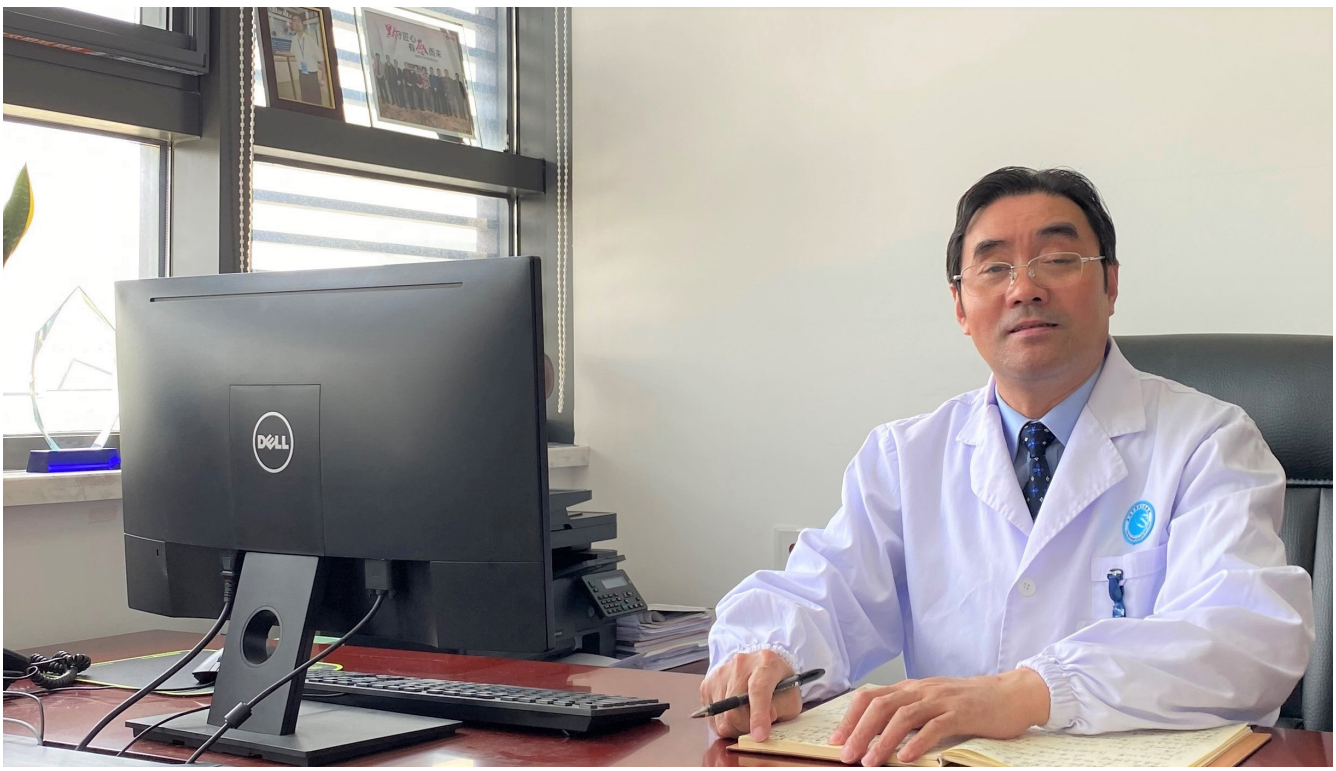
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 7 月 28 日　　第 29 卷　　第 14 期　　(Volume 29 Number 14)



14/2021

《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 14>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年七月二十八日 第二十九卷 第十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年7月28日 第29卷 第14期 (总第682期)

述评

747 m6A甲基化在消化系统恶性肿瘤发生与进展中的作用
梁锐煌, 朱南星, 侯钦, 吴灵飞

758 机械敏感性离子通道蛋白Piezo1在肿瘤研究中新进展
王咪咪, 崔杰峰

基础研究

765 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤及PI3K/Akt和NF-κB信号通路影响
哈虹, 哈良, 张庆清

临床研究

775 HSF1在食管鳞状细胞癌中表达及其与放化疗敏感性的关系
黄妹, 徐梦婷, 韩明, 王桂良, 陈旋, 文剑波

788 Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9在食管癌术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能
练冬, 金蓓

796 自拟脾胃调和汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效: 一项前瞻性随机对照研究
王瑞华, 王申

文献综述

804 高脂血症性急性胰腺炎研究进展
于先强, 李维勤

809 去泛素化酶在结直肠癌中的研究进展
韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇

临床实践

816 慢性萎缩性胃炎并幽门螺杆菌感染患者吹气定量测定值与G-17、IL-32、sIL-2R水平及胃镜下病理变化的关系
倪冰颖, 鲍洛文, 黄秋菊, 吴蓓蕾, 李伟

825 CEA、CA 19-9和CA242联合检测能否提高结直肠癌诊断的敏感性和诊断价值: Meta分析
张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天

消　　息

757　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
774　《世界华人消化杂志》修回稿须知
787　《世界华人消化杂志》正文要求
808　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
824　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染、肝病科. 江苏省肝病临床重点专科、苏州市传染病重点学科、苏州市肝炎重点专科学术带头人. 主要从事各类肝病、感染病的临床、教学和科研工作. 在国家、省、市级肝病和感染病学学会、协会担任一定的学术职务. 兼任*JVH*、*EJGH*、《世界华人消化杂志》、《中华医学杂志(英文版)》、《临床肝胆病杂志》等期刊编委或审稿专家. 主持和参与国家、省、市级科研课题20余项, 获得20项省、市级科技奖励, 在国内外学术期刊发表论文130余篇, 其中SCI论文30余篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 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 2021-07-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 14 July 28, 2021

EDITORIAL

747 Role of m6A methylation in occurrence and progression of digestive system malignancies
Liang RH, Zhu NX, Hou Q, Wu LF

758 Role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in tumors
Wang MM, Cui JF

BASIC RESEARCH

765 Effect of silymarin on intestinal injury and PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways in rats with severe acute pancreatitis
Ha H, Ha L, Zhang QQ

CLINICAL RESEARCH

775 Relationship of expression of heat shock transcription factor 1 with sensitivity to radiotherapy and chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma
Huang M, Xu MT, Wang GL, Han M, Chen X, Wen JB

788 Expression of Bcl-xL protein, LDH, IPF, and MMP-9 in thoracic cavity infection after esophageal cancer surgery and their role in predicting sepsis
Lian D, Jin B

796 Efficacy of self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction in treatment of *Helicobacter pylori*-related gastritis: A prospective randomized controlled study
Wang RH, Wang S

REVIEW

804 Progress in research of hyperlipidemic acute pancreatitis
Yu XQ, Li WQ

809 Progress in research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer
Han L, Guo T, Liu DL, Tan YY

CLINICAL PRACTICE

816 Relationship of delta over baseline with serum levels of gastrin 17, interleukin-32, and soluble interleukin 2 receptor and gastroscopic pathological changes in patients with chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection
Ni BY, Bao LW, Huang QJ, Wu BL, Li W

825 Can combination of CEA, CA 19-9, and CA242 improve diagnostic sensitivity and diagnostic value for colorectal cancer? A Meta-analysis
Zhang JY, Wu XW, Wang X, Wang R, Liu WT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 14 July 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, No.10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yu-Jie Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2021

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

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 747-757

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.747

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

述评 EDITORIAL

m6A甲基化在消化系统恶性肿瘤发生与进展中的作用

梁锐煌, 朱南星, 侯 钦, 吴灵飞

梁锐煌, 朱南星, 侯钦, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

吴灵飞, 教授, 主要从事消化系统肿瘤研究.

基金项目: 广东省自然科学基金项目, No.2021A1515012127.

作者贡献分布: 本文由吴灵飞设计; 论文写作由梁锐煌, 朱南星, 侯钦共同完成.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq. com

收稿日期: 2021–02–22
修回日期: 2021–03–24
接受日期: 2021–06–02
在线出版日期: 2021–07–28

Role of m6A methylation in occurrence and progression of digestive system malignancies

Rui-Huang Liang, Nan-Xing Zhu, Qin Hou, Ling-Fei Wu

Rui-Huang Liang, Nan-Xing Zhu, Qin Hou, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Guangdong Natural Science Foundation, No.2021A1515012127.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2021-02-22
Revised: 2021-03-24
Accepted: 2021-06-02
Published online: 2021-07-28

Abstract

N6-methyladenosine (m6A) is the most common modification in higher eukaryotic messenger RNA (mRNA), which is closely related to the mRNA processing, nuclear output, translation, and degradation. M6A modification is regulated by methyltransferase and demethylase dynamically and reversibly. M6A plays an essential role in tumors progression by regulating epigenetic modification of tumor suppressor genes and oncogenes. In recent years, more and more studies have shown that m6A is related to the occurrence and development of digestive system malignant tumors and may serve as a novel potential biomarker for the diagnosis and prognosis of digestive cancer. This article reviews the latest progress in the research of m6A in digestive system malignant tumors.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: N6-methyladenosine; Messenger RNA; Methylation modification; Digestive system malignancies; Expert review

Citation: Liang RH, Zhu NX, Hou Q, Wu LF. Role of m6A methylation in occurrence and progression of digestive system malignancies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 747-757
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/747.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.747

摘要

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是高等真核生物信使RNA (messenger RNA, mRNA)上最多的化学修饰之一, 与mRNA加工、核输出、翻译以及降解密切相关. m6A修饰主要通过甲基转移酶和去甲基化酶以动态可逆的方式进行调控. m6A在表观遗传水平上通过调控原癌基因、抑癌基因的表达而影响肿瘤生长. 越来越多的证据表明, m6A与消化系统恶性肿瘤的发生和进展有关, 有望成为肿瘤诊断的分子标志物或药物治疗的潜在靶点. 本文就m6A在消化

系统恶性肿瘤中的作用进行述评.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: N6-甲基腺嘌呤; 信使RNA; 甲基化修饰; 消化系恶性肿瘤; 专家述评

核心提要: 本文就N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰及其在消化系恶性肿瘤中的作用进行述评. m6A通过一系列复杂的机制参与多种肿瘤的发生、进展及化疗耐药的调控, 有望成为肿瘤防治的新型靶标.

文献来源: 梁锐煌, 朱南星, 侯钦, 吴灵飞. m6A甲基化在消化系统恶性肿瘤发生与进展中的作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 747-757
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/747.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.747

0 引言

近年来, 随着人们饮食结构和生活方式的改变, 消化系统肿瘤的发病率呈逐年上升趋势. 消化道作为人类恶性肿瘤的好发部位之一, 肿瘤发生的机制十分复杂, 多条通路参与其中, 其中表观遗传学相关机制受到广泛关注. 表观遗传修饰是指在不改变DNA核苷酸序列的前提下引起基因表达的可遗传性改变, 其内容不但涉及DNA甲基化、组蛋白修饰, 还包括染色质重构等. 早期的研究主要集中于DNA和蛋白质水平, 随着基因测序和生物信息学技术的进步, RNA 水平的化学修饰逐渐成为生命科学领域的研究热点. 其中, N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)尤其引人注目. 目前已证实, m6A受多种因子的调节, 在细胞增殖、侵袭、转移等一系列恶性生物学行为中发挥重要作用. 本文就m6A相关蛋白的功能及其与消化系肿瘤的研究进展作一述评.

1 RNA m6A的发现及其生物学特性

RNA 修饰是一个新兴的领域, 常见的RNA甲基化包括5-甲基胞嘧啶(m5C)、N1-甲基腺苷(m1A)[1,2]和m6A[3]等. 目前, 在生物体内已发现有163种化学修饰[4], 分布在各种RNA上, 其中信使RNA(mRNA)的修饰尤其重要, 因为它具有将DNA的遗传信息转录到蛋白质的功能. m6A甲基化修饰最早在酵母tRNA中发现, tRNA发生m6A修饰后有助于维持其三叶草结构的稳定性, 提高翻译效率[5]. 1974年密歇根州立大学Desrosiers首次明确m6A甲基化是真核生物mRNA与长链非编码RNA (long noncoding RNA, lncRNA)之间最常见的内部修饰. m6A甲基转移酶复合物利用S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)为甲基供体, 将腺嘌呤第6位氮原子上的氢甲基化而形成m6A. 这是mRNA转录后最丰富和保守的转录后表观遗传修饰.据统计, m6A甲基化大约占mRNA化学修饰的50%, 在生命起源及生物生长发育过程中起重要作用[6,7]. m6A虽然发现较早, 但限于当时的实验技术和条件, 较长时间并未取得进展. 由于mRNA半衰期较短, 其修饰的作用时间非常有限而在过去常被认为是静态的. 随着免疫共沉淀等生物技术的进步, m6A甲基化位点被识别, m6A修饰的作用重新引起了人们的关注. 2011年, Jia等[8]发现高度保守的脂肪质量与肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)参与了m6A的去甲基化调控. m6A这一可逆的动态过程极大拓展了人们对其生理功能的认识. 目前基于anti-m6A抗体的meRIP技术、miCLIP技术以及新近报道的不依赖抗体的MAZTER-seq和DART-seq技术的研究结果表明, 哺乳动物RNA中约0.1%-0.4%的腺苷存在m6A甲基化修饰[6]. 这种修饰并非随机分布在成熟转录本中, 而是在特定的位点如终止密码子周围、3′UTR和内部长外显子内富集, 具有一致的motif, 即RRACH序列(R: A/G, H: A/C/U)[7,9,10]. 随着m6A甲基转移酶(Writers), 去甲基化酶(Erasers)和甲基识别蛋白(Readers)的不断发现, m6A与mRNA之间的关系被不断揭示. m6A可逆、动态的修饰不仅参与了mRNA转运出核、翻译及降解等生理过程, 而且与肿瘤生长、转移及化疗耐药密切相关[11-13]. 下面对新近取得的进展进行述评.

2 RNA m6A三类相关蛋白及其功能

2.1 m6A “Writers” 第一类蛋白质是m6A甲基转移酶. 它们编码的基因被称为m6A “writers”. Knuckles等[14]在小鼠胚胎干细胞中过表达METTL3, 通过TAP-LC-MS技术筛选鉴定与METTL3相互作用的蛋白. 将在高盐条件下洗脱获得的复合物命名为m6A-METTL复合物(m6A methyltransferase complex, MAC). 将在低盐条件下洗脱获得的复合物命名为m6A-METTL相关蛋白复合物(m6A methyltransferase associated complex, MACOM). 其中, MAC主要包括甲基转移酶样蛋白3 (methyltransferase-like 3, METTL3)和METTL14蛋白, 两者以1:1比例形成稳定的复合物并共定位于细胞核内[15]. METTL3作为主要的甲基化催化中心, 催化m6A合成, 它与METTL14、Wilm’s肿瘤1相关蛋白(Wilm’s tumor 1-associating protein, WATP)形成复合物. METTL14本身并无催化活性[16], 但可提高METTL3催化酶的活性[17]. WTAP对甲基化修饰亦无直接催化作用, 它通过招募METTL3-METTL14二聚体定位于核散斑中, 参与RNA的选择性剪切并保持MAC酶活性. MACOM主要是由接头蛋白WTAP、VIRMA/

KIAA1429、RBM15、Zc3h13和CBLL1/HAKAI相互结合而形成复合物, 与MAC共同参与m6A甲基化修饰. WTAP作为接头蛋白招募MAC定位到核散斑中[18]. 接头蛋白KIAA1429、RBM15、HAKAI、Zc3h13等能够与WTAP结合, 决定MAC的正确定位[19,20]. 此外, METTL16被鉴定为单独存在的具有催化活性的m6A甲基转移酶[21].它与METTL3同源, 可结合U6 snRNA, 导致U6第43位腺嘌呤m6A甲基化, 影响U6 剪切因子对mRNA前体的剪接[21]. Pendleton等[22]证实METTL16通过诱导甲硫氨酸腺苷转移酶2A (MAT2A)合成参与snRNA甲基化调控. MAT2A编码大部分细胞的SAM, 我们既往的研究表明, SAM与腺苷的代谢过程密切相关[23]. 细胞内甲硫氨酸水平下降可导致MAT2A表达增加. METTL16通过调控MAT2A mRNA腺苷的甲基化水平而影响MAT2A生成, 进而调控snRNA的活性及其生物学功能.

2.2 m6A“Erasers” 第二类蛋白质是m6A去甲基化酶, 其编码基因称为m6A“Erasers”, 它的功能是将RNA分子中已进行m6A修饰的甲基去除. 目前已证实参与m6A去甲基化修饰过程的有FTO和AlkB同源蛋白5 (AlkB homolog 5, ALKBH5). FTO定位于核散斑及细胞质, 对RNA上的m6A具有较强的去甲基活性. FTO与核斑点的部分共域化实验结果表明mRNA中的m6A是FTO的作用底物[8]. Su等[24]分析了FTO催化m6A和N6, 2'-O-二甲基腺苷(m6Am)修饰的亲和力, 结果证实FTO与其底物的结合与FTO蛋白的定位有关. 在细胞核中FTO只催化m6A去甲基化, 而在细胞质中FTO既可以介导m6A又可以催化m6Am的去甲基化. 有趣的是, Mauer等[25]研究表明FTO对m6Am的去甲基化酶活性大约是m6A的100倍, 显示FTO的作用底物更可能是m6Am, 这与Jia等人的研究结果有所不同[8]. 目前多数学者认为, FTO在细胞核中对m6A亲和力较高, 而在细胞质中对m6Am亲和力更强[26,27]. ALKBH5主要定位在核散斑, 影响mRNA的出核转运[28]. FTO与ALKBH5对m6A修饰的去甲基化作用是相互独立的. ALKBH5可直接将m6A氧化为普通的腺苷, 而FTO则是分级代谢, 依次将m6A氧化为N6-羟甲基腺苷(hm6A)和N6-甲酰腺苷(f6A), 最后水解为腺嘌呤. 此外, 二者对底物的选择性和序列的亲和力也存在差别, 即m6A的“Erasers”可能因底物的“构象标记”不同而作用相异. 如FTO在小鼠大脑中表达水平高, 而ALKBH5在小鼠睾丸中表达较高. 这种在不同组织间的表达差异及其对底物的选择性差别显示了去甲基化酶生理作用的复杂性.

2.3 m6A“Readers” 第三类与m6A甲基化位点结合并读取其信息的蛋白质被称为m6A“Readers”, 即m6A识别蛋白.它们能够选择性识别靶RNA上的m6A并参与RNA的多种代谢过程. Readers包括YTHs家族蛋白、HNRNPs超家族蛋白和IGFBPs家族蛋白三组成员. 人具有5个含有YTH结构域的蛋白: 如定位于细胞质中的YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC2和定位于细胞核的YTHDC1. YTHDF蛋白虽然结构相似, 但功能不完全相同. YTHDF2在细胞质中促进mRNA的降解[29-31]. YTHDF1结合m6A后促进mRNA的翻译[32]. YTHDF2和YTHDF1的不同功能可能在维持mRNA降解和翻译的平衡中发挥重要作用. YTHDF3与YTHDF1协同促进蛋白合成, 并通过YTHDF2介导mRNA降解[33]. YTHDC1促进外显子的剪切以及控制其靶标的出核过程[34]. YTHDC2能够与RNA解旋酶相互作用, 调节mRNA翻译延伸[35]. 总之, YTHDF2、YTHDF3、YTHDC2可以促进mRNA降解; YTHDF1、YTHDF3、YTHDC2可以促进靶mRNA的翻译; YTHDC1则影响mRNA的剪接及其核输出过程. HNRNPs超家族蛋白包括三个成员: HNRNPA2B1、HNRNPC和HNRNPG. 这3个蛋白均在核内发挥作用. 其中HNRNPC和HNRNPG影响mRNA定位和可变剪切[36]. HNRNPA2B1促进miRNA初级转录本的剪接加工[37]. IGF2BPs包括IGF2BP1-3. 这类蛋白通过常见的RNA结合域识别具有m6A的RNA. IGF2BPs识别结合m6A修饰位点后, 增加mRNA的稳定性, 避免其降解并促进其翻译[38]. 此外, 真核起始因子eIF3能够直接和mRNA 5'UTR的m6A修饰位点结合, 招募43S核糖体复合物并促进蛋白翻译[39]. 有趣的是, 细胞质中METTL3也可作为识别蛋白并促进某些特定类型细胞mRNA翻译[40].

总之, m6A甲基化是一个动态、可逆的过程, MAC、MACOM及METTL16均能催化m6A形成, 而FTO和ALKBH5可使其去甲基化. 已甲基化的RNA被相应的Readers识别后才进入下一步代谢过程以保证其有效发挥生物学功能, 包括维持RNA稳定、促进mRNA翻译、或加速其剪切和降解等. 具体见图1.

3 m6A甲基化在不同消化系统肿瘤中的研究进展

m6A既是mRNA加工和代谢的重要分子标志, 又在细胞分化进程中具有改变细胞状态的功能[41], 如与细胞异型增生有关的mRNA可变剪切常受m6A调控[42], 表明m6A与肿瘤发生有关. 研究证实m6A相关的蛋白在乳腺癌[43]、肺癌[40]、急性髓细胞白血病[44]、宫颈癌[45]存在过表达或者低表达, 并通过多种机制促进相应肿瘤进展. 下面总结m6A在消化系肿瘤中的作用.

3.1 食管鳞状细胞癌 Wu等[46]发现经过香烟烟雾冷凝物染毒后, 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中ALKBH5表达升高. ALKBH5高表达介导LINC00278的去甲基化, 抑制LINC00278-sORF1

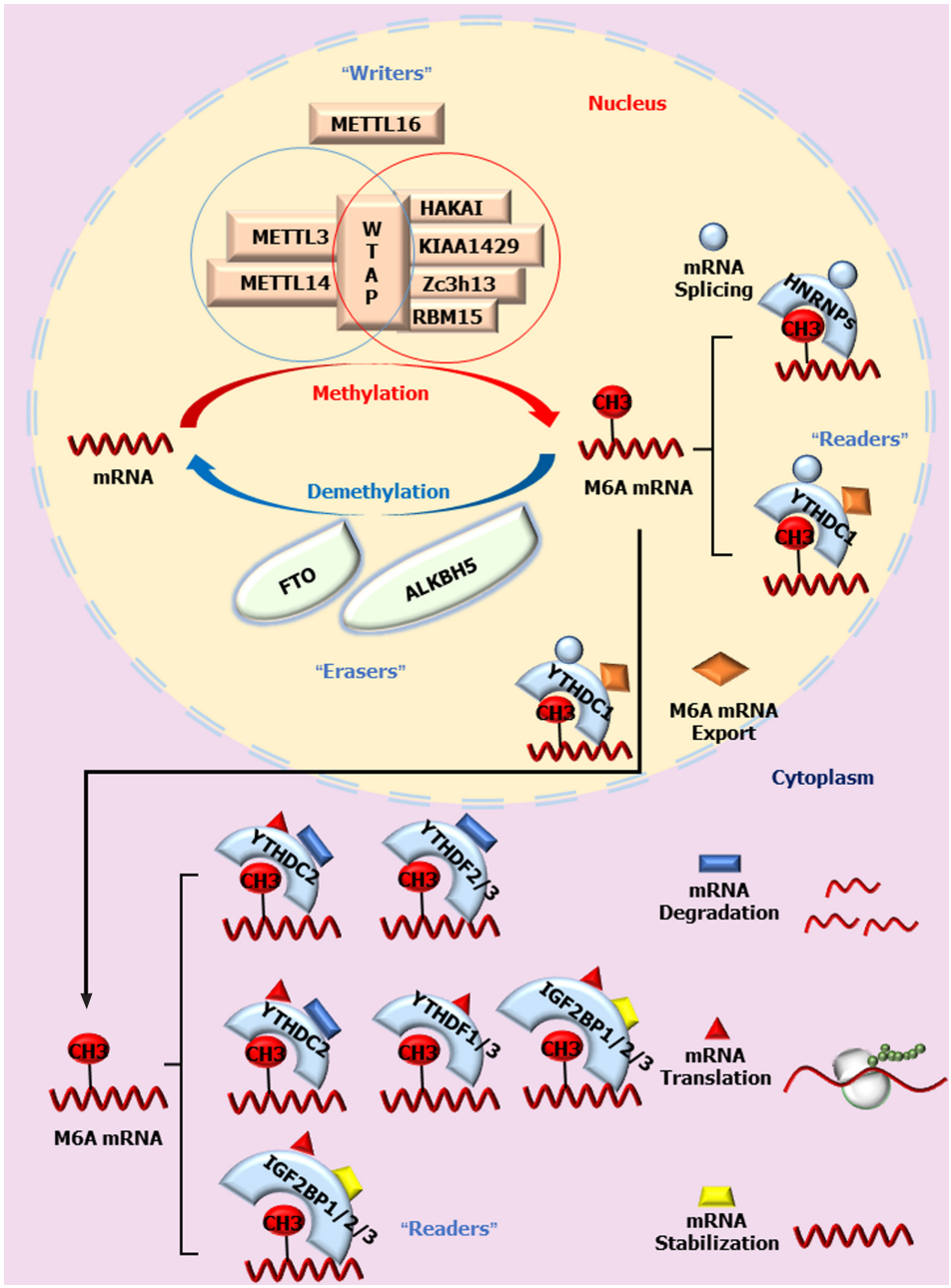


图 1　m6A RNA甲基化的基本机制. m6A RNA甲基化修饰是一个动态、可逆的过程. 此过程由甲基转移酶"Writers"、去甲基化酶"Erasers"和甲基化识别蛋白"Readers"共同参与. "Writers"由METTL3、METTL14、WTAP及KIAA1429、Zc3h13、RBM15、HAKAI和METTL16组成; "Erasers"包括FTO和ALKBH5; "Readers"由YTHDC1-2、YTHDF1-3、HNRNPs和IGF2BP1-3组成. 其中甲基转移酶的作用是催化mRNA上腺苷酸发生m6A修饰. 去甲基化酶是对已发生m6A修饰的碱基进行去甲基化修饰. 识别蛋白的作用则是通过识别发生了m6A修饰的碱基而参与RNA的剪接、加工、翻译和降解等过程.

翻译YY1BM. 而YY1BM可阻断YY1与雄激素受体(AR)相互作用, YY1BM表达降低可促进AR信号通路介导的eEF2K上调, 使肿瘤细胞适应缺乏营养的环境而减少凋亡.这项研究从m6A去甲基化角度探索了吸烟促进ESCC进展的分子机制. Liu等[47]研究发现FTO在ESCC组织中的表达亦高于邻近的正常组织, 并且与患者不良预后有关. FTO高表达正向调控癌基因MMP13, MMP13上调促进了ESCC转移. Yang等[48]研究证实与癌旁正常组织相比, ESCC组织中YTHDC2的表达下调, 低表达YTHDC2有助于ESCC扩散, 表明m6A去甲基化酶及个别识别蛋白参与了ESCC的发生及发展过程, 但仍缺乏全面挖掘. m6A甲基化酶是否参与食管癌的发病尚不清楚.

3.2 胃癌 Ge等[49]收集100例胃癌(gastric carcinoma, GC)患者、30例良性胃病患者和75例健康对照的外周血液, 通过比色法检查发现GC组患者外周血RNA中m6A水平明显高于胃病和健康对照组. 随着GC的进展m6A水平

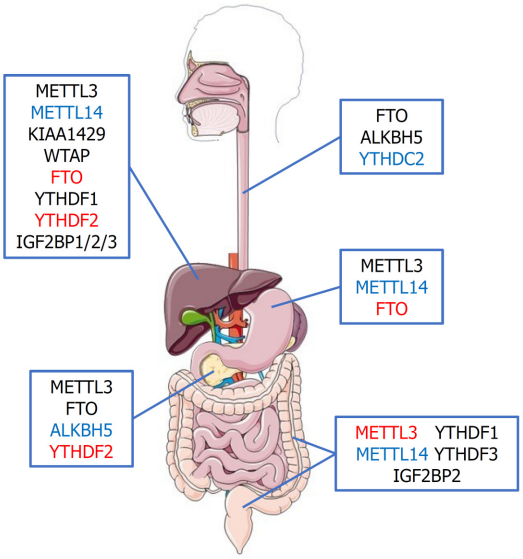


图 2 消化系恶性肿瘤中常见m6A修饰相关蛋白的作用. 黑色表示该蛋白发挥癌基因的作用. 蓝色表示该蛋白发挥抑癌基因的作用. 红色表示该蛋白在该部位肿瘤发病中的作用仍有争论. 目前比较明确的是去甲基化酶FTO在食管癌、胰腺癌中是促癌基因; 甲基化识别蛋白YTHDF1在肝癌及结肠癌中亦是促癌基因; 甲基转移酶METTL3在胃癌、肝癌及胰腺癌中多发挥促癌作用; 而METTL14在胃癌、肝癌及结直肠癌中具有抑癌效应.

升高, 手术后则下降. 受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估显示, GC组m6A的曲线下面积明显大于癌胚抗原(CEA)和糖类抗原199(CA19-9)的面积, 表明外周血总RNA的m6A检测对GC诊断及预后有一定参考价值, 其作用优于常规的癌胚抗原, 显示出m6A作为GC诊断标记物有较好的临床应用前景, 但其特异性和敏感性仍需扩大病例数进行临床大样本、多中心验证.

Yue等[50]发现METTL3在GC细胞中表达上调, METTL3表达水平升高提示预后不良. 进一步研究发现, ZMYM1是METTL3的m6A修饰靶标. METTL3通过对ZMYM1进行m6A修饰而增强ZMYM1 mRNA的稳定性. 另外, ZMYM1通过形成CtBP/LSD1/CoREST复合物与上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)基因启动子结合并抑制其表达, 从而促进上皮细胞-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)和癌细胞转移. Liu等[51]同样发现METTL3在GC细胞中表达上调, 其表达水平随着肿瘤分期和分级的进展而逐渐升高. 敲低METTL3显著抑制了GC细胞的总体RNA的m6A水平, 也显著降低了与GFI-1和α-平滑肌肌动蛋白的表达, 从而抑制GC细胞的迁移.

METTL14与METTL3虽同属于m6A“Writers”, 但Zhang等[52]研究发现敲降METTL14激活了Wnt和PI3K-Akt信号传导通路, 促进GC细胞的增殖和侵袭, 反而显示出METTL14的抑癌作用. METTL3与METTL14在GCm6A甲基化过程中的不同结果显示出“Writers” 调控机制的复杂性. Xu等[53]证实与癌旁非肿瘤组织相比, GC组织中FTO在蛋白水平和mRNA水平的表达均上调. FTO表达水平与细胞低分化、淋巴结转移、患者的不良预后密切相关. 进一步研究发现, FTO的表达与GC的TNM分期正相关, FTO表达下调可显著抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭. 然而, Li等[54]发现, FTO蛋白在印戒细胞癌和GC组织中表达水平显著下调. FTO在GC中的作用有待进一步研究.

3.3 结直肠癌 Wu等[55]发现lncRNA RP11 (RP11-138 J23.1)在结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)组织中高表达, 其表达水平随着CRC分期的上升而增加. RP11有正向调节CRC细胞的迁移、EMT、促进CRC细胞肝转移的功能. 作者发现在HCT-15和HCT-8细胞中, 过表达的METTL3可提高RP11表达水平, 增加RP11和hnRNPA2B1之间的结合, 促进RP11/hnRNPA2B1/mRNA复合物的形成. Zeb1作为EMT转录因子之一, 其上调促进了细胞迁移. 研究发现, 两种泛素E3连接酶(Siah1和Fbxo45)通过泛素-蛋白酶体途径诱导Zeb1降解, 而RP11/hnRNPA2B1/mRNA复合物可促进Siah1和Fbxo45的降解, 使Zeb1水平增高, 从而有助于CRC细胞EMT及迁移, 表明METTL3具有促癌作用. Peng等[56]发现METTL3在CRC细胞表达上调, 其高表达与CRC转移呈正相关. METTL3通过甲基化pri-miR-1246使其成熟为miR-1246. miR-1246可抑制抑癌基因SPRED2的表达, 降低其在Raf/MEK/ERK通路中发挥的抑癌作用, 从而促进CRC细胞迁移、侵袭, 并诱导EMT.

多项研究证实, METTL3通过稳定mRNA的方式, 促进CRC进展. Li等[57]通过分析TCGA数据库, 发现METTL3在多数恶性肿瘤中表达水平增加. 高表达METTL3的CRC患者总生存期和无病生存期缩短. 他们发现Y染色体性别决定区-box 2 (SOX2)是METTL3的下游基因, METTL3通过维持SOX2在CRC中的表达以促进CRC细胞的干性. 进一步研究发现, METTL3提高了SOX2转录本的甲基化水平, 阻止其被降解[58,59]. Zhang等[60]通过qRT-PCR和IHC发现在化疗耐药的结肠癌组织中CBX8明显过表达. CBX8将KMT2b招募到LGR5启动子上, 使其维持H3K4me3状态以促进LGR5的表达, 增加肿瘤细胞的干性, 并降低其化疗敏感性. 进一步研究发现, METTL3的甲基化修饰和IGF2BP1的结合有助于维持CBX8 mRNA的稳定性. 另外, Zhu等[61]发现METTL3以m6A依赖的方式稳定CCNE1的mRNA, 从而促进CRC细胞的增殖. 与上述研究结果不同的是, Deng等[62]发现METTL3的下调导致p-p38和p-ERK的激活, 促

进结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭. Chen等[63]发现同样作为“Writer”的METTL14在CRC组织和细胞系中表达下调, 并与患者总生存期密切相关. METTL14基因的敲低显著降低总RNA中的m6A水平, 促进CRC细胞生长. 相反, METTL14过表达则增加总RNA中m6A水平, 抑制CRC细胞生长和转移. 上述研究表明, 在CRC中METTL14发挥抑癌作用, 这与GC的结果相一致[52].

Wang等[64]研究证实与IGF2BP2稳定性有关的lincRNA LINRIS在CRC组织中上调. LINRIS通过自噬-溶酶体途径阻断IGF2BP2的K139泛素化, 抑制IGF2BP2降解, 促进IGF2BP2的下游效应, 尤其是MYC介导的糖酵解过程, 使CRC耐药性增强[65]. YTHDF已被多项研究证明与CRC的发生和进展有关. Bai等[66]证实YTHDF1在CRC中高表达, 且与肿瘤TNM分期、远处转移和肿瘤组织学分型有关. 研究表明, 癌基因c-Myc可与YTHDF1的5′UTR结合, 促进YTHDF1的表达. 而敲除YTHDF1则可抑制Wnt/β-catenin信号通路, 表明YTHDF1通过调控Wnt/β-catenin通路促进肿瘤进展[67]. Ni等[68]报道, lncRNA GAS5促进内源性YAP从细胞核到胞浆的移位和磷酸化而加速YAP降解, 进而在体内外抑制CRC进展, 而YTHDF3通过促进lncRNA GAS5降解而阻遏YAP降解, 促进CRC的增殖及转移. 上述研究表明“Readers”在CRC中发挥促癌作用. 然而, 是否存在起抑癌作用的m6A识别蛋白以及METTL3在CRC中究竟扮演何种角色尚有待进一步研究.

3.4 肝癌 Chen等[69]发现, METTL3在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中表达上调, 降低了SOCS2 mRNA稳定性, 从而下调抑癌基因SOCS2的表达, 促进HHC病变进展并缩短患者的生存期. Zuo等[70]报道METTL3表达上调可通过METTL3 -LINC00958-HDGF轴促进HCC的发展. Cui等[71]发现, 在肝母细胞瘤组织中METTL3与miR186的表达显著负相关, METTL3表达上调通过Wnt/β-catenin途径促进肝母细胞瘤进展. Ma等[72]证明METTL14可通过与抑癌因子pri-miR-126 DGCR8结合, 抑制HCC细胞转移, METTL14低表达则增强HCC的侵袭和转移能力. Chen等[73]发现WTAP在HCC中高表达, 通过Hur-EtS1 -P21/P27通路促进HCC的发生和发展. Lan等[74]证实KIAA1429在HCC组织中表达上调. GATA3是KIAA1429介导的m6A修饰的下游靶点. KIAA1429在HCC中高表达促进了GATA3 pre-mRNA的3′UTR发生m6A修饰, 导致RNA结合蛋白HuR的分离和GATA3 pre-mRNA的降解, 从而加速肿瘤的增殖和转移. 此外, KIAA1429通过上调ID2 mRNA上m6A修饰而抑制ID2的表达, 促进HCC细胞的迁移和侵袭[75].

Zhao等[76]报道, YTHDF1在HCC患者中表达明显上调并与病理分期呈正相关. 作者通过对YTHDF1共表达基因的GO和KEGG通路分析, 发现YTHDF1在调节HCC细胞周期和代谢方面起着重要作用. 有趣的是, Zhou等[77]发现, METTL3与YTHDF1共过表达的患者预后差. KEGG分析表明, 两者介导HCC不良预后的机制与DNA复制、RNA的剪切和降解有关, METTL3和YTHDF1联合检测具有判断HCC恶性程度和评估预后的价值.

Yang等[78]发现YTHDF2在HCC中表达上调, 并受到miR145负性调节. Zhang等[79]的研究表明, 敲除YTHDF2后, Hep3B和Huh7两种HCC细胞株的干细胞特性受损, 而YTHDF2过表达会增加肿瘤干细胞(CSC)的表型. 在HCC中YTHDF2过表达通过调控OCT4 mRNA的m6A甲基化使OCT4表达上调, 促进CSC生长, 维持CSC表型, 从而促进HCC转移. 与上述结果相反, Hou等[80]发现在YTHDF2缺陷的HCC中, STAT3的磷酸化以及IL-11和SERPINE2的表达上调, 而缺氧可以增强这种作用. 缺氧条件下诱导的YTHDF2下调加剧了HCC组织中的炎症反应, 促进了HCC组织中的细胞增殖及血管异常化, 促进HCC细胞生长和病灶转移, 表明YTHDF2发挥了抑癌作用. 有趣的是, Zhong等[81]的研究表明同样在缺氧环境下, 下调YTHDF2诱导ERK磷酸化, 激活ERK/MAPK通路, 从而促进癌细胞的增殖. YTHDF2在HCC组织中直接结合EGFR 3’UTR的m6A修饰位点, 促进EGFR mRNA的降解, 进而抑制ERK/MAPK信号通路发挥抑癌作用. 多项研究表明IGF2BPs 与HCC细胞的增殖、转移、侵袭能力和集落形成能力呈正相关[82,83], 但一些相互矛盾的结果显示m6A相关蛋白在HCC中的作用机制仍需进一步研究.

Li等[84]发现低m6A水平的HCC中FTO表达明显升高. 丙酮酸激酶M2 (pyruvate kinase M2, PKM2)在肿瘤细胞供能、EMT及侵袭转移方面有重要作用, 是FTO的靶蛋白之一. 敲除FTO后, HCC组织增殖与克隆能力减弱, 同时可减少PKM2 mRNA表达及其蛋白生成, 而过表达PKM2可逆转敲除FTO的表型改变, 表明FTO诱导的PKM2 mRNA的去甲基化具有促癌作用. 有趣的是, Rong[85]等发现FTO在肝内胆管细胞癌(ICC)细胞中的表达下调, 且FTO的表达与CA19-9的表达呈负相关, Kaplan-Meier生存分析显示, FTO低表达预示ICC预后不良, 这表明FTO可能有抑制ICC进程的作用. 体外实验发现FTO还可抑制ICC细胞生长和迁移. 另外, 裸鼠体内过表达FTO抑制了ICC肿瘤的生长. 这可能与FTO提高了TEAD2mRNA的稳定性有关. 结合上述研究结果, METTL14在GC、CRC、HCC三种肿瘤中均起抑癌作用[52,63,72], 而METTL3主要发挥促癌作用[50,57,69]. FTO在多种肿瘤中出现异常表达, 但其作用及机制均有待进一步

明确.

3.5 胰腺癌 Xia等[86]发现与正常细胞相比, 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)组织中METTL3和mRNA水平显著升高, 敲除METTL3后, RNA m6A修饰减少, 抑制了肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移, 表明METTL3具有促癌作用. 此外, Taketo等[87]发现m6A修饰与PC化疗药物的敏感度有关, METTL3缺失的细胞对抗癌药如吉西他滨、5-氟尿嘧啶、顺铂和辐射显示出更高的敏感性. 进一步研究表明, 包括MAPK级联反应、泛素化过程、RNA剪接等多条关键途径可能均是METTL3的作用靶点. 这些信号通路的改变直接导致了肿瘤进展和化疗耐药, 表明METTL3参与了PC放疗及化疗耐药的调控. 此外, 他们还发现METTL3的下调加速了PC细胞凋亡. m6A还可以通过影响miRNA或lncRNA调节PC的发生. Zhang等[88]发现胰管上皮细胞中, 香烟烟雾冷凝物促使有致癌作用的miR-25成熟依赖于METTL3过表达介导的m6A甲基化. METTL3在PC中的促癌作用, 与其在GC、CRC及HCC中所起的作用一致[50,57,69].

Tang等[89]发现ALKBH5在基于吉西他滨治疗患者的异种移植瘤模型中下调, 其过表达增加PC对化疗的敏感性. 在体外和体内, 沉默ALKBH5显著增加PC增殖、迁移和侵袭, 而过表达ALKBH5导致完全相反的效果. 进一步研究发现ALKBH5通过降低Wnt抑制因子1的m6A水平及阻碍Wnt信号通路来抑制PC的发生. He等[90]的研究发现, ALKBH5过表达后, KCNK15-AS表达随之增加, 而PC细胞的EMT受到了抑制, 提示KCNK15-AS1对PC细胞迁移和侵袭具有抑制作用, 也间接证实ALKBH5可抑制EMT进程. Cho等[91]证实ALKBH5是PC患者的独立预后因素. ALKBH5表达与患者预后显著正相关. Chen等[92]发现与正常组织相比, PC组织中YTHDF2的表达在基因和蛋白质水平上均上调. 高表达的YTHDF2在PC组织中显示出双重作用: 一方面促进癌细胞增殖; 另一方面YTHDF2通过YAP信号调控EMT, 抑制PC细胞的转移和侵袭. 此外, Tang[93]等研究亦表明, FTO在PC中高表达. 敲除FTO后可抑制肿瘤的形成和进展, 增加PC细胞凋亡, 表明FTO具有促癌作用.

RNA m6A甲基化修饰相关蛋白在消化系统食管、胃、肝脏、胰腺及结直肠恶性肿瘤发病中的作用如图2所示.

4 小结与展望

m6A甲基化修饰的发现丰富了表观遗传学的内容. m6A甲基转移酶、去甲基化酶和识别蛋白各司其职, 共同调节靶基因上的m6A含量, 进而影响肿瘤的发生. 以m6A修饰为核心的靶向治疗已经成为临床研究的新热点. 其中包括: FTO抑制剂、METTL3-14/WTAP激活剂及其联合用药. 目前m6A相关蛋白抑制剂或激活剂存在活性低、特异性差、在细胞内确切作用机制不清等问题, 其开发尚处于起步阶段. 许多问题仍未解决: (1)未知的m6A修饰相关蛋白有待进一步鉴定; (2)新的m6A修饰机制有待进一步阐明; (3)鉴于甲基化酶和去甲基化酶在m6A修饰中起相反的作用, 如果去甲基化酶在某种癌症中发挥癌基因的作用, 是否甲基转移酶一定扮演抑癌基因的角色? (4)有些m6A修饰蛋白具有双重身份, 既可促癌又能抑癌, 这种“双刃刀”作用的触发机制又是什么? (5)“Readers”是如何选择识别并结合靶RNA? 不同“Reader”之间是相互竞争还是具有协同作用? 哪些m6A甲基化蛋白具有早癌筛查和/或肿瘤预后判断的临床价值? 相信随着m6A甲基化研究的不断深入, 终将揭开这些谜团, 最终为肿瘤患者带来福音.

5 参考文献

1 Dominissini D, Nachtergaele S, Moshitch-Moshkovitz S, Peer E, Kol N, Ben-Haim MS, Dai Q, Di Segni A, Salmon-Divon M, Clark WC, Zheng G, Pan T, Solomon O, Eyal E, Hershkovitz V, Han D, Doré LC, Amariglio N, Rechavi G, He C. The dynamic N(1)-methyladenosine methylome in eukaryotic messenger RNA. *Nature* 2016; 530: 441-446 [PMID: 26863196 DOI: 10.1038/nature16998]

2 Li X, Xiong X, Wang K, Wang L, Shu X, Ma S, Yi C. Transcriptome-wide mapping reveals reversible and dynamic N(1)-methyladenosine methylome. *Nat Chem Biol* 2016; 12: 311-316 [PMID: 26863410 DOI: 10.1038/nchembio.2040]

3 Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, Salmon-Divon M, Ungar L, Osenberg S, Cesarkas K, Jacob-Hirsch J, Amariglio N, Kupiec M, Sorek R, Rechavi G. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature* 2012; 485: 201-206 [PMID: 22575960 DOI: 10.1038/nature11112]

4 Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, Piatkowski P, Baginski B, Wirecki TK, de Crécy-Lagard V, Ross R, Limbach PA, Kotter A, Helm M, Bujnicki JM. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: D303-D307 [PMID: 29106616 DOI: 10.1093/nar/gkx1030]

5 HALL RH. A general procedure for the isolation of “minor” nucleosides from ribonucleic acid hydrolysates. *Biochemistry* 1965; 4: 661-670 [PMID: 14323568 DOI: 10.1021/bi00880a008]

6 Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 3971-3975 [PMID: 4372599 DOI: 10.1073/pnas.71.10.3971]

7 Wei CM, Gershowitz A, Moss B. Methylated nucleotides block 5′ terminus of HeLa cell messenger RNA. *Cell* 1975; 4: 379-386 [PMID: 164293 DOI: 10.1016/0092-8674(75)90158-0]

8 Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887 [PMID: 22002720 DOI: 10.1038/nchembio.687]

9 Ke S, Alemu EA, Mertens C, Gantman EC, Fak JJ, Mele A, Haripal B, Zucker-Scharff I, Moore MJ, Park CY, Vågbø CB, Kusśnierczyk A, Klungland A, Darnell JE Jr, Darnell RB. A majority of m6A residues are in the last exons, allowing the potential for 3′ UTR regulation. *Genes Dev* 2015; 29: 2037-2053

[PMID: 26404942 DOI: 10.1101/gad.269415.115]
10 Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 2012; 149: 1635-1646 [PMID: 22608085 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003]
11 Liu ZX, Li LM, Sun HL, Liu SM. Link Between m6A Modification and Cancers. *Front Bioeng Biotechnol* 2018; 6: 89 [PMID: 30062093 DOI: 10.3389/fbioe.2018.00089]
12 Patil DP, Chen CK, Pickering BF, Chow A, Jackson C, Guttman M, Jaffrey SR. m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. *Nature* 2016; 537: 369-373 [PMID: 27602518 DOI: 10.1038/nature19342]
13 Alarcón CR, Lee H, Goodarzi H, Halberg N, Tavazoie SF. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. *Nature* 2015; 519: 482-485 [PMID: 25799998 DOI: 10.1038/nature14281]
14 Knuckles P, Lence T, Haussmann IU, Jacob D, Kreim N, Carl SH, Masiello I, Hares T, Villaseñor R, Hess D, Andrade-Navarro MA, Biggiogera M, Helm M, Soller M, Bühler M, Roignant JY. Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/Spenito to the m^{6}A machinery component Wtap/Fl(2)d. *Genes Dev* 2018; 32: 415-429 [PMID: 29535189 DOI: 10.1101/gad.309146.117]
15 Liu J, Yue Y, Han D, Wang X, Fu Y, Zhang L, Jia G, Yu M, Lu Z, Deng X, Dai Q, Chen W, He C. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 93-95 [PMID: 24316715 DOI: 10.1038/nchembio.1432]
16 Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 2016; 534: 575-578 [PMID: 27281194 DOI: 10.1038/nature18298]
17 Wang P, Doxtader KA, Nam Y. Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Mol Cell* 2016; 63: 306-317 [PMID: 27373337 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.041]
18 Ping XL, Sun BF, Wang L, Xiao W, Yang X, Wang WJ, Adhikari S, Shi Y, Lv Y, Chen YS, Zhao X, Li A, Yang Y, Dahal U, Lou XM, Liu X, Huang J, Yuan WP, Zhu XF, Cheng T, Zhao YL, Wang X, Rendtlew Danielsen JM, Liu F, Yang YG. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res* 2014; 24: 177-189 [PMID: 24407421 DOI: 10.1038/cr.2014.3]
19 Yue Y, Liu J, Cui X, Cao J, Luo G, Zhang Z, Cheng T, Gao M, Shu X, Ma H, Wang F, Wang X, Shen B, Wang Y, Feng X, He C, Liu J. VIRMA mediates preferential m^{6}A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation. *Cell Discov* 2018; 4: 10 [PMID: 29507755 DOI: 10.1038/s41421-018-0019-0]
20 Horiuchi K, Kawamura T, Iwanari H, Ohashi R, Naito M, Kodama T, Hamakubo T. Identification of Wilms' tumor 1-associating protein complex and its role in alternative splicing and the cell cycle. *J Biol Chem* 2013; 288: 33292-33302 [PMID: 24100041 DOI: 10.1074/jbc.M113.500397]
21 Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, Lenz C, Urlaub H, Höbartner C, Sloan KE, Bohnsack MT. Human METTL16 is a N^6-methyladenosine (m^{6}A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2017; 18: 2004-2014 [PMID: 29051200 DOI: 10.15252/embr.201744940]
22 Pendleton KE, Chen B, Liu K, Hunter OV, Xie Y, Tu BP, Conrad NK. The U6 snRNA m^{6}A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell* 2017; 169: 824-835.e14 [PMID: 28525753 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.003]
23 Wu LF, Wei BL, Guo YT, Ye YQ, Li GP, Pu ZJ, Feng JL. Apoptosis induced by adenosine involves endoplasmic reticulum stress in EC109 cells. *Int J Mol Med* 2012; 30: 797-804 [PMID: 22859272 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1085]
24 Su R, Dong L, Li C, Nachtergaele S, Wunderlich M, Qing Y, Deng X, Wang Y, Weng X, Hu C, Yu M, Skibbe J, Dai Q, Zou D, Wu T, Yu K, Weng H, Huang H, Ferchen K, Qin X, Zhang B, Qi J, Sasaki AT, Plas DR, Bradner JE, Wei M, Marcucci G, Jiang X, Mulloy JC, Jin J, He C, Chen J. R-2HG Exhibits Anti-tumor Activity by Targeting FTO/m^{6}A/MYC/CEBPA Signaling. *Cell* 2018; 172: 90-105.e23 [PMID: 29249359 DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.031]
25 Mauer J, Luo X, Blanjoie A, Jiao X, Grozhik AV, Patil DP, Linder B, Pickering BF, Vasseur JJ, Chen Q, Gross SS, Elemento O, Debart F, Kiledjian M, Jaffrey SR. Reversible methylation of m^{6}A$_m$ in the 5' cap controls mRNA stability. *Nature* 2017; 541: 371-375 [PMID: 28002401 DOI: 10.1038/nature21022]
26 Wu W, Feng J, Jiang D, Zhou X, Jiang Q, Cai M, Wang X, Shan T, Wang Y. AMPK regulates lipid accumulation in skeletal muscle cells through FTO-dependent demethylation of N^6-methyladenosine. *Sci Rep* 2017; 7: 41606 [PMID: 28176824 DOI: 10.1038/srep41606]
27 Wei J, Liu F, Lu Z, Fei Q, Ai Y, He PC, Shi H, Cui X, Su R, Klungland A, Jia G, Chen J, He C. Differential m^{6}A, m^{6}A$_m$, and m^{1}A Demethylation Mediated by FTO in the Cell Nucleus and Cytoplasm. *Mol Cell* 2018; 71: 973-985.e5 [PMID: 30197295 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.011]
28 Zheng G, Dahl JA, Niu Y, Fedorcsak P, Huang CM, Li CJ, Vågbø CB, Shi Y, Wang WL, Song SH, Lu Z, Bosmans RP, Dai Q, Hao YJ, Yang X, Zhao WM, Tong WM, Wang XJ, Bogdan F, Furu K, Fu Y, Jia G, Zhao X, Liu J, Krokan HE, Klungland A, Yang YG, He C. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell* 2013; 49: 18-29 [PMID: 23177736 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.015]
29 Wang X, Lu Z, Gomez A, Hon GC, Yue Y, Han D, Fu Y, Parisien M, Dai Q, Jia G, Ren B, Pan T, He C. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature* 2014; 505: 117-120 [PMID: 24284625 DOI: 10.1038/nature12730]
30 Du H, Zhao Y, He J, Zhang Y, Xi H, Liu M, Ma J, Wu L. YTHDF2 destabilizes m(6)A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex. *Nat Commun* 2016; 7: 12626 [PMID: 27558897 DOI: 10.1038/ncomms12626]
31 Park OH, Ha H, Lee Y, Boo SH, Kwon DH, Song HK, Kim YK. Endoribonucleolytic Cleavage of m^{6}A-Containing RNAs by RNase P/MRP Complex. *Mol Cell* 2019; 74: 494-507.e8 [PMID: 30930054 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.02.034]
32 Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, Lu Z, Han D, Ma H, Weng X, Chen K, Shi H, He C. N(6)-methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency. *Cell* 2015; 161: 1388-1399 [PMID: 26046440 DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.014]
33 Shi H, Wang X, Lu Z, Zhao BS, Ma H, Hsu PJ, Liu C, He C. YTHDF3 facilitates translation and decay of N^6-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res* 2017; 27: 315-328 [PMID: 28106072 DOI: 10.1038/cr.2017.15]
34 Xu C, Wang X, Liu K, Roundtree IA, Tempel W, Li Y, Lu Z, He C, Min J. Structural basis for selective binding of m6A RNA by the YTHDC1 YTH domain. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 927-929 [PMID: 25242552 DOI: 10.1038/nchembio.1654]
35 Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, Takai K, Ikeda H, Konno J, Torigoe T, Maeda H, Kutomi G, Okita K, Mori M, Sahara H. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1α mRNA is translated. *Cancer Lett* 2016; 376: 34-42 [PMID: 26996300 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.022]
36 Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, Ladeiro Y, Pelletier L, Maad IB, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Letexier M, Degos F, Clément B, Balabaud C, Chevet E, Laurent A, Couchy G, Letouzé E, Calvo F, Zucman-Rossi J. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44:

694-698 [PMID: 22561517 DOI: 10.1038/ng.2256]
37 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.011]
38 Huang H, Weng H, Sun W, Qin X, Shi H, Wu H, Zhao BS, Mesquita A, Liu C, Yuan CL, Hu YC, Hüttelmaier S, Skibbe JR, Su R, Deng X, Dong L, Sun M, Li C, Nachtergaele S, Wang Y, Hu C, Ferchen K, Greis KD, Jiang X, Wei M, Qu L, Guan JL, He C, Yang J, Chen J. Recognition of RNA N^6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 285-295 [PMID: 29476152 DOI: 10.1038/s41556-018-0045-z]
39 Meyer KD, Patil DP, Zhou J, Zinoviev A, Skabkin MA, Elemento O, Pestova TV, Qian SB, Jaffrey SR. 5′ UTR m(6)A Promotes Cap-Independent Translation. *Cell* 2015; 163: 999-1010 [PMID: 26593424 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.012]
40 Lin S, Choe J, Du P, Triboulet R, Gregory RI. The m(6)A Methyltransferase METTL3 Promotes Translation in Human Cancer Cells. *Mol Cell* 2016; 62: 335-345 [PMID: 27117702 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.021]
41 Zhao BS, Roundtree IA, He C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 31-42 [PMID: 27808276 DOI: 10.1038/nrm.2016.132]
42 Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m^6A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-2634 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]
43 Zhang C, Samanta D, Lu H, Bullen JW, Zhang H, Chen I, He X, Semenza GL. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m^6A-demethylation of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E2047-E2056 [PMID: 27001847 DOI: 10.1073/pnas.1602883113]
44 Zhang S, Zhao BS, Zhou A, Lin K, Zheng S, Lu Z, Chen Y, Sulman EP, Xie K, Bögler O, Majumder S, He C, Huang S. m^6A Demethylase ALKBH5 Maintains Tumorigenicity of Glioblastoma Stem-like Cells by Sustaining FOXM1 Expression and Cell Proliferation Program. *Cancer Cell* 2017; 31: 591-606.e6 [PMID: 28344040 DOI: 10.1016/j.ccell.2017.02.013]
45 Zhou S, Bai ZL, Xia D, Zhao ZJ, Zhao R, Wang YY, Zhe H. FTO regulates the chemo-radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting β-catenin through mRNA demethylation. *Mol Carcinog* 2018; 57: 590-597 [PMID: 29315835 DOI: 10.1002/mc.22782]
46 Wu S, Zhang L, Deng J, Guo B, Li F, Wang Y, Wu R, Zhang S, Lu J, Zhou Y. A Novel Micropeptide Encoded by Y-Linked LINC00278 Links Cigarette Smoking and AR Signaling in Male Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res* 2020; 80: 2790-2803 [PMID: 32169859 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3440]
47 Liu S, Huang M, Chen Z, Chen J, Chao Q, Yin X, Quan M. FTO promotes cell proliferation and migration in esophageal squamous cell carcinoma through up-regulation of MMP13. *Exp Cell Res* 2020; 389: 111894 [PMID: 32035950 DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111894]
48 Yang N, Ying P, Tian J, Wang X, Mei S, Zou D, Peng X, Gong Y, Yang Y, Zhu Y, Ke J, Zhong R, Chang J, Miao X. Genetic variants in m6A modification genes are associated with esophageal squamous-cell carcinoma in the Chinese population. *Carcinogenesis* 2020; 41: 761-768 [PMID: 32047883 DOI: 10.1093/carcin/bgaa012]
49 Ge L, Zhang N, Chen Z, Song J, Wu Y, Li Z, Chen F, Wu J, Li D, Li J, Wang C, Wang H, Wang J. Level of N6-Methyladenosine in Peripheral Blood RNA: A Novel Predictive Biomarker for Gastric Cancer. *Clin Chem* 2020; 66: 342-351 [PMID: 32040577 DOI: 10.1093/clinchem/hvz004]
50 Yue B, Song C, Yang L, Cui R, Cheng X, Zhang Z, Zhao G. METTL3-mediated N6-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 142 [PMID: 31607270 DOI: 10.1186/s12943-019-1065-4]
51 Liu T, Yang S, Sui J, Xu SY, Cheng YP, Shen B, Zhang Y, Zhang XM, Yin LH, Pu YP, Liang GY. Dysregulated N6-methyladenosine methylation writer METTL3 contributes to the proliferation and migration of gastric cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 548-562 [PMID: 31232471 DOI: 10.1002/jcp.28994]
52 Zhang C, Zhang M, Ge S, Huang W, Lin X, Gao J, Gong J, Shen L. Reduced m6A modification predicts malignant phenotypes and augmented Wnt/PI3K-Akt signaling in gastric cancer. *Cancer Med* 2019; 8: 4766-4781 [PMID: 31243897 DOI: 10.1002/cam4.2360]
53 Xu D, Shao W, Jiang Y, Wang X, Liu Y, Liu X. FTO expression is associated with the occurrence of gastric cancer and prognosis. *Oncol Rep* 2017; 38: 2285-2292 [PMID: 28849183 DOI: 10.3892/or.2017.5904]
54 Li Y, Zheng D, Wang F, Xu Y, Yu H, Zhang H. Expression of Demethylase Genes, FTO and ALKBH1, Is Associated with Prognosis of Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1503-1513 [PMID: 30637548 DOI: 10.1007/s10620-018-5452-2]
55 Wu Y, Yang X, Chen Z, Tian L, Jiang G, Chen F, Li J, An P, Lu L, Luo N, Du J, Shan H, Liu H, Wang H. m^6A-induced lncRNA RP11 triggers the dissemination of colorectal cancer cells via upregulation of Zeb1. *Mol Cancer* 2019; 18: 87 [PMID: 30979372 DOI: 10.1186/s12943-019-1014-2]
56 Peng W, Li J, Chen R, Gu Q, Yang P, Qian W, Ji D, Wang Q, Zhang Z, Tang J, Sun Y. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal Cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 393 [PMID: 31492150 DOI: 10.1186/s13046-019-1408-4]
57 Li T, Hu PS, Zuo Z, Lin JF, Li X, Wu QN, Chen ZH, Zeng ZL, Wang F, Zheng J, Chen D, Li B, Kang TB, Xie D, Lin D, Ju HQ, Xu RH. METTL3 facilitates tumor progression via an m^6A-IGF2BP2-dependent mechanism in colorectal carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18: 112 [PMID: 31230592 DOI: 10.1186/s12943-019-1038-7]
58 Boumahdi S, Driessens G, Lapouge G, Rorive S, Nassar D, Le Mercier M, Delatte B, Caauwe A, Lenglez S, Nkusi E, Brohée S, Salmon I, Dubois C, del Marmol V, Fuks F, Beck B, Blanpain C. SOX2 controls tumour initiation and cancer stem-cell functions in squamous-cell carcinoma. *Nature* 2014; 511: 246-250 [PMID: 24909994 DOI: 10.1038/nature13305]
59 Ku SY, Rosario S, Wang Y, Mu P, Seshadri M, Goodrich ZW, Goodrich MM, Labbé DP, Gomez EC, Wang J, Long HW, Xu B, Brown M, Loda M, Sawyers CL, Ellis L, Goodrich DW. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science* 2017; 355: 78-83 [PMID: 28059767 DOI: 10.1126/science.aah4199]
60 Zhang Y, Kang M, Zhang B, Meng F, Song J, Kaneko H, Shimamoto F, Tang B. m^6A modification-mediated CBX8 induction regulates stemness and chemosensitivity of colon cancer via upregulation of LGR5. *Mol Cancer* 2019; 18: 185 [PMID: 31849331 DOI: 10.1186/s12943-019-1116-x]
61 Zhu W, Si Y, Xu J, Lin Y, Wang JZ, Cao M, Sun S, Ding Q, Zhu L, Wei JF. Methyltransferase like 3 promotes colorectal cancer proliferation by stabilizing CCNE1 mRNA in an m6A-dependent manner. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 3521-3533 [PMID: 32039568 DOI: 10.1111/jcmm.15042]
62 Deng R, Cheng Y, Ye S, Zhang J, Huang R, Li P, Liu H, Deng Q, Wu X, Lan P, Deng Y. m^6A methyltransferase METTL3 suppresses colorectal cancer proliferation and migration through p38/ERK pathways. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 4391-4402 [PMID:

31239708 DOI: 10.2147/OTT.S201052]
63 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Sun L, Pan B, He B, Pan Y, Sun H, Xia X, Wang S. METTL14 Suppresses CRC Progression via Regulating N6-Methyladenosine-Dependent Primary miR-375 Processing. *Mol Ther* 2020; 28: 599-612 [PMID: 31839484 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.016]
64 Wang Y, Lu JH, Wu QN, Jin Y, Wang DS, Chen YX, Liu J, Luo XJ, Meng Q, Pu HY, Wang YN, Hu PS, Liu ZX, Zeng ZL, Zhao Q, Deng R, Zhu XF, Ju HQ, Xu RH. LncRNA LINRIS stabilizes IGF2BP2 and promotes the aerobic glycolysis in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 174 [PMID: 31791342 DOI: 10.1186/s12943-019-1105-0]
65 Smith B, Schafer XL, Ambeskovic A, Spencer CM, Land H, Munger J. Addiction to Coupling of the Warburg Effect with Glutamine Catabolism in Cancer Cells. *Cell Rep* 2016; 17: 821-836 [PMID: 27732857 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.045]
66 Bai Y, Yang C, Wu R, Huang L, Song S, Li W, Yan P, Lin C, Li D, Zhang Y. YTHDF1 Regulates Tumorigenicity and Cancer Stem Cell-Like Activity in Human Colorectal Carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 332 [PMID: 31131257 DOI: 10.3389/fonc.2019.00332]
67 Nishizawa Y, Konno M, Asai A, Koseki J, Kawamoto K, Miyoshi N, Takahashi H, Nishida N, Haraguchi N, Sakai D, Kudo T, Hata T, Matsuda C, Mizushima T, Satoh T, Doki Y, Mori M, Ishii H. Oncogene c-Myc promotes epitranscriptome m6A reader YTHDF1 expression in colorectal cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 7476-7486 [PMID: 29484125 DOI: 10.18632/oncotarget.23554]
68 Ni W, Yao S, Zhou Y, Liu Y, Huang P, Zhou A, Liu J, Che L, Li J. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the m^{6}A reader YTHDF3. *Mol Cancer* 2019; 18: 143 [PMID: 31619268 DOI: 10.1186/s12943-019-1079-y]
69 Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology* 2018; 67: 2254-2270 [PMID: 29171881 DOI: 10.1002/hep.29683]
70 Zuo X, Chen Z, Gao W, Zhang Y, Wang J, Wang J, Cao M, Cai J, Wu J, Wang X. M6A-mediated upregulation of LINC00958 increases lipogenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 5 [PMID: 31915027 DOI: 10.1186/s13045-019-0839-x]
71 Cui X, Wang Z, Li J, Zhu J, Ren Z, Zhang D, Zhao W, Fan Y, Zhang D, Sun R. Cross talk between RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 and miR-186 regulates hepatoblastoma progression through Wnt/β-catenin signalling pathway. *Cell Prolif* 2020; 53: e12768 [PMID: 31967701 DOI: 10.1111/cpr.12768]
72 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N^6-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]
73 Chen Y, Peng C, Chen J, Chen D, Yang B, He B, Hu W, Zhang Y, Liu H, Dai L, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. WTAP facilitates progression of hepatocellular carcinoma via m6A-HuR-dependent epigenetic silencing of ETS1. *Mol Cancer* 2019; 18: 127 [PMID: 31438961 DOI: 10.1186/s12943-019-1053-8]
74 Lan T, Li H, Zhang D, Xu L, Liu H, Hao X, Yan X, Liao H, Chen X, Xie K, Li J, Liao M, Huang J, Yuan K, Zeng Y, Wu H. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3. *Mol Cancer* 2019; 18: 186 [PMID: 31856849 DOI: 10.1186/s12943-019-1106-z]
75 Cheng X, Li M, Rao X, Zhang W, Li X, Wang L, Huang G. KIAA1429 regulates the migration and invasion of hepatocellular carcinoma by altering m6A modification of ID2 mRNA. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 3421-3428 [PMID: 31118692 DOI: 10.2147/OTT.S180954]
76 Zhao X, Chen Y, Mao Q, Jiang X, Jiang W, Chen J, Xu W, Zhong L, Sun X. Overexpression of YTHDF1 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2018; 21: 859-868 [PMID: 29439311 DOI: 10.3233/CBM-170791]
77 Zhou Y, Yin Z, Hou B, Yu M, Chen R, Jin H, Jian Z. Expression profiles and prognostic significance of RNA N6-methyladenosine-related genes in patients with hepatocellular carcinoma: evidence from independent datasets. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 3921-3931 [PMID: 31118805 DOI: 10.2147/CMAR.S191565]
78 Yang Z, Li J, Feng G, Gao S, Wang Y, Zhang S, Liu Y, Ye L, Li Y, Zhang X. MicroRNA-145 Modulates N6-Methyladenosine Levels by Targeting the 3'-Untranslated mRNA Region of the N6-Methyladenosine Binding YTH Domain Family 2 Protein. *J Biol Chem* 2017; 292: 3614-3623 [PMID: 28104805 DOI: 10.1074/jbc.M116.749689]
79 Zhang C, Huang S, Zhuang H, Ruan S, Zhou Z, Huang K, Ji F, Ma Z, Hou B, He X. YTHDF2 promotes the liver cancer stem cell phenotype and cancer metastasis by regulating OCT4 expression via m6A RNA methylation. *Oncogene* 2020; 39: 4507-4518 [PMID: 32366907 DOI: 10.1038/s41388-020-1303-7]
80 Hou J, Zhang H, Liu J, Zhao Z, Wang J, Lu Z, Hu B, Zhou J, Zhao Z, Feng M, Zhang H, Shen B, Huang X, Sun B, Smyth MJ, He C, Xia Q. YTHDF2 reduction fuels inflammation and vascular abnormalization in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18: 163 [PMID: 31735169 DOI: 10.1186/s12943-019-1082-3]
81 Zhong L, Liao D, Zhang M, Zeng C, Li X, Zhang R, Ma H, Kang T. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2019; 442: 252-261 [PMID: 30423408 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.11.006]
82 Aguilo F, Zhang F, Sancho A, Fidalgo M, Di Cecilia S, Vashisht A, Lee D, Chen C, Rengasamy M, Andino B, Jahouh F, Roman A, Krig SR, Wang R, Zhang W, Wohlschlegel JA, Wang J, Walsh MJ. Coordination of m(6)A mRNA Methylation and Gene Transcription by ZFP217 Regulates Pluripotency and Reprogramming. *Cell Stem Cell* 2015; 17: 689-704 [PMID: 26526723 DOI: 10.1016/j.stem.2015.09.005]
83 Fawzy IO, Hamza MT, Hosny KA, Esmat G, El Tayebi HM, Abdelaziz AI. miR-1275: A single microRNA that targets the three IGF2-mRNA-binding proteins hindering tumor growth in hepatocellular carcinoma. *FEBS Lett* 2015; 589: 2257-2265 [PMID: 26160756 DOI: 10.1016/j.febslet.2015.06.038]
84 Li J, Zhu L, Shi Y, Liu J, Lin L, Chen X. m6A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6084-6092 [PMID: 31632576]
85 Rong ZX, Li Z, He JJ, Liu LY, Ren XX, Gao J, Mu Y, Guan YD, Duan YM, Zhang XP, Zhang DX, Li N, Deng YZ, Sun LQ. Downregulation of Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Promotes the Progression of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 369 [PMID: 31143705 DOI: 10.3389/fonc.2019.00369]
86 Xia T, Wu X, Cao M, Zhang P, Shi G, Zhang J, Lu Z, Wu P, Cai B, Miao Y, Jiang K. The RNA m6A methyltransferase METTL3 promotes pancreatic cancer cell proliferation and invasion. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 152666 [PMID: 31606241 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152666]
87 Taketo K, Konno M, Asai A, Koseki J, Toratani M, Satoh T, Doki Y, Mori M, Ishii H, Ogawa K. The epitranscriptome m6A writer METTL3 promotes chemo- and radioresistance in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2018; 52: 621-629 [PMID: 29345285 DOI:

10.3892/ijo.2017.4219]
88 Zhang J, Bai R, Li M, Ye H, Wu C, Wang C, Li S, Tan L, Mai D, Li G, Pan L, Zheng Y, Su J, Ye Y, Fu Z, Zheng S, Zuo Z, Liu Z, Zhao Q, Che X, Xie D, Jia W, Zeng MS, Tan W, Chen R, Xu RH, Zheng J, Lin D. Excessive miR-25-3p maturation via N^6-methyladenosine stimulated by cigarette smoke promotes pancreatic cancer progression. *Nat Commun* 2019; 10: 1858 [PMID: 31015415 DOI: 10.1038/s41467-019-09712-x]
89 Tang B, Yang Y, Kang M, Wang Y, Wang Y, Bi Y, He S, Shimamoto F. m^6A demethylase ALKBH5 inhibits pancreatic cancer tumorigenesis by decreasing WIF-1 RNA methylation and mediating Wnt signaling. *Mol Cancer* 2020; 19: 3 [PMID: 31906946 DOI: 10.1186/s12943-019-1128-6]
90 He Y, Hu H, Wang Y, Yuan H, Lu Z, Wu P, Liu D, Tian L, Yin J, Jiang K, Miao Y. ALKBH5 Inhibits Pancreatic Cancer Motility by Decreasing Long Non-Coding RNA KCNK15-AS1 Methylation. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 838-846 [PMID: 30032148 DOI: 10.1159/000491915]
91 Cho SH, Ha M, Cho YH, Ryu JH, Yang K, Lee KH, Han ME, Oh SO, Kim YH. ALKBH5 gene is a novel biomarker that predicts the prognosis of pancreatic cancer: A retrospective multicohort study. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018; 22: 305-309 [PMID: 30588520 DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.4.305]
92 Chen J, Sun Y, Xu X, Wang D, He J, Zhou H, Lu Y, Zeng J, Du F, Gong A, Xu M. YTH domain family 2 orchestrates epithelial-mesenchymal transition/proliferation dichotomy in pancreatic cancer cells. *Cell Cycle* 2017; 16: 2259-2271 [PMID: 29135329 DOI: 10.1080/15384101.2017.1380125]
93 Tang X, Liu S, Chen D, Zhao Z, Zhou J. The role of the fat mass and obesity-associated protein in the proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2019; 17: 2473-2478 [PMID: 30719115 DOI: 10.3892/ol.2018.9873]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 758-764

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.758

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

述评 EDITORIAL

机械敏感性离子通道蛋白Piezo1在肿瘤研究中新进展

王咪咪, 崔杰峰

王咪咪, 崔杰峰. 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

王咪咪, 博士研究生, 研究方向为肝癌侵袭转移机制的基础研究.

基金项目: 机械敏感通道蛋白Piezo1感应硬度力学信号调控肝癌转移新机制, 国家自然科学基金资助项目, No. 81972910.

作者贡献分布: 文献搜集、论文撰写及投稿由王咪咪完成; 崔杰峰对文章框架构思、写作进行指导与修改.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

收稿日期: 2021-03-03
修回日期: 2021-03-29
接受日期: 2021-05-11
在线出版日期: 2021-07-28

Role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in tumors

Mi-Mi Wang, Jie-Feng Cui

Mi-Mi Wang, Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81972910.

Corresponding author: Jie-Feng Cui, Researcher, Doctoral Supervisor, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2021-03-03
Revised: 2021-03-29
Accepted: 2021-05-11
Published online: 2021-07-28

Abstract

A better understanding of mechanotransduction mechanisms is the key to exploring biomechanical signal-regulated tumor malignant characteristics, and it is also the theoretical and practical basis for effective intervention from the upstream of mechanical cues. The discovery of the novel mechanosensitive ion channel protein Piezo1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1) provides a new perspective for the study of mechanotransduction mechanism in tumors. This article summarizes some of the latest research progress of Piezo1 in modulating tumor progression, including inducing cell carcinogenesis; regulating cell cycle, proliferation, invasion, and metastasis; influencing tumor stemness and angiogenesis; as well as reprogramming tumor immune microenvironment, *etc.*

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Piezo1; Mechanical signals; Digestive system tumors

Citation: Wang MM, Cui JF. Role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 758-764
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/758.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.758

摘要

生物力学信号传递机制是从生物力学角度探讨其调控肿瘤恶性特征的关键, 也是力学信号源头干预的理论实践基础. 近期新型机械敏感离子通道蛋白Piezo1(piezo type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1)感应力学信号新途径的出现, 为肿瘤细胞力学传递机制研究提供了新的视角. 本文归纳总结了Piezo1介导力学信号参与肿瘤发生进展调控的新进展, 包括诱导细胞癌变, 调控细胞周期、增殖和侵袭转移, 影响肿瘤细胞干性, 血管新生, 调控肿瘤免疫微环境等.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Piezo1; 力学信号; 消化系统肿瘤

核心提要: 本文归纳总结了Piezo1作为机械敏感性离子通道在消化系统肿瘤中的研究进展, 包括其介导力学信号诱导肿瘤细胞癌变, 参与调控细胞周期、增殖, 侵袭转移, 干性, 血管新生, 及免疫微环境等.

文献来源: 王咪咪, 崔杰峰. 机械敏感性离子通道蛋白Piezo1在肿瘤研究中新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 758-764
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/758.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.758

0 引言

从细胞形态维持到组织发育驱动, 力学信号的影响无处不在. 与在正常组织发挥的生理调节不同, 力学信号在实体肿瘤发生、生长、侵袭转移等恶性进展中起着不可忽视的促进作用[1-3]. 生物力学信号常来自于基质硬度、挤压力、牵拉力、流体剪切力等力学刺激, 上述力学刺激可显著改变细胞生物学功能, 同时细胞亦会通过改造胞外微环境以适应周边力学压力, 以此形成一个反馈循环, 而阐明生物力学调控反馈循环机制, 尤其是细胞如何感应力学信号无疑为疾病干预提供了新的研究方向.

将机械力学信号转化为生物信号或电信号的过程称为生物力学信号转导. 力学信号转导途径常分为三类: 细胞膜受体和表面的离子通道, 细胞骨架(应力纤维、微管等), 核骨架和细胞骨架连接体复合体[1]. 离子通道为包埋在质膜中的蛋白质孔道. 当通道受力学信号刺激打开时, 离子沿电化学梯度方向从孔道进入细胞内部, 不需要ATP水解提供能量. Piezo1通道就是典型的机械敏感性离子通道[4,5].

1 Piezo1结构与功能, 及其通道活化影响因素

Piezo1是机械力敏感性离子通道Piezo家族成员之一, 2010年由Bertrand Coste团队发现, 并以希腊文"πίεση" (píesi)命名-意为压力[5]. 该团队使用钙离子通道阻滞剂钌红证实Piezo1蛋白可在细胞膜表面组成特定电导的孔状通道, 非选择地传导阳离子[4]. Syeda等[6]则明确力学信号直接调节Piezo1通道开关. Piezo1可感应生理病理过程中多种机械力刺激, 包括脉管血压[7,8]、流体剪切应力[9]、骨骼系统微重力[10]、红细胞内渗透压[11-13]、胞外基质硬度[14], 触觉、本体感觉[15]等.

人Piezo1基因位于染色体16, 其蛋白由2521个氨基酸组成. 小鼠PIEZO1基因与人类高度同源. 研究者利用蛋白质工程、X射线晶体学、单粒子冷冻电子显微镜及活细胞免疫染色等多种技术, 成功揭示了小鼠Piezo1通道结构[4,16,17]. 小鼠Piezo1蛋白由2547个氨基酸组成[16], 具有独特的38跨膜螺旋拓扑结构. 三个Piezo1蛋白组装成一个三叶螺旋桨状的功能结构, 其中, 侧边螺旋桨叶片是力学信号感应关键区域[17]. 该蛋白结构的解析为理解Piezo1离子传导和门控机制提供了基础.

Piezo1在机械力调控下可切换封闭与开放构象, 以控制不同种类(离子选择性)及流量(电导)的离子通过通道. Piezo1被瞬时性力学信号激活后, 能在50-100 ms内迅速完全失活[18]. 同时, 特定情况下也展现慢失活或无失活状态[19,20]. 多数研究以瞬时机械力学信号解析通道特征, 而对持续机械力学信号刺激研究较少.

机械力敏感性离子通道的门控机制包括"横向膜张力"模型(来自脂质双分子层的力)和"系绳弹簧模型"(来自细胞骨架的力), 分别对应"从外到内"和"从内到外"两种力学信号传导方向[21, 22]. 因此, 影响Piezo1门控的因素主要包括细胞膜张力、硬度, 细胞膜骨架蛋白, 及与Piezo1相互作用的其他通道或蛋白.

GsMTx4和Yoda1是Piezo1通道常用拮抗剂和激动剂. GsMTx4为蜘蛛毒液中提取的一种肽毒素, 可阻断牵拉激活性通道[23]. GsMTx4能插入脂质双分子层抑制各种阳离子机械敏感通道, 包括Piezo1、双孔钾离子通道家族成员KCNK2(potassium two pore domain channel subfamily K member 2, KCNK2)、和大电导机械敏感性离子通道(mechanosensitive channel of large conductance, MscL)[24], 通过调节局部膜张力而非直接作用Piezo1蛋白而发挥作用[23]. Yoda1是Piezo1第一种化学活化剂. Yoda1增强Piezo1机械敏感性并减慢失活而充当门控修饰剂. 其可直接与Piezo1蛋白结合, 在没有外在机械力刺激情况下激活通道[25]. 此外, Jedi1和Jedi2两种新型低亲和力水溶性化学激活剂, 可特异性激活Piezo1; 比Yoda1介导的电流呈现更快爆发和衰变; Jedi1和Yoda1激活Piezo1位点不同, 可协同应用[26].

2 Piezo1感应力学信号调控肿瘤恶性特征研究进展

肿瘤组织与正常组织的硬度力学特征明显不同, 临床许多常见实体肿瘤也多依据上述物理特征进行鉴别与诊断, 如肝细胞肝癌[27]、胰腺导管细胞癌[28,29]和乳腺癌[30-32]等. 本课题组前期相继报道基质硬度增加调控肝癌侵袭转移的系列新机制, 包括独立诱导肝癌上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生[33]; 加速肝癌肺预转移龛形成[34-36]; 上调肝癌细胞血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达[37]和血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)表达[38], 促进肿瘤血管新生, 说明硬度力学信号在增强肝癌细胞恶

性特征方面发挥重要作用. 而机械敏感性离子通道蛋白Piezo1在胃肠道系统中均有表达, 包括胃、小肠、结肠组织等[5], 作为传递力学信号的新途径, 其在消化系统肿瘤癌变、生长、侵袭转移等相关恶性特征调控中同样发挥作用.

2.1 Piezo1介导力学信号诱导细胞癌变 部分具有正常生理功能的健康细胞也携带致癌突变基因[39,40]. 单个基因的突变可增加癌变易感性, 但致癌基因并非驱动细胞癌变的唯一因素, 细胞与其周边微环境交流也是重要决定因素, 包括微环境中生物力学因素.

在小鼠和人乳腺管腔分化细胞中转染编码HER2的慢病毒, 使其具有癌变易感性, 细胞及动物实验显示HER2+的管腔细胞在高基质硬度条件下能成瘤[41]. 表明力学信号的增强对癌基因启动、肿瘤发生至关重要. 正常组织基质偏软, 在一定程度上削弱癌基因驱动力. 研究显示, 在Apc突变小鼠结肠, 微环境压力可激活结肠上皮细胞Ret信号, 诱导β-catenin Y654位点磷酸化, 阻断其与E-cadherin结合, 使其从粘附连接处释放[42], 在胞质累积发生核转位, 促进相关靶基因表达增加, 进而诱导结肠肿瘤恶变[43].

感应机械力学信号Piezo1的发现, 为力学信号调控细胞癌变机制研究与源头干预提供了基础. Gudipaty等[44]在犬肾上皮细胞(Madin-Darby canine kidney, MDCK)、人结肠上皮细胞、斑马鱼表皮细胞进行研究, 发现Piezo1可介导牵拉力促进上皮细胞分裂, 同时又可介导挤压力在细胞密度达到一定程度后, 通过1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P), 诱导Rho介导的肌动球蛋白环收缩, 从而在细胞密度最高的地方将活细胞挤出, 最终诱导离巢细胞死亡[45]. 上述过程保持细胞数量维持上皮稳态, 而破坏Piezo1力学信号传导会阻止活细胞挤出, 导致上皮细胞团块大量堆积, 说明Piezo1介导力学信号在癌变发生尤其是上皮类肿瘤癌变中扮演重要角色. Liu等[46]用DEN诱发Piezo1+/-小鼠与Piezo1+/+小鼠癌变, 发现Piezo1+/-小鼠的肿瘤大小和恶化程度明显低于Piezo1+/+小鼠, 同样说明Piezo1与细胞癌变密切相关.

2.2 Piezo1介导力学信号调控细胞增殖、周期与凋亡 研究显示牵拉力可激活MDCK上皮细胞Piezo1通道, 促进钙离子内流, 激活细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)通路, 增加细胞Cyclin B表达, 促进上皮细胞从G2期进入有丝分裂, 从而加速细胞增殖[44]. 而挤压力激活Piezo1通道, 则诱导上皮细胞失巢凋亡[45]. 说明Piezo1对细胞增殖、凋亡的影响取决于机械力种类和方向. 然而, Piezo1对不同种类的细胞增殖和周期的影响也不同, 如Piezo1敲除可显著抑制胶质瘤细胞生长, 但对正常脑组织细胞无影响[14]. 在前列腺癌[47]、胃癌[48]、肝细胞肝癌[46]中, 下调Piezo1抑制肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤细胞凋亡. 而Yoda1可诱导结肠癌细胞凋亡[49]. 此外, 不论药物抑制还是基因干预Piezo1表达与活化都不影响胰腺导管细胞癌生长[50]. 因此, 脱离细胞类型及细胞力学环境讨论Piezo1功能是不可取的, 但目前多数研究将Piezo1作为原癌基因或抑癌基因对其下调或过表达, 忽略力学信号对Piezo1活性影响, 且机械力对细胞增殖影响并非线性, 而当机械力刺激超过一定范围后, 细胞增殖速率随之降低[51,52], 甚至会出现损伤及死亡, 此时药物抑制Piezo1通道, 可保护细胞免于病理水平机械力刺激的影响[53-55].

2.3 Piezo1介导力学信号影响肿瘤细胞干性 力学信号可显著影响肿瘤细胞干性特征. Liu等[56]用21 kPa, 70 kPa, 105 kPa三种不同硬度水平的海藻酸盐凝胶, 对头颈部鳞状细胞癌细胞进行培养, 发现70 kPa硬度培养体系中, 癌细胞干性标记物表达最高, 成瘤能力和药物耐受性最强. 本课题组前期研究也显示基质硬度增加增强肝癌细胞干性特征[57], 说明适宜的基质硬度环境的确可影响肿瘤细胞干性. Piezo1介导力学信号调控肿瘤细胞干性研究尚未见报道, 但已有研究显示: 随年龄增加导致大脑硬度增加, 通过激活Piezo1降低大脑多功能干细胞活性, 抑制Piezo1能够抵消衰老中枢神经系统中力学信号对多功能干细胞干性的削弱[58]; 果蝇胃扩张可通过激活Piezo1促进肠内分泌前体细胞自我增殖和分化[59]. 上述结果均为Piezo1介导力学信号影响肿瘤细胞干性研究提供了启示.

2.4 Piezo1介导力学信号影响肿瘤侵袭和转移 肿瘤细胞从原发瘤脱落、基质侵袭、进入血管、血管免疫逃逸、出血管、定植扩增形成转移灶的整个转移过程中, 都会感应到不同机械力刺激, 包括基质力学信号和流体力学信号[60,61]. 而Piezo1作为机械敏感性离子通道可以感应多种种类的力学信号刺激. 因此, 通过Piezo1研究力学信号对肿瘤侵袭转移的影响具有代表性.

Piezo1表达与肿瘤细胞侵袭转移密切相关. Piezo1蛋白与三叶因子1(trefoil factor 1, TFF1)结合, 能够增强胃癌细胞运动性[62]; 敲低Piezo1可诱导胃癌细胞内GTP-Rac1积累, 降低细胞运动能力[48]. Piezo1在结肠癌组织中高表达, 体外Piezo1过表达或者Yoda1刺激可通过线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)-缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor 1α, HIF-1α)-VEGF通路促进结肠癌细胞迁移; 沉默Piezo1则相反[49]. 肿瘤细胞转移需要具备在限制性空间迁移的能力, 细胞从狭窄通道穿行需要钙离子内流, 而Piezo1激活可诱发大量钙离子内流. 研究显示, 下调仓鼠卵巢细胞CHO中Piezo1表达, 对其在非限制空间的迁移速度无明显影响,

但明显降低了细胞在限制空间的迁移速度[63]. 细胞核是细胞中最硬的结构, 当通过的周边基质或孔道硬度高于核硬度时, 细胞核需要变形以适应迁移通道尺寸, 才能顺利通过通道. 细胞核大小、可塑性是肿瘤细胞在限制性空间迁移的重要限制因素[64]. 基质硬度影响细胞核形状, 在硬的基质表面生长的细胞呈现较薄且伸展的细胞核, 而在软基质表面生长细胞的细胞核相对更厚、延展面积小[65]. 胞外基质硬度改变核膜硬度、染色体解聚、小叶化, 使细胞更易于向周围基质浸润[66]. 此外, 流体剪切应力激活Piezo1通道, 钙离子内流, 介导肌动蛋白收缩, 使细胞核缩小[67]. 上述结果提示空间限制、牵拉力、流体剪切应力等, 均可激活Piezo1通道, 调控细胞核大小, 影响肿瘤细胞迁移.

2.5 Piezo1介导力学信号影响肿瘤血管新生 Piezo1为内皮细胞剪切应力感受器, 是胚胎发育及生理过程中血管发育形成、维持结构功能的决定因素[9, 68-71]. 小鼠Piezo1全部敲除或内皮特异性破坏会严重扰乱脉管系统发育而致胚胎死亡[9,70]. 而Yoda1激活Piezo1可诱导内皮细胞发芽及管腔形成[69]. 因此, Piezo1与肿瘤血管新生、功能、完整性等之间存在密切关系, 但相关研究目前较少. Piezo1在结肠癌组织中高表达, 与差的预后密切相关. 沉默Piezo1表达可抑制HIF-1α和VEGF的表达. 而VEGF是肿瘤血管新生的强诱导因子[49]. 我们研究数据也显示, 基质硬度激活肝癌细胞Piezo1通道增加钙离子内流, 促进促血管因子表达, 诱导肝癌血管新生(未发表结果).

3 Piezo1感应力学信号调控肿瘤免疫微环境

肿瘤免疫微环境重塑可显著影响肿瘤恶性特征及其进展, Piezo1是否会通过诱导肿瘤免疫抑制微环境形成促进肿瘤进展? 研究显示, Piezo1低表达胰腺导管腺癌患者5年存活率为20%, 而Piezo1高表达患者则未发现长期存活, 利用小鼠胰腺导管腺癌原位模型, 发现GsMTx4可有效地抑制肿瘤生长, 且使肿瘤组织中髓系抑制细胞明显减少, Yoda1则增加肿瘤中髓系抑制细胞的数量; 髓系细胞经Piezo1感知机械压力, 抑制组蛋白去乙酰基酶2(histone deacetylase 2, HDAC2), 减少视网膜母细胞瘤基因(retinoblastomal transcriptional corepressor 1, *Rb1*)表达, 而使髓系细胞大量扩增, 抑制肿瘤T细胞活化, 形成肿瘤免疫抑制微环境, 促进肿瘤发展[50]. 此外, Piezo1可介导周期性静水压刺激肺单核细胞内HIF-1α聚集, 诱导促炎表型形成[72]; 高基质硬度力学信号也可激活Piezo1, 加速树突状细胞糖酵解速率, 增强促炎功能[73]; 力学信号感应蛋白Piezo1也可参与T细胞激活[74]. 因此, Piezo1在机体固有免疫和适应性免疫方面都具有调节作用.

Piezo1离子通道也可被超声激活, 介导钙离子内流, 激活钙调神经磷酸酶, 去磷酸化转录因子活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT), 促进其核转位, 进而激活NFAT反应元件, 驱动设计的靶基因表达. 研究者们利用这一原理进行合成遗传电路设计, 使用远程超声激活Piezo1控制嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)转录表达, 进而识别根除靶肿瘤细胞. 该方法是模块化的, 具有高时空精度、远程控制和非侵入性等优势, 用于优化免疫治疗[75].

4 结论

Piezo1介导力学信号调控肿瘤细胞恶性特征、血管新生、免疫微环境等相关研究目前尚处起步阶段, 相关实验研究仍具有较大局限性, 包括体外精准模拟力学微环境困难, 尤其三维层面的精准模拟; 此外, 用于力学信号研究的理想动物模型缺乏, 对干预反证实验的开展形成制约. Piezo1研究多聚焦其表达及活化对肿瘤细胞恶性特征的调控, 忽视肿瘤与胞外基质或流体力学信号的相互作用. 另一方面, Piezo1研究也面临一些新问题, 包括除钙离子内流通路外, Piezo1是否与其他机械转导通路存在协同? 贴壁和悬浮细胞Piezo1感应和传递力学信号刺激的区别? Piezo1是否影响细胞骨架、核骨架进而影响细胞形态表型? 相信上述问题提出必将推动Piezo1介导力学信号调控肿瘤进展机制的完整阐明.

5 参考文献

1 Chaudhuri PK, Low BC, Lim CT. Mechanobiology of Tumor Growth. *Chem Rev* 2018; 118: 6499-6515 [PMID: 29927236 DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00042]
2 Pethő Z, Najder K, Bulk E, Schwab A. Mechanosensitive ion channels push cancer progression. *Cell Calcium* 2019; 80: 79-90 [PMID: 30991298 DOI: 10.1016/j.ceca.2019.03.007]
3 Gargalionis AN, Basdra EK, Papavassiliou AG. Tumor mechanosensing and its therapeutic potential. *J Cell Biochem* 2018; 119: 4304-4308 [PMID: 29479734 DOI: 10.1002/jcb.26786]
4 Coste B, Xiao B, Santos JS, Syeda R, Grandl J, Spencer KS, Kim SE, Schmidt M, Mathur J, Dubin AE, Montal M, Patapoutian A. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature* 2012; 483: 176-181 [PMID: 22343900 DOI: 10.1038/nature10812]
5 Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330: 55-60 [PMID: 20813920 DOI: 10.1126/science.1193270]
6 Syeda R, Florendo MN, Cox CD, Kefauver JM, Santos JS, Martinac B, Patapoutian A. Piezo1 Channels Are Inherently Mechanosensitive. *Cell Rep* 2016; 17: 1739-1746 [PMID: 27829145 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.10.033]
7 Zeng WZ, Marshall KL, Min S, Daou I, Chapleau MW, Abboud FM, Liberles SD, Patapoutian A. PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science* 2018; 362: 464-467 [PMID: 30361375 DOI: 10.1126/science.aau6324]
8 Allison SJ. Hypertension: Mechanosensation by PIEZO1 in

blood pressure control. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 3 [PMID: 27840417 DOI: 10.1038/nrneph.2016.165]
9 Li J, Hou B, Tumova S, Muraki K, Bruns A, Ludlow MJ, Sedo A, Hyman AJ, McKeown L, Young RS, Yuldasheva NY, Majeed Y, Wilson LA, Rode B, Bailey MA, Kim HR, Fu Z, Carter DA, Bilton J, Imrie H, Ajuh P, Dear TN, Cubbon RM, Kearney MT, Prasad RK, Evans PC, Ainscough JF, Beech DJ. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. *Nature* 2014; 515: 279-282 [PMID: 25119035 DOI: 10.1038/nature13701]
10 Sun W, Chi S, Li Y, Ling S, Tan Y, Xu Y, Jiang F, Li J, Liu C, Zhong G, Cao D, Jin X, Zhao D, Gao X, Liu Z, Xiao B, Li Y. The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation. *Elife* 2019; 8 [PMID: 31290742 DOI: 10.7554/eLife.47454]
11 Petkova-Kirova P, Hertz L, Danielczok J, Huisjes R, Makhro A, Bogdanova A, Mañú-Pereira MDM, Vives Corrons JL, van Wijk R, Kaestner L. Red Blood Cell Membrane Conductance in Hereditary Haemolytic Anaemias. *Front Physiol* 2019; 10: 386 [PMID: 31040790 DOI: 10.3389/fphys.2019.00386]
12 Ma S, Cahalan S, LaMonte G, Grubaugh ND, Zeng W, Murthy SE, Paytas E, Gamini R, Lukacs V, Whitwam T, Loud M, Lohia R, Berry L, Khan SM, Janse CJ, Bandell M, Schmedt C, Wengelnik K, Su AI, Honore E, Winzeler EA, Andersen KG, Patapoutian A. Common PIEZO1 Allele in African Populations Causes RBC Dehydration and Attenuates Plasmodium Infection. *Cell* 2018; 173: 443-455.e12 [PMID: 29576450 DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.047]
13 Glogowska E, Schneider ER, Maksimova Y, Schulz VP, Lezon-Geyda K, Wu J, Radhakrishnan K, Keel SB, Mahoney D, Freidmann AM, Altura RA, Gracheva EO, Bagriantsev SN, Kalfa TA, Gallagher PG. Novel mechanisms of PIEZO1 dysfunction in hereditary xerocytosis. *Blood* 2017; 130: 1845-1856 [PMID: 28716860 DOI: 10.1182/blood-2017-05-786004]
14 Chen X, Wanggou S, Bodalia A, Zhu M, Dong W, Fan JJ, Yin WC, Min HK, Hu M, Draghici D, Dou W, Li F, Coutinho FJ, Whetstone H, Kushida MM, Dirks PB, Song Y, Hui CC, Sun Y, Wang LY, Li X, Huang X. A Feedforward Mechanism Mediated by Mechanosensitive Ion Channel PIEZO1 and Tissue Mechanics Promotes Glioma Aggression. *Neuron* 2018; 100: 799-815.e7 [PMID: 30344046 DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.046]
15 Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, Tension, and Transduction - The Function and Regulation of Piezo Ion Channels. *Trends Biochem Sci* 2017; 42: 57-71 [PMID: 27743844 DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.004]
16 Ge J, Li W, Zhao Q, Li N, Chen M, Zhi P, Li R, Gao N, Xiao B, Yang M. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel. *Nature* 2015; 527: 64-69 [PMID: 26390154 DOI: 10.1038/nature15247]
17 Zhao Q, Zhou H, Chi S, Wang Y, Wang J, Geng J, Wu K, Liu W, Zhang T, Dong MQ, Wang J, Li X, Xiao B. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. *Nature* 2018; 554: 487-492 [PMID: 29469092 DOI: 10.1038/nature25743]
18 Romero LO, Massey AE, Mata-Daboin AD, Sierra-Valdez FJ, Chauhan SC, Cordero-Morales JF, Vásquez V. Dietary fatty acids fine-tune Piezo1 mechanical response. *Nat Commun* 2019; 10: 1200 [PMID: 30867417 DOI: 10.1038/s41467-019-09055-7]
19 Del Mármol JI, Touhara KK, Croft G, MacKinnon R. Piezo1 forms a slowly-inactivating mechanosensory channel in mouse embryonic stem cells. *Elife* 2018; 7 [PMID: 30132757 DOI: 10.7554/eLife.33149]
20 Beech DJ, Kalli AC. Force Sensing by Piezo Channels in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb *Vasc Biol* 2019; 39: 2228-2239 [PMID: 31533470 DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313348]
21 Nourse JL, Pathak MM. How cells channel their stress: Interplay between Piezo1 and the cytoskeleton. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 71: 3-12 [PMID: 28676421 DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.06.018]
22 Ridone P, Vassalli M, Martinac B. Piezo1 mechanosensitive channels: what are they and why are they important. *Biophys Rev* 2019; 11: 795-805 [PMID: 31494839 DOI: 10.1007/s12551-019-00584-5]
23 Gnanasambandam R, Ghatak C, Yasmann A, Nishizawa K, Sachs F, Ladokhin AS, Sukharev SI, Suchyna TM. GsMTx4: Mechanism of Inhibiting Mechanosensitive Ion Channels. *Biophys J* 2017; 112: 31-45 [PMID: 28076814 DOI: 10.1016/j.bpj.2016.11.013]
24 Suchyna TM. Piezo channels and GsMTx4: Two milestones in our understanding of excitatory mechanosensitive channels and their role in pathology. *Prog Biophys Mol Biol* 2017; 130: 244-253 [PMID: 28778608 DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.07.011]
25 Syeda R, Xu J, Dubin AE, Coste B, Mathur J, Huynh T, Matzen J, Lao J, Tully DC, Engels IH, Petrassi HM, Schumacher AM, Montal M, Bandell M, Patapoutian A. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *Elife* 2015; 4 [PMID: 26001275 DOI: 10.7554/eLife.07369]
26 Wang Y, Chi S, Guo H, Li G, Wang L, Zhao Q, Rao Y, Zu L, He W, Xiao B. A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechano-gating of the mechanosensitive Piezo1 channel. *Nat Commun* 2018; 9: 1300 [PMID: 29610524 DOI: 10.1038/s41467-018-03570-9]
27 Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, Chung VC, Chan ZC, Tse YK, Chim AM, Lau TK, Wong VW. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014; 60: 339-345 [PMID: 24128413 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.029]
28 Pandol S, Edderkaoui M, Gukovsky I, Lugea A, Gukovskaya A. Desmoplasia of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S44-S47 [PMID: 19896098 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.039]
29 Drifka CR, Tod J, Loeffler AG, Liu Y, Thomas GJ, Eliceiri KW, Kao WJ. Periductal stromal collagen topology of pancreatic ductal adenocarcinoma differs from that of normal and chronic pancreatitis. *Mod Pathol* 2015; 28: 1470-1480 [PMID: 26336888 DOI: 10.1038/modpathol.2015.97]
30 Berger AJ, Renner CM, Hale I, Yang X, Ponik SM, Weisman PS, Masters KS, Kreeger PK. Scaffold stiffness influences breast cancer cell invasion via EGFR-linked Mena upregulation and matrix remodeling. *Matrix* Biol 2020; 85-86: 80-93 [PMID: 31323325 DOI: 10.1016/j.matbio.2019.07.006]
31 Li Y, Khuu N, Prince E, Tao H, Zhang N, Chen Z, Gevorkian A, McGuigan AP, Kumacheva E. Matrix Stiffness-Regulated Growth of Breast Tumor Spheroids and Their Response to Chemotherapy. *Biomacromolecules* 2021; 22: 419-429 [PMID: 33136364 DOI: 10.1021/acs.biomac.0c01287]
32 Acerbi I, Cassereau L, Dean I, Shi Q, Au A, Park C, Chen YY, Liphardt J, Hwang ES, Weaver VM. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integr Biol (Camb)* 2015; 7: 1120-1134 [PMID: 25959051 DOI: 10.1039/c5ib00040h]
33 Dong Y, Zheng Q, Wang Z, Lin X, You Y, Wu S, Wang Y, Hu C, Xie X, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wu W, Liu Y, Ren Z, Chen R, Cui J. Higher matrix stiffness as an independent initiator triggers epithelial-mesenchymal transition and facilitates HCC metastasis. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 112 [PMID: 31703598 DOI: 10.1186/s13045-019-0795-5]
34 Wu S, Zheng Q, Xing X, Dong Y, Wang Y, You Y, Chen R, Hu C, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wang Z, Xue T, Ren Z, Cui J. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99 [PMID: 29728125 DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z]
35 Wu S, Xing X, Wang Y, Zhang X, Li M, Wang M, Wang Z, Chen J, Gao D, Zhao Y, Chen R, Ren Z, Zhang K, Cui J. The pathological

significance of LOXL2 in pre-metastatic niche formation of HCC and its related molecular mechanism. *Eur J Cancer* 2021; 147: 63-73 [PMID: 33618200 DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.011]
36 Xing X, Wang Y, Zhang X, Gao X, Li M, Wu S, Zhao Y, Chen J, Gao D, Chen R, Ren Z, Zhang K, Cui J. Matrix stiffness-mediated effects on macrophages polarization and their LOXL2 expression. *FEBS J* 2020 [PMID: 32964626 DOI: 10.1111/febs.15566]
37 Dong Y, Xie X, Wang Z, Hu C, Zheng Q, Wang Y, Chen R, Xue T, Chen J, Gao D, Wu W, Ren Z, Cui J. Increasing matrix stiffness upregulates vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin β1. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444: 427-432 [PMID: 24472554 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.079]
38 Wang Y, Zhang X, Wang W, Xing X, Wu S, Dong Y, You Y, Chen R, Ren Z, Guo W, Cui J, Li W. Integrin αVβ5/Akt/Sp1 pathway participates in matrix stiffness-mediated effects on VEGFR2 upregulation in vascular endothelial cells. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 2635-2648 [PMID: 32905444]
39 Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, Ellis P, Van Loo P, McLaren S, Wedge DC, Fullam A, Alexandrov LB, Tubio JM, Stebbings L, Menzies A, Widaa S, Stratton MR, Jones PH, Campbell PJ. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2015; 348: 880-886 [PMID: 25999502 DOI: 10.1126/science.aaa6806]
40 Lee-Six H, Olafsson S, Ellis P, Osborne RJ, Sanders MA, Moore L, Georgakopoulos N, Torrente F, Noorani A, Goddard M, Robinson P, Coorens THH, O'Neill L, Alder C, Wang J, Fitzgerald RC, Zilbauer M, Coleman N, Saeb-Parsy K, Martincorena I, Campbell PJ, Stratton MR. The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells. *Nature* 2019; 574: 532-537 [PMID: 31645730 DOI: 10.1038/s41586-019-1672-7]
41 Panciera T, Citron A, Di Biagio D, Battilana G, Gandin A, Giulitti S, Forcato M, Bicciato S, Panzetta V, Fusco S, Azzolin L, Totaro A, Dei Tos AP, Fassan M, Vindigni V, Bassetto F, Rosato A, Brusatin G, Cordenonsi M, Piccolo S. Reprogramming normal cells into tumour precursors requires ECM stiffness and oncogene-mediated changes of cell mechanical properties. *Nat Mater* 2020; 19: 797-806 [PMID: 32066931 DOI: 10.1038/s41563-020-0615-x]
42 van Veelen W, Le NH, Helvensteijn W, Blonden L, Theeuwes M, Bakker ER, Franken PF, van Gurp L, Meijlink F, van der Valk MA, Kuipers EJ, Fodde R, Smits R. β-catenin tyrosine 654 phosphorylation increases Wnt signalling and intestinal tumorigenesis. *Gut* 2011; 60: 1204-1212 [PMID: 21307168 DOI: 10.1136/gut.2010.233460]
43 Fernández-Sánchez ME, Barbier S, Whitehead J, Béalle G, Michel A, Latorre-Ossa H, Rey C, Fouassier L, Claperon A, Brullé L, Girard E, Servant N, Rio-Frio T, Marie H, Lesieur S, Housset C, Gennisson JL, Tanter M, Ménager C, Fre S, Robine S, Farge E. Mechanical induction of the tumorigenic β-catenin pathway by tumour growth pressure. *Nature* 2015; 523: 92-95 [PMID: 25970250 DOI: 10.1038/nature14329]
44 Gudipaty SA, Lindblom J, Loftus PD, Redd MJ, Edes K, Davey CF, Krishnegowda V, Rosenblatt J. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1. *Nature* 2017; 543: 118-121 [PMID: 28199303 DOI: 10.1038/nature21407]
45 Eisenhoffer GT, Loftus PD, Yoshigi M, Otsuna H, Chien CB, Morcos PA, Rosenblatt J. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature* 2012; 484: 546-549 [PMID: 22504183 DOI: 10.1038/nature10999]
46 Liu S, Xu X, Fang Z, Ning Y, Deng B, Pan X, He Y, Yang Z, Huang K, Li J. Piezo1 impairs hepatocellular tumor growth via deregulation of the MAPK-mediated YAP signaling pathway. *Cell Calcium* 2021; 95: 102367 [PMID: 33610907 DOI: 10.1016/j.ceca.2021.102367]
47 Han Y, Liu C, Zhang D, Men H, Huo L, Geng Q, Wang S, Gao Y, Zhang W, Zhang Y, Jia Z. Mechanosensitive ion channel Piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the Akt/mTOR pathway and acceleration of cell cycle. *Int J Oncol* 2019; 55: 629-644 [PMID: 31322184 DOI: 10.3892/ijo.2019.4839]
48 Zhang J, Zhou Y, Huang T, Wu F, Liu L, Kwan JSH, Cheng ASL, Yu J, To KF, Kang W. PIEZO1 functions as a potential oncogene by promoting cell proliferation and migration in gastric carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2018; 57: 1144-1155 [PMID: 29683214 DOI: 10.1002/mc.22831]
49 Sun Y, Li M, Liu G, Zhang X, Zhi L, Zhao J, Wang G. The function of Piezo1 in colon cancer metastasis and its potential regulatory mechanism. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 1139-1152 [PMID: 32152662 DOI: 10.1007/s00432-020-03179-w]
50 Aykut B, Chen R, Kim JI, Wu D, Shadaloey SAA, Abengozar R, Preiss P, Saxena A, Pushalkar S, Leinwand J, Diskin B, Wang W, Werba G, Berman M, Lee SKB, Khodadadi-Jamayran A, Saxena D, Coetzee WA, Miller G. Targeting Piezo1 unleashes innate immunity against cancer and infectious disease. *Sci Immunol* 2020; 5 [PMID: 32826342 DOI: 10.1126/sciimmunol.abb5168]
51 Shin JW, Mooney DJ. Extracellular matrix stiffness causes systematic variations in proliferation and chemosensitivity in myeloid leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 12126-12131 [PMID: 27790998 DOI: 10.1073/pnas.1611338113]
52 Murikipudi S, Methe H, Edelman ER. The effect of substrate modulus on the growth and function of matrix-embedded endothelial cells. *Biomaterials* 2013; 34: 677-684 [PMID: 23102623 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.079]
53 Romac JM, Shahid RA, Swain SM, Vigna SR, Liddle RA. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nat Commun* 2018; 9: 1715 [PMID: 29712913 DOI: 10.1038/s41467-018-04194-9]
54 Swain SM, Romac JM, Shahid RA, Pandol SJ, Liedtke W, Vigna SR, Liddle RA. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest* 2020; 130: 2527-2541 [PMID: 31999644 DOI: 10.1172/JCI134111]
55 Lee W, Leddy HA, Chen Y, Lee SH, Zelenski NA, McNulty AL, Wu J, Beicker KN, Coles J, Zauscher S, Grandl J, Sachs F, Guilak F, Liedtke WB. Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E5114-E5122 [PMID: 25385580 DOI: 10.1073/pnas.1414298111]
56 Liu C, Liu Y, Xu XX, Wu H, Xie HG, Chen L, Lu T, Yang L, Guo X, Sun GW, Wang W, Ma XJ, He X. Potential effect of matrix stiffness on the enrichment of tumor initiating cells under three-dimensional culture conditions. *Exp Cell Res* 2015; 330: 123-134 [PMID: 25108138 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.07.036]
57 You Y, Zheng Q, Dong Y, Xie X, Wang Y, Wu S, Zhang L, Wang Y, Xue T, Wang Z, Chen R, Wang Y, Cui J, Ren Z. Matrix stiffness-mediated effects on stemness characteristics occurring in HCC cells. *Oncotarget* 2016; 7: 32221-32231 [PMID: 27050147 DOI: 10.18632/oncotarget.8515]
58 Segel M, Neumann B, Hill MFE, Weber IP, Viscomi C, Zhao C, Young A, Agley CC, Thompson AJ, Gonzalez GA, Sharma A, Holmqvist S, Rowitch DH, Franze K, Franklin RJM, Chalut KJ. Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells. *Nature* 2019; 573: 130-134 [PMID: 31413369 DOI: 10.1038/s41586-019-1484-9]
59 He L, Si G, Huang J, Samuel ADT, Perrimon N. Mechanical regulation of stem-cell differentiation by the stretch-activated Piezo channel. *Nature* 2018; 555: 103-106 [PMID: 29414942 DOI: 10.1038/nature25744]
60 Follain G, Herrmann D, Harlepp S, Hyenne V, Osmani N, Warren SC, Timpson P, Goetz JG. Fluids and their mechanics in tumour transit: shaping metastasis. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 107-124 [PMID: 31780785 DOI: 10.1038/s41568-019-0221-x]

61 Mierke CT. Mechanical Cues Affect Migration and Invasion of Cells From Three Different Directions. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 583226 [PMID: 33043017 DOI: 10.3389/fcell.2020.583226]

62 Yang XN, Lu YP, Liu JJ, Huang JK, Liu YP, Xiao CX, Jazag A, Ren JL, Guleng B. Piezo1 is as a novel trefoil factor family 1 binding protein that promotes gastric cancer cell mobility in vitro. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1428-1435 [PMID: 24798994 DOI: 10.1007/s10620-014-3044-3]

63 Hung WC, Yang JR, Yankaskas CL, Wong BS, Wu PH, Pardo-Pastor C, Serra SA, Chiang MJ, Gu Z, Wirtz D, Valverde MA, Yang JT, Zhang J, Konstantopoulos K. Confinement Sensing and Signal Optimization via Piezo1/PKA and Myosin II Pathways. *Cell Rep* 2016; 15: 1430-1441 [PMID: 27160899 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.035]

64 Lautscham LA, Kämmerer C, Lange JR, Kolb T, Mark C, Schilling A, Strissel PL, Strick R, Gluth C, Rowat AC, Metzner C, Fabry B. Migration in Confined 3D Environments Is Determined by a Combination of Adhesiveness, Nuclear Volume, Contractility, and Cell Stiffness. *Biophys J* 2015; 109: 900-913 [PMID: 26331248 DOI: 10.1016/j.bpj.2015.07.025]

65 Lovett DB, Shekhar N, Nickerson JA, Roux KJ, Lele TP. Modulation of Nuclear Shape by Substrate Rigidity. *Cell Mol Bioeng* 2013; 6: 230-238 [PMID: 23914256 DOI: 10.1007/s12195-013-0270-2]

66 Deville SS, Cordes N. The Extracellular, Cellular, and Nuclear Stiffness, a Trinity in the Cancer Resistome-A Review. *Front Oncol* 2019; 9: 1376 [PMID: 31867279 DOI: 10.3389/fonc.2019.01376]

67 Jetta D, Gottlieb PA, Verma D, Sachs F, Hua SZ. Shear stress-induced nuclear shrinkage through activation of Piezo1 channels in epithelial cells. *J Cell Sci* 2019; 132 [PMID: 31076516 DOI: 10.1242/jcs.226076]

68 Douguet D, Patel A, Xu A, Vanhoutte PM, Honoré E. Piezo Ion Channels in Cardiovascular Mechanobiology. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 956-970 [PMID: 31704174 DOI: 10.1016/j.tips.2019.10.002]

69 Kang H, Hong Z, Zhong M, Klomp J, Bayless KJ, Mehta D, Karginov AV, Hu G, Malik AB. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316: C92-C103 [PMID: 30427721 DOI: 10.1152/ajpcell.00346.2018]

70 Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, Hur SS, Murthy SE, Cahalan SM, Xu J, Mathur J, Bandell M, Coste B, Li YS, Chien S, Patapoutian A. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 10347-10352 [PMID: 24958852 DOI: 10.1073/pnas.1409233111]

71 Friedrich EE, Hong Z, Xiong S, Zhong M, Di A, Rehman J, Komarova YA, Malik AB. Endothelial cell Piezo1 mediates pressure-induced lung vascular hyperpermeability via disruption of adherens junctions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 12980-12985 [PMID: 31186359 DOI: 10.1073/pnas.1902165116]

72 Solis AG, Bielecki P, Steach HR, Sharma L, Harman CCD, Yun S, de Zoete MR, Warnock JN, To SDF, York AG, Mack M, Schwartz MA, Dela Cruz CS, Palm NW, Jackson R, Flavell RA. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity. *Nature* 2019; 573: 69-74 [PMID: 31435009 DOI: 10.1038/s41586-019-1485-8]

73 Chakraborty M, Chu K, Shrestha A, Revelo XS, Zhang X, Gold MJ, Khan S, Lee M, Huang C, Akbari M, Barrow F, Chan YT, Lei H, Kotoulas NK, Jovel J, Pastrello C, Kotlyar M, Goh C, Michelakis E, Clemente-Casares X, Ohashi PS, Engleman EG, Winer S, Jurisica I, Tsai S, Winer DA. Mechanical Stiffness Controls Dendritic Cell Metabolism and Function. *Cell Rep* 2021; 34: 108609 [PMID: 33440149 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108609]

74 Liu CSC, Raychaudhuri D, Paul B, Chakrabarty Y, Ghosh AR, Rahaman O, Talukdar A, Ganguly D. Cutting Edge: Piezo1 Mechanosensors Optimize Human T Cell Activation. *J Immunol* 2018; 200: 1255-1260 [PMID: 29330322 DOI: 10.4049/jimmunol.1701118]

75 Pan Y, Yoon S, Sun J, Huang Z, Lee C, Allen M, Wu Y, Chang YJ, Sadelain M, Shung KK, Chien S, Wang Y. Mechanogenetics for the remote and noninvasive control of cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 992-997 [PMID: 29343642 DOI: 10.1073/pnas.1714900115]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 765-774

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.765

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

基础研究 BASIC RESEARCH

水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤及PI3K/Akt和NF-κB信号通路影响

哈 虹, 哈 良, 张庆清

哈虹, 天津中医药大学第一附属医院妇科 天津市 300191

哈良, 天津市中西医结合医院肝胆胰一科 天津市 300000

张庆清, 天津市河东区中山门街社区卫生服务中心中医妇科 天津市 300181

哈虹, 主治医师, 主要研究方向为中医妇科.

作者贡献分布: 哈虹与哈良对此文所作贡献两均等; 此课题由哈虹、哈良及张庆清设计; 研究过程由哈虹、哈良及张庆清操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张庆清提供; 数据分析由哈虹与哈良完成; 本论文写作由哈虹与哈良完成.

通讯作者: 哈虹, 主治医师, 300191, 天津市南开区鞍山西道314号, 天津中医药大学第一附属医院妇科. hanxingtanben@163.com

收稿日期: 2021-02-02
修回日期: 2021-03-24
接受日期: 2021-06-18
在线出版日期: 2021-07-28

Effect of silymarin on intestinal injury and PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways in rats with severe acute pancreatitis

Hong Ha, Liang Ha, Qing-Qing Zhang

Hong Ha, Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300191, China

Liang Ha, First Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Tianjin Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin 300000, China

Qing-Qing Zhang, Department of Gynecology of Traditional Chinese Medicine, Community Health Service Center, Tianjin 300181, China

Corresponding author: Hong Ha, Attending Physician, Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No. 314 Anshan West Road, Nankai District, Tianjin 300191, China. hanxingtanben@163.com

Received: 2021-02-02
Revised: 2021-03-24
Accepted: 2021-06-18
Published online: 2021-07-28

Abstract

BACKGROUND

Acute pancreatitis is a very common clinical acute abdomen. Excessive release of inflammatory factors can damage the intestinal mucosa, induce cell apoptosis, and accelerate the course of the disease. Silymarin has anti-oxidative, immunoregulatory, anti-inflammatory, liver-protecting, anti-tissue fibrosis, and other effects. However, there is no relevant research on the effect of silymarin on the intestinal injury in severe acute pancreatitis.

AIM

To study the effects of silymarin on intestinal injury and PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways in rats with severe acute pancreatitis.

METHODS

Rats were divided into a control group, a severe acute pancreatitis (SAP) model group, and low-, medium, and high-dose silymarin groups (severe acute pancreatitis rats given 60, 120 , and 240 mg/kg silymarin, respectively). Rats treated with glutamine (1.5 g/kg) were used as positive controls. The death of rats was recorded. Serum amylase and lipase levels were detected using an automatic biochemical analyzer. Serum IL-1β and TNF-α levels were detected by ELISA. Pancreatic and ileal pathology scores were scalculated. The expression of Bcl-2, Bax, PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt, NF-κBp65, and Bcl-2 in ileal tissues was detected by Western blot. TUNEL method was used to detect cell

apoptosis in ileal tissues.

RESULTS

The SAP group, control group, and low-, medium, and high-dose silymarin groups had 3, 0, 2, 1, and 0 deaths, respectively. Compared with the control group, the levels of serum amylase, lipase, IL-1β, and TNF-α , the pancreatic and ileal pathology scores, the levels of Bax, p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt, and NF-κBp65, and the apoptosis index increased, while Bcl-2 protein expression decreased in the SAP group. Compared with the SAP group, the levels of serum amylase, lipase, IL-1β, and TNF-αased, the pancreatic and ileal pathology scores, the levels of Bax, p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt, and NF-κBp65 protein levels, and the apoptosis index gradually decreased, while Bcl-2 protein expression gradually increased in the low-, medium, and high-dose silymarin groups. Compared with the SAP group, the serum levels of amylase, lipase, IL-1β, and TNF-α, the pancreatic and ileal pathology scores, the levels of Bax, p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt, and NF-κBp65, and the apoptosis index decreased, while Bcl-2 protein expression increased in the glutamine group.

CONCLUSION

Silymarin can reduce intestinal injury in rats with SAP, inhibit inflammation, reduce cell apoptosis, and inhibit the activation of the PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Silymarin; PI3K/Akt; Severe acute pancreatitis; NF-κB; Inflammation

Citation: Ha H, Ha L, Zhang QQ. Effect of silymarin on intestinal injury and PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways in rats with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 765-774

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/765.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.765

摘要

背景

急性胰腺炎是临床十分常见的急腹症,过量的炎症因子释放会损伤肠黏膜, 诱导细胞凋亡, 加快病程. 水飞蓟素有抗氧化、免疫调节、消炎、保护肝脏、抗组织纤维化等功效. 但目前尚未见关于水飞蓟素在重症急性胰腺炎肠道损伤中的相关研究.

目的

研究水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤及PI3K/Akt和NF-κB信号通路的影响.

方法

实验分成Control组、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis model, SAP)组、Experimental+L组(重症急性胰腺炎模型, 给予60 mg/kg水飞蓟素治疗)、Experimental+M组(重症急性胰腺炎模型, 给予120 mg/kg水飞蓟素治疗)、Experimental+H组(重症急性胰腺炎模型, 给予240 mg/kg水飞蓟素治疗)、Glutamine组(1.5 g/kg谷氨酰胺治疗), 观察大鼠死亡情况, 全自动生化分析仪检测血清中淀粉酶、脂肪酶水平, 用ELISA法检测血清中白介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α含量, 对大鼠进行胰腺病理评分和回肠病理评分, Western blot检测回肠组织中Bcl-2、Bax、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF-κBp65蛋白表达, TUNEL法检测回肠组织中细胞凋亡情况.

结果

SAP组大鼠死亡3只, Control、Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H组大鼠分别死亡0只、2只、1只和0只. 与Control组相比, SAP组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶以及IL-1β、TNF-α水平升高, 胰腺病理评分和回肠病理评分均升高, Bax、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白水平和细胞凋亡指数均升高, Bcl-2蛋白表达水平降低. 与SAP组比较, Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶以及IL-1β、TNF-α水平均逐渐降低, 胰腺病理评分和回肠病理评分均逐渐降低, Bax、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白水平和细胞凋亡指数均逐渐降低, Bcl-2蛋白表达水平逐渐升高. 与SAP组比较, Glutamine组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶以及IL-1β、TNF-α水平均降低, 胰腺病理评分和回肠病理评分均降低, Bax、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白水平和细胞凋亡指数均降低, Bcl-2蛋白表达水平升高.

结论

水飞蓟素减轻重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤, 抑制炎症, 减少细胞凋亡, 抑制PI3K/Akt和NF-κB信号通路激活.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 水飞蓟素; PI3K/Akt; 重症急性胰腺炎; NF-κB; 炎症

核心提要: 本研究成功复制重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis model, SAP)大鼠肠道损伤模型, 探讨水飞蓟素减轻重症急性胰腺炎的肠道损伤效果, 结果发现水飞蓟素能够减轻重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤, 抑制炎症, 减少细胞凋亡, 抑制PI3K/Akt和NF-κB信号通路激活.

文献来源: 哈虹, 哈良, 张庆清. 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤及PI3K/Akt和NF-κB信号通路影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 765-774
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/765.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.765

0 引言

轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度急性胰腺炎、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床十分常见的急腹症, 其中重症急性胰腺炎常常涉及到多个器官衰竭、出现败血症等现象, 其治疗十分棘手[1]. 很多研究报道表明[2], 急性胰腺炎中过量的炎症因子释放会损伤肠黏膜, 诱导细胞凋亡, 加快病程. 水飞蓟素属于黄酮类化合物, 其是从水飞蓟种子内提取出来的活性成分, 有抗氧化、免疫调节、消炎、保护肝脏、抗组织纤维化等功效[3]. 以前的研究发现, 水飞蓟素对急性胰腺炎有治疗效果, 其处理以后的急性胰腺炎大鼠模型肺组织损伤程度降低, 炎症水平下降, 并且水飞蓟素可以降低肺组织中NF-κB信号通路激活水平[4]. 目前尚未见关于水飞蓟素在重症急性胰腺炎肠道损伤中的相关研究. 研究显示, 急性胰腺炎的发生与信号通路有关, 目前发现的信号通路主要有PI3K/Akt、NF-κB等[5]. PI3K/Akt、NF-κB均为在人体组织中具有强大生物学作用的信号转导通路, 与炎症、细胞凋亡等有关[6,7]. 以前的研究认为, PI3K/Akt、NF-κB在急性胰腺炎中过度激活, 而下调其激活水平能够减轻胰腺炎损伤[8,9]. 本次实验构建重症急性胰腺炎大鼠模型, 研究水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤以及PI3K/Akt、NF-κB信号通路的影响, 为水飞蓟素治疗重症急性胰腺炎的临床应用提供理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 TUNEL法细胞凋亡检测试剂盒购自美国Promega; 体重220 g-240 g清洁级SD大鼠购自维通利华实验动物中心; 水飞蓟素购自大连美仑生物技术有限公司; TNF-α含量检测试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司; IL-1β含量检测试剂盒购自美国Cayman Chemical; Bcl-2抗体(12789-1-AP)、PI3K抗体(20584-1-AP)购自美国Proteintech; p-PI3K抗体(17366)购自美国Cell Signaling Technology; Bax抗体(A1434)购自美国BioVision; NF-κBp65抗体(PA1-186)购自美国Invitrogen; p-Akt抗体(ab64148)、Akt抗体(ab8805)购自美国Abcam.

1.2 方法

1.2.1 模型构建及分组处理: 50只大鼠随机分成SAP、Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H、Glutamine组, 每组10只. 大鼠造模成功以后2 h, Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H组腹腔注60、120、240 mg/kg的水飞蓟素, Glutamine组腹腔注射1.5 g/kg谷氨酰胺. 选取10只大鼠为Control组, Control组大鼠仅切口并翻动十二指肠, 不注射药物. Control组、SAP组以等量的生理盐水代替水飞蓟素. 24 h以后, 采集标本. SAP组大鼠死亡3只, Experimental+L、Experimental+M组大鼠分别死亡2只、1只, Glutamine组大鼠死亡2只, 随机将各组大鼠淘汰, 使最终各组剩余7只. 大鼠造模方法如下: 在实验前所有大鼠均按照昼夜自然交替方法进行适应性喂养7 d, 不限制饮食和饮水. 重症急性胰腺炎大鼠模型构建方法如下: 以腹腔注射10%的水合氯醛将大鼠麻醉, 然后将麻醉以后的大鼠按照仰卧位固定至手术台, 将腹部的毛剪掉, 然后用碘伏消毒. 在大鼠的上腹部正中位置切开2-3 cm的切口, 将十二指肠取出, 找到胰胆管和肝门部的肝总管, 沿着胰胆管的方向, 用小动脉夹把胰胆管靠近肝门的位置夹闭, 避免给药的过程中药物反流. 在壶腹部观察到有一个能够延伸下来、呈现白色的胰胆管, 选择在壶腹部没有血管的区域, 直接穿刺胰胆管. 首先使用注射针头穿刺一个小孔, 然后用4.5号的头皮针插入胰胆管5 mm, 按照逆行的方向等量注射5%的牛磺胆酸(1 mL/kg), 将针头抽出, 使动脉夹继续夹闭5 min, 以食指和拇指将穿刺点捏紧5 min, 促进药物进入胰腺. 将动脉夹取掉, 复位肠管, 关闭腹腔. 取大鼠胰腺组织切片, HE染色观察, 并对胰腺病理学评分, 鉴定造模成功.

1.2.2 标本采集: 将大鼠麻醉以后, 心脏采血, 在室温中静置1 h以后, 以3000 g离心10 min, 收集上清, 用于1.4中检测. 取大鼠的回肠以及胰腺组织.

1.2.3 淀粉酶、脂肪酶和IL-1β、TNF-α水平检测: 用全自动生化分析仪检测血清中淀粉酶、脂肪酶水平, 用ELISA法检测血清中IL-1β、TNF-α含量, 操作步骤按照IL-1β含量检测试剂盒、TNF-α含量检测试剂盒操作说明书进行.

1.2.4 胰腺病理评分和回肠病理评分: 取大鼠胰腺组织以及回肠组织, 用PBS洗涤以后, 在4%的多聚甲醛溶液中固定, 以浓度梯度酒精包埋, 组织切片机切片(厚度为4 μm), 70 ℃烤片30 min. 用透明剂I和II孵育5 min. 然后将切片放在100%、95%、80%、75%浓度的酒精溶液中浸泡45 s, 用水洗涤1 min. 苏木素染色2 min, 用水洗涤1 min. 用1%的盐酸乙醇分化, 1%的氨水显蓝. 加伊红复染60 s. 在浓度为75%、85%、95%的酒精中浸泡45 s, 透明剂 I 和 II 孵育1 min, 中性树脂封片. 在显微镜下观察切片, 参照文献[10]进行胰腺病理评分和回肠病理评分.

1.2.5 Western blot检测Bcl-2、Bax、PI3K、p-PI3K、

表 1　各组大鼠死亡情况(mean ± SD)

分组	*n*	死亡	死亡率(%)
Control	10	0	0
SAP	10	3	30%
Experimental+L	10	2	20%
Experimental+M	10	1	10%
Experimental+H	10	0	0
Glutamine组	10	2	20%

Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

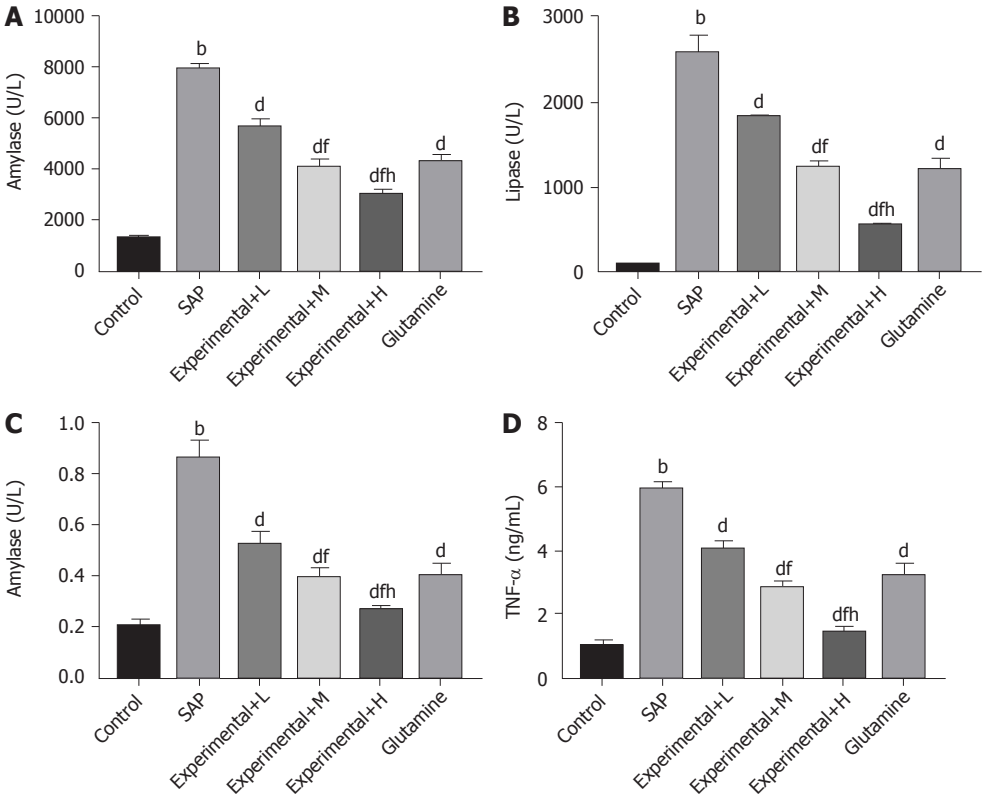


图 1　各组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶和IL-1β、TNF-α水平(mean ± SD). A: 血清中淀粉酶水平; B: 血清中脂肪酶水平; C: 血清中IL-1β水平; D: 血清中TNF-α水平. 与Control组比较, $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$; 与SAP组比较, $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 与Experimental+L组比较, $^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$; 与Experimental+M组比较, $^{g}P<0.05$, $^{h}P<0.01$. Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

Akt、p-Akt、NF-κBp65蛋白表达: 取回肠组织, 用剪刀将组织块切碎, 添加已经预冷至0 ℃的RIPA裂解溶液, 放在冰上裂解20 min, 然后以4 ℃, 12000 g离心10 min. 把上清溶液吸取到EP管内, 按照BCA方法检测蛋白的浓度. 将玻璃板洗涤干净并固定, 然后制备10%的分离胶添加到玻璃槽内, 用去离子水将胶面覆盖, 在室温中固定40 min. 然后制备5%的浓缩胶, 添加到胶板中, 将样品梳插入, 在室温中凝固40 min. 将梳子拔掉, 分别在上样孔内添加30 μg的蛋白样品, 蛋白样品在添加到上样孔之前, 需要和5×Loading Buffer混合煮沸5 min. 在浓缩胶内采用80 V的电压电泳, 在分离胶中使用120 V的电压电泳, 等到染料进入到分离胶的底部以后, 停止电泳. 将PVDF膜浸泡在甲醇中2 min, 然后转移到转膜缓冲液中备用. 转膜装置放在冰上, 以130 mA的恒流转膜1.5 h. 将PVDF膜取出, 放在封闭液(含有5%牛血清白蛋白的TBST)中, 转移到室温条

表 2　各组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶和IL-1β、TNF-α水平(mean ± SD)

分组	*n*	淀粉酶(U/L)	脂肪酶(U/L)	IL-1 β (ng/mL)	TNF-α(ng/mL)
Control	7	1209.22 ± 197.02	290.30 ± 95.04	0.21 ± 0.09	1.13+0.13
SAP	7	8043.69 ± 198.64^{b}	2659.92 ± 340.42^{b}	0.86+0.12^{b}	6.09+0.21^{b}
Experimental+L	7	5788.30 ± 125.12^{d}	1884.03 ± 115.30^{d}	0.55+0.07^{d}	4.14+0.17^{d}
Experimental+M	7	4147.60 ± 100.94^{df}	1252.71 ± 100.12^{df}	0.38+0.06^{df}	3.58+0.22^{df}
Experimental+H	7	3004.81 ± 109.25^{dfh}	451.46 ± 120.11^{dfh}	0.31+0.07^{dfg}	1.36+0.15^{dfh}
Glutamine	7	4167.63 ± 110.45^{d}	1289.84 ± 130.15^{d}	0.39+0.10^{d}	3.62+0.15^{d}
F		1797.778	183.909	48.277	785.494
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与Control组比较, ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01; 与SAP组比较, ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 与Experimental+L组比较, ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01; 与Experimental+M组比较, ^{g}P<0.05, ^{h}P<0.01. Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

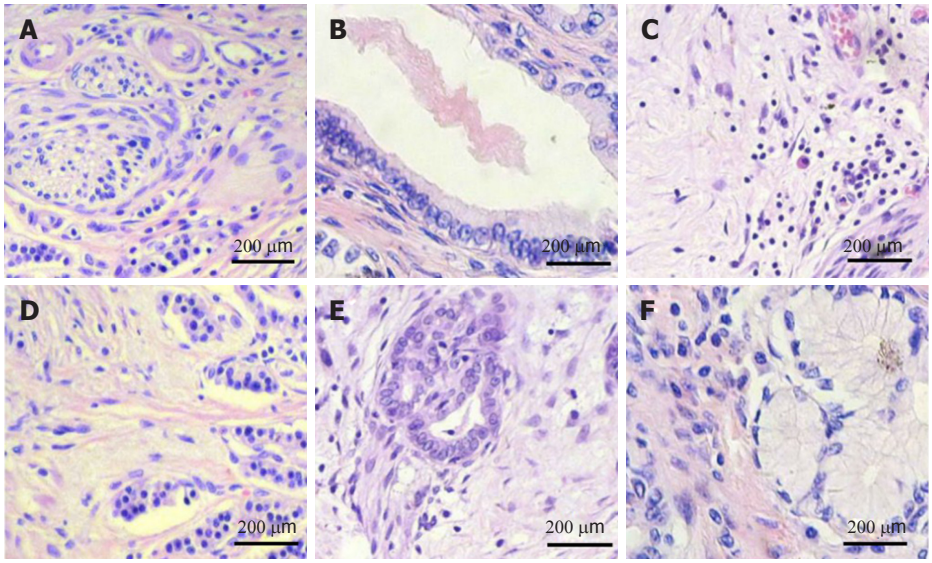


图 2　胰腺HE染色结果. A: Control: 对照组; B: SAP: 重症急性胰腺炎模型组; C: Experimental+L: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; D: Experimental+M: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; E: Experimental+H: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组; F: Glutamine.

件下孵育2 h. 然后将PVDF膜放在一抗溶液中, 在4 ℃条件下过夜, 最后把PVDF膜放在二抗溶液中, 在室温中结合2 h. 用ELC方法显色. Image J分析条带的灰度值, 内参为GAPDH, 分析目的蛋白的表达变化. 二抗均按照1:4000稀释, Bcl-2、Bax、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF-κBp65一抗按照1:1000、1:1000、1:1000、1:600、1:1000、1:600、1:800稀释.

1.2.6 TUNEL法检测细胞凋亡指数: 取回肠石蜡切片, 用二甲苯浸泡5 min×2次, 然后用浓度梯度酒精水化, 4%的多聚甲醛固定, TUNEL染色, 肠上皮细胞核为棕色表示阳性, 在显微镜下选择5个视野, 计算细胞凋亡指数. 步骤完全按照TUNEL法细胞凋亡检测试剂盒说明书进行.

统计学处理 用SPSS 21.0软件分析实验数据, 数据用mean±SD表示, 两组数据间比较用*t*检验, 多组差异比较用单因素方差, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠死亡情况影响 结果见表1, SAP组大鼠死亡3只, Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H组大鼠分别死亡2只、1只和0只.

2.2 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶和IL-1β、TNF-α含量影响 结果见图1及表2, SAP组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶以及IL-1β、TNF-α水平均高于Control组; 与SAP组比较, Experimental+L、

表 3　各组大鼠胰腺病理评分和回肠病理评分比较(mean ± SD)

分组	*n*	胰腺病理评分	回肠病理评分
Control	7	0.22 ± 0.02	0.30 ± 0.04
SAP	7	14.69 ± 1.64[b]	5.92 ± 0.42[b]
Experimental+L	7	10.30 ± 1.12[d]	4.03 ± 0.30[d]
Experimental+M	7	7.60 ± 0.94[df]	2.71 ± 0.12[df]
Experimental+H	7	4.81 ± 0.25[dfh]	1.46 ± 0.11[dfh]
Glutamine	7	7.63 ± 0.45[d]	2.84 ± 0.15[d]
F		255.124	650.043
P		<0.001	<0.001

与Control组比较, [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01; 与SAP组比较, [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 与Experimental+L组比较, [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01; 与Experimental+M组比较, [g]*P*<0.05, [h]*P*<0.01. Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

表 4　各组大鼠肠黏膜细胞凋亡指数比较(mean ± SD)

分组	*n*	凋亡指数(%)
Control	7	8.26 ± 0.63
SAP	7	18.45 ± 1.36[b]
Experimental+L	7	14.05 ± 1.14[d]
Experimental+M	7	11.20 ± 0.85[df]
Experimental+H	7	9.32 ± 0.78[dfh]
Glutamine	7	11.58 ± 1.04[d]
F		119.790
P		<0.001

与Control组比较, [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01; 与SAP组比较, [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 与Experimental+L组比较, [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01; 与Experimental+M组比较, [g]*P*<0.05, [h]*P*<0.01. Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

Experimental+M、Experimental+H组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶以及IL-1β、TNF-α水平均逐渐降低, 不同剂量组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05). 与SAP组比较, Glutamine组大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶以及IL-1β、TNF-α水平均降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05).

2.3 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠胰腺病理评分和回肠病理评分影响　结果见图2, 图3, 表3, SAP组大鼠胰腺病理评分和回肠病理评分均高于Control组; Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H组大鼠胰腺病理评分和回肠病理评分均逐渐降低, 与SAP组比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 且不同剂量组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05). 与SAP组比较, Glutamine组大鼠胰腺病理评分和回肠病理评分均降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05).

2.4 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道组织中Bcl-2、Bax蛋白表达以及肠黏膜细胞凋亡影响　结果见图4和表4, SAP组大鼠肠道组织中Bcl-2蛋白表达水平降低, Bax蛋白表达水平以及细胞凋亡指数均升高, 与Control组比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05); Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H组大鼠肠道组织中Bcl-2蛋白表达水平依次升高, Bax蛋白表达水平以及细胞凋亡指数均依次降低, 与SAP组比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 且不同剂量组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05). 与SAP组比较, Glutamine组大鼠肠道组织中Bcl-2蛋白表达水平升高, Bax蛋白表达水平以及细胞凋亡指数均降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05).

2.5 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道组织中PI3K/Akt和NF-κB信号通路激活水平影响　结果见图5, SAP组大鼠肠道组织中p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白表达水平均升高, 与Control组比较, 差异有统计

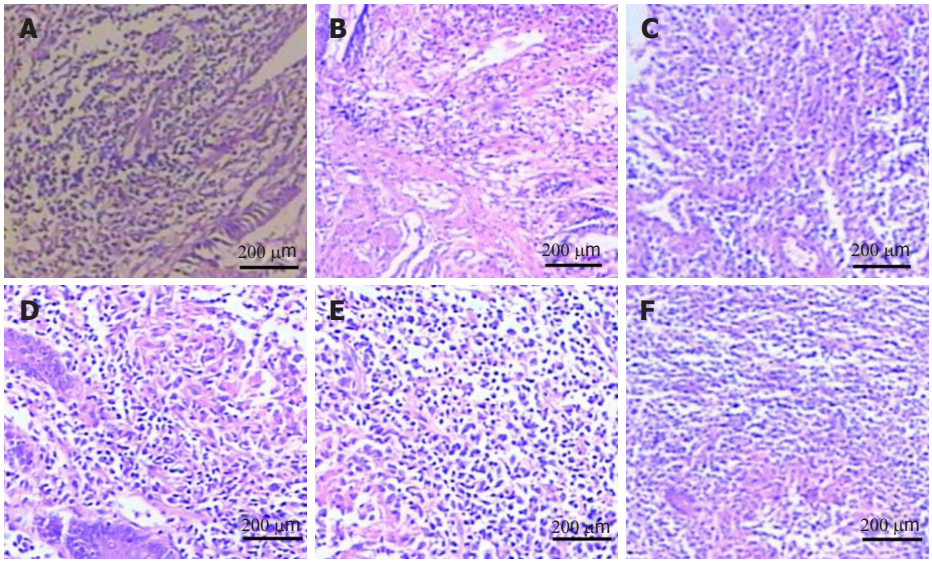


图 3　回肠HE染色结果. A: Control; B: SAP; C: Experimental+L; D: Experimental+M; E: Experimental+H; F: Glutamine. Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

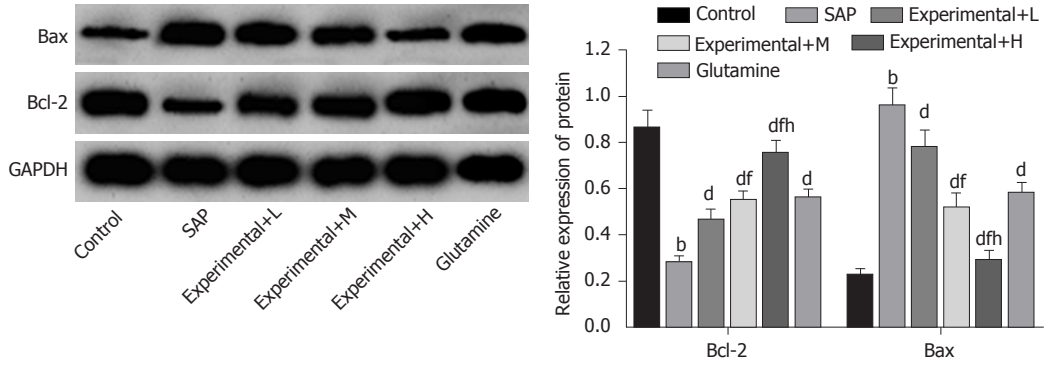


图 4　Western blot方法分析各组大鼠肠道组织中Bcl-2、Bax蛋白表达变化. A: Western blot检测结果; B: Bcl-2、Bax蛋白表达水平比较. 与Control组比较, $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$; 与SAP组比较, $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 与Experimental+L组比较, $^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$; 与Experimental+M组比较, $^{g}P<0.05$, $^{h}P<0.01$. Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

学意义($P<0.05$); Experimental+L、Experimental+M、Experimental+H组大鼠肠道组织中p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白水平均依次降低, 与SAP组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且不同剂量组间比较差异有统计学意义($P<0.05$). 与SAP组比较, Glutamine组大鼠肠道组织中p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白水平均降低, 差异有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

水飞蓟属于菊科草本植物, 其活性成分主要存在于种子内, 为水飞蓟素, 水飞蓟素有很多药理学作用, 如保肝、促进肝细胞修复、降血脂、抗肿瘤、抗血小板等[11]. 近些年来, 有研究发现, 水飞蓟素治疗以后的急性胰腺炎大鼠的肺组织和胰腺组织损伤程度降低, 并且其可以抑制NF-κB信号通路的激活[4]. 胰腺炎是一个炎症性疾病, 机体内炎症水平与其造成的组织损伤密切相关[12]. IL-1β、TNF-α为常见的促炎因子, 其表达水平升高以后, 机体炎症水平也升高[13]. 本实验显示, 60、120、240 mg/kg的水飞蓟素处理以后的重症急性胰腺炎大鼠模型血清中淀粉酶、脂肪酶、IL-1β、TNF-α水平下降, 胰腺损伤程度降低, 回肠病理评分也降低, 水飞蓟素改善重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤, 这与以前研究报道相一致, 说明在60-240 mg/kg剂量范围内, 水飞蓟素对急性胰腺炎有治疗作用.

重症急性胰腺炎发生过程中, 机体内过量的炎症介质能够造成肠道损伤, 影响肠黏膜正常功能[14]. 研究显示[15], 肠上皮细胞凋亡是引起肠黏膜损伤的关键. 细胞凋亡是一个复杂过程, 与细胞内多种基因、信号调控有

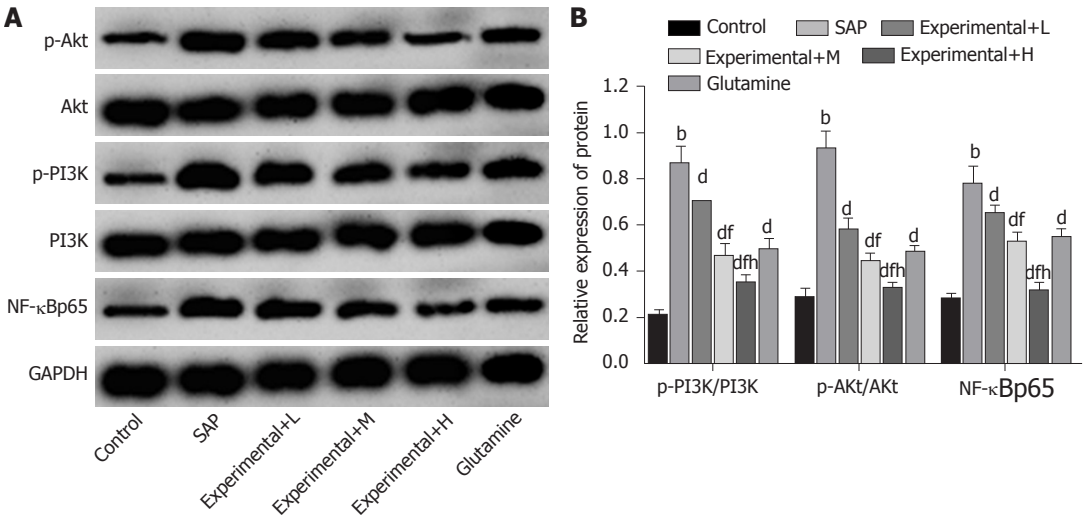


图 5　Western blot方法分析各组大鼠肠道组织中PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF-κBp65蛋白表达情况. A: Western blot检测结果; B: PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF-κBp65蛋白表达水平比较. 与Control组比较, $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$; 与SAP组比较, $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 与Experimental+L组比较, $^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$; 与Experimental+M组比较, $^{g}P<0.05$, $^{h}P<0.01$. Control组: 对照组; SAP: 重症急性胰腺炎模型组; Experimental+L组: 重症急性胰腺炎模型+60 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+M组: 重症急性胰腺炎模型+120 mg/kg水飞蓟素治疗组; Experimental+H组: 重症急性胰腺炎模型+240 mg/kg水飞蓟素治疗组.

关, 而且这些因子通过相互作用, 共同影响细胞凋亡的命运[16]. Bcl-2是一个和细胞凋亡关系十分密切的蛋白成员, 其包含有多个蛋白成员, 这些蛋白成员在细胞凋亡进展中分别发挥抑制作用和促进作用[17]. Bax和Bcl-2均为Bcl-2蛋白家族成员, 但其在细胞凋亡进程中的作用相反[18]. Bax是一个促凋亡蛋白, 在细胞凋亡进程中发挥激活作用, 而Bcl-2是一个抗凋亡蛋白, 在细胞凋亡进展中发挥削弱作用[19]. 本实验结果表明, 重症急性胰腺炎大鼠肠上皮细胞凋亡水平升高, 而60、120、240 mg/kg的水飞蓟素治疗以后的大鼠肠上皮细胞凋亡指数降低, 同时Bax蛋白表达减少, Bcl-2蛋白表达增加, 提示在60-240 mg/kg剂量范围内, 水飞蓟素抑制重症急性胰腺炎大鼠肠上皮细胞凋亡, 这可能是水飞蓟素抗重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤的重要原因.

无论是在人体正常的生理过程还是在疾病进展中, 信号通路的作用十分关键, 并且信号通路还可能是疾病治疗的靶点[20]. 以前的研究发现, 水飞蓟素降低胰腺炎动物模型肺组织中NF-κB信号通路的激活水平[4]. NF-κB信号通路是炎症反应的中心枢纽, 能够介导下游多个炎症因子的释放[21]. 另外, NF-κB还参与影响细胞凋亡进程, 是一个多功能信号通路[22]. 在急性胰腺炎中发现, NF-κB过度激活加重胰腺炎损伤, 而抑制NF-κB活化改善胰腺炎损伤[5]. NF-κBp65是NF-κB信号的关键亚单位, 其表达高低与NF-κB激活程度有关. PI3K/Akt也是一个与急性胰腺炎有关的信号转导通路, PI3K/Akt信号抑制剂能够减弱重症急性胰腺炎肠道损伤[23]. PI3K、Akt是PI3K/Akt信号通路的关键因子, 二者在正常情况下以没有活性的形式存在, 只有磷酸化以后形成p-PI3K、p-Akt才可以发挥生物学功能[24]. 本实验发现, 重症急性胰腺炎大鼠肠组织中NF-κBp65、p-PI3K、p-Akt水平均升高, 而60、120、240 mg/kg的水飞蓟素能够呈浓度依赖性的减少NF-κBp65、p-PI3K、p-Akt蛋白表达, 这提示, 在60-240 mg/kg剂量范围内, 水飞蓟素改善重症急性胰腺炎大鼠肠损伤可能和PI3K/Akt、NF-κB信号通路有关.

4 结论

总而言之, 在60-240 mg/kg剂量范围内, 水飞蓟素能够改善重症急性胰腺炎大鼠肠损伤, 降低机体炎症水平, 减少肠上皮细胞凋亡, 作用机制可能和抑制PI3K/Akt、NF-κB信号激活有关, 这为水飞蓟素治疗重症急性胰腺炎提供了理论数据. 目前对水飞蓟素通过何种机制影响PI3K/Akt、NF-κB信号进而参与重症急性胰腺炎肠道损伤还不清楚, 在以后实验中会进行探讨.

文章亮点

实验背景

重症急性胰腺炎常诱发机体的肠黏膜损伤导致病情加重, 危及患者生命. 减轻肠粘膜损伤, 可加速患者康复. 水飞蓟素对急性胰腺炎有治疗效果, 可减轻其急性胰腺炎大鼠模型肺组织损伤程度降低.

实验动机

本研究试图探讨水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道

损伤的改善作用及对PI3K/Akt和NF-κB信号通路的影响, 旨在为重症胰腺炎肠道损伤患者的更有效治疗提供有效的药物治疗.

实验目标

本研究旨在通过建立重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤模型, 观察不同剂量水飞蓟素对肠道损伤的改善作用, 并分析其对PI3K/Akt和NF-κB信号通路相关蛋白的影响.

实验方法

本研究成功建立重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤模型, 并给予60 m、120、240 mg/kg的水飞蓟素治疗, 观察大鼠死亡情况, 进行胰腺病理评分和回肠病理评分, 血清中淀粉酶、脂肪酶、IL-1β、TNF-α含量变化, 并采用Western blot检测回肠组织中Bcl-2、Bax、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF-κBp65蛋白的表达, TUNEL法检测回肠组织中细胞凋亡情况.

实验结果

本实验的结果是在给予水飞蓟素治疗后, 大鼠血清中淀粉酶、脂肪酶以及IL-1β、TNF-α、胰腺病理评分和回肠病理评分均逐渐降低, Bax、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白水平和细胞凋亡指数均逐渐降低, Bcl-2蛋白表达水平逐渐升高, 水飞蓟素改善了胰腺炎肠损伤情况, 达到了本实验的目的, 对该领域SAP肠损伤的发病进展机制及药物治疗又增加了相关的理论依据, 以后可以进一步在临床方面进行研究应用.

实验结论

水飞蓟素减轻重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤, 减轻了肠道病理损伤, 抑制机体中IL-1β、TNF-α水平的升高, 其机制可能与降低Bax、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、NF-κBp65蛋白水平, 升高Bcl-2蛋白表达水平, 减轻肠粘膜细胞的凋亡有关.

展望前景

只是在理论层面上对大鼠模型的研究, 到临床上的研究和应用还有一段距离, 还需进一步研究水飞蓟素对肠粘膜损伤的具体作用机制, 并进一步往临床方向进行相关研究.

5 参考文献

1 Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* 2019; 156: 1994-2007.e3 [PMID: 30776347 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.269]

2 Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 479-496 [PMID: 31138897 DOI: 10.1038/s41575-019-0158-2]

3 刘立伟. 水飞蓟素的提取方法及药理活性研究进展. 河北北方学院学报(自然科学版) 2019; 35: 51-56

4 陈彩云, 许秋霞, 张吟, 庄奕筠, 高雅莉. 水飞蓟素对急性胰腺炎大鼠急性肺损伤及MAPK/NF-κB信号通路的影响. 中国药理学通报 2019; 35: 192-197 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.02.010]

5 Jin Y, Liu L, Chen B, Bai Y, Zhang F, Li Q, Lv C, Sun H, Li J, Rubby S, Yang L, Andersson R, Zhou M. Involvement of the PI3K/Akt/NF-κB Signaling Pathway in the Attenuation of Severe Acute Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury by Sedum sarmentosum Bunge Extract. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 9698410 [PMID: 29359164 DOI: 10.1155/2017/]

6 Qian YQ, Feng ZH, Li XB, Hu ZC, Xuan JW, Wang XY, Xu HC, Chen JX. Downregulating PI3K/Akt/NF-κB signaling with allicin for ameliorating the progression of osteoarthritis: in vitro and vivo studies. *Food Funct* 2018; 9: 4865-4875 [PMID: 30160278 DOI: 10.1039/c8fo01095a]

7 Mo XJ, Ye XZ, Li YP. Effects of euphorbia kansui on the serum levels of IL-6, TNF-α, NF-κB, sTNFR and IL-8 in patients with severe acute pancreatitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33: 469-475 [PMID: 30945511]

8 鲍海琴, 陈本启, 赵伟, 朱天红. 半夏泻心汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤的保护作用及肠组织p38MAPK/NF-κB表达的影响. 中国中医急症 2019; 28: 1378-1382 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.08.016]

9 曾剑锋, 张文欣. 水飞蓟素临床应用的研究进展. 医学综述 2015; 21: 112-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.01.044]

10 Xia S, Ni Y, Zhou Q, Liu H, Xiang H, Sui H, Shang D. Emodin Attenuates Severe Acute Pancreatitis via Antioxidant and Anti-inflammatory Activity. *Inflammation* 2019; 42: 2129-2138 [PMID: 31605249 DOI: 10.1007/s10753-019-01077-z]

11 Vasseur P, Devaure I, Sellier J, Delwail A, Chagneau-Derrode C, Charier F, Tougeron D, Tasu JP, Rabeony H, Lecron JC, Silvain C. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 465-469 [PMID: 25240697 DOI: 10.1016/j.pan.2014.08.005]

12 Pan LY, Chen YF, Li HC, Bi LM, Sun WJ, Sun GF, Zhang XF, Xu K, Feng DX. Dachengqi Decoction Attenuates Intestinal Vascular Endothelial Injury in Severe Acute Pancreatitis in Vitro and in Vivo. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 2395-2406 [PMID: 29262394 DOI: 10.1159/000486155]

13 You YD, Deng WH, Guo WY, Zhao L, Mei FC, Hong YP, Zhou Y, Yu J, Xu S, Wang WX. 4-Phenylbutyric Acid Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Intestinal Epithelial Cell Apoptosis in Rats with Severe Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1535-1547 [PMID: 30607691 DOI: 10.1007/s10620-018-5437-1]

14 Chen X, Zhao HX, Fu XS, Li CP, Zhong XL. Glucagonlike peptide 2 protects intestinal barrier in severe acute pancreatitis through regulating intestinal epithelial cell proliferation and apoptosis. *Pancreas* 2012; 41: 1080-1085 [PMID: 22481288 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824966b0]

15 Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis* 2020; 25: 305-320 [PMID: 32335811 DOI: 10.1007/s16.10495-020-01601-9]

16 Tan JH, Cao RC, Zhou L, Zhou ZT, Chen HJ, Xu J, Chen XM, Jin YC, Lin JY, Zeng JL, Li SJ, Luo M, Hu GD, Yang XB, Jin J, Zhang GW. ATF6 aggravates acinar cell apoptosis and injury by regulating p53/AIFM2 transcription in Severe Acute Pancreatitis. *Theranostics* 2020; 10: 8298-8314 [PMID: 32724472 DOI: 10.7150/thno.46934]

17 Otani S, Oami T, Yoseph BP, Klingensmith NJ, Chen CW, Liang

Z, Coopersmith CM. Overexpression of BCL-2 in the Intestinal Epithelium Prevents Sepsis-Induced Gut Barrier Dysfunction via Altering Tight Junction Protein Expression. *Shock* 2020; 54: 330-336 [PMID: 31626040 DOI: 10.1097/SHK.0000000000001463]
18 Xiao Z, Liu L, Tao W, Pei X, Wang G, Wang M. Clostridium Tyrobutyricum Protect Intestinal Barrier Function from LPS-Induced Apoptosis via P38/JNK Signaling Pathway in IPEC-J2 Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46: 1779-1792 [PMID: 29705796 DOI: 10.1159/000489364]
19 Mulero MC, Wang VY, Huxford T, Ghosh G. Genome reading by the NF-κB transcription factors. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 9967-9989 [PMID: 31501881 DOI: 10.1093/nar/gkz739]
20 Choi M, Schreiber A, Eulenberg-Gustavus C, Scheidereit C, Kamps J, Kettritz R. Endothelial NF-κB Blockade Abrogates ANCA-Induced GN. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3191-3204 [PMID: 28687535 DOI: 10.1681/asn.2016060690]
21 Freitas RHCN, Fraga CAM. NF-κB-IKKβ Pathway as a Target for Drug Development: Realities, Challenges and Perspectives. *Curr Drug Targets* 2018; 19: 1933-1942 [PMID: 29468963 DOI: 10.2174/1389450119666180219120534]
22 Ju Hwang C, Choi DY, Park MH, Hong JT. NF-κB as a Key Mediator of Brain Inflammation in Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2019; 18: 3-10 [PMID: 28782486 DOI: 10.2174/1871527316666170807130011]
23 于杰. PI3K/AKT传导通路抑制剂Wortmanin在重症急性胰腺炎肠损伤中的作用及机制. 武汉大学 2015
24 Zhang W, Zhou Q, Wei Y, Da M, Zhang C, Zhong J, Liu J, Shen J. The exosome-mediated PI3k/Akt/mTOR signaling pathway in cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12: 2474-2484 [PMID: 31934074]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 775-787

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.775

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

HSF1在食管鳞状细胞癌中表达及其与放化疗敏感性的关系

黄 妹, 徐梦婷, 韩 明, 王桂良, 陈 旋, 文剑波

黄妹, 徐梦婷, 韩明, 王桂良, 陈旋, 萍乡市人民医院消化内科 江西省萍乡市 337000

文剑波, 萍乡市人民医院消化内科消化内科 江西省萍乡市 337000

黄妹, 南方医科大学在读研究生, 研究方向为食管癌发病机制及食管癌放射治疗.

作者贡献分布: 此课题由黄妹、韩明、王桂良及文剑波教授共同设计; 实验数据及临床数据由黄妹、徐梦婷、陈旋共同收集及整理; 后期数据整理及分析由黄妹在韩明、王桂良及文剑波教授共同指导下完成; 论文由黄妹完成; 后期由文剑波教授指导修改.

通讯作者: 文剑波, 本科, 教授, 主任医师, 337000, 江西省萍乡市安源区武功山中大道8号, 萍乡市人民医院消化内科. wenjbpx@126.com

收稿日期: 2021-03-15
修回日期: 2021-04-16
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-28

Relationship of expression of heat shock transcription factor 1 with sensitivity to radiotherapy and chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma

Mei Huang, Meng-Ting Xu, Gui-Liang Wang, Ming Han, Xuan Chen, Jian-Bo Wen

Mei Huang, Meng-Ting Xu, Gui-Liang Wang, Ming Han, Xuan Chen, Department of Gastroenterology, Pingxiang People's Hospital, Affiliated Hospital of Southern Medical University, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Jian-Bo Wen, Bachelor, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Pingxiang People's Hospital, No. 8 Wugongshanzhong Avenue, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province. wenjbpx@126.com

Received: 2021-03-15
Revised: 2021-04-16
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-28

Abstract

BACKGROUND

The morbidity and mortality of esophageal cancer are extremely high all over the world, and the treatment effect is not good. As the pathogenesis of esophageal cancer is not yet fully understood, this is not conducive to the study of specific therapeutic drugs for esophageal cancer. Heat shock transcription fact 1 (HSF1) is closely related to the occurrence and development of a variety of malignant tumors. Is HSF1 also closely related to the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)? Will HSF1 become a biological target for the treatment of ESCC? Different patients with advanced ESCC have different sensitivity to radiotherapy and chemotherapy. Studies have shown that in hepatocellular carcinoma, HSF1 can weaken the toxic effect of radiotherapy and chemotherapy on tumors and reduce the curative effect. Does HSF1 affect the sensitivity of ESCC to radiotherapy and chemotherapy?

AIM

To investigate the expression of HSF1 in ESCC and its effect on the sensitivity of ESCC to radiotherapy and chemotherapy.

METHODS

Ninety-two patients were divided into four groups: 20 stage Ⅰ/Ⅱ ESCC patients undergoing surgical resection, 18 stage Ⅲ/Ⅱ ESCC patients undergoing surgical resection, and 44 stage Ⅲ/Ⅱ ESCC patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. Among the 44 stage Ⅲ/Ⅱ ESCC patients undergoing radiotherapy and chemotherapy, 16 had low HSF1 expression and 28 had high expression. Ten cases of esophageal dysplasia. Ten esophagitis tissues were used as a control group. The expression of HSF1 in each group was detected by immunohistochemistry. The changes of non-tumorous lesion size, tumor diameter, and CEA value were compared between the HSF1 low expression group and high expression group before and after radiotherapy

and chemotherapy to assess the sensitivity of patients to radiotherapy and chemotherapy. Factors that might affect the 3-year survival of ESCC patients were identified, and the 3-year overall survival rate of ESCC patients was calculated.

RESULTS

HSF1 was highly expressed in each ESCC group, but lowly expressed in esophagitis group and esophageal dysplasia group, and there was a significant difference in the expression of HSF1 between each ESCC group and esophagitis group and esophageal dysplasia group (P = 0.001). HSF1 expression was not significantly associated with age, gender, tumor location , tumor size, degree of differentiation, T stage, N stage, or M stage (P > 0.05). In the HSF1 low expression group, the non-tumor lesion was more significantly relieved, the tumor diameter was more significantly reduced, and the CEA value was more significantly decreased after radiotherapy and chemotherapy compared with those in the HSF1 high expression group (P < 0.05). In the ESCC surgical resection group, the 3-year survival period was significantly related to age (P = 0.019), HSF1 expression (P = 0.028), T stage (P = 0.007), and N stage (P = 0.016), but not related to gender, tumor location, tumor diameter, or degree of differentiation (P > 0.05). In stage Ⅲ/Ⅱ ESCC patients undergoing radiotherapy and chemotherapy, the HSF1 low expression group had a significantly higher 3-year overall survival rate than the HSF1 high expression group (P = 0.016). The 1-, 2-, and 3-year survival rates of the HSF1 low expression group were significantly higher than those of the HSF1 high expression group (P < 0.05). The HSF1 low expression group had a significantly higher 3-year overall survival rate than the HSF1 high expression group (P = 0.03).

CONCLUSION

HSF1 is highly expressed in ESCC and the higher the HSF1 expression, the worse the prognosis of patients. HSF1 expression is not related to patients' clinical characteristics. In stage Ⅲ/Ⅳ ESCC patients receiving radiotherapy and chemotherapy, the higher the expression of HSF1, the worse the sensitivity of patients to radiotherapy and chemotherapy. In ESCC patients undergoing surgical resection and stage Ⅲ/Ⅳ ESCC patients receiving radiotherapy and chemotherapy, the 3-year overall survival rate is higher in the HSF1 low expression group than in the HSF1 high expression group.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Heat shock transcription fact 1; Esophageal squamous cell carcinoma; Radiotherapy; Chemotherapy; Sensitivity

Citation: Huang M, Xu MT, Wang GL, Han M, Chen X, Wen JB. Relationship of expression of heat shock transcription factor 1 with sensitivity to radiotherapy and chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 775-787

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/775.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.775

摘要

背景

食管癌发病率及死亡率在全世界都极高, 且治疗效果不佳. 由于目前对食管癌发病机制尚未完全清楚, 这不利于食管癌特异性治疗药物的研究. 通过阅读大量文献发现, 热休克转录因子1 (heat shock transcription fact 1, HSF1)与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关, 那么HSF1是否也与食管鳞状细胞癌的发生发展密切相关呢? HSF1是否会成为治疗食管鳞状细胞癌的生物靶标呢? 在不同中晚期食管鳞状细胞癌患者中, 不同患者对放化疗敏感度不一样, 已有研究证明, 在肝细胞癌中, HSF1会削弱放化疗对肿瘤的毒性作用从而降低疗效, 那么HSF1是否会影响食管鳞状细胞癌对放化疗的敏感性呢?

目的

探究HSF1在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中表达情况及其表达程度对ESCC放化疗敏感性的影响.

方法

(1)将92例患者分成4组: ESCC Ⅰ、Ⅱ期手术切除组20例, ESCC Ⅲ、Ⅳ期手术切除组18例, ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组44例, 其中ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组分为HSF1低表达组16例和高表达组28例食管不典型增生组10例; 对照组: 食管炎症组10例; (2)取各组病理蜡块通过免疫组化及染色技术检测HSF1在各组表达情况; (3)通过ESCC Ⅲ、Ⅳ期患者HSF1低表达组及高表达组的非肿瘤病灶大小、肿瘤直径及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)值在放化疗前后的变化, 评估患者对放化疗治疗敏感性; (4)分析影响ESCC手术患者3年生存期的相关因素及ESCC患者3年总体生存率.

结果

(1)HSF1在各ESCC组中高表达, 在食管炎症组及食管不典型增生组中低表达, 且各ESCC组与食管炎症组及食管不典型增生组的HSF1表达情况存在差异, P = 0.001, 有统计学意义; HSF1表达与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度、T分期、N分期、M分期无关, P>0.05, 均无统计学意义; (2)放化疗后, ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中HSF1低表达组与HSF1高表达组相比, 非肿瘤病灶减少更多, 肿瘤直径减小更大, CEA值下降更明显, P<0.005, 均有统计学意义; (3)在ESCC手术切除组中, 3年生存期与年龄(P = 0.019)、HSF1表达程度(P = 0.028)、T分期(P = 0.007)、N分期(P =

0.016)有关, 均有统计学意义, 与性别、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度无关, P>0.05, 均无统计学意义; HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组高, P = 0.016, 有统计学意义; (4)在ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中, HSF1低表达组1年、2年及3年生存率均比HSF1高表达组高, P<0.05, 有统计学意义; HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组高, P = 0.03, 有统计学意义.

结论

(1)HSF1在ESCC中高表达且HSF1表达越高, 患者预后越差, 且HSF1表达与患者临床特征无关; (2)在ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中, HSF1表达越高, 患者对放化疗敏感性越差; (3)在ESCC手术切除组及ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中, HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组高.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 热休克转录因子1; 食管鳞状细胞癌; 放疗; 化疗; 敏感性

核心提要: 热休克转录因子1 (heat shock transcription fact 1, HSF1)可通过控制细胞代谢、调控各种影响细胞周期及生长的信号通路、促进增殖、浸润、迁移及抗细胞凋亡而控制肿瘤的发生发展, 以在许多肿瘤中高表达. HSF1在食管鳞状细胞癌中也高表达. 中晚期食管癌主要以放化疗治疗为主, 但不同患者对放化疗敏感性不同. 放疗主要是促进凋亡, 化疗主要是抑制增殖而抑制肿瘤, 而HSF1可抑制凋亡及促进增殖从而促进肿瘤发生发展, 那么HSF1表达程度是否会影响放化疗敏感度呢?

文献来源: 黄妹, 徐梦婷, 韩明, 王桂良, 陈旋, 文剑波. HSF1在食管鳞状细胞癌中表达及其与放化疗敏感性的关系. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 775-787

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/775.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.775

0 引言

食管癌是起源于食管鳞状细胞及柱状细胞的恶性肿瘤, 其中我国主要以鳞状细胞癌为主, 占90%以上, 而美国和欧洲主要以腺癌为主, 占70%左右[1]. 食管癌是严重威胁人类健康及生命的疾病, 在全球发生率位居第七, 死亡率位居第六[2]. 由于食管癌早期症状不明显及缺乏早期筛查的方法, 一般诊断食管癌时都已是中晚期[3]. 尽管目前治疗方法较前明显提高, 但由于中晚期食管癌的浸润、转移及高复发率, 其5年生存率低于20%, 预后仍然较差[4]. 但到目前为止食管癌发生的分子机制尚未完全清楚.

热休克转录因子1 (heat shock transcription fact 1, HSF1)是热休克转录因子(HSFs) DNA结合蛋白家族中的一员, 是热应激调节基因的直接转录激活因子, 可通过识别热休克原件的简单启动子结合位点, 编码热休克蛋白, 协助机体应对导致蛋白错误折叠的各种应激, 如休克、中毒、缺氧、辐射等[5]. 在正常组织中HSF1可协助机体度过各种外界应激而存活. 但在癌症组织中, HSF1可促进癌细胞的增值、浸润、转移及抑制凋亡, 从而促进肿瘤的生长[6]. 由于HSF1在肿瘤发生和肿瘤进展中的重要性, 靶向转录因子已被越来越多地接受. 由于缺乏抑制HSF1转录活性的有效和特异性药物, 靶向HSF1仍处于临床前测试阶段.

目前对于中晚期食管鳞状细胞癌出现食管狭窄而丧失手术机会的患者, 局部放疗、化疗及支架姑息治疗是首选[7]. 在临床治疗中发现, 不同的食管鳞状细胞癌患者对放化疗的敏感度不同, 实验研究发现HSF1在不同食管鳞状细胞癌患者中表达也不同. 那么HSF1的表达程度是否会影响食管鳞状细胞癌放化疗敏感度呢? 目前国内外对此研究甚少. 本研究目的是要探究: 食管鳞状细胞癌中HSF1表达情况及其对放化疗敏感度是否有影响? 这既为研究食管鳞状细胞癌的靶向治疗提供了方向, 又为临床评估食管鳞状细胞癌放化疗疗效及选择治疗方案提供临床参考意义.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 标本入选标准: 观察组: 萍乡市人民医院2013-01-01/2018-01-30日食管鳞状细胞癌患者病理蜡块. 食管癌患者符合2018年版食管癌诊断标准, 符合以下要求: (1)病理确诊为食管鳞状细胞癌患者; (2)年龄为18岁-75岁; (3)确诊为食管鳞状细胞癌Ⅰ、Ⅱ期, 行手术治疗、术前未行放化疗治疗而术后行化疗的患者; (4)确诊为食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期, 行手术治疗、术前未行放化疗治疗而术后行化疗的患者; (5)确诊为食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期, 接受三维适行放疗及化疗而不手术治疗的患者; (6)病理确诊为食管不典型增生的患者”. [纳入患者符合条件(1)和(2)和(3)或(4)或(5)或(6)其中一项]; 对照组: 病理确诊为食管炎症患者.

1.1.2 标本排除标准: (1)病理类型是非食管鳞状细胞癌患者; (2)接受手术治疗, 术前行放化疗治疗或术后未行化疗治疗的食管鳞状细胞癌患者; (3)确诊食管鳞状细胞癌Ⅰ、Ⅱ期而未行手术治疗患者; (4)确诊为食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期, 接受三维适行放疗及化疗后手术治疗的患者; (5)确诊为食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期,

接受非三维适行放疗患者; (6)有影响患者寿命的基础疾病, 如心衰、肺心病、肾衰、肝硬化、脑梗死等; (7)不是因为食管癌死亡的食管鳞状细胞癌患者.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测[8]: 操作步骤: (1)抗原/切片的准备: 切片厚度3 um, 60-65 ℃烤片4 h, 备用; (2)切片脱蜡, 水化: 依次为二甲苯Ⅰ→二甲苯Ⅱ→无水乙醇Ⅰ→无水乙醇Ⅱ→95%乙醇→90%乙醇→85%乙醇→75%乙醇各10 min; (3)1×PBS缓冲液(pH7.2)洗涤切片3×5 min; (4)石蜡切片组织抗原修复, 高压修复方式, 在高压锅喷气后开始记时, 时间2 min; (5)每张切片加1滴(50 μL)过氧化物酶阻断溶液, 以阻断内源性过氧化物酶的活性, 室温下孵育10 min; (6)PBS冲洗3×3 min; (7)甩去PBS液, 每张切片加1滴(50 μL)的非免疫性动物血清, 室温下孵育10 min; (8)甩去血清, 每张切片加1滴第一抗体(sp9000, 羊抗鼠/兔, 兔抗稀释1:250, ab52757, Abcam), 4 ℃过夜; (9)PBS冲洗3×5 min; (10)甩去PBS液, 每张切片加1滴或50 μL生物素标记的第二抗体(DAB显色试剂: 试剂B底物H_2O_2 (20x) 15 mL), 室温下孵育10 min; (11)PBS冲洗3×3 min; (12)甩去PBS液, 每张切片加1滴或50 μL链霉菌抗生物素-过氧化物酶溶液(DAB显色试剂: 试剂底物C: DAB显色剂(20x) 15 mL), 室温下孵育10 min; (13)PBS冲洗3×3 min; (14)甩去PBS液, 每张切片加1-2滴新鲜配制的DAB, 显微镜下观察3-10 min, 阳性显色为棕色或黄色; (15)自来水冲洗, 苏木素复染, 自来水冲洗10-15 min; (16)切片经过梯度酒精脱水干燥, 中性树胶封固; (17)每张片子在200倍镜下和400倍镜下各采一张图; (18)染色结果: 细胞浆呈现黄色或棕色部位是阳性结果. (DAB显色试剂资料: 产品编号Cat.No: DAB-0031/1031, 适用范围: 本试剂盒适用于辣根过氧化酶(HRP)系统的免疫组化染色如PAP、ABC和SP等. 产品形式: 液体. 含A: 缓冲液(20x) 15 mL; B: 底物H_2O_2 (20x) 15 mL; C: DAB显色剂(20x) 15 mL.

1.2.2 HSF1表达程度判读方法: (1)HSF1定性分析: 以染色阳性细胞率及强度判断HSF1表达程度[9]. 两名对临床病理学信息不了解的独立观察员通过评估: a: 阳性染色细胞的比例(0分, <5%; 1分, 6%-25%; 2分, 26%-50%; 3分, 51%-75%; 4分, >75%). b: 染色强度(0分, 阴性染色; 1分, 仅细胞质染色; 2分, 低核染色; 3分, 强核染色). 分数是a×b的乘积. HSF1高表达组: 肿瘤细胞中a×b≥7分; HSF1低表达组: 肿瘤细胞中a×b<7分. (2)HSF1半定量分析: 平均光密度值及平均灰度值[10]. 通过软件(motic 1.0)对图片的总区域亮度进行数据分析, 测得每张图片平均光密度值及平均灰度值. 光密度是染色图片中所有黄色像素点的强度值全部累加起来得到的值, 用得到的光密度值除以图片面积则是平均光密度值; 灰度是用来表示数字图像中像素颜色深浅的程度. 从最黑到最亮共分为256个灰度级, 最小值为0, 在图像显示屏上为最黑点;最大值为255, 在图像显示屏上为最亮点. 灰度值越小物体颜色越深. 平均灰度值是多次测得同张图片灰度值后求平均值. 光密度与平均灰度都能通过目标颜色的深浅程度而测量物质的含量.

1.2.3 三维适形放射治疗[11]: (1)三维适形放射治疗过程及方法: 患者实施仰卧位真空负压袋固定, 做好体表标记. 口服钡粥, 通过螺旋CT扫描, 层厚为3-5 mm, 对患者的全肺以及肿瘤部位加扫10层. 由2位资深肿瘤临床医师及1名影像学技师共同勾画肿瘤靶区、临床靶区、计划靶区以及危及器官. 肿瘤靶区总剂量为63 Gy, 2.1 Gy/次, 临床靶区总剂量为54 Gy, 1.8 Gy/次5次/周, 通常需要6 wk左右完成; (2)判断标准: 完全缓解、部分缓解、无变化、进展, 有效率 = (完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%.

RECIST(2000版)疗效判断标准: 靶病灶评价: (1)完全缓解: 所有靶病灶消失; (2)部分缓解: 靶病灶最长径之和与基线状态病灶比较, 至少较少30%; (3)病变稳定: 介于部分缓解及疾病进展之间; (4)病变进展: 靶病灶最长径之和与治疗开始之后所记录的最小靶病灶最长径之和比较, 增加20%, 或出现一个或多个新病灶. 非靶病灶评价: (1)完全缓解: 所有非靶病灶消失和肿瘤标志物恢复正常; (2)未完全缓解/稳定: 存在一个或多个非靶病灶和/或肿瘤标志物持续高于正常值; (3)病变进展: 出现一个或多个新病灶或已有的非靶病灶明确进展.

1.2.4 随访: 采用电话和门诊途径随访, 随访时间截止2021-01-30, 失访病例15例. 放疗后随访: 所有患者行同步放化疗治疗6 wk. 完成放化疗治疗疗程后第30 d复查CT、消化道钡餐造影、超声、胃镜、肿瘤标志物, 评估食管鳞状细胞癌患者肿瘤直径大小、非靶病灶变化(淋巴结大小及数量变化、转移病灶大小和病灶数量变化)及肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)数值的变化.

统计患者生存时间: 从确诊为食管鳞状细胞癌的日期到死亡或是最后一次随访的时间.

统计学处理 使用SPSS 22进行统计学分析, 数据均数以mean±SD表示; 组间比较: 经方差齐性检验后, 若方差齐, 两组间用t检验, 两组间以上比较用单因素方差分析; 若方差不齐, 则使用非参数检验; 计数资料采用χ^2检验及Fisher确切概率法验证两组间的差异; 等级资料采用非参数检验; 使用Kaplan-Meier法统计食管鳞状细胞癌患者总体生存期, 并用Log-rank法检验

表 1　不同组热休克转录因子1表达情况

组别	n (人数)	HSF1表达		χ^2值	P值
		高表达	低表达		
食管炎症组织组	10	1	9	19.07	0.001
食管不典型增生组	10	2	8		
食管鳞状细胞癌Ⅰ、Ⅱ期手术切除组	20	13	7		
食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期手术切除组	18	14	4		
食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期放化疗组	44	28	16		

HSF1: 热休克转录因子1.

表 2　不同组平均光密度值及平均灰度值

组别	平均光密度值	平均灰度值	F1值, P1值	F2值, P2值
食管炎症组织组	0.0910 ± 0.0055	206.65 ± 2.65	13.092, <0.001	16.977, <0.001
食管不典型增生组	0.1173 ± 0.0100	198.41 ± 2.43		
食管鳞状细胞癌Ⅰ、Ⅱ期手术切除组	0.1528 ± 0.0056	180.03 ± 2.43		
食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期组	0.1553 ± 0.0048	179.11 ± 1.91		

F1值, P1值代表不同组之间平均光密度值的差异; F2值, P2值代表不同组之间平均灰度值的差异.

不同组间生存率的差异; 统计值P<0.05有统计学意义.

2 结果

2.1 食管鳞状细胞癌与HSF1的表达

2.1.1 各组HSF1的表达情况: 于病理科获取食管炎症组织组、食管不典型增生组、食管鳞状细胞癌Ⅰ、Ⅱ期手术切除组、食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期手术切除组及食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期放化疗组的病理蜡块, 通过免疫组化技术, 检测各组HSF1的表达情况.

5组间HSF1表达存在差异, χ^2 = 19.07, P = 0.001, 有统计学意义, 详见表1; 其中, 食管炎症组HSF1的表达与食管不典型增生组HSF1的表达无差异, P = 1.0, 无统计学意义; 各食管鳞状细胞癌组间HSF1的表达无差异, P>0.05, 均无统计学意义. 食管炎症组及食管不典型增生组HSF1的表达分别与各食管鳞状细胞癌组HSF1的表达有差异, P<0.05, 均有统计学意义. 食管鳞状细胞癌HSF1低表达及病理见图1与图2; 食管鳞状细胞癌HSF1高表达及病理见图3与图4.

2.1.2 不同组平均光密度值及平均灰度值: 通过平均光密度值及平均灰度值半定量分析所有组的HSF1表达情况, 得出结果如下: 不同组平均光密度值有差异, F = 13.092, P<0.001, 有统计学意义; 不同组平均灰度值有差异, F = 16.977, P<0.001, 有统计学意义. 在不同组间, 食管炎症组织组与食管不典型增生组平均光密度值及平均灰度值无差异, P>0.05, 均无统计学意义. 各食管鳞状细胞癌组间平均光密度值及平均灰度值无差异, P>0.05, 均无统计学意义; 食管炎症组织组及食管不典型增生组分别与各食管鳞状细胞癌组平均光密度值及平均灰度值有差异, P<0.05, 均有统计学意义. HSF1高表达组平均光密度值及平均灰度值与HSF1低表达组有差异, P<0.001, 均有统计学意义, 具体详见表2

2.1.3 HSF1表达与食管鳞状细胞癌患者临床特征的关系: 在食管鳞状细胞癌患者中, HSF1表达情况与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程、T分期、N分期、M分期无关, 所有P>0.05, 均无统计学意义. HSF1高表达组平均年龄为64.7岁±9.0岁, HSF1低表达组平均年龄为64.5岁±8.7岁; HSF1高表达组平均肿瘤直径大小为5.02 cm±1.53 cm, HSF1低表达组平均肿瘤直径大小为5.27 cm±1.32 cm; 具体详见表3.

2.2 HSF1与食管鳞状细胞癌放化疗敏感度的关系

2.2.1 放化疗前后肿瘤直径及肿瘤标志物CEA数值变化: 统计食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中HSF1低表达组及HSF1高表达组放化疗前后肿瘤直径及肿瘤标志物CEA数值变化, 结果显示: (1)放化疗前, HSF1低表达组及HSF1高表达组肿瘤直径无明显差异, t = 0.148, P = 0.883, 无统计学意义. 放化疗后, HSF1低表

表 3　食管鳞状细胞癌患者临床特征与热休克转录因子1表达的关系

临床特征	n (人数)	HSF1表达		χ^2值	P值
		高(n)	低(n)		
性别					
男	58	38	20	0.217	0.641
女	24	17	7		
年龄					
≤60岁	26	17	9	0.004	0.951
>60岁	56	37	19		
部位					
近端	17	10	7	0.324	0.85
中间	33	22	11		
远端	32	21	11		
肿瘤直径大小					
≤5cm	49	35	14	0.553	0.457
>5cm	33	21	12		
分化程度					
高	18	11	7	0.646	0.886
中	38	26	12		
低	15	11	4		
未	11	7	4		
T分期					
1	1	1	0	6.098	0.107
2	22	14	8		
3	37	21	16		
4	22	19	3		
N分期					
0	38	29	9	2.739	0.098
1、2、3	44	26	18		
M分期					
0	77	51	26	Fisher's值	1
1	5	1	4		

HSF1: 热休克转录因子1.

达组肿瘤直径比HSF1高表达组减小更明显, t = 3.095, P = 0.003, 有统计学意义. HSF1低表达组及HSF1高表达组放化疗前后肿瘤直径大小均存在明显差异, P<0.05, 均有统计学意义; (2)放化疗前, HSF1高表达组CEA值比HSF1低表达组高, t = 3.794, P<0.001, 有统计学意义. 放化疗后, HSF1低表达组CEA值比HSF1高表达组下降更明显, t = 3.787, P<0.001, 有统计学意义. HSF1低表达组放化疗前后CEA数值明显下降, t = 3.324, P = 0.006, 有统计学意义. HSF1高表达组放化疗前后CEA数值不下降, t = 0.808, P = 0.426, 无统计学意义, 具体详见表4.

2.2.2 放化疗后, Ⅲ、Ⅳ期食管鳞状细胞癌患者获益情况: 食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中分成HSF1低表达组及HSF1高表达组, 统计两组中患者放化疗后非肿瘤病灶(淋巴节大小及数量, 转移灶大小及数量)的变化情况, 以评估患者接受放化疗后获益情况. 患者获益分为缓解(完全缓解及部分缓解)及稳定, 进展则视为不受益. 在放化疗后, HSF1低表达组的患者获益比HSF1高表达组的更明显, χ^2 = 6.946, P = 0.031, 有统计学意义, 具体详见表5.

2.2.3 HSF1表达程度与食管鳞状细胞癌放化疗的敏感度关系: 统计食管鳞状细胞癌Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中HSF1低表达组及HSF1高表达组放化疗敏感度关系, 结果显示: HSF1低表达组比HSF1高表达组对放化疗更敏感, Fisher'值: P = 0.005, 有统计学意义. 具体详见表6.

2.3 食管鳞状细胞癌患者3年生存期

2.3.1 食管鳞状细胞癌手术切除患者3年生存期与各临

表 4　食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期患者放化疗前后肿瘤直径及CEA数值变化

相关指标	低表达组	高表达组	[a]*t*值, [a]*P*值	[b]*t*值, [b]*P*值	[c]*t*值, [c]*P*值
放疗前肿瘤直径(cm)	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.2	0.148,0.883	6.899, <0.001	3.656, 0.001
放疗后肿瘤直径(cm)	3.03 ± 0.4	4.5 ± 0.3	3.095, 0.003		
放疗前CEA值(ng/mL)	5.15 ± 0.86	11.29 ± 1.12	3.794, <0.001	3.324, 0.006	0.808, 0.426
放疗后CEA值(ng/mL)	3.18 ± 0.59	12.31 ± 1.78	3.787, <0.001		

[a]*t*值, [a]*P*值为热休克转录因子1(heat shock transcription fact 1, HSF1)低表达组及HSF1高表达组之间差异值; [b]*t*值, [b]*P*值为HSF1低表达组放疗前及放疗后之间差异值; [c]*t*值, [c]*P*值值为HSF1高表达组放疗前及放疗后之间差异值.

表 5　放化疗后III、Ⅳ期食管鳞状细胞癌患者获益情况

组别	*n*	非肿瘤病灶的变化			χ^2值	*P*值
		缓解	稳定	进展		
HSF1低表达组	16	11	2	3	6.949	0.031
HSF1高表达组	28	8	11	9		

缓解包括完全缓解及部分缓解.

表 6　热休克转录因子1与III、Ⅳ期食管鳞状细胞癌放化疗敏感度的关系

组别	*n*	非肿瘤病灶的变化			χ^2值	*P*值
		缓解	稳定	进展		
HSF1低表达组	16	11	2	3	6.949	0.031
HSF1高表达组	28	8	11	9		

HSF1: 热休克转录因子1.

床特征的关系: 统计食管癌手术切除(即第3组及第4组)患者临床相关特征, 结果显示: 食管癌手术切除患者3年生存期与年龄、HSF1表达程度、N分期及T分期有关, 所有*P*<0.05,均有统计学意义, 且年龄越大、HSF1表达程度越高、N分期及T分期越高, 患者3年生存期越低. 患者3年生存期与性别、肿瘤部位、肿瘤大小及分化程度无关, 所有*P*>0.05,均无统计学意义. 具体详见表7.

2.3.2 食管鳞状细胞癌手术切除组患者3年总体生存率: 通过kaplan-meier法及Log-rank法检验食管鳞状细胞癌手术切除组患者中HSF1低表达组与HSF1高表达组3年总体生存率的差异. 结果显示: (1)所有食管鳞状细胞癌手术切除组患者3年总体生存率为33.3%, 平均生存时间为38.0 mo±2.7 mo, 95%可信区间[32.6, 43.3], 中位生存时间为31.0 mo±3.9 mo, 95%可信区间[23.5, 38.6]; (2)食管鳞状细胞癌手术切除组患者中HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组3年总体生存率高χ^2 = 5.851, *P* = 0.016,有统计学意义, 具体见图5及图6.

2.3.3 食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者3年总体生存率: 通过kaplan-meier法对食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者进行3年总体生存率分析, 结果显示: (1)食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者1年生存率为67.7%、2年生存率为27.4%、3年生存率为6.5%; 食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者平均生存时间为17.9 mo±1.1 mo, 95%可信区间[15.7, 20.1]; 食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者中位生存时间为16.0 mo±0.7 mo, 95%可信区间[14.6, 17.4].

通过kaplan-meier法及Log-rank法检验食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者中HSF1低表达组与HSF1高表达组之间3年总体生存率的差异. 结果显示: (1)在食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者中, HSF1低表达组1年、2年及3年的总体生存率比HSF1高表达组高, *P*<0.05, 有统计学意义, 具体详见表8; (2)食管鳞状细胞癌III、Ⅳ期放化疗患者中HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组3年总体生存率高, χ^2 = 4.692, *P* = 0.03,有统计学

表 7　食管鳞状细胞癌手术切除患者3年存期与各临床特征的关系

临床特征	总人数 (N)	3年存活情况		χ^2值	P值
		存活(N)	死亡(N)		
年龄					
≤60岁	15	11	4	Fisher's值	0.019
>60岁	23	7	16		
性别					
男性	32	13	19	Fisher's值	0.682
女性	6	3	3		
肿瘤部位					
近端	8	2	6	1.336	0.513
中段	16	7	9		
远端	14	7	7		
肿瘤大小					
≤5 cm	26	12	14	Fisher's值	0.504
>5 cm	12	4	8		
分化程度					
高分化	13	7	6		
中分化	16	7	9	Fisher's值	0.373
低分化	3	0	3		
未分化	6	2	4		
HSF1表达程度					
高表达	27	8	19	Fisher's值	0.028
低表达	11	8	3		
N分期					
N0	24	14	10	Fisher's值	0.016
N1、2、3	14	2	12		
T分期					
T1	1	0	1		
T2	22	15	7	12.223	0.007
T3	5	0	5		
T4	10	2	8		

HSF1: 热休克转录因子1.

表 8　食管鳞状细胞癌III、IV期放化疗患者3年总体生存率、平均生存期及中位生存期

组别	生存率(%)			平均生存期(mo)	95%可信区间	中位生存期(mo)	95%可信区间
	1年	2年	3年				
低表达组	76.2	42.9	9.5	21.3 ± 2.2	[17.4, 25.4]	19.0 ± 1.1	[16.8, 21.2]
高表达组	63.4[a]	19.5[a]	4.9[a]	16.1 ± 1.2	[13.7, 18.5]	15.0 ± 1.3	[12.4, 17.6]
总和	67.7	27.4	6.5	17.9 ± 1.1	[15.7, 20.1]	16.0 ± 0.7	[14.6, 17.4]

[a]表示热休克转录因子1 (heat shock transcription fact 1, HSF1)低表达组1年、2年及3年生存率均比HSF1高表达组高, $P<0.05$.

意义, 具体详见图7、图8.

3 讨论

3.1 食管鳞状细胞癌发病机制与HSF1的关系　目前研究发现miRNA (微小RNA)、lncRNA (长非编码RNA)与食管鳞状细胞癌的发生密切相关, 而HSF1却可调控miRNA及lncRNA, 说明HSF1与食管鳞状细胞癌的发生有着某种联系. miRNA由20-24个核苷酸组成, 在许多与

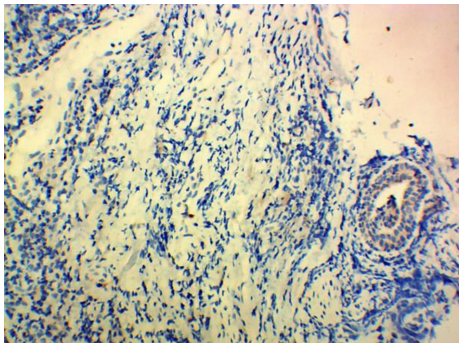


图 1　食管鳞状细胞癌组织中热休克转录因子1低表达.

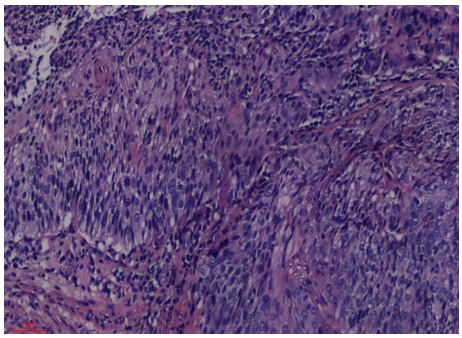


图 2　食管鳞状细胞癌组织热休克转录因子1低表达病理.

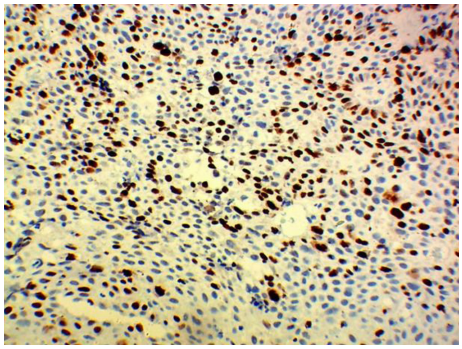


图 3　食管鳞状细胞癌组织中热休克转录因子1高表达.

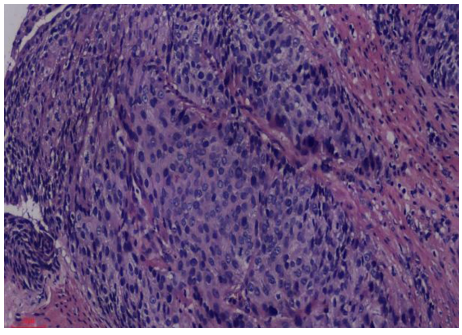


图 4　食管鳞状细胞癌组织热休克转录因子1高表达病理.

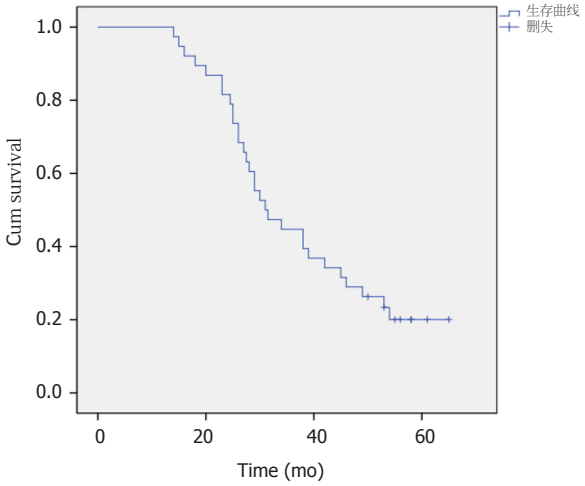


图 5　食管鳞状细胞癌手术切除组患者3年总体生存曲线.

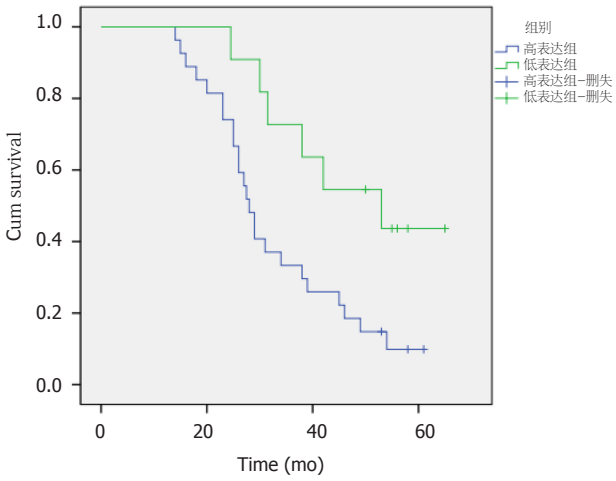


图 6　食管鳞状细胞癌手术切除组患者热休克转录因子1低表达组及高表达组3年总体生存曲线(χ^2 = 5.851, P = 0.016).

癌症相关的生物学过程中起着至关重要的作用, 例如分化, 增殖, 迁移和凋亡[12]. miRNA通常通过与靶mRNA的3'-非翻译区(3'-UTR)中存在的互补区段结合并在通过调节癌基因和抑癌基因参与肿瘤的发生和发展[13]. 目前研究发现miR-671-5p、miR-495、miR-143等miRNA与食管鳞状细胞癌密切相关[14-16]. lncRNA是一组长度超过200个核苷酸的RNA, 很少参与蛋白质编码,但以各种形式调节基因表达, 包括表观遗传调控, 衍生调控和转录后控制[17]. lncRNA还参与了胚胎干细胞多能性、细胞凋亡及细胞周期调控等过程[18]. 多种报道显示, lncRNA与肿瘤的发生及发展密切相关. 根据许多研究表明, HSF1可通过调节miRNAs及lncRNAs, 从而调控肿瘤细胞生长[19]. 这表明HSF1与食管鳞状细胞癌的发生有密切关系.

3.2 HSF1在食管鳞状细胞癌中高表达 通过免疫组化技术检测各组食管鳞状细胞癌HSF1的表达情况发现, 各组食管鳞状细胞癌HSF1的表达均比正常组织及食管不典

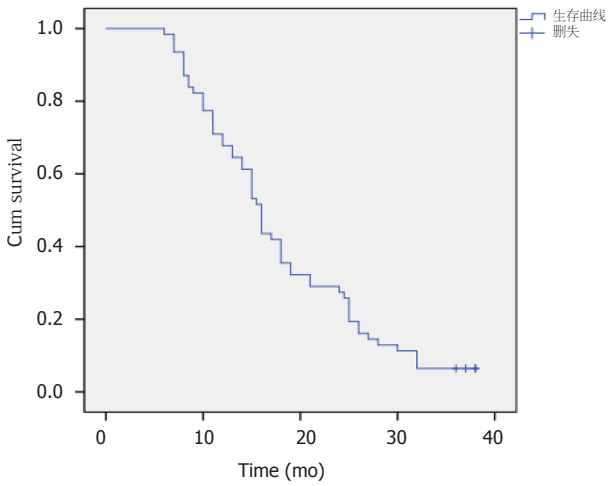


图 7　食管鳞状细胞癌III、IV期放化疗患者3年总体生存曲线.

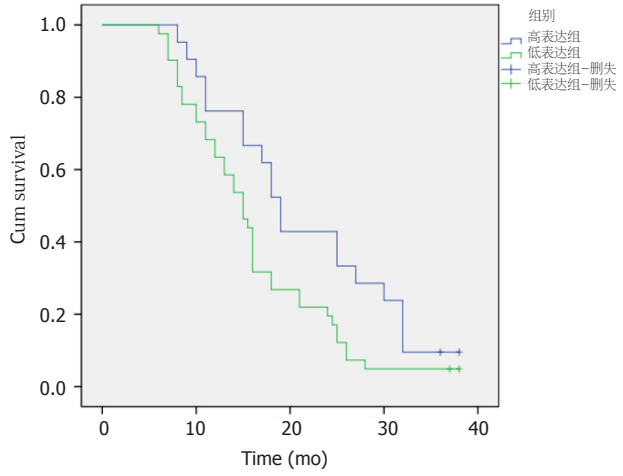


图 8　食管鳞状细胞癌III、IV期放化疗患者热休克转录因子1低表达组及高表达组3年总体生存曲线(χ^2 = 4.692, P = 0.03).

型增生组织中HSF1表达高. 而食管不典型增生为食管鳞状细胞癌的癌前病变, 其HSF1表达程度与正常组织相似, 未呈现有高表达趋势. 说明暂时未有证据能证明HSF1可作为食管鳞状细胞癌早期筛查的指标. 因为中晚期食管癌预后较差, 严重影响患者生活质量, 未来更应关注于发展食管癌早期的筛查技术及指标. 在许多研究中已发现: HSF1在胃癌[9]、肝细胞癌[20]、胰腺癌[21]、乳腺癌[22]、结肠癌[23]、肺小细胞癌[24]、骨肉瘤[25]、食管鳞状细胞癌[26]中呈高表达, 且其表达程度与患者预后不良有密切关系. 在肝细胞癌[20]中, HSF1通过激活BAG3-NF-κB信号通路及MAPK信号通路通过抗凋亡及促进细胞增殖而促进肝细胞癌的生长. 在胰腺癌[21,27]中, AMPK激活的缺失介导了HSF1的异常激活, 从而促进胰腺癌的侵袭和转移. 在乳腺癌[28,22]中, 蛋白激酶B(AKT)直接与HSF1相互作用, 并在Ser326处通过磷酸化激活HSF1. 这种活化的HSF1促进HER2过表达的乳腺癌细胞中上皮-间质转化(EMT). 同时HSF1高表达使得HSP70, HSP90, 抗凋亡Bcl-2蛋白和巨噬细胞迁移抑制因子的水平显着上升, 这些都有助于HER2阳性乳腺癌的发生及发展. 在结肠癌[23]中, HSF1通过调节BAG3-Mcl-1信号通道而抗凋亡以此促进结肠癌发展. 由此可见, HSF1在各种肿瘤中通过调节不同通路而促进肿瘤的发生发展. 目前HSF1在促进肿瘤发展的具体作用通路在不断被发掘与探究, 这将为临床治疗肿瘤提供一种选择. 本研究及其它研究也发现: HSF1在食管鳞状细胞癌中也呈现高表达状态, 但HSF1如何促进食管鳞状细胞癌的发生、发展、浸润、迁移与抗凋亡, 其具体通路仍然不清晰, 如若要研究HSF1作为食管鳞状细胞癌的特异性靶向治疗, 未来需要的更多基础研究进行探索. 由上述可知, HSF1在促进肿瘤的发展中至关重要, 未来它有望成为肿瘤生物治疗的关键靶点.

3.3 HSF1高表达与食管鳞状细胞癌患者临床特征无关　本研究显示, HSF1在食管鳞状细胞癌组织中高表达, 而HSF1的表示却与患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤分化程度、肿瘤T分期、肿瘤N期、肿瘤M分期无关. 在Tsukao等[26]研究中, 发现在食管鳞状细胞癌中, HSF1也与患者临床特征无关. 但是在Liao等[29]研究中, 发现在食管鳞状细胞癌中, HSF1表达与肿瘤分期, 淋巴结转移和临床分期显着相关. 在Dai等[9]研究中, 发现在胃癌中, HSF1表达与肿瘤大小、晚期Bornmann分类、晚期浸润深度、淋巴结转移、远处转移和肿瘤淋巴结转移密切相关. 在Cui等[24]研究中, 发现在非小细胞肺癌中, HSF1表达与淋巴结转移和临床分期显着相关. 在Santagatas等[22]研究中, 发现在乳腺癌中, HSF1的表达与组织学分级, 肿瘤大小和诊断时淋巴结转移有关. 在Liang等[21]研究中, 发现在胰腺癌中, HSF1的表达与组织学分级、淋巴转移及血管浸润有关. 在Tao等[30]荟萃分析中也的到相同结果. 而本研究中却发现HSF1表达与各临床特征无关, 可能是病例数偏少, 使结果存在偏差, 为能进一步明确HSF1在食管鳞状细胞癌中表达是否与各临床特征有关, 未来还需要收集更大量、多中心的标本进行验证.

3.4 HSF1高表达可降低食管鳞状细胞癌放化疗疗效　研究结果显示: HSF1高表达, 降低了食管鳞状细胞癌对放化疗的敏感度, 削弱了放化疗的疗效. HSF1可通过控制细胞代谢、促进增殖、浸润、迁移及抗细胞凋亡从而控制肿瘤的发生发展. 放射治疗主要是通过辐射破坏DNA, 促进细胞凋亡, 从而达到杀灭肿瘤的目的. 但由于食管鳞状细胞癌中HSF1高表达, 通过各方面增强细胞抗凋亡能力, 增加了细胞对外界恶性环境的耐受性, 从而导致肿瘤细胞在接受放射治疗时, 表现出抵抗辐射的毒

副作用, 而继续存活[31]. 化疗是通过化疗药物控制DNA复制、RNA转录及蛋白质合成等生物过程, 抑制细胞增殖, 而遏制肿瘤细胞生长以达到抗肿瘤作用[32]. 同样, HSF1可通过各种信号通路促进细胞增殖, 而降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感度. 在Zhang等[33]研究中显示: HSF1和自噬均可降低肝细胞癌细胞对化学治疗剂的敏感性. 而HSF1通过增强表柔比星诱导的保护性自噬, 显著减弱了表柔比星对HCC细胞的杀伤作用. HSF1是通过促进ATG4B基因启动子的转录活性而升高表达, 从而增强保护性自噬,减轻了肝细胞癌细胞对表柔比星的敏感性. 食管鳞状细胞癌中HSF1高表达患者能够降低化疗药物的疗效, 是否食管鳞状细胞癌中也存在HSF1增强保护性自噬的作用机制呢？这值得未来进一步探讨. 本研究证明HSF1可降低食管鳞状细胞癌放化疗的疗效, 这可为临床评估放化疗疗效及选择食管鳞状细胞癌治疗方案提供参考.

4 结论

(1)HSF1在食管鳞状细胞癌中高表达, HSF1表达越高, 提示患者预后不良; HSF1高表达与患者临床特征无关; (2)在ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中, HSF1表达越高, 患者对放化疗敏感性越差; (3)在ESCC手术切除组及ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组患者中, HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组高.

文章亮点

实验背景

食管癌发病率及死亡率在全世界都极高, 且治疗效果不佳. 由于目前对食管癌发病机制尚未完全清楚, 这不利于食管癌特异性治疗药物的研究. 通过阅读大量文献发现, 热休克转录因子1 (heat shock transcription fact 1, HSF1)与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关, 那么HSF1是否也与食管鳞状细胞癌的发生发展密切相关呢？在不同中晚期食管鳞状细胞癌患者中, 不同患者对放化疗敏感度不一样, 已有研究证明, 在肝细胞癌中, HSF1会削弱放化疗对肿瘤的毒性作用从而降低疗效, 那么HSF1是否会影响食管鳞状细胞癌对放化疗的敏感性呢？

实验动机

本文主要是研究HSF1在食管鳞状细胞癌中表达情况及其是否可成为治疗食管鳞状细胞癌的生物靶标; 研究HSF1表达对食管鳞状细胞癌患者放化疗敏感性的影响. 探究HSF1是否可成为评估食管鳞状细胞癌放化疗敏感性的指标.

实验目标

本研究目的是验证HSF1在食管鳞状细胞癌中表达情况及HSF1表达与食管鳞状细胞癌患者预后关系; 分析HSF1表达与食管鳞状细胞癌患者对放化疗敏感性的关系及HSF1表达对食管鳞状细胞癌患者3年总体生存率的影响.

实验方法

本文通过收集各组患者病理蜡块, 通过免疫组化方法检测各组中HSF1表达情况; 分析HSF1与食管鳞状细胞癌患者预后的关系; 分析放化疗组食管鳞状细胞癌患者在放化疗后非肿瘤病灶变化、肿瘤直径变化及CEA值变化的关从而探究HSF1对食管鳞状细胞癌患者放化疗敏感性的影响; 通过采用电话和门诊途径随访, 分析HSF1对患者3年总体生存率的影响; 所有数据使用SPSS 22进行统计学分析; 统计值$P<0.05$有统计学意义.

实验结果

本实验结果为: (1)HSF1在各食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组中高表达, 在食管炎症组及食管不典型增生组中低表达, 且各ESCC组与食管炎症组及食管不典型增生组的HSF1表达情况存在差异, 有统计学意义; (2)放化疗后, ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中HSF1低表达组与HSF1高表达组相比, 非肿瘤病灶减少更多, 肿瘤直径减小更大, CEA值下降更明显, 均有统计学意义; (3)在ESCC手术切除组中, HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组高, 有统计学意义; (4)在ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中, HSF1低表达组1年、2年及3年生存率均比HSF1高表达组高, 有统计学意义; HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组高, 有统计学意义. 这表明HSF1可能成为潜在治疗食管鳞状细胞癌的生物靶标, 也表明HSF1可成为评估食管鳞状细胞癌患者放化疗效果的指标.

实验结论

本研究结论: (1)HSF1在食管鳞状细胞癌中高表达, HSF1表达越高, 提示患者预后不良; HSF1高表达与患者临床特征无关; (2)在ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组中, HSF1表达越高, 患者对放化疗敏感性越差; (3)在ESCC手术切除组及ESCC Ⅲ、Ⅳ期放化疗组患者中, HSF1低表达组3年总体生存率比HSF1高表达组高. 这为临床医生治疗食管鳞状细胞癌提供一定指导作用, 但未来仍需更多实验来进一步验证此实验结论.

展望前景

众多研究已证明: HSF1在促进肿瘤的发展中至关重要,

未来它有望成为肿瘤生物治疗的关键靶点. 为了验证HSF1可成为治疗食管鳞状细胞癌的生物靶标, 未来还需要收集更大量、多中心的标本进行验证.

5 参考文献

1 Malhotra GK, Yanala U, Ravipati A, Follet M, Vijayakumar M, Are C. Global trends in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2017; 115: 564-579 [PMID: 28320055 DOI: 10.1002/jso.24592]
2 Fan J, Liu Z, Mao X, Tong X, Zhang T, Suo C, Chen X. Global trends in the incidence and mortality of esophageal cancer from 1990 to 2017. *Cancer Med* 2020; 9: 6875-6887 [PMID: 32750217 DOI: 10.1002/cam4.3338]
3 Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician* 2017; 95: 22-28 [PMID: 28075104]
4 Borggreve AS, Kingma BF, Domrachev SA, Koshkin MA, Ruurda JP, van Hillegersberg R, Takeda FR, Goense L. Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1434: 192-209 [PMID: 29761863 DOI: 10.1111/nyas.13677]
5 Puustinen MC, Sistonen L. Molecular Mechanisms of Heat Shock Factors in Cancer. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32408596 DOI: 10.3390/cells9051202]
6 Dong B, Jaeger AM, Thiele DJ. Inhibiting Heat Shock Factor 1 in Cancer: A Unique Therapeutic Opportunity. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 986-1005 [PMID: 31727393 DOI: 10.1016/j.tips.2019.10.008]
7 Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7933-7943 [PMID: 26185366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7933]
8 Janardhan KS, Jensen H, Clayton NP, Herbert RA. Immunohistochemistry in Investigative and Toxicologic Pathology. *Toxicol Pathol* 2018; 46: 488-510 [PMID: 29966501 DOI: 10.1177/0192623318776907]
9 Dai W, Ye J, Zhang Z,Yang L, Ren H, Wu H, Chen J,Ma J, Zhai E, Cai S, He Y, Increased expression of heat shock factor 1 (HSF1) is associated with poor survival in gastric cancer patients. *DIAGN PATHOL* 2018; 13: 80
10 王树党. 图像分析系统中光度学参数-灰度与光密度的应用. 山西医科大学学报 2003; 34: 462
11 Fan XW, Wu JL, Wang HB, Liang F, Jiang GL, Wu KL. Three-dimensional conformal radiation therapy alone for esophageal squamous cell carcinoma: 10-year survival outcomes. *Thorac Cancer* 2019; 10: 519-525 [PMID: 30648821 DOI: 10.1111/1759-7714.12968]
12 Tian W, Jiang C,Huang Z,Xu D,Zheng S.Comprehensive analysis of dysregulated lncRNAs, miRNAs and mRNAs with associated ceRNA network in esophageal squamous cell carcinoma. *GENE* 2019;696(undefined):206-18
13 Wei Q, Li X, Yu W, Zhao K, Qin G, Chen H, Gu Y, Ding F, Zhu Z, Fu X, Sun M. microRNA-messenger RNA regulatory network of esophageal squamous cell carcinoma and the identification of miR-1 as a biomarker of patient survival. *J Cell Biochem* 2019; 120: 12259-12272 [PMID: 31017699 DOI: 10.1002/jcb.28166]
14 Li X, Nie C, Tian B, Tan X, Han W, Wang J, Jin Y, Li Y, Guan X, Hong A, Chen X. miR-671-5p Blocks The Progression Of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma By Suppressing FGFR2. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 1892-1904 [PMID: 31523191 DOI: 10.7150/ijbs.32429]
15 Mao Y, Li L, Liu J, Wang L, Zhou Y. MiR-495 inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression by targeting Akt1. *Oncotarget* 2016; 7: 51223-51236 [PMID: 27323412 DOI: 10.18632/oncotarget.9981]
16 Skjefstad K, Johannessen C, Grindstad T, Kilvaer T, Paulsen EE, Pedersen M, Donnem T, Andersen S, Bremnes R, Richardsen E, Al-Saad S, Busund LT. A gender specific improved survival related to stromal miR-143 and miR-145 expression in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2018; 8: 8549 [PMID: 29867125 DOI: 10.1038/s41598-018-26864-w]
17 Li CY, Zhang WW, Xiang JL, Wang XH, Wang JL, Li J. Integrated analysis highlights multiple long non-coding RNAs and their potential roles in the progression of human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2019; 42: 2583-2599 [PMID: 31638253 DOI: 10.3892/or.2019.7377]
18 Yu J, Wu X, Huang K, Zhu M, Zhang X, Zhang Y, Chen S, Xu X, Zhang Q. Bioinformatics identification of lncRNA biomarkers associated with the progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2019; 19: 5309-5320 [PMID: 31059058 DOI: 10.3892/mmr.2019.10213]
19 Yang F, Wen S, Zhang Y, Xu Y, Lv H, Zhu Y, Wang M, Su P, Huang C, Tian Z. Identifying potential metastasis-related long non-coding RNAs, microRNAs, and message RNAs in the esophageal squamous cell carcinoma. *J Cell Biochem* 2019; 120: 13202-13215 [PMID: 30891809 DOI: 10.1002/jcb.28594]
20 Zhang JB, Guo K, Sun HC, Zhu XD, Zhang B, Lin ZH, Zhang BH, Liu YK, Ren ZG, Fan J. Prognostic value of peritumoral heat-shock factor-1 in patients receiving resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 109: 1648-1656 [PMID: 24002609 DOI: 10.1038/bjc.2013.488]
21 Liang W, Liao Y, Zhang J, Huang Q, Luo W, Yu J, Gong J, Zhou Y, Li X, Tang B, He S, Yang J. Heat shock factor 1 inhibits the mitochondrial apoptosis pathway by regulating second mitochondria-derived activator of caspase to promote pancreatic tumorigenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 64 [PMID: 28482903 DOI: 10.1186/s13046-017-0537-x]
22 Santagata S, Hu R, Lin NU, Mendillo ML, Collins LC, Hankinson SE, Schnitt SJ, Whitesell L, Tamimi RM, Lindquist S, Ince TA. High levels of nuclear heat-shock factor 1 (HSF1) are associated with poor prognosis in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 18378-18383 [PMID: 22042860 DOI: 10.1073/pnas.1115031108]
23 Wang CY, Guo ST, Croft A, Yan XG, Jin L, Zhang XD, Jiang CC. BAG3-dependent expression of Mcl-1 confers resistance of mutant KRAS colon cancer cells to the HSP90 inhibitor AUY922. *Mol Carcinog* 2018; 57: 284-294 [PMID: 29068469 DOI: 10.1002/mc.22755]
24 Cui J, Tian H, Chen G. Upregulation of Nuclear Heat Shock Factor 1 Contributes to Tumor Angiogenesis and Poor Survival in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 465-472 [PMID: 26095102 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.021]
25 Zhou Z, Li Y, Jia Q, Wang Z, Wang X, Hu J, Xiao J. Heat shock transcription factor 1 promotes the proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells. *Cell Prolif* 2017; 50 [PMID: 28370690 DOI: 10.1111/cpr.12346]
26 Tsukao Y, Yamasaki M, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Mimori K, Mori M, Doki Y. Overexpression of heat-shock factor 1 is associated with a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13: 1819-1825 [PMID: 28454329 DOI: 10.3892/ol.2017.5637]
27 Lin Q, Xiao G, Wang G, He Q, Xu L, Qiu P, Tan S, Gong M, Wen J, Xiao X. Heat Shock Factor 1 in Relation to Tumor Angiogenesis and Disease Progression in Patients With Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2020; 49: 1327-1334 [PMID: 33122521 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001683]
28 Gökmen-Polar Y, Badve S. Upregulation of HSF1 in estrogen receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 84239-84245 [PMID: 27713164 DOI: 10.18632/oncotarget.12438]

29 Liao Y, Xue Y, Zhang L, Feng X, Liu W, Zhang G. Higher heat shock factor 1 expression in tumor stroma predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *J Transl Med* 2015; 13: 338 [PMID: 26511079 DOI: 10.1186/s12967-015-0703-x]
30 Wan T, Shao J, Hu B, Liu G, Luo P, Zhou Y. Prognostic role of HSF1 overexpression in solid tumors: a pooled analysis of 3,159 patients. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 383-393 [PMID: 29398920 DOI: 10.2147/OTT.S153682]
31 Sinha S, Varagunam M, Park MH, Maynard ND, Trudgill N, Crosby T, Cromwell DA. Brachytherapy in the Palliation of Oesophageal Cancer: Effective but Impractical? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31: e87-e93 [PMID: 30982667 DOI: 10.1016/j.clon.2019.03.045]
32 Babic B, Fuchs HF, Bruns CJ. [Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for locally advanced esophageal cancer?] *Chirurg* 2020; 91: 379-383 [PMID: 32140748 DOI: 10.1007/s00104-020-01150-6]
33 Zhang N, Wu Y, Lyu X, Li B, Yan X, Xiong H, Li X, Huang G, Zeng Y, Zhang Y, Lian J, Ni Z, He F. HSF1 upregulates ATG4B expression and enhances epirubicin-induced protective autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2017; 409: 81-90 [PMID: 28889000 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.08.039]

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 © 2021 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$^{e}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 788-795

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.788

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9在食管癌术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能

练 冬, 金 蓓

练冬, 金蓓, 浙江省丽水市第二人民医院检验科 浙江省丽水市 323000

练冬, 检验师, 研究方向为医学检验.

作者贡献分布: 练冬负责研究计划、大部分项目实施; 金蓓协助项目实施和资料收集.

通讯作者: 练冬, 本科, 检验师, 323000, 浙江省丽水市莲都区北环路69号, 丽水市第二人民医院检验科. beiyou777082@163.com

收稿日期: 2021-02-07
修回日期: 2021-03-12
接受日期: 2021-06-18
在线出版日期: 2021-07-28

Expression of Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 in thoracic cavity infection after esophageal cancer surgery and their role in predicting sepsis

Dong Lian, Bei Jin

Dong Lian, Bei Jin, Department of Laboratory Medicine, Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Dong Lian, Undergraduate, Laboratory Examiner, Department of Laboratory Medicine, Second People's Hospital of Lishui, No. 69 Beihuan Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. beiyou777082@163.com

Received: 2021-02-07
Revised: 2021-03-12
Accepted: 2021-06-18
Published online: 2021-07-28

Abstract

BACKGROUND

Patients with esophageal cancer (EC) are prone to thoracic infection after surgery, but there is a lack of early prediction markers. Based on the fact that matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), immature platelet ratio, macromolecular B lymphocytoma, and changes in lactate dehydrogenase levels are all related to infection, it was speculated that these changes may be candidate markers for clinical prediction of thoracic infection and sepsis.

AIM

To investigate the expression of B-cell lymphoma-extra large (Bcl-xL) protein, lactate dehydrogenase (LDH), immature platelet fraction (IPF), and MMP-9 in chest infections after EC surgery and their role in predicting sepsis.

METHODS

From February 2016 to October 2020, 187 patients with chest infection after EC surgery were selected as an observation group. The patients were divided into either a sepsis subgroup (16 cases) or a non-sepsis (171 cases) subgroup according to whether sepsis occurred. And 187 patients with no infection after EC surgery with matched clinical data during the same period were selected as a control group. The levels of Bcl-xL protein, LDH, IPF, and MMP-9 between the two groups and between patients with and without sepsis were compared. Pearson analysis was performed to investigate the relationship of Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 with the severity of sepsis. Logistic regression was used to analyze the factors related to sepsis. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the performance of Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 in predicting sepsis.

RESULTS

Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The operation time was longer and the levels of Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 were significantly higher in patients with sepsis than in those without ($P < 0.05$). The

levels of Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 were positively correlated with APACHE II score ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the risk of sepsis was 1.174, 2.883, 2.562, and 1.948 times lower in patients with Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 expression higher than the averages than in those with Bcl-xL, LDH, IPF, and MMP-9 expression lower than the average ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the AUC of Bcl-xL protein, LDH, IPF, and MMP-9 combined to predict sepsis was 0.964, which was greater than those of any index alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The levels of Bcl-xL protein, LDH, IPF, and MMP-9 in patients with chest infection after EC operation are elevated, which are closely related to the progression of the disease. They have good predictive performance in predicting sepsis secondary to chest infection after EC operation, which is convenient for guiding clinical prevention and treatment programs.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B-cell lymphoma-extra large; Lactate dehydrogenase; Immature platelet fraction; Matrix metalloproteinase-9; Sepsis

Citation: Lian D, Jin B. Expression of Bcl-xL protein, LDH, IPF, and MMP-9 in thoracic cavity infection after esophageal cancer surgery and their role in predicting sepsis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 788-795
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/788.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.788

摘要

背景

食管癌患者术后易胸腔感染, 但缺乏早期预测机制, 基于基质金属蛋白酶-9、未成熟血小板比率、大分子B淋巴细胞瘤、乳酸脱氢酶水平变化均与感染有关, 推测可为临床完善相关机制提供参考.

目的

探讨大分子B淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)蛋白、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、未成熟血小板比率(immature platelet fraction, IPF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在食管癌(esophageal cancer, EC)术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能.

方法

将2016-02/2020-10期间187例EC术后胸腔感染患者作为观察组, 并根据是否发生脓毒症分为脓毒症(16例)、非脓毒症(171例)患者, 并选取同期临床资料相匹配的187例EC术后未感染患者作为对照组, 比较两组及脓毒症、非脓毒症患者Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9水平, 采用Pearson分析Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9与脓毒症病情程度的关系, Logistic回归方程分析脓毒症的相关影响因素, 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9预测脓毒症的效能.

结果

观察组Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9较对照组显著升高($P<0.05$); 脓毒症手术时间长于非脓毒症, Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9水平高于非脓毒症($P<0.05$); Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9水平与APACHE Ⅱ评分呈正相关($P<0.05$); Logistic回归方程分析, 结果显示, Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9高于均值者发生脓毒症的风险分别是低于均值者的1.174、2.883、2.562、1.948倍($P<0.05$); 经ROC分析Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9联合预测脓毒症的AUC为0.964, 大于任一指标单独预测($P<0.05$).

结论

EC术后胸腔感染患者Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9水平升高, 且与病情进展关系密切, 其预测EC术后胸腔感染继发脓毒症具有良好预测效能, 便于指导临床完善防治方案.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大分子B淋巴细胞瘤蛋白; 乳酸脱氢酶; 未成熟血小板比率; 基质金属蛋白酶-9; 脓毒症

核心提要: 本研究首次探讨基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、未成熟血小板比率(immature platelet fraction, IPF)、大分子B淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)在食管癌(esophageal cancer, EC)术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能, 为临床完善此类患者脓毒症发生风险评估机制提供参考.

文献来源: 练冬, 金蓓. Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9在食管癌术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 788-795
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/788.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.788

0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是临床常见消化道恶性肿瘤疾病, 病因多与饮食生活习惯、生活环境等因素有关, 其发病率近年有显著升高趋势[1]. 目前手术是临床治疗EC最有效方法之一, 尽管术式成熟, 但受手术创

伤大、部位特殊、难度高等多种因素影响, 术后患者易出现胸腔感染, 甚至继发脓毒症, 严重危及患者生命安全[2]. 近年随对“治未病”理念理解不断深入, 相继有学者提出, 能早期评估EC术后胸腔感染患者脓毒症发生风险在针对性预防治疗中具有重要意义, 但其具体评估机制尚未达成共识[3,4]. 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是MMPs家族主要成员之一, 是一种有降解功能的特异性蛋白水解酶[5]; 血小板降低已被证实是脓毒症预后不良的重要危险因素之一, 且有研究表明, 血小板免疫反应在感染所致宿主反应发生发展中发挥关键作用, 而未成熟血小板比率(immature platelet fraction, IPF)可准确、直观性反映血小板生成情况[6]; 大分子B淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)蛋白是一种抗凋亡蛋白, 能更直接反映外界损害、机体间互相作用[7]; 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)已被证实参与糖酵解过程, 其在脓毒症患者外周血中显著升高, 且与病情严重程度相关[8]. 本研究首次探讨Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9在EC术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能, 为临床完善此类患者脓毒症发生风险评估机制提供参考. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 将2016-02/2020-01期间187例EC术后胸腔感染患者作为观察组, 并根据是否发生脓毒症分为脓毒症(16例)、非脓毒症(171例)患者, 并选取同期临床资料相匹配的187例EC术后未感染患者作为对照组. 纳入标准: 经胃镜病理活检诊断确诊EC, 经患者同意均行手术治疗; 入组前无感染性疾病, 且近1个月内无抗菌药应用史; 术后参考《APSIC guidelines for the prevention of surgical site infections》[9]标准, 并结合临床体征及实验室诊断确诊是否发生胸腔感染; 患者、家属知情理解签署同意书. 排除标准: 有免疫缺陷者; 伴其他部位感染者; 应用激素药物者; 其他病因所致脓毒症者. 两组性别、年龄、体质量指数、病灶位置、手术时间、合并症基础资料均衡可比($P>0.05$). 见表1.

1.2 方法 生化指标检测: 术后1 d晨起, 采用非抗凝真空管采集肘空腹静脉血2 mL, 离心(半径10 cm, 时间15 min, 转速3500 r/min), 采集上层血清, 采用上海酶联生物科技有限公司酶测速率法试剂盒测LDH水平; 上海百蕊生物科技有限公司酶联免疫试剂盒测MMP-9水平、Bcl-xL蛋白水平; 另采用抗凝真空管采集肘空腹静脉血2 mL, 采用Sysmex血液分析仪测IPF. 全部操作均由资深检验科技师参考试剂盒说明书步骤规范完成.

1.3 观察指标 (1)对比两组及脓毒症、非脓毒症患者Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9水平; (2)分析Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9与脓毒症病情程度的关系、脓毒症影响因素及Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9对脓毒症的预测效能. 脓毒症病情程度根据急性生理和慢性健康(APACHE Ⅱ)评分评估, 总分为71分, 得分越高病情越严重.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布, 以mean±SD描述, 两组间比较采用独立样本t检验; 相关性分析采用Pearson相关系数、Logistic回归方程; 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析预测效能. 均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 两组Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9比较 观察组Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9较对照组显著升高($P<0.05$), 见表2.

2.2 脓毒症、非脓毒症患者Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9比较 根据是否发生脓毒症将观察组患者分为脓毒症、非脓毒症患者. 脓毒症、非脓毒症患者年龄、性别、体质量指数、病灶位置、手术方式、肿瘤大小、术中失血量、糖尿病、冠心病、高血压、慢性阻塞性肺疾病比较, 差异无统计学意义; 脓毒症手术时间、Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9较非脓毒症显著增加($P<0.05$), 见表3.

2.3 Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9与脓毒症病情程度的关系 16例脓毒症患者APACHE Ⅱ评分为(23.06±5.14)分. 采用Pearson进行相关性分析, 结果显示, Bcl-xL蛋白($r = 0.636$, $P = 0.008$)、LDH($r = 0.654$, $P = 0.006$)、IPF($r = 0.799$, $P<0.001$)、MMP-9($r = 0.812$, $P<0.001$)与APACHE Ⅱ评分呈正相关. 见图1-4.

2.4 脓毒症影响因素的Logistic回归方程分析 以是否发脓毒症为因变量, 0 = 未发生, 1 = 发生, 纳入手术时间、Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9作为自变量进行Logistic回归方程分析, 根据均值对各连续自变量进行分层和赋值, 低于均值赋值为1, 高于均值赋值为2; 结果显示, 手术时间与脓毒症无关($P>0.05$); Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9高于均值者发生脓毒症的风险分别是低于均值者的1.174、2.883、2.562、1.948倍($P<0.05$). 见表4.

2.5 Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9预测脓毒症的效能 以脓毒症为阳性样本, 以非脓毒症为阴性样本, 绘制各指标预测脓毒症的ROC曲线, 结果显示, Bcl-xL蛋白、

表 1　两组一般资料对比

一般资料		观察组(n = 187)	对照组(n = 187)	t/χ^2	P值
年龄(mean ± SD, 岁)		43-85(63.69 ± 9.85)	45-84(62.98 ± 8.76)	0.737	0.462
性别(%)	男	111(59.36)	108(57.75)	0.099	0.753
	女	76(40.64)	79(42.25)		
体质量指数(mean ± SD, kg/m^2)		18-28(24.14 ± 1.35)	18-28(23.98 ± 1.22)	1.203	0.230
病灶位置	食管中段	135(72.19)	128(68.45)	0.628	0.428
	食管下段	52(27.81)	59(31.55)		
手术时间(mean ± SD, min)		90-167(104.63 ± 15.36)	92-165(102.28 ± 14.18)	1.537	0.125
合并症	糖尿病	51(27.27)	49(26.20)	0.055	0.815
	冠心病	18(9.63)	20(10.70)	0.117	0.732
	高血压	29(15.51)	25(13.37)	0.346	0.556
	慢性阻塞性肺疾病	8(4.28)	6(3.21)	0.296	0.586

表 2　两组Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9比较(mean ± SD)

组别	观察组(n = 187)	对照组(n = 187)	t	P值
Bcl-xL蛋白(ng/mL)	3.56 ± 0.74	0.80 ± 0.31	47.042	< 0.001
LDH(U/L)	564.48 ± 41.59	184.25 ± 30.67	100.619	< 0.001
IPF(%)	3.14 ± 1.05	1.63 ± 0.59	17.145	< 0.001
MMP-9(ng/mL)	316.57 ± 68.94	104.13 ± 50.85	33.912	< 0.001

LDH: 乳酸脱氢酶; IPF: 未成熟血小板比率; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

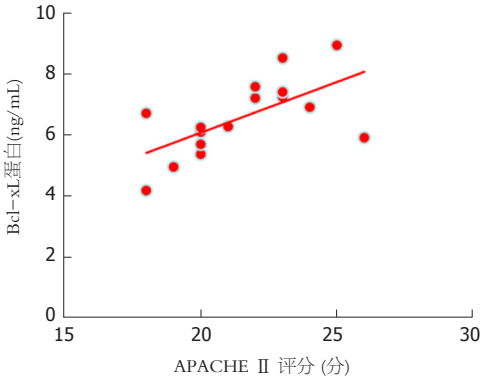


图 1　Bcl-xL蛋白与APACHE Ⅱ评分关系.

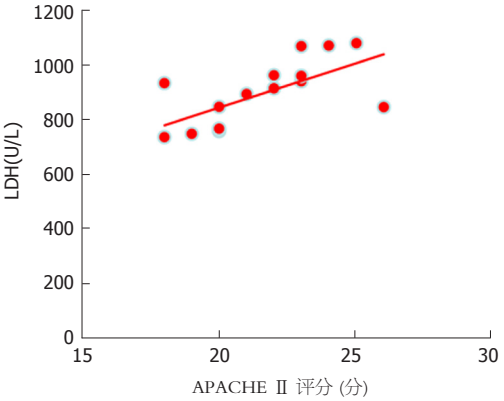


图 2　LDH与APACHE Ⅱ评分关系. LDH: 乳酸脱氢酶.

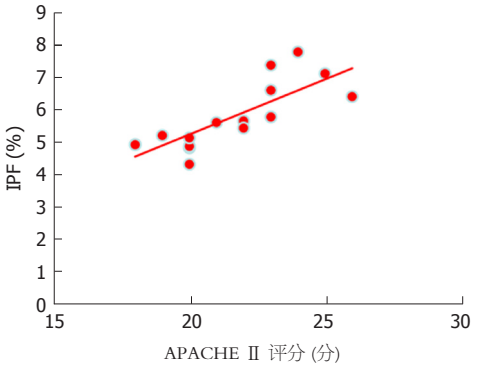


图 3　IPF与APACHE Ⅱ评分关系. IPF: 未成熟血小板比率.

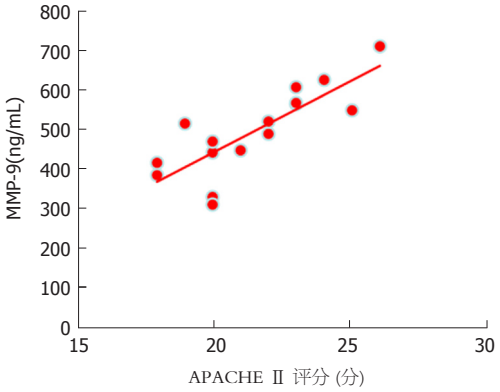


图 4　MMP-9与APACHE Ⅱ评分关系. MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

表 3　脓毒症、非脓毒症患者Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9比较(mean ± SD)

组别	脓毒症(n = 16)	非脓毒症(n = 171)	t/χ^2	P值
年龄	65.28 ± 15.20	63.54 ± 13.49	0.488	0.626
性别				
男	9(56.25)	102(59.65)	0.070	0.791
女	7(43.75)	69(40.35)		
体质量指数(kg/m^2)	23.98 ± 1.95	24.16 ± 2.07	0.334	0.739
病灶位置				
食管中段	11(68.75)	124(72.51)	0.001	0.976
食管下段	5(31.25)	47(27.49)		
手术方式				
Ivor-Lewis术	4(25.00)	45(26.32)		
Mckeown术	6(37.50)	62(36.26)	0.016	0.992
经左胸食管癌切除术	6(37.50)	64(37.43)		
肿瘤大小(cm)	4.30 ± 1.89	3.96 ± 1.55	0.823	0.412
手术时间(min)	130.05 ± 18.48	102.25 ± 16.03	6.547	< 0.001
术中失血量(mL)	206.58 ± 61.76	192.49 ± 59.31	0.906	0.366
既往史				
糖尿病	4(25.00)	47(27.49)	0.006	0.936
冠心病	2(12.50)	16(9.36)	0.001	0.972
高血压	3(18.75)	26(15.20)	0.000	0.989
慢性阻塞性肺疾病	1(6.25)	7(4.09)	0.057	0.812
Bcl-xL蛋白(ng/mL)	6.85 ± 2.13	3.25 ± 0.69	15.344	< 0.001
LDH(U/L)	898.87 ± 206.52	533.19 ± 176.43	7.812	< 0.001
IPF(%)	5.09 ± 1.85	2.96 ± 0.71	9.467	< 0.001
MMP-9(ng/mL)	498.56 ± 174.19	299.54 ± 156.28	5.079	< 0.001

LDH: 乳酸脱氢酶; IPF: 未成熟血小板比率; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

表 4　都脓毒症影响因素的Logistic回归方程分析

影响因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95%CI
手术时间	0.405	0.401	1.022	0.083	1.500	1.356-1.659
Bcl-xL蛋白	0.160	0.050	10.297	< 0.001	1.174	1.045-1.319
LDH	1.059	0.301	12.377	< 0.001	2.883	1.596-5.209
IPF	0.941	0.266	12.506	< 0.001	2.562	2.445-2.684
MMP-9	0.667	0.203	10.796	< 0.001	1.948	1.031-3.682

LDH: 乳酸脱氢酶; IPF: 未成熟血小板比率; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

LDH、IPF、MMP-9预测脓毒症的AUC依次为0.822、0.799、0.812、0.839; 实施Logistic二元回归拟合, 返回预测概率logit(p)分析各指标联合预测脓毒症的ROC, 结果显示, 各指标联合预测脓毒症的AUC为0.964, 见图5、表5.

3 讨论

EC在全球范围内均是迫切需解决的公共卫生问题之一, 最新数据显示, 我国EC发病率、病死率均位居全球第五位, 严重危害国民健康[10]. 尽管近年随胸外科手术水平不断提升, EC根治术成功率得以显著增加, 但术后胸腔感染及其所致脓毒症仍是困扰临床的一大难题. 如何加强EC术后胸腔感染及继发脓毒症风险是对症治疗改善患者预后的关键环节. 目前临床对脓毒症的诊断主要依据体温、心率、呼吸情况及精神状态等方面, 尽管具有一定诊断价值, 但缺乏一定客观性及滞后性, 难以为临床早期预测其发生风险提供参考.

目前EC术后胸腔感染及继发脓毒症发病机制尚未完全明确, 但多数研究认为, 其涉及复杂全身炎症反

表 5　ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	*P*	Cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)
Bcl-xL蛋白	0.822	0.760-0.874	< 0.001	> 5.44 ng/mL	75.00	83.63
LDH	0.799	0.735-0.854	< 0.001	> 671.65 U/L	81.25	69.59
IPF	0.812	0.748-0.865	< 0.001	> 4.32%	62.50	89.47
MMP-9	0.839	0.778-0.888	< 0.001	> 456.45 ng/mL	68.75	85.96
联合	0.964	0.926-0.986	< 0.001		87.50	95.91

LDH: 乳酸脱氢酶; IPF: 未成熟血小板比率; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9. ROC:受试者工作特征曲线.

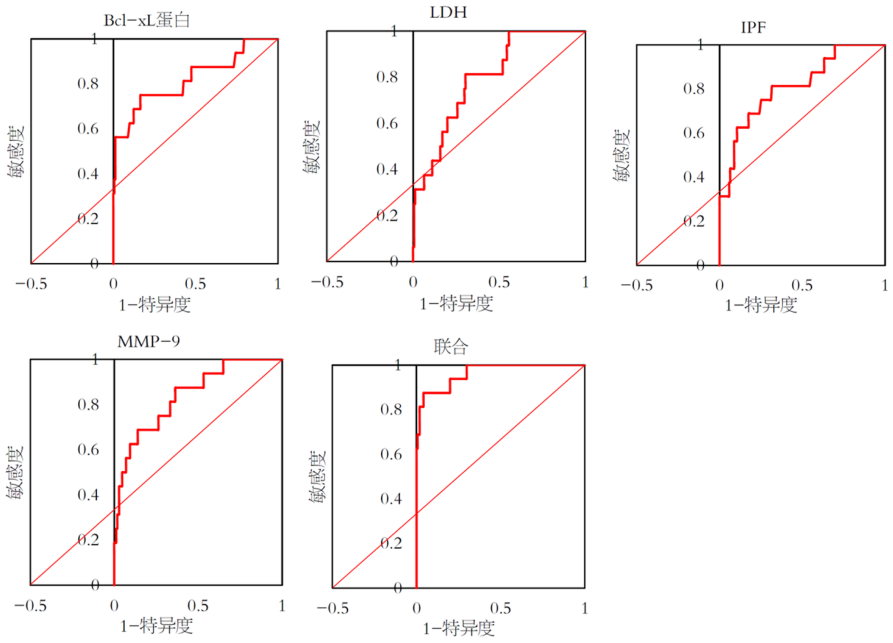


图 5　Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9预测脓毒症的效能. LDH: 乳酸脱氢酶; IPF: 未成熟血小板比率; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

应、组织损害、凝血功能异常及宿主反应等多反面, 与机体多器官、多系统病理生理性改变关系密切[11-13]. 因此, 从上述过程所涉及生化异常层面入手或可为临床探明EC术后胸腔感染的发生发展提供新视角. MMP-9是一种重要炎症反应及组织破坏的介导因子, 可通过降解细胞外基质影响间皮、内皮细胞层完整性[14]. 多项研究表明, MMP-9与术后感染有关, 如: 杨晋等[15]研究显示, MMP-9升高是骨科患者术后感染的独立危险因素; 杨士柏[16]在胃切除消化道重建术后感染患者中同样发现血清MMP-9水平显著升高. LDH参与糖酵解最后环节, 可催化丙酮酸向乳酸转化, 广泛分布在机体各组织细胞中, 其在恶性肿瘤患者外周中显著升高[17]. 但近年不断有研究表明, 在感染性疾病中组织细胞膜通透性改变及细胞被破坏可释放LDH入血, 可反映机体感染情况[18-20]. 本研究也发现, 观察组血清LDH、MMP-9水平高于对照组(P < 0.05), 此特征与上述研究一致, 说明二者在血清中水平变化亦与EC术后胸腔感染有关. 分析此机制可能是EC患者受疾病本身及手术创伤影响, 机体炎性系统被激活可生成MMP-9, 继而影响细胞膜稳定性并介导LDH释放过程. 因此, 血清LDH、MMP-9水平异常升高可一定程度上反映EC术后患者发生胸腔感染, 但单纯从LDH、MMP-9相关层面评估仍存在一定片面性[21,22].

Bcl-xL蛋白主要分布在胞质及膜上, 具抑制细胞凋亡作用. 研究证实, 多种炎症相关因子可调节Bcl-xL蛋白启动子区域共同基序, 以促使Bcl-xL蛋白基因表达, 如: MMP-9的活化可上调上皮细胞Bcl-xL蛋白基因表达[23]. IPF不仅可反映骨髓巨核细胞的血小板形成状态, 且近年研究发现, 其还可在脓毒症出现临床症状前3 d进行预测, 特异度90%、敏感度56.20%[24]. 本研究发现, 在EC术后发生胸腔感染患者中Bcl-xL蛋白、IPF变化趋势与LDH、MMP-9一致, 均随病情进展呈升高趋势, 说明上述指标或可互为补充已更全面评估胸腔感染的病情转归情况. 但还有研究表明, EC术后发生胸腔感染继发脓毒症是多种内外因素互相作用的结果, 如: 手术时间较

长时会直接增加机体内部组织暴露风险, 同时影响内环境稳定可增加继发脓毒症风险[25]. 本研究经Logistic回归方程分析, 结果显示, Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9高于均值者发生脓毒症的风险均达低于均值者的1.17倍以上, 上述物质间相互作用可能是在MMP-9作用下细胞完整性被破坏可直接增加致病菌侵袭能力, 若感染未被及时控制, 血小板过度消耗可致未成熟血小板代偿性增生, 同时炎症反应加剧细胞损害可造成Bcl-xL蛋白、LDH水平升高[26]. 尽管近年有研究指出, 降钙素原、C反应蛋白等传统炎症指标在脓毒症患者中同样表现升高趋势, 但其诊断脓毒症的敏感度、特异度均未达90%, 价值一般[27]. 本研究进一步ROC分析显示, Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9联合预测脓毒症的AUC为0.964, 敏感度为87.50%, 特异度为95.91%, 具有较高预测价值. 但本研究不足之处, 受限于实际情况, 胸腔感染发生脓毒症患者病例数较少, 且未对术后多个时间点进行检测, 可能造成数据的偏倚, 有待后续的进一步探讨.

4 结论

综上可知, EC术后胸腔感染患者Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9水平升高, 且与病情进展关系密切, 其预测EC术后胸腔感染继发脓毒症具有良好预测效能, 便于指导临床完善防治方案.

文章亮点

实验背景

食管癌的治疗方法以手术为主, 食管部位的特殊性对手术的要求比较高, 同时术后胸腔感染、患脓毒症的风险也较高, 进而影响食物的消化吸收, 对术后的恢复和身体健康造成很大的影响.

实验动机

食管癌术后如若护理不当, 发生胸腔感染和脓毒症的风险较高, 且发病急不易察觉, 加之术后抵抗力较差, 如果发现较晚则会为治疗带来极大的难度, 危及生命. B淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)蛋白、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、未成熟血小板比率(immature platelet fraction, IPF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)能够在病变发生初期发生快速的变化, 为及早发现病变起到指示的作用.

实验目标

探讨Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9在食管癌术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能. 通过检测血液中的指标发现其浓度变化与胸腔感染、脓毒症发病的相关性, 为食管癌患者术后感染的监控提供保障, 对术后恢复起到一定的积极作用.

实验方法

本研究主要通过生化检测、临床观察和回归分析的方法, 判断血清中Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9的变化水平在食管癌手术后期与发生胸腔感染、脓毒症的风险关系.

实验结果

观察组Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9较对照组显著升高. 脓毒症组的Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9较非脓毒症组显著增加, 且与APACHE Ⅱ评分呈正相关. Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9高于均值者发生脓毒症的风险分别是低于均值者的2到3倍, 同时预测脓毒症的AUC依次为0.822、0.799、0.812、0.839, 各指标联合预测脓毒症的AUC为0.964.

实验结论

食管癌术后Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9水平的变化对提示胸腔感染和脓毒症有显著的作用, 且与病情进展关系密切, 便于指导临床完善防治方案.

展望前景

本研究在食管癌术后发生胸腔感染和脓毒症的指示方面起到了一定的积极作用, 但是鉴于本院能够获得的胸腔感染发生脓毒症患者病例数不多, 同时本研究对术后的检测缺乏不同时间点的连续性, 有待后续收集更多样本, 延长观察时间等因进一步探讨.

5 参考文献

1 Middleton DRS, Bouaoun L, Hanisch R, Bray F, Dzamalala C, Chasimpha S, Menya D, Mbalawa CG, N'Da G, Woldegeorgis MA, Njie R, Koulibaly M, Buziba N, Ferro J, Nouhou H, Ogunbiyi F, Wabinga HR, Chokunonga E, Borok MZ, Korir AR, Mwasamwaja AO, Mmbaga BT, Schüz J, McCormack VA. Esophageal cancer male to female incidence ratios in Africa: A systematic review and meta-analysis of geographic, time and age trends. *Cancer Epidemiol* 2018; 53: 119-128 [PMID: 29414631 DOI: 10.1016/j.canep.2018.01.020]

2 刘俊峰. 食管癌术后纵隔感染不常见, 但更重要. 中国肺癌杂志 2018; 21: 341-342 [DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.04.28]

3 李虎, 王华. 胸腔镜与传统开放手术对行食管癌根治术患者的临床疗效、并发症及中远期生存率的影响. 癌症 2020; 39: 45-50

4 何小平, 曾小飞, 何东升, 王洪, 陆宇海, 马瑞东. 胸腔镜食管癌切除术后肺部感染患者肺功能和炎症因子水平的关系研究. 现代生物医学进展 2019; 19: 2925-2928 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.15.028]

5 Mao YM, Wang S, Zhao CN, Wu Q, Dan YL, Guan SY, Lv TT, Liu LN, Wang P, Pan HF. Circulating Matrix Metalloproteinase-9

Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 1780-1787 [PMID: 29879882 DOI: 10.2174/1381612824666180607123431]
6 陈昕涛, 郁文博, 林兆奋. 血小板和淋巴细胞比值与脓毒症患者预后的关系. 中国急救医学 2020; 40: 93-96 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.02.001]
7 Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies. *Blood* 2018; 132: 1248-1264 [PMID: 30012635 DOI: 10.1182/blood-2018-02-791350]
8 喻文, 罗红敏. 乳酸脱氢酶与脓毒症患者28d病死率相关: 一项回顾性观察研究. 中华危重病急救医学 2018; 30: 711
9 Ling ML, Apisarnthanarak A, Abbas A, Morikane K, Lee KY, Warrier A, Yamada K. APSIC guidelines for the prevention of surgical site infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8: 174 [PMID: 31749962 DOI: 10.1186/s13756-019-0638-8]
10 马继飞, 侯烨, 龙霏, 赵博兰, 李京华, 陈妍. 河北省保定市2013-2015年以医院为基础的恶性肿瘤癌谱分析. 医学动物防制 2019; 35: 130-133 [DOI: 10.7629/yxdwfz201902007]
11 朱应超, 李翠翠, 尹波, 张磊, 李大宏, 刘相燕. 胸腔镜根治术对老年食管癌患者术后肺部感染与呼吸功能及炎症因子影响. 中华医院感染学杂志 2018; 28: 3784-3787 [DOI: 10.11816/cn.ni.2018-174005]
12 Park S, Kang CH, Lee HJ, Park IK, Kim YT. Prevalence and risk factors of reflux after esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2020; 12: 558-567 [PMID: 32274121 DOI: 10.21037/jtd.2019.12.134]
13 党新臣, 钱河, 赵宝生. 食管癌患者术后肺部感染危险因素分析. 新乡医学院学报 2020; 37: 950-954 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2020.10.011]
14 谭传知, 储伟, 丁莉莉. 颅内动脉瘤术后肺部感染患者血清MMP-9、FIB和hs-CRP表达水平及意义. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 2330-2334 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192311]
15 杨晋, 瓦庆德, 吴兴凯, 范青洪. 骨科患者术后感染病原菌分布特征、危险因素及相关因子水平分析. 中国病原生物学杂志 2019; 14: 1081-1083, 1087 [DOI: 10.13350/j.cjpb.190920]
16 杨士柏. 老年胃切除消化道重建术后感染患者血清MMP-9、JAK1/2与STAT3的变化. 中国老年学杂志 2018; 38: 616-618 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.03.044]
17 Banna GL, Di Quattro R, Malatino L, Fornarini G, Addeo A, Maruzzo M, Urzia V, Rundo F, Lipari H, De Giorgi U, Basso U. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lactate dehydrogenase as biomarkers for urothelial cancer treated with immunotherapy. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 2130-2135 [PMID: 32232716 DOI: 10.1007/s12094-020-02337-3]
18 廉婕, 王雪芹, 王鹏飞. 幽门螺旋杆菌感染对川崎病儿童冠状动脉损伤的影响. 安徽医学 2018; 39: 78-80 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2018.01.025]
19 李林艳, 陈嫩梅, 张玉巧, 张雪莹. 血清心肌酶和CSF中LDH与TNF-α对成年患者颅内感染的诊断效果. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 1643-1646 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-181544]
20 王媛媛, 刘婉, 王萍, 冯世兵, 冯利. 血清CYFRA21－1、SCC－Ag、LDH联合检测对肺鳞癌与肺部感染鉴别诊断的价值初探. 现代肿瘤医学 2018; 26: 2033-2036 [DOI: 10.3969/j.issn.1672－4992.2018.13.015]
21 邓秋菊, 李慧颖, 向琳. HMGB1对缺氧复氧心肌细胞氧化损伤的影响研究. 中国循证心血管医学杂志 2018; 10: 979-982 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.08.23]
22 刘峰, 邓大平. 基于双源CT血管造影技术评估MMP-9、PAF及Lp-PLA2与冠状动脉斑块性质的关系. 影像科学与光化学 2020; 38: 291-295 [DOI: 10.7517/issn.1674-0475.190913]
23 艾晓兰, 姚芳, 王晓晴, 段东北, 李科, 胡子有, 殷果, 王梅, 吴炳义. 同种异体移植物炎症因子-1在结直肠癌细胞增殖、迁移及凋亡中的作用. 南方医科大学学报 2018; 38: 511-519 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.05.002]
24 王森, 曹书华, 王勇强, 王兵, 杨蕊, 杨俊. 未成熟血小板比率与脓毒症严重程度的相关性研究. 中华急诊医学杂志 2018; 27: 790-793 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.07.016]
25 张智光, 郑琇山, 韩泳涛. 食管癌患者根治术后合并肺部感染病原菌的分布、耐药性及危险因素分析. 中国病原生物学杂志 2019; 14: 1460-1463 [DOI: 10.13350/j.cjpb.191220]
26 Gonciarz W, Krupa A, Hinc K, Obuchowski M, Moran AP, Gajewski A, Chmiela M. The effect of Helicobacter pylori infection and different H. pylori components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts. *PLoS One* 2019; 14: e0220636 [PMID: 31390383 DOI: 10.1371/journal.pone.0220636]
27 王婷, 韦小碗, 杨亮, 邹远妩, 梁亚萍, 王卓. 脓毒症患者血清PCT、CRP、IL-6和IL-10水平检测及临床意义. 陕西医学杂志 2020; 49: 1510-1514 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2020.11.037]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 796-803

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.796

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

自拟脾胃调和汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效: 一项前瞻性随机对照研究

王瑞华, 王 申

王瑞华, 王申, 宁波市镇海龙赛医院消化内科 浙江省宁波市 315200

王瑞华, 主治医师, 研究方向: 胃炎, 胃溃疡, 胰腺炎等消化内科常见病.

作者贡献分布: 王瑞华负责课题设计申请主导研究; 王申做辅助工作.

通讯作者: 王瑞华, 研究生, 主治医师, 315200, 浙江省宁波市镇海区招宝山街道胜利路356号, 宁波市镇海龙赛医院消化内科. chui14967696@163.com

收稿日期: 2021-03-08
修回日期: 2021-04-08
接受日期: 2021-06-02
在线出版日期: 2021-07-28

Efficacy of self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction in treatment of *Helicobacter pylori*-related gastritis: A prospective randomized controlled study

Rui-Hua Wang, Shen Wang

Rui-Hua Wang, Shen Wang, Department of Gastroenterology, Ningbo Town Longsai Hospital, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Rui-Hua Wang, Graduate Student, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Ningbo Town Longsai Hospital, No. 356 Shengli Road, Zhaobaoshan Street, Zhenhai District, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China. chui14967696@163.com

Received: 2021-03-08
Revised: 2021-04-08
Accepted: 2021-06-02
Published online: 2021-07-28

Abstract

BACKGROUND

More than 50% of the world's population are infected with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Clinically, *H. pylori*-associated gastritis is mainly treated with quadruple therapy. In recent years, combined Chinese and Western medicine therapy has been continuously developed. The use of self-made Spleen-Stomach Healing Decoction in the treatment of *H. pylori*-associated gastritis can improve the therapeutic effect to a certain extent, which is worthy of further clinical research.

AIM

To investigate the efficacy of self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction-assisted quadruple therapy in the treatment of *H. pylori*-related gastritis and its regulatory effects on immune-inflammation and the intestinal flora.

METHODS

From July 2018 to May 2020, 108 patients with *H. pylori*-related gastritis treated at our hospital were divided into either a control group or an observation group using a random envelope method, with 54 cases in each group. The control group was treated with quadruple therapy, and the observation group was treated with self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction-assisted quadruple therapy. The total effective rate, TCM syndrome score, immune function indexes ($CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, and $CD4^+/CD8^+$ ratio), and inflammation indexes [transforming growth factor-β1 (TGF-β1), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-32 (IL-32), and C-reactive protein (CRP)], intestinal flora, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the observation group was 96.30%, which was signficiantly higher than that (81.48%) of the control group ($P < 0.05$). After 2 wk of treatment, the scores of epigastric pain, abdominal distension, bitter or sticky mouth, bad breath, nausea and vomiting, and stool

viscosity in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); the percentages of $CD3^+$ T cells and $CD4^+$ T cells as well as $CD4^+/CD8^+$ ratio in the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); and serum levels of TGF-β1, TNF-α, IL-6, IL-32, and CRP in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus, and Enterobacter in the observation group after 2 wk of treatment were not significantly different from those before treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the observation group (3.70%) and the control group (9.26%; $P > 0.05$).

CONCLUSION

Self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction-assisted quadruple therapy is effective in treating *H. pylori*-related gastritis. It can effectively relieve clinical symptoms, regulate immune and inflammatory responses, and has a good regulatory effect on the intestinal flora regulation. It is safe and reliable, and is worthy of clinical application.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*-related gastritis; Quadruple therapy; Self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction; TCM syndrome score; Inflammation index; Intestinal flora; Immune function index

Citation: Wang RH, Wang S. Efficacy of self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction in treatment of *Helicobacter pylori*-related gastritis: A prospective randomized controlled study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 796-803
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/796.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.796

摘要

背景

世界上50%以上的人口感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*). 临床主要通过四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎, 近年来, 中西医联合疗法不断发展, 使用自拟脾胃调和汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎能够在一定程度上提高治疗效果, 值得临床进一步研究.

目的

探讨自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的疗效及对免疫-炎症、肠道菌群调控效应.

方法

采用随机信封法将2018-07/2020-05月我院收治的108例*H. pylori*相关性胃炎患者分为两组, 各54例. 对照组采用四联疗法, 观察组采用自拟脾胃调和汤辅助四联疗法. 比较两组总有效率、中医证候积分、免疫功能指标($CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$)、炎症指标[转化生长因子-β1 (TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-32 (IL-32)、C反应蛋白(CRP)、肠道菌群、不良反应.

结果

观察组总有效率为96.30%, 高于对照组的81.48% ($P<0.05$); 治疗2 wk后观察组胃脘疼痛持续时间、胃脘疼痛程度、脘腹痞胀、口苦或黏、口臭、恶心呕吐、大便黏滞评分低于对照组($P<0.05$); 治疗2 wk后观察组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组($P<0.05$); 治疗2 wk后观察组TGF-β1、TNF-α、IL-6、IL-32、CRP低于对照组($P<0.05$); 观察组治疗2 wk后双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、肠杆菌与治疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组不良反应总发生率3.70%与对照组9.26%比较, 差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎效果显著, 能有效缓解临床症状, 调节机体免疫、炎症反应, 且具有良好肠道菌群调控效应, 安全可靠, 值得临床推广应用.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌相关性胃炎; 四联疗法; 自拟脾胃调和汤; 中医证候积分; 炎症指标; 肠道菌群; 免疫功能指标

核心提要: 有研究表明, 对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性胃炎可通过中药治疗, 中医治疗经验丰富、历史悠久, 可根据主要症型予以针对治疗, 能有效改善症状. 中医治疗*H. pylori*相关性胃炎积累了丰富经验, 通过辨证论治和发挥整体治疗观念, 可达到标本兼治的目的.

文献来源: 王瑞华, 王申. 自拟脾胃调和汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效: 一项前瞻性随机对照研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 796-803
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/796.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.796

0 引言

胃炎为消化内科常见疾病, 是指不同原因引起的各种胃黏膜炎性病变[1]. 现代医学认为, 胃炎发病机制和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)紧密相关, *H. pylori*感染为其主要致病原因, *H. pylori*引起的氧化应激可加重胃黏膜损伤, 造成病情加剧[2,3]. 临床主要通过四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎, 但由于细菌发生耐药性及药物影响肠道菌群平衡等原因, *H. pylori*相关性胃炎临床疗

效逐渐下降[4]. 中医学认为,*H. pylori*相关性胃炎属于“胃脘痛”、“嘈杂”、“痞满”等疾病范畴, 胃脘失和、脾失健运为其病因病机[5,6]. 自拟脾胃调和汤由半夏清心汤去干姜合平胃散组成, 具有行气和胃、化湿清热之效, 应用前景良好[7]. 基于此, 本研究首次探讨自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的疗效及对免疫-炎症、肠道菌群调控效应, 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 采用随机信封法将2018-07/2020-05我院收治的108例H. pylori相关性胃炎患者分为两组, 各54例. 两组患者年龄、体质量、性别、婚姻状况、疾病病程、疾病类型及内镜分级均衡可比(P>0.05), 见表1.

选取标准: (1)纳入标准: 符合《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中*H. pylori*感染诊断标准[8]; 参照《中国胶囊内镜临床应用指南》判断内镜下慢性胃炎征象及内镜分级[9]; 快速尿素酶试验确诊为*H. pylori*阳性; 近1个月未曾使用抗生素及抑酸剂、益生菌治疗; 知情本研究并签署同意书; (2)排除标准:伴有脑、肾、肝及造血系统等严重疾病者; 胃黏膜出现重度异型增生; 胃泌素瘤、胃食管返流; 病理诊断疑有恶变者; 因疾病需要长期服用非甾体抗炎药者; 处于妊娠或哺乳期; 合并其他部位严重感染; 伴有幽门梗阻、胃穿孔等并发症; 伴有精神系统疾病, 无法配合治疗者.

1.2 *方法* 对照组采用四联疗法, 口服阿莫西林(康普药业股份有限公司, 国药准字: H43021396) 1 g/次, 2次/d; 枸橼酸铋钾(郑州韩都药业集团有限公司, 国药准字: H20033521) 0.6 g/次, 2次/d; 奥美拉唑肠溶片(青岛双鲸药业股份有限公司国药准字: H20020714) 20 mg/次, 2次/d; 克拉霉素(哈尔滨市龙生北药生物工程股份有限公司, 国药准字: H20053723)治疗, 口服, 0.5 g/次, 2次/d.

观察组采用自拟脾胃调和汤辅助四联疗法, 自拟脾胃调和汤药方组成: 党参30 g、黄芩15 g、法半夏15 g、厚朴15 g、苍术15 g、陈皮10 g、大枣10 g、甘草6 g、黄连6 g. 常规煎制, 每剂药煎成450 mL, 平均封装为3袋, 于饭后1 h温服, 3次/d. 两组均持续治疗2 wk.

疗效评估标准: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定的临床疗效评估标准. 痊愈: 临床症状消失, 胃镜检查见胃黏膜慢性炎症消失, H. pylori转为阴性; 显效: 临床症状显著改善, 胃镜检查见胃黏膜慢性炎症基本消失, *H. pylori*转为阴性; 有效: 临床症状明显好转, 胃镜检查胃黏膜病变范围缩小>1/2, 炎症减轻, *H. pylori*转为阴性; 无效: 临床症状无明显改善, 甚至加重. 痊愈、显效、有效相加之和占总例数比为总有效率.

观察指标: (1)比较两组疗效; (2)比较两组治疗前、治疗2 wk后中医证候积分. 包括口苦或口黏、口臭、脘腹痞胀、大便粘滞、恶心呕吐及胃脘疼痛持续时间、程度, 其中①口苦或黏: 正常为0分; 每天偶有口苦或黏不影响进食为1分; 经常口苦或黏稍影响进食为2分; 持续感口苦或黏明显影响进食为3分. ②口臭: 正常为0分; 自觉有口臭为1分; 口臭旁人可闻及为2分; 明显口臭令人难进为3分. ③恶心呕吐: 正常为0分; 偶有恶心为1分; 时有恶心, 偶有呕吐为2分; 频频恶心, 有时呕吐为3分. ④脘腹痞胀: 正常为0分; 轻微胀满发作时不影响工作及休息为1分; 胀满可忍受发作时影响工作及休息为2分; 胀满难忍持续不止, 需服用药物缓解为3分. ⑤大便粘滞: 正常为0分; 大便偶有粘滞为1分; 大便粘滞不畅为2分; 大便滞涩难出为3分. ⑥胃脘疼痛持续时间: 正常为0分; 疼痛持续1-8 h为3分; 9-16 h为6分; 17-24 h为9分. ⑦胃脘疼痛程度: 正常为0分; 疼痛程度标尺1-3为3分; 4-6为6分; 7-10为9分[10]; (3)比较两组治疗前、治疗2 wk后免疫功能指标. 采集患者治疗前、治疗2 wk后空腹静脉血5 mL, 选用EPICS-XL型流式细胞仪以间接免疫荧光检测外周血T淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$), 试剂盒购自武汉生物制品研究所; (4)比较两组治疗前、治疗2 wk后炎症指标. 采集患者治疗前、治疗2 wk后空腹静脉血5 mL, 采用NX-3型离心机(北京鼎昊源科技有限公司), 以3000 r/min转速离心10 min, 取上清液, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清转化生长因子-β1 (TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-32 (IL-32)水平, 酶标仪由北京科月华诚科技有限公司提供, 试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供; (5)比较两组治疗前、治疗2 wk后肠道菌群分布情况. 采集患者治疗前、治疗2 wk后0.5 g新鲜粪便, 置入含有4.5 mL生理盐水的试管中, 连续稀释, 取50 μL稀释液接种于选择性培养基, 放置在37 ℃温箱内培养24-48 h, 利用003F型全自动微生物鉴定仪(北京德利卡生物技术有限公司)鉴定细菌; (6)比较两组不良反应发生率. 包括恶心呕吐、乏力、腹泻、便秘.

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料以(mean±SD)表示, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *疗效* 治疗2 wk后观察组无效2例, 对照组无效10例. 观察组总有效率为96.30%, 高于对照组的81.48% (P<0.05). 见表2.

2.2 *中医证候积分* 两组治疗2 wk后胃脘疼痛持续时间、胃脘疼痛程度、脘腹痞胀、口苦或黏、口臭、恶心呕吐、大便黏滞评分较治疗前显著降低, 且观察组低

表 1 一般资料

项目	观察组(n = 54)	对照组(n = 54)	$t/\chi^2/u$	P
年龄(岁)	29–62 (45.79 ± 6.52)	30–64 (47.12 ± 6.10)	1.095	0.276
体质量(kg)	47–75 (61.43 ± 5.11)	48–77 (62.20 ± 4.75)	0.811	0.419
性别(男/女)	29/25	24/30	0.926	0.336
婚姻状况				
已婚	44 (81.48)	40 (74.07)	0.857	0.355
未婚	10 (18.52)	14 (25.93)		
疾病病程(月)				
<3	11 (20.37)	13 (24.07)		
3–12	28 (54.85)	25 (27.78)	0.108	0.914
>12	15 (27.78)	16 (29.63)		
疾病类型				
糜烂性胃炎	12 (22.22)	10 (18.52)		
萎缩性胃炎	16 (29.63)	15 (27.78)	0.562	0.574
浅表性胃炎	26 (48.15)	29 (53.70)		
内镜分级				
Ⅰ级	35 (64.81)	31 (57.41)		
Ⅱ级	12 (22.22)	13 (24.07)	0.756	0.450
Ⅲ级	7 (12.96)	10 (18.52)		

表 2 两组疗效比较n (%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	54	26 (48.15)	18 (33.33)	8 (14.81)	2 (3.70)	52 (96.30)
对照组	54	14 (25.93)	19 (35.19)	11 (20.37)	10 (18.52)	44 (81.48)
χ^2						6.000
P						0.014

于对照组(P<0.05). 见表3.

2.3 免疫功能指标 与治疗前比较, 两组治疗2 wk后$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$升高(P<0.05); 观察组治疗2 wk后$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组(P<0.05). 见表4.

2.4 炎症指标 两组治疗2 wk后TGF-β1、TNF-α、IL-6、IL-32、CRP低于治疗前, 且观察组低于对照组(P<0.05). 见表5.

2.5 肠道菌群 对照组治疗2 wk后双歧杆菌、乳杆菌较治疗前减少, 肠球菌、肠杆菌较治疗前增加(P<0.05); 观察组治疗2 wk后双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、肠杆菌与治疗前比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 见表6、图1.

2.6 不良反应 观察组不良反应总发生率3.70%与对照组9.26%比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 见表7.

3 讨论

3.1 *H. pylori*相关性胃炎治疗现状 据报道, 全球*H. pylori*感染率约为50%, 我国成人中*H. pylori*感染率达40%-60%[11]. 现阶段, *H. pylori*相关性胃炎呈现发病率高、复发率高、病程长、治愈难度大的趋势[12]. 随着我国医学水平不断发展进步, *H. pylori*相关性胃炎治疗手段及方案也不断丰富, 目前西医治疗根除率较高的方案主要有三联疗法和四联疗法, 其中四联疗法*H. pylori*根除率可达80%, 但仍有较大提升空间[13]. 故探讨*H. pylori*相关性胃炎具体发病机制和寻找更为安全有效的药物及方案已成为临床重点关注问题.

3.2 *H. pylori*相关性胃炎中医病因机制及自拟脾胃调和汤作用机制分析 *H. pylori*相关性胃炎主要病因机制为感受湿邪、内伤饮食, 脾胃虚弱, 外邪乘虚入侵, 气机升降失常, 寒热错杂, 痞结不开, 上则呕吐, 下则肠鸣[14]. 正如《景岳全书》中提出: “盖满则近胀, 而痞则不必胀也; 痞者, 痞塞不开之谓; 满者, 胀满不行之谓”, 痞症主要因脾气虚、运化功能失衡, 导致胀满, 病位在胃部, 中焦脾胃失调, 难以正常运转, 导致气滞痞塞[15]. 明·李中梓提出胃脘痛还兼有“或胀、或满、或呕吐、或泻利、或吞酸、或不能食、或大便难、面浮而黄”等症, 以上描述, 同现代医学的胃炎临床症状颇为相似[16]. 辨证主

表 3　两组中医证候积分比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	例数	胃脘疼痛持续时间	胃脘疼痛程度	脘腹痞胀	口苦或黏	口臭	恶心呕吐	大便黏滞
治疗前	观察组	54	3.52 ± 1.15	3.71 ± 1.24	1.58 ± 0.79	1.02 ± 0.24	1.15 ± 0.36	1.55 ± 0.52	0.71 ± 0.31
	对照组	54	3.26 ± 1.08	3.30 ± 1.13	1.42 ± 0.65	0.95 ± 0.26	1.07 ± 0.41	1.37 ± 0.49	0.65 ± 0.28
	t		1.211	1.796	1.149	1.454	1.078	1.815	1.056
	P		0.229	0.075	0.253	0.149	0.284	0.067	0.294
治疗2 wk后	观察组	54	1.46 ± 0.74[a]	1.32 ± 0.56[a]	0.52 ± 0.21[a]	0.21 ± 0.10[a]	0.35 ± 0.14[a]	0.40 ± 0.18[a]	0.39 ± 0.13[a]
	对照组	54	1.92 ± 0.81[a]	1.78 ± 0.61[a]	0.93 ± 0.35[a]	0.35 ± 0.14[a]	0.68 ± 0.27[a]	0.72 ± 0.25[a]	0.52 ± 0.11[a]
	t		3.081	4.082	7.382	5.980	7.973	7.633	5.610
	P		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与本组治疗前比较, [a]*P*<0.05.

表 4　两组免疫功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	$CD3^+$ (%)		$CD4^+$ (%)		$CD4^+/CD8^+$	
		治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后	治疗前	治疗2 wk后
观察组	54	47.97 ± 5.14	56.86 ± 3.95[a]	36.89 ± 5.72	48.39 ± 3.92[a]	1.05 ± 0.19	1.41 ± 0.13[a]
对照组	54	49.05 ± 6.23	53.15 ± 4.81[a]	38.16 ± 5.45	42.83 ± 4.76[a]	1.11 ± 0.15	1.29 ± 0.12[a]
t		0.983	4.380	1.181	6.626	1.821	4.984
P		0.328	<0.001	0.240	<0.001	0.071	<0.001

与本组治疗前比较, [a]*P*<0.05.

表 5　两组炎症指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	TGF-β1 (pg/mL)	TNF-α (μg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-32 (μmol/L)	CRP (mg/L)
治疗前	观察组	54	28.64 ± 5.36	24.15 ± 7.23	64.91 ± 12.29	73.66 ± 10.54	7.11 ± 3.06
	对照组	54	26.97 ± 6.05	22.07 ± 5.66	66.45 ± 10.82	70.81 ± 13.08	6.89 ± 2.52
	t		1.518	1.665	0.691	1.247	0.408
	P		0.132	0.099	0.491	0.215	0.684
治疗2 wk后	观察组	54	15.77 ± 4.03[a]	6.26 ± 1.88[a]	22.35 ± 6.72[a]	40.05 ± 8.78[a]	3.66 ± 1.14[a]
	对照组	54	20.83 ± 5.27[a]	10.64 ± 2.37[a]	30.57 ± 5.69[a]	51.63 ± 7.29[a]	4.92 ± 0.93[a]
	t		5.605	10.640	6.860	7.457	6.293
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与本组治疗前比较, [a]*P*<0.05.

要为脾胃虚寒、胃阴不足、肝胃不和、胃络疲阻、脾胃湿热等证型, 以脾胃湿热证型最多见. 湿邪与热邪交困, 易阻滞气机, 脾胃之气本为一身之气枢机, 若枢转气机阻滞, 脾胃之气升降失调, 气血运行受阻, 可致脾胃湿热证. 治疗上, 《素问·脏气法时论》提出“脾苦湿, 急食苦以燥之”的基本治疗原则[17]. 自拟脾胃调和汤由半夏清心汤去干姜合平胃散组成, 半夏清心汤源自《伤寒论》, 方中半夏消痞散结、和胃降逆为君, 黄芩、黄连清泄里热为臣, 大枣、甘草等和中补虚、益气健脾为佐, 是辛开苦降治法代表方[18]. 平胃散源自周应所著《简要济众方》, 方中苍术运脾燥湿为君, 厚朴行气除满为臣, 陈皮和胃理气为佐, 是治疗脾胃不和基本方剂[19]. 自拟脾胃调和汤迎合*H. pylori*相关性胃炎主要中医证候, 故本研究在四联疗法治疗基础上加用自拟脾胃调和汤可取得较好疗效. 现代药理研究证实, 半夏清心汤对胃肠激素分泌具有良好调节作用, 可增强胃黏膜修复能力、促进胃功能得以改善[20]; 平胃散能改善湿困脾胃证所致的肠黏膜屏障功能, 修复肠道自由基清除障碍[21]. 故自拟脾胃调和汤辅助治疗*H. pylori*相关性胃炎, 可显著改善患者中医症候, 提高疾病治疗效果.

表 6　两组肠道菌群比较(mean ± SD, lg cfu/g)

时间	组别	例数	双歧杆菌	乳杆菌	肠球菌	肠杆菌
治疗前	观察组	54	7.65 ± 0.71	7.39 ± 0.80	6.82 ± 0.65	7.88 ± 0.54
	对照组	54	7.84 ± 0.63	7.52 ± 0.74	6.70 ± 0.73	7.79 ± 0.60
	t		1.471	0.877	0.902	0.819
	P		0.144	0.383	0.369	0.414
治疗2 wk后	观察组	54	7.73 ± 0.62	7.34 ± 0.76	6.73 ± 0.44	7.76 ± 0.59
	对照组	54	6.39 ± 0.54[a]	7.01 ± 0.65[a]	7.12 ± 0.59[a]	8.24 ± 0.43[a]
	t		11.977	2.243	3.894	4.831
	P		<0.001	0.017	<0.001	<0.001

与本组治疗前比较, [a]*P*<0.05.

表 7　两组不良反应比较*n* (%)

组别	例数	恶心呕吐	乏力	腹泻	便秘	总发生率
观察组	54	2 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.70)
对照组	54	2 (3.70)	1 (1.85)	1 (1.85)	1 (1.85)	5 (9.26)
χ^2						0.611
P						0.434

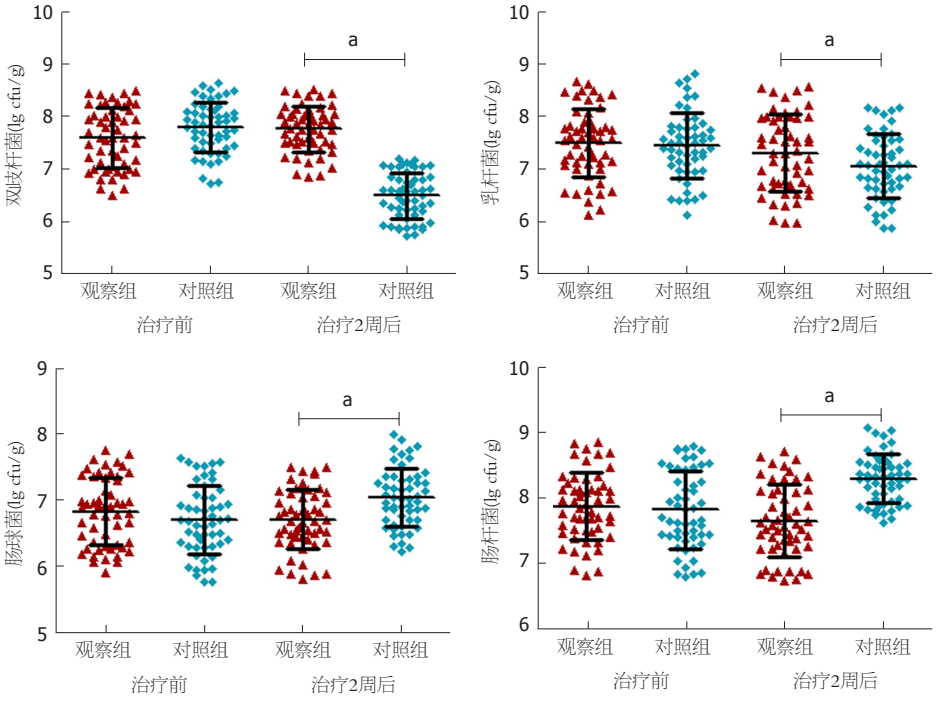


图 1　两组肠道菌群比较. [a]*P*<0.05, 对照组治疗2 wk后双歧杆菌、乳杆菌较治疗前减少, 肠球菌、肠杆菌较治疗前增加.

3.3 自拟脾胃调和汤对免疫-炎症、肠道菌群调控效应的影响　既往研究发现, *H. pylori*感染及胃炎的发生与胃肠黏膜异常免疫炎症反应、肠道菌群失调等有关[22,23]. 因此, 推测调节机体免疫-炎症反应、调控肠道菌群可能对*H. pylori*相关性胃炎治疗具有积极意义. 目前, 炎症细胞因子在*H. pylori*相关性胃炎发病、发展中的作用得到广泛重视, *H. pylori*感染造成胃肠黏膜局部炎症浸润, 这与TGF-β1、TNF-α、IL-6、IL-32、CRP等炎症介质的参与存在相关性[24]. 本研究数据显示, 自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎, 其TGF-β1、TNF-α、

IL-6、IL-32、CRP水平明显降低, 究其原因, 自拟脾胃调和汤中黄芩、黄连抗菌作用显著, 最小抑菌浓度低于7.8mg/mL[25], 本研究通过四联疗法可破坏*H. pylori*生长环境, 在此基础上加用自拟脾胃调和汤, 能够增强中药抗菌活性, 降低炎性因子表达水平. T淋巴细胞为免疫活性细胞, 可直接介导细胞免疫[26], 本研究结果显示, 治疗2 wk后观察组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$调节性T细胞表达高于对照组, 说明自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎可显著改善患者免疫功能, 可能与自拟脾胃调和汤中所含甘草可提高机体免疫力, 党参可增强机体对非特异性刺激抵抗力等因素有关, 通过良好协调TH1与TH2细胞平衡, 实现对机体的免疫调节. 此外, 本研究将四联疗法用于*H. pylori*相关性胃炎患者, 发现其双歧杆菌、乳杆菌较治疗前减少, 肠球菌、肠杆菌较治疗前增加, 说明四联疗法可影响肠道微环境, 导致有益菌群较治疗前减少, 发生肠道菌群紊乱, 而在此基础上加用自拟脾胃调和汤, 其肠道菌群较治疗前未发生显著改变, 可能与自拟脾胃调和汤中半夏对异常状态下胃肠功能具有双向调节作用有关, 在改善机体炎症、免疫反应同时, 改善肠道内环境, 发挥良好肠道菌群调控效应, 但具体作用机制还需进一步深入探究. 本文统计治疗过程中恶心呕吐、乏力、腹泻、便秘等不良反应发生情况, 两组不良反应发生率比较并无显著差异, 表明上述治疗方案安全性良好, 值得临床推广应用.

4 结论

自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎效果显著, 安全性良好, 可调节机体免疫、炎症反应, 且具有良好肠道菌群调控效应, 作用机制可能与调节胃肠道微生态平衡、增强机体免疫力、抑制炎症损伤及促进胃黏膜损伤修复有关. 此外, 本研究亦存在不足之处, 对肠道菌群分布情况的探究仅选取了双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、肠杆菌4种粪便细菌, 难以说明肠道菌群全貌, 还需在今后研究中完善试验条件, 进一步证实研究结果.

文章亮点

实验背景

临床治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性胃炎常采用四联疗法, 虽具有一定疗效, 但伴随患者耐药性上升, 该疗法对H. pylori的根除率日趋下降.

实验动机

中医治疗*H. pylori*相关性胃炎积累了丰富经验, 通过辨证论治和发挥整体治疗观念, 可达到标本兼治的目的.

实验目标

探讨自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的疗效及对免疫-炎症、肠道菌群调控效应, 证实中西医结合疗法的疗效.

实验方法

采用随机信封法将2018-07/2020-05月我院收治的108例*H. pylori*相关性胃炎患者分为两组, 各54例. 对照组采用四联疗法, 观察组采用自拟脾胃调和汤辅助四联疗法. 比较两组总有效率、中医证候积分、免疫功能指标($CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$)、炎症指标[转化生长因子-β1 (TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-32 (IL-32)、C反应蛋白(CRP)、肠道菌群、不良反应.

实验结果

观察组总有效率为96.30%, 高于对照组的81.48% (P<0.05); 治疗2 wk后观察组胃脘疼痛持续时间、胃脘疼痛程度、脘腹痞胀、口苦或黏、口臭、恶心呕吐、大便黏滞评分低于对照组(P<0.05); 治疗2 wk后观察组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组(P<0.05); 治疗2 wk后观察组TGF-β1、TNF-α、IL-6、IL-32、CRP低于对照组(P<0.05); 观察组治疗2 wk后双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、肠杆菌与治疗前比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组不良反应总发生率3.70%与对照组9.26%比较, 差异无统计学意义(P>0.05).

实验结论

自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎效果显著, 能有效缓解临床症状, 调节机体免疫、炎症反应, 且具有良好肠道菌群调控效应, 安全可靠, 值得临床推广应用.

展望前景

本研究利用自拟脾胃调和汤辅助四联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎虽取得一定疗效, 证实中西医结合疗效的可行性, 但本研究选取样本较少, 且全为我院患者, 加之因时间, 患者自身病情等因素, 未进行更长期随访研究, 可能对本研究结果可信度造成一定影响, 此结论有待多中心、大样本实验证实.

5 参考文献

1 El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, Riddell R. The differential diagnosis of Helicobacter pylori negative gastritis. *Virchows Arch* 2018; 473: 533-550 [PMID: 30255340 DOI: 10.1007/s00428-018-2454-6]

2 赵宇阳, 李慧, 张艳. 胃及口腔幽门螺杆菌感染与慢性胃炎的相关性分析. 中国实验诊断学 2018; 22: 507-508 [DOI: 10.3969/

j.issn.1007-4287.2018.03.045]
3 Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2373-2380 [PMID: 29904244 DOI: 10.3748/wjg.v24.i22.2373]
4 张冰, 贾兰芳, 张月晓, 王艳玲. 四联疗法联合双歧杆菌四联活菌片根除幽门螺杆菌临床疗效分析. 临床军医杂志 2017; 45: 712-714 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.07.17]
5 Hu L, Li HY, Chen WQ, Lao SX, Luo Q. Ultrastructure Characteristics of Different Chinese Medicine Syndromes of Helicobacter pylori-Correlated Gastric Diseases. *Chin J Integr Med* 2019; 25: 917-921 [PMID: 31630360 DOI: 10.1007/s11655-019-3019-5]
6 金烨, 张士敏, 韦婧, 张静, 郁斌, 沈雨倩. 幽门螺杆菌相关性胃炎患者中医证型及其与中医体质的相关性研究. 陕西中医 2017; 38: 1380-1381 [DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2017.10.030]
7 张彧, 吴东升, 徐寅, 杨仁义, 喻斌. 基于网络药理学分析半夏-黄芩-黄连治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的作用机制. 天然产物研究与开发 2020; 32: 592-599 [DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.4.007]
8 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 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]
9 中华医学会消化内镜学分会. 中国胶囊内镜临床应用指南. 中国实用内科杂志 2014; 34: 984-991 [DOI:10.7504/nk2014090302]
10 罗红, 黄贵华, 林华胜. 幽门螺杆菌相关性胃炎抗幽门螺杆菌治疗前后中医证候对比研究. 湖北中医杂志 2019; 41: 46-49
11 谢川, 吕农华. 中国幽门螺杆菌感染的现状. 疾病监测 2018; 33: 272-275 [DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2018.04.004]
12 陈慕豪, 王立恒, 邬美萍. 慢性胃炎不同中医证型与幽门螺杆菌根除率的相关性研究. 广州中医药大学学报 2017; 34: 478-482 [DOI:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.04.003]
13 Sanaii A, Shirzad H, Haghighian M, Rahimian G, Soltani A, Shafigh M, Tahmasbi K, Bagheri N. Role of Th22 cells in Helicobacter pylori-related gastritis and peptic ulcer diseases. *Mol Biol Rep* 2019; 46: 5703-5712 [PMID: 31359381 DOI: 10.1007/s11033-019-05004-1]
14 张弘, 何凌. 幽门螺旋杆菌感染中医病因探讨. 辽宁中医药大学学报 2018; 20: 190-192 [DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2018.01.053]
15 梁艺钟, 林德荣, 郭绍举, 李健. 中药治疗脾胃虚弱型幽门螺杆菌相关性 慢性胃炎的疗效分析. 中国现代医学杂志 2019; 29: 103-107 [DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.020]
16 杜艳茹, 章蒙, 任玉青, 狄紫蕊, 任雪童, 王彦刚. 胃康安对幽门螺杆菌相关性胃炎患者血清胃泌素-17及胃蛋白酶原的影响. 中医杂志 2019; 60: 1051-1055 [DOI:10.13288/j.11-2166/r.2019.12.013]
17 李淑红, 刘华一, 唐艳萍. 中药疏肝健脾清热化湿法结合西药三联疗法治疗Hp相关性胃炎疗效观察. 世界中西医结合杂志 2017; 12: 1140-1143 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.170828]
18 杨占华, 耿秀超, 李强. 加味半夏泻心汤治疗幽门螺旋杆菌相关性胃炎疗效分析. 中医临床研究 2019; 11: 54-56
19 董宝迪. 香砂平胃散联合半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的疗效及药学分析. 中国医药指南 2019; 17: 212-213
20 卢美璘, 张印, 李绍旦, 杨明会. 半夏泻心汤化裁方治疗幽门螺杆菌相关性胃炎寒热错杂证的临床研究. 北京中医药 2019; 38: 480-483 [DOI:10.16025/j.1674-1307.2019.05.020]
21 周晓静, 刘爱玲. 针刺配合小柴胡汤合平胃散加减治疗慢性浅表性胃炎肝胃不和的临床研究. 实用中西医结合临床 2019; 19: 66-68 [DOI:10.13638/j.issn.1671-4040.2019.11.032]
22 Park HS, Jeong HY, Kim YS, Seo CS, Ha H, Kwon HJ. Antimicrobial and anti-inflammatory effects of Cheonwangbosimdan against Helicobacter pylori-induced gastritis. *J Vet Sci* 2020; 21: e39 [PMID: 32476313 DOI: 10.4142/jvs.2020.21.e39]
23 黄勇, 张晓青, 金忠芹, 唐伟国, 武庆斌. 慢性胃炎组织病理特征和Hp感染与炎症程度的关系研究. 现代生物医学进展 2017; 17: 2707-2710 [DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.026]
24 杨英君, 李仁祥, 廖苑君, 张菊红. 胃苏颗粒联合三联疗法在Hp感染慢性胃炎中应用效果及对炎症因子、黏膜COX-2等水平的影响. 中国处方药 2020; 18: 107-108 [DOI:10.3969/j.issn.1671-945X.2020.04.058]
25 Zhao M, Jiang Y, Chen Z, Fan Z, Jiang Y. Traditional Chinese medicine for Helicobacter pylori infection: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24282 [PMID: 33546052 DOI: 10.1097/MD.0000000000024282]
26 赵伟青, 张晓华. 益胃汤联合西药治疗Hp阳性消化性溃疡的临床疗效及对免疫功能的影响研究. 中医临床研究 2019; 11: 55-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2019.05.021]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 804-808

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.804

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

文献综述 REVIEW

高脂血症性急性胰腺炎研究进展

于先强, 李维勤

于先强, 李维勤, 东南大学医学院 江苏省南京市 210009

李维勤, 东部战区总医院重症医学科 江苏省南京市 210002

于先强, 博士, 主要从事急性胰腺炎的基础和临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81870441.

作者贡献分布: 本文综述由于先强完成; 李维勤审校.

通讯作者: 李维勤, 博士, 教授, 主任医师, 210002, 江苏省南京市玄武区中山东路305号东部战区总医院, 东南大学附属金陵医院重症医学科. njzy_pancrea@163.com

收稿日期: 2021-03-31
修回日期: 2021-04-24
接受日期: 2021-06-02
在线出版日期: 2021-07-28

Progress in research of hyperlipidemic acute pancreatitis

Xian-Qiang Yu, Wei-Qin Li

Xian-Qiang Yu, Wei-Qin Li, Medical College of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Wei-Qin Li, Department of Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Affiliated to Southeast University, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81870441.

Corresponding author: Wei-Qin Li, Professor, Department of Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Affiliated to Southeast University, General Hospital of Eastern Theater Command, No. 305 East Zhongshan Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. njzy_pancrea@163.com

Received: 2021-03-31
Revised: 2021-04-24
Accepted: 2021-06-02
Published online: 2021-07-28

Abstract

With the continuous change of dietary structure and other factors, the incidence of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) has increased year by year. In particular, HLAP is different from other types of acute pancreatitis in its mechanism, so its clinical diagnosis and treatment have its own particularity. In this paper, we review the progress in the research of HLAP.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Hyperlipidemia; Triglyceride; Treatment; Low molecular weight heparin

Citation: Yu XQ, Li WQ. Progress in research of hyperlipidemic acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 804-808
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/804.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.804

摘要

随着人群饮食结构等因素的不断改变, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)的发病率逐年增加. 尤其HLAP具有区别于其他类型急性胰腺炎的机制特点, 因此其临床诊疗存在本身的特殊性. 本篇将结合HLAP的研究进展进行综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 高脂血症; 甘油三酯; 治疗; 低分子肝素

核心提要: 本篇通过对高脂血症性急性胰腺炎的病因、发病机制及诊疗等方面的最新研究进行系统综述, 全面的概括了当前对高脂血症诱发的急性胰腺炎的认识, 并且通过回顾与展望明确了进一步对高脂血症性急性胰腺炎的研究方向和临床把握.

文献来源: 于先强, 李维勤. 高脂血症性急性胰腺炎研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 804-808
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/804.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.804

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症, 病情进展往往给患者带来极大痛苦和经济负担, 其主要的临床表现为急性上腹痛、恶心、呕吐、发热和血胰淀粉酶增高等特点[1-4]. 胆源性因素、酒精和高脂血症是AP的三大病因, 由各种病因导致的胰酶激活引发胰腺自身消化进而诱发局部炎症是目前公认的发病机制[5]. 此外, 病情发展或可伴随局部及全身并发症. 近些年随着人群饮食结构和习惯的调整, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemia acute pancreatitis, HLAP)的发病率逐渐增加, HLAP已经成为我中心首位的AP病因. 另外, HLAP有区别于其他类型AP的临床特点, 本篇将对HLAP发病及临床诊疗情况进展综述.

1 HLAP病因

血清甘油三酯(triglyceride, TG)显著升高是HLAP的诱发因素, 因此血脂代谢异常增高相关问题如高脂饮食、肥胖、脂肪肝、家族性高脂血症及糖尿病等都可能成为其潜在的危险因素[6,7]. HLAP具有AP常见的临床表现, 此外还具有发病年龄早、易复发、易发生重型急性胰腺炎等自身特点[8,9]. HLAP的病因广泛, 因而针对病因的进一步研究对于HLAP的诊疗尤为重要.

2 HLAP发病机制

HLAP的发病机制复杂, 尽管相关研究逐年增加, HLAP的确切发病机制仍不明确. 较普遍认为TG分解产物游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)是主要的毒性物质[10]. FFA超载直接损伤胰腺内腺泡细胞和血管内皮细胞,造成组织局部缺血和酸性环境,酸性环境不断刺激胰脂肪酶并加速FFA超载, 最终发挥FFA的毒性作用和组织损伤[11].

此外, 近些年的研究显示HLAP的发生与微循环障碍、钙超载与内质网应激以及基因突变有关[12]. 微循环障碍理论认为, 高脂血症患者体内蓄积大量乳糜微粒(chylomicron, CM)及FFA, 造成胰腺微循环不畅甚至缺血. 另外高脂血症患者血液粘稠度增加, 促使血小板释放的血栓素, 进而胰腺微血管收缩, 胰腺组织缺血缺氧, 最终诱发高脂血症性急性胰腺炎[13]. 钙超载与内质网应激理论认为, 大量代谢产物FFA诱发胰腺腺泡细胞及细胞器膜脂质过氧化,导致膜受体介导的信号转导紊乱,造成腺泡细胞内Ca^{2+}超载,最终活化胰蛋白酶. 同时胞内Ca^{2+}超载引发内质网应激,造成腺泡细胞损伤和死亡[14,15]. 近几年HLAP患者基因检测到特殊的现象, 患者CFTR基因突变率为26.1%,但在未发生HLAP的高脂血症患者中CFTR基因突变率只有1.3%[16]. 另外, 我们中心最近的研究发现两个脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)基因杂合突变W14X和I279v是复合且分离的, 这可能导致长期发生HLAP和复发性AP[17]. 另外最近有学者指出, C反应蛋白、红细胞分布宽度和坏死程度是HLAP进展风险的早期预测指标, 这对了解疾病的发生发展特点提供了帮助[18].

总的来说, HLAP是一种复杂的胰腺炎症性疾病,它的发生可能受多方面因素的影响,因此需要大量有价值的研究明确其具体的发生机制.

3 HLAP诊断

依据最新版《中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳)》(简称指南), 首先符合AP诊断标准, 且血清TG水平达到11.30 mmol/L, 可诊断为HLAP[19]. 需要注意的是, 若患者一周内无饮酒史, 且排除胆源性因素, 无外伤史及手术史, 血清TG水平在5.65-11.30 mmol/L之间, 具有AP临床表现时同样诊断为HLAP.

4 HLAP治疗

针对HLAP目前仍然没有标准的治疗规范. HLAP在一般治疗基础上的针对性治疗策略及综合管理是有效的干预措施, 尤其以降脂为目的的手段是治疗HLAP的关键. 结合临床有效的干预措施具体可以分为以下几个方面.

4.1 一般治疗 主要包括禁食水、早期液体复苏、抗感染、胃肠减压、营养支持、胰酶抑制及纠正电解质紊乱, 以及必要的抗休克治疗. 其中需要注意以下几个方面: (1)关于营养支持,住院期间需定期检测血脂水平, 发病3 d内严格禁止任何类型的脂肪乳输入,若TG降至5.65 mmol/L以下,可尝试输入短、中链脂肪乳[20]; (2)关于早期肠内营养有助于恢复胃肠蠕动, 不仅可以减少细菌易位、促进腹腔积液吸收, 还能够降低腹内压. 此外, 研究发现谷氨酰胺能够促进肠黏膜上皮细胞增殖并抑制炎症, 从而保护AP[21-23].

4.2 降脂治疗 早期积极降脂是治疗HLAP的关键并可以改善预后. 降脂治疗主要包括药物降脂和血液净化. 临床上常见的降脂药物主要分为贝特类、他汀类、烟酸等, 其中贝特类为临床首选[24]. 另外有研究表明ω-3脂肪酸与降脂药物合用时, 能够显著降脂[25].

低分子肝素和胰岛素: 低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)能够激活LPL, 促进CM分解, 从而降低TG水平, 同时还有修复血管内皮, 减少血小板

聚集的抗血栓效果[26]. 另外, 最近的研究从机制上进一步阐明其明显的抗炎机制[27]. 胰岛素则主要通过降低ANGPTL3基因表达从而降低TG水平[28]. 胰岛素还具有抗炎及保护血管内皮等多重作用. LMWH和胰岛素作为临床老药在抗炎、抗凝及降脂方面的显著效果, 其联合应用于HLAP降脂已经被临床广泛推广[29].

血液净化: 血液净化是快速降脂的有效方法, 可迅速清除血浆中的CM和TG及胰酶浓度、降低炎性介质的炎性损伤. 临床常见的血液净化方式主要包括血浆置换(plasma exchange, PE)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血液透析(hemodialysis, HD)、血液灌流(hemoperfusion, HP)等, 血液净化主要针对血脂严重异常的HLAP患者. 例如PE能够迅速降低HLAP患者TG水平, 清除炎症介质, 减轻全身炎症反应综合征, 达到治疗目的. 研究表明入院后立即行PE, 血浆TG下降了84%, 并且可以明显改善病程[30]. 但PE治疗存在成本高, 易发生过敏反应、发热及疾病传播. HF利用半透膜原理滤过吸附TG,并且交换的电解质溶液作为补充,达到血液净化的目的. 双重HF避免了新鲜冰冻血浆可能导致的过敏反应, 但价格昂贵[31]. HD将血液引流到体外进行交换并回输, 不仅清除TG等产物,还可以滤过体内过多的水分,达到维持内环境稳定的目的. HP则采用体外装置以固态吸附的方式清除TG等产物及炎性介质并完成血液回输, 最终达到治疗效果[32]. 此外, 也有研究表明血液灌流联合血液透析过滤是一种有效的治疗方法, 可有效降低血脂水平, 降低高脂血症引起急性胰腺炎的风险[33].

4.3 基因治疗 随着基因治疗技术的发展和广泛应用, HLAP的基因治疗逐渐被关注. 家族性乳糜微粒综合征(familial chylomicron syndrome, FCS)是一种罕见的8号染色体短臂上编码LPL基因的功能性缺失导致的遗传性疾病,患者往往幼年发生胰腺炎, 易反复发作[34]. 目前欧洲已通过针对FCS基因治疗的药物使用, 但其临床效果有待于进一步验证, 此外其高昂的价格也限制了临床广泛推广.

4.4 中医治疗 中医理论认为, HLAP的发生由于肝郁气滞、脾胃实热及腑气不通所致, 因此应以清热解毒、疏肝理气、通腑泻下为原则进行治疗. 国内学者的研究表明HLAP患者中药治疗如清胰汤、大承气汤等明显减轻症状改善预后[35,36]. 另外, 电针技术作为传统中医针灸的进一步发展, 能够降低HLAP患者炎性介质, 减轻炎症, 尤其在改善胃肠道功能方面有显著的效果, 同时也需要更多有力的临床证据加以验证[37-41].

4.5 外科治疗 HLAP的外科治疗主要体现在并发症的处理上. 如发生胰腺假性囊肿、消化道瘘、胰瘘、胰腺出血、感染及坏死等情况时, 必要的外科干预治疗能够取得良好的效果[42]. 需要强调的是, 外科干预的目的在于减轻并发症, 缓解症状, 过度的外科干预可能带来负面的临床效果. 同时个体化的微创外科处理对于降低手术创伤、提高救治率具有重要意义.

5 结论

随着人群饮食结构等因素的不断改变, HLAP的发病率逐年增加. 尤其, HLAP的病理生理机制复杂目前仍不能明确其具体的发生机制, 当下从微循环障碍、钙超载与内质网应激以及基因突变等角度的理解与思考也为指导临床治疗提供了有力的理论基础. 同时个体化病因基础上的治疗策略选择将更加精准的改善HLAP患者临床病程和预后. 此外, 关于HLAP发病机制的深入研究尤为重要.

6 参考文献

1 Windsor JA, Escott A, Brown L, Phillips AR. Novel strategies for the treatment of acute pancreatitis based on the determinants of severity. *J GastroenterolHepatol* 2017; 32: 1796-1803 [PMID: 28294403 DOI: 10.1111/jgh.13784]

2 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJMra1505202]

3 Smith C, Cowan C, Sensenig A, Catlin A; Health Accounts Team. Health spending growth slows in 2003. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24: 185-194 [PMID: 15644387 DOI: 10.1377/hlthaff.24.1.185]

4 Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, DiBonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-1187.e3 [PMID: 22885331 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002]

5 Lerch MM. Classifying an unpredictable disease: the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut* 2013; 62: 2-3 [PMID: 23220948 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303724]

6 Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Kiyohara-Mabuchi E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Sakamoto S, Zenibayashi M, Miyata S, Ikegami R. Eruptive Xanthoma with Acute Pancreatitis in a Patient with Hypertriglyceridemia and Diabetes. *Ann Dermatol* 2016; 28: 136-137 [PMID: 26848240 DOI: 10.5021/ad.2016.28.1.136]

7 Chaudhary A, Iqbal U, Anwar H, Siddiqui HU, Alvi M. Acute Pancreatitis Secondary to Severe Hypertriglyceridemia: Management of Severe Hypertriglyceridemia in Emergency Setting. *Gastroenterology Res* 2017; 10: 190-192 [PMID: 28725307 DOI: 10.14740/gr762e]

8 Yin G, Cang X, Yu G, Hu G, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Chen C, Huang Y, Tang M, Zhao Y, Cheng G, Wan R, Wang S, Wang X. Different Clinical Presentations of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Pancreas* 2015; 44: 1105-1110 [PMID: 26348469 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000403]

9 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案). 中国实用内科杂志 2015; 35: 1004-1010 [DOI: 10.7504/nk2015110301]

10 桂海波, 陈雪梅. “高三酰甘油血症性急性胰腺炎的研究新进展.” 医学综述 2016; 22: 4245-4249

11 Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4721357

[PMID: 30148167 DOI: 10.1155/2018/4721357]
12 马江辰,保志军. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制的研究进展. 国际消化病杂志 2017; 37: 24-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.01.007]
13 Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
14 Szmola R, Sahin-Tóth M. Pancreatitis-associated chymotrypsinogen C (CTRC) mutant elicits endoplasmic reticulum stress in pancreatic acinar cells. *Gut* 2010; 59: 365-372 [PMID: 19951900 DOI: 10.1136/gut.2009.198903]
15 Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca2+ in the pathophysiology of pancreatitis.*J Physiol* 2014; 592: 269-280 [PMID: 23897234 DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261784]
16 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]
17 Li X, Yang Q, Shi X, Chen W, Pu N, Li W, Li J. Compound but non-linked heterozygous p.W14X and p.L279 V LPL gene mutations in a Chinese patient with long-term severe hypertriglyceridemia and recurrent acute pancreatitis. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 144 [PMID: 29921298 DOI: 10.1186/s12944-018-0789-2]
18 Cao X, Wang HM, Du H, Chen EX, Yang XF, Wang SL, Ding Y, She ZF. Early predictors of hyperlipidemic acute pancreatitis. *ExpTher Med* 2018; 16: 4232-4238 [PMID: 30344698 DOI: 10.3892/etm.2018.6713]
19 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳). 中华消化杂志 2019; 39: 721-730 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.11.001]
20 余锋尤,杨普云, 吴全忠. 肠内与肠外营养对急性重症胰腺炎促炎因子及肠屏障功能的影响. 现代临床医学 2016; 42: 2 [DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2016.02.018]
21 ReintamBlaser A, Poeze M, Malbrain ML, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf J; Gastro-Intestinal Failure Trial Group. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 899-909 [PMID: 23370829 DOI: 10.1007/s00134-013-2831-1]
22 刘丽蕾,王湘英. 重症急性胰腺炎合并胃肠功能障碍的机制研究及诊治现状. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3828-3834 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i34.3828]]
23 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
24 Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenicdyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171: 1-13 [PMID: 14642400 DOI: 10.1016/s0021-9150(03)00156-4]
25 Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, Dunbar RL, Roth EM, Curcio D, Johnson J, Kling D, Davidson MH. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *ClinTher* 2013; 35: 1400-11.e1-3 [PMID: 23998969 DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.07.420]
26 Andican G, Gelisgen R, Unal E, Tortum OB, Dervisoglu S, Karahasanoglu T, Burçak G. Oxidative stress and nitric oxide in rats with alcohol-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2340-2345 [PMID: 15818750 DOI: 10.3748/wjg.v11.i15.2340]
27 Tang Y, Wang X, Li Z, He Z, Yang X, Cheng X, Peng Y, Xue Q, Bai Y, Zhang R, Zhao K, Liang F, Xiao X, Andersson U, Wang H, Billiar TR, Lu B. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties. *Immunity* 2021; 54: 454-467.e6 [PMID: 33561388 DOI: 10.1016/j.immuni.2021.01.007]
28 NidhinaHaridas PA, Soronen J, Sädevirta S, Mysore R, Quagliarini F, Pasternack A, Metso J, Perttilä J, Leivonen M, Smas CM, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Ehnholm C, Ritvos O, Jauhiainen M, Olkkonen VM, Yki-Järvinen H. Regulation of Angiopoietin-Like Proteins (ANGPTLs) 3 and 8 by Insulin. *J ClinEndocrinolMetab* 2015; 100: E1299-E1307 [PMID: 26204133 DOI: 10.1210/jc.2015-1254]
29 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 EndocrinolMetab* 2017; 61: 198-201 [PMID: 28225998 DOI: 10.1590/2359-3997000000244]
30 Gavva C, Sarode R, Agrawal D, Burner J. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: A rapid and practical approach. *TransfusApherSci* 2016; 54: 99-102 [PMID: 26947356 DOI: 10.1016/j.transci.2016.02.001]
31 Chang CT, Tsai TY, Liao HY, Chang CM, Jheng JS, Huang WH, Chou CY, Chen CJ. Double Filtration Plasma Apheresis Shortens Hospital Admission Duration of Patients With Severe Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 606-612 [PMID: 26491906 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000507]
32 谭黄业,樊献军, 耿协强, 张力峰, 肖咏梅. 高脂血症性重症急性胰腺炎临床特征及诊治.中华实用诊断与治疗杂志 2010; 24: 1123-1124
33 Li MQ, Shi ZX, Xu JY, Lu B, Li JQ, Xu YJ, Wang XM, Li SM, Mo X. Hemodiafiltration combined with resin-mediated absorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis. *Cell BiochemBiophys* 2014; 69: 699-702 [PMID: 24671670 DOI: 10.1007/s12013-014-9855-1]
34 Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, Geary RS, Baker BF, Graham MJ, Crooke RM, Witztum JL. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2200-2206 [PMID: 25470695 DOI: 10.1056/NEJMoa1400284]
35 陈爱华. 清胰通腑汤保留灌肠治疗重症急性胰腺炎的临床观察. 中国中医急症 2018; 27: 135-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.01.044]
36 门燕荣. 中西医结合早期治疗重症急性胰腺炎30例疗效观察. 河北中医 2018; 40: 83-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.01.020]
37 Zhao L, Li X, Shi Z. [Clinical observation on severe acute pancreatitis treated with electroacupuncture at Dachangshu (BL 25) and Shangjuxu (ST 37) combined with ulinastatin]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2018; 38: 132-136 [PMID: 29473354 DOI: 10.13703/j.0255-2930.2018.02.005]
38 Wang XY.[Electroacupuncture for treatment of acute pancreatitis and its effect on the intestinal permeability of the patient]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2007; 27: 421-423 [PMID: 17663105]
39 Luo YH, Zhong GW, Zhao SP, Tang HM, Zhang LN. [Efficacy observation of electroacupuncture intervention on severe acute pancreatitis at early stage complicated with intestinal paralysis]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2011; 31: 105-109 [PMID: 21442805]
40 Zhu SF, Guo H, Zhang RR, Zhang Y, Li J, Zhao XL, Chen TR, Wan MH, Chen GY, Tang WF. Effect of electroacupuncture on the inflammatory response in patients with acute pancreatitis: an exploratory study. *Acupunct Med* 2015; 33: 115-120 [PMID: 25520280 DOI: 10.1136/acupmed-2014-010646]
41 Li L, Yu J, Mu R, Dong S. Clinical Effect of Electroacupuncture on Lung Injury Patients Caused by Severe Acute Pancreatitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 3162851 [PMID:

28751922 DOI: 10.1155/2017/3162851]
42 左丽婷, 陈建, 张海蓉. “高脂血症性胰腺炎的研究进展.” 中国全科医学 2017; 20: 1141-1146 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.09.023]

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 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 809-815

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.809

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

文献综述 REVIEW

去泛素化酶在结直肠癌中的研究进展

韩 柳, 郭 婷, 刘德良, 谭玉勇

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

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

韩柳, 硕士研究生, 研究方向为去泛素化酶在结直肠癌中的作用及机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81902512.

作者贡献分布: 此课题由韩柳、郭婷、刘德良、谭玉勇设计; 研究过程由韩柳、谭玉勇完成; 资料收集与分析由郭婷、刘德良完成; 本文章写作由韩柳、郭婷、刘德良、谭玉勇完成.

通讯作者: 谭玉勇, 主治医师, 博士, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号中南大学湘雅二医院消化内科. tanyuyong@csu.edu.cn

收稿日期: 2021-04-01
修回日期: 2021-05-01
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-07-28

Progress in research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer

Liu Han, Ting Guo, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan

Liu Han, Ting Guo, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Liu Han, Ting Guo, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Research Center of Digestive Diseases, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.81902512.

Corresponding author: Yu-Yong Tan, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, No. 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. tanyuyong@csu.edu.cn

Received: 2021-04-01
Revised: 2021-05-01
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-07-28

Abstract

Dubiquitinating enzymes include six subfamilies, which are widely distributed in various cells of the body. They play an important role in many processes, such as regulating the degradation of protein, and are involved in cell growth and proliferation, immune regulation, nerve function, tumor development, and molecular signaling pathways. Colorectal cancer, as one of the five malignant tumors with the highest morbidity and mortality, is a serious threat to human health. More and more studies have reported that the deubiquitination enzyme family plays an important role in the occurrence and development of colorectal cancer. Here, we review the recent progress in the research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Deubiquitination enzymes

Citation: Han L, Guo T, Liu DL, Tan YY. Progress in research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 809-815
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/809.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.809

摘要

去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)包括六大亚家族, 广泛分布于机体的各种细胞内, 对蛋白质产生去泛素化作用, 从而调节蛋白质的降解, 在细胞的生长增殖、免疫调节、神经功能、肿瘤发生发展及分子信号通路等多方面发挥重要作用. 结直肠癌作为发病率、死亡率最高的五大恶性肿瘤之一, 严重的威胁了人类健康, 越来越多的研究报道发现去

泛素化酶家族在结直肠癌的发生发展中起到重要的调控作用, 本文就此相关进展作如下综述.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 去泛素化酶

核心提要: 去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)存在于人体的各种细胞内, 对人体的多种生理作用都有重要的调控作用, 本文就多种去泛素化酶在结直肠癌中的调控作用与机制进行了相关阐述, 进一步了解去泛素化酶在结直肠癌中的作用.

文献来源: 韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇. 去泛素化酶在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 809-815
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/809.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.809

0 引言

去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)发现于上世纪90年代, 其广泛分布于机体的各种细胞内, 通过水解蛋白质底物上所存在的泛素链, 对蛋白质产生去泛素化作用, 从而调节蛋白质的降解, 同时也可对蛋白质的功能产生影响[1]. 目前已发现的去泛素化酶包括6大亚家族, 共约90多种去泛素化酶成员, 这些酶通过其生物化学功能, 在细胞的生长、DNA修复、炎症反应、免疫调节、神经功能、肿瘤发生发展及分子信号通路等多方面发挥重要作用[2].

结直肠癌作为发病率、死亡率最高的五大恶性肿瘤之一, 严重的威胁了人类健康, 影响人类寿命及生活质量, 造成了较重的社会经济负担. 越来越多的研究报道发现去泛素化酶家族在结直肠癌的发生发展中起到重要的调控作用, 本文就此相关进展作如下综述.

1 泛素蛋白特异性蛋白酶家族

泛素蛋白特异性蛋白酶家族(ubiquitin-specific processing proteases, USPs)属于半胱氨酸蛋白酶, 是目前已知的DUBs中成员最多, 结构功能最具多样性的一类成员, 已发现50多名成员[3]. 该家族都具有高度保守的USP域, 其三个子域形成独特的结构, 类似于人类的右手手掌、拇指及其余手指, 前两个子域之间包含催化位点, 而手指域负责与远端泛素链接[2]. 多种成员已报道与肿瘤发生发展有关, 如USP4, USP7, USP14, USP21, USP22, USP33, USP39, USP46及USP54等, 已知与结直肠癌发生发展相关的成员有USP1, USP4, USP5, USP9X, USP10, USP14, USP17, USP22, USP33, USP44, USP46及USP54.

USP1是一种785氨基酸去泛素化酶, 含有His和Cys结构域, 在泛素特异性加工(UBP)家族所有成员中高度保守[4]. Xu等[5]发现USP1在原发性CRC中呈高表达, 高表达USP1与结肠癌分期晚和生存时间短相关, 敲降USP1可引起G2/M细胞周期阻滞、下调BCL-2和MCL-1表达, USP1抑制剂ML323可增强结直肠癌细胞对DNA损伤化疗药物敏感性.

USP4是一种重要的细胞通路调节因子, 参与调节P53、TGF-β应答、NF-κB信号传导和剪接, 在肿瘤发生发展中发挥重要作用[6]. Xing等[7]发现USP4表达在结肠直肠癌组织中显著升高, 并且与肿瘤大小、分化程度、远处转移和生存率相关, 并阐明其机制为USP4通过去泛素化PRL-3从而稳定化PRL-3, 进而激活PI3K/AKT信号传导, 下调E-钙粘蛋白表达. 此外, Yun等[8]发现USP4可通过去泛素化β-catenin调控WNT/β-catenin途径来促进结直肠癌的发展, 同时他们筛选一种高选择性的USP4抑制剂, Neural red (NR), 发现其可以阻碍CRC肿瘤细胞的生长.

USP14对真核生物至关重要, 其参与调节细胞生理的许多方面, 研究表明USP14可在体外抑制蛋白酶体, 还可抑制细胞中的蛋白质周转[9]. Wu等[10]人发现USP14在正常的结直肠上皮细胞中不表达或低表达, 而在结直肠癌细胞中其表达水平显著升高, 其表达水平与病理分期、淋巴结转移、肝转移密切相关, 且高表达的USP14患者其预后较差. 后续的组织微阵列分析表明USP14通过增强Wnt/β-catenin信号传导而促进CRC发生发展[11,12].

研究表明IL-4和IL-6诱导了USP17的表达并进一步调节细胞生长和存活, 并通过逆转K63连接的RCE1的泛素化来调节细胞增殖[13]. USP17在结直肠癌细胞系高表达, 其表达在细胞周期中受到严格调控, 并在介导细胞周期进程中发挥重要作用, 敲除USP17可显著抑制细胞增殖并引起G1/S细胞周期阻滞[14]. 除此之外, Kim等[15]发现USP5在结直肠癌中呈高表达, 且其表达水平与P53表达状态相关.

USP22具有调控肿瘤细胞周期的正向作用, 不少研究证实USP22是潜在的肿瘤干细胞标志物. Jiang等[16]研究表明USP22在结直肠癌中的阳性表达率明显高于癌旁正常组织, 并指出其可能通过去泛素化胞浆内的β-catenin, 进一步促进FoxM1核内转移, 从而参与肿瘤细胞的侵袭、转移. 姜争等[17]发现USP22可通过BMI-1介导活化Akt通路, 从而控制结直肠癌细胞周期的进展. 敖宁等[18]认为USP22可通过参与调控BMI-1/INK4a/ARF/、AKt等多种结直肠癌相关信号通路, 并有助于提高STAT3的增殖作用, 而他们的研究同时也认为, 该去泛素化酶可通过SIRT1-STAT3/MMP9途径降低结直肠癌细胞的侵袭能力, 因此考虑USP22在结直肠癌细胞中有多种

作用. Liu等[19]人发现USP22的高表达与结直肠癌肝转移密切相关, 也同样证实USP22通过BMI-1/INK4a/ARF/、AKt等信号通路调节结直肠癌细胞的细胞周期.

Liu等[20]研究发现USP33在结直肠癌组织及结直肠癌肝转移瘤组织中与正常组织相比均为低表达, 其表达水平与肿瘤分化程度、肿瘤转移及患者预后生存密切相关, 其潜在机制可能为下调ß-arrestin2的泛素化水平, 从而抑制CXCR4内吞过程, 阻断其下游的ERK通路, 进而下调结直肠癌细胞EMT蛋白表达及侵袭能力. Huang等[21]发现USP33通过去泛素化Robo1从而下调Silt2表达水平, 进一步抑制CRC细胞迁移.

Li等[22]通过体内外研究表明USP46是结直肠癌的抑癌因子, 其可促进结直肠癌中PHLPP的去泛素化并稳定其表达水平从而抑制AKt信号传导, 进而抑制结直肠癌发生发展.

Fang等[23]过对结肠癌样本进行分析后 发现, USP9X作为Mcl-1的去泛素化酶, 与Mcl-1和B淋巴细胞瘤-xL(B-celllymphoma-extralarge, BclxL)在多数结肠肿瘤样本中高表达并且共存, 而 Mcl-1和Bcl-xL的表达水平与临床分期相关. 体外实验表明USP9X的抑制剂WP1130能促进Mcl-1降解, 与ABT-737联合应用显示出化疗的协同作用, 促进多种结直肠肿瘤细胞的凋亡[24].

USP10主要定位在细胞质中, 可以对翻译后转移至细胞质中的多种蛋白质去泛素化, 通过与G3BP之间的相互作用调控细胞的增殖、细胞周期、凋亡与自噬等生理过程. 成迎迎等[25]的实验显示, USP10在结直肠癌中低表达, 并且与结直肠癌的发生有关, 而与其发展及预后无明显相关性. Lin等[26]通过细胞学实验发现USP10可以通过去泛素化作用稳定SIRT6蛋白, 从而拮抗c-myc的转录激活, 最终抑制结直肠腺癌的发生. 然而, Ouyang等[27]通过多种实验证明USP10能够稳定MSI2修饰相关的去泛素酶链来调节MSI2的表达实现促进结直肠癌的作用. Li等人最新的研究[28]发现USP10可以与PYD domain-containing protein 7(NLRP7)相互作用, 在结直肠癌细胞中催化NLRP7的去泛素化, 而NLRP7在体内外均能促进肿瘤细胞的增殖和转移.

USP44是USP家族的重要成员, USP44具有保守的USP结构域, USP44对于肿瘤的发生发展起着促进还是抑制作用, 取决于肿瘤的种类. Huang等人[29]通过研究发现, 在结直肠癌中, USP44过表达增加了Axin1蛋白, 而减少了β catenin, c myc和cyclin D1蛋白, USP44通过抑制Wnt/β catenin通路抑制结直肠癌细胞增殖同时促进细胞凋亡, 因此, USP44是结直肠癌的抑癌因子, 也是结直肠癌治疗的潜在靶点.

USP54在结直肠癌的发展过程中也有起到一定的作用. Fraile等[30]使用氮氧甲烷(AOM)和硫酸右旋糖酐钠(DSS)在$USP^{54\ +/+}$和$USP54^{KF/KF}$小鼠中诱导结肠癌, 实验结果显示有USP54缺陷的小鼠浸润性肿瘤数量显著减少. 为了进一步阐明USP54在结肠癌中的相关性, 分析了USP54在结直肠腺瘤和正常粘膜转录数据中的表达情况, 发现与匹配的正常粘膜相比, 腺瘤中USP54的表达显著增加. 因此, 证明了USP54在结直肠癌干细胞中出现过表达, 促进肿瘤的发生发展, USP54的下调可以降低结直肠癌的发生风险.

2 泛素蛋白羧基端水解酶家族

泛素蛋白羧基端水解酶家族(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolases, UCHs)是一类可催化泛素C-末端小分子肽类的去泛素化酶, 由于其具有封闭的环路, 不能对多聚泛素蛋白链和大的折叠蛋白质进行加工[31]. 其亚家族由四个成员组成: UCH-L1, UCH-L3, UCH37和BRCA1相关蛋白-1(BAP1)[32]. 先前的研究表明, UCH酶在一些信号传导和细胞周期调控中起关键作用, 并和人类恶性肿瘤密切相关[33]. 目前UCH-L1, UCH-L3, UCH 37在结直肠癌方面有相关研究报道.

UCH-L1又名蛋白基因产物9.5, 其编码基因位于4p14染色体, 是一种由223个氨基酸组成的半胱氨酸水解酶, 可水解泛素和一些未折叠的多肽之间的化学键, 或切下一些泛素基因产物, 从而产生游离的泛素单体, 另一方面也有实验[34]显示UCH-L1存在泛素链接酶活性, 在体内具有稳定泛素单体的作用, 因此, UCH-1存在泛素化及去泛素化双重作用. Yamazaki等[35]研究表明UCH-L1在结直肠癌组织中检测到表达, 而正常肠黏膜组无表达, 并且表达水平与肿瘤大小和浸润范围相关. Farnebo等[36]实验发现UCH-L1表达与结直肠癌淋巴结转移相关. Okochi-Takada等[37]进一步发现UCH-L1在结直肠癌细胞系中其启动子的甲基化水平提高.

UCH-L3是UCH家族的重要组成部分, 研究[38]已经发现UCH-L3在乳腺癌中有着高表达, 此外, 它最近也被认定为是一种新的DNA修复介质. UCH-L3在结直肠癌中的具体作用机制目前还尚未清楚, Li等人[39]通过研究发现UCH-L3在结直肠癌中存在有高表达, 表明其与肿瘤的发生发展有一定的关系, 此外, Li等人还进了体外研究, 结果发现UCH-L3调控结直肠癌细胞中SOX12的表达, UCH-L3介导的SOX12表达需要PI3K/AKT/mTOR通路. 因此, UCH-L3通过AKT/mTOR/SOX12轴发挥致癌作用, 可作为治疗和结直肠癌预后的潜在靶点生物标志物.

UCH37是去泛素化酶家族成员, 其可通过从蛋白泛素连接链的远端亚基水解聚泛素从而抑制蛋白降解[40].

表 1 目前已报道的与结直肠癌相关的DUBs及可能的底物及抑制剂

去泛素化酶	分子	促进结肠癌的发生发展	抑制结肠癌的发生发展	可能的底物	抑制剂
泛素蛋白特异性蛋白酶家族(USPs)	USP1	√			ML323
	USP4	√		PRL-3, β-catenin	neuralred(NR)
	USP5	√			
	USP10		√	SIRT6蛋白	
	USP14	√			
	USP17	√		RCE1	
	USP22	√		β-catenin	
	USP33		√	β-arrestin2	
	USP44		√		
	USP46		√	PHLPP	
	USP54	√			
	USP9X	√		Mcl-1	WP1130
泛素蛋白羧基端水解酶家族(UCHs)	UCH-L1	√			
	UCH-L3	√			
	UCH37	√			
结构域相关的金属蛋白酶家族(JAMAs)	STAMBPL1	√		NF-κB	
	RPN11	√			
病蛋白结构域蛋白酶家族(MJDs)	Ataxin-3	√			
	ATXN3L	√			
	JOSD1	√			
单细胞趋化蛋白诱导蛋白酶家族	MCPIP1	√		C-met	

PRL-3: 肝再生磷酸酶3; SIRT6: 沉默调节蛋白6; RCE1: Ras转化酶1; PHLPP: PH域和亮氨酸丰富重复蛋白磷酸酶; NF-κB: 核因子κB; β-catenin: β-连环蛋白; MCL-1:髓样细胞白血病-1; c-met: 细胞间质上皮转换因子.

邓显伦等[41]通过qRT-PCR和免疫组织化学技术检测结直肠癌石蜡组织标本中 UCH37 mRNA及蛋白的表达水平, 发现UCH37在结直肠癌组织中的表达水平高于癌旁组织. UCH37与结直肠癌淋巴结转移和TMN分期有关, 因此UCH37的表达水平也能影响结直肠癌患者预后.

3 JAMM/MPN结构域相关的金属蛋白酶家族

JAMM/MPN结构域相关的金属蛋白酶(JAB1/MPN/MOV34 metalloproteases, JAMAs)是一类能结合泛素化蛋白上泛素分子的蛋白酶, 具有MPN序列, 由较为保守的一个天冬氨酸残基及两个组氨酸残基构成, 并且与二价的锌离子共同组成活性催化中心[42]. JAMM/MPN结构域相关的金属蛋白酶被发现于存在于古细菌, 细菌和真核生物的蛋白质中, 其构成包括26S蛋白酶体的Rpn11亚基[43]. 家族成员包括PSMD7, PSMD14, EIF3H, BRCC36, CSCN5, CSCN6, AMSH, AMSH-LP, MPND, PRPF8, MYSM1, STAMBPL1等[44]. 目前关于该家族在疾病中的研究进展较少, 且缺乏与结直肠癌有关的相关研究, 有研究显示[45]STAMBPL1可通过调节Tax的定位和稳定性来调节NF-κB的活化水平, 而NF-κB在多种人类恶性侵袭性肿瘤中都有高表达, 在肿瘤的形成、增生和免疫炎症反应中扮演着较为重要的角色, NF-κB同样高表达于结直肠癌中, 且状态表现为激活, 因此推断STAMBPL1可能在结直肠癌的发生发展中起到一定作用, 但需要更多的研究来进一步验证.

RPN11 又称PSMD14/poh1, 是蛋白酶体19S调节颗粒盖子结构中的特异性去泛素化酶, 在调节多种信号通路中发挥关键作用, 包括维持蛋白质稳定性, 双链DNA断裂修复, 胚胎干细胞分化和细胞增殖等[46,47]. 王晓林等[48]发现, RPN11 在结直肠癌组织中表达的阳性率明显高于正常结直肠组织. RPN11 的高表达也与恶性肿瘤细胞的增殖有一定的关系, 因此推测, RPN11参与结直肠癌肿瘤细胞的增殖.

4 Machado Joseph病蛋白结构域蛋白酶家族

Machado-Joseph病蛋白结构域蛋白酶家族(Machado-Joseph disease protein domain proteases, MJDs)由四个不同的成员组成, 包括Ataxin-3(ATXN3), ATXN3L, JOSD1和JOSD2, 均具有泛素水解酶活性, Ataxin-3在3型脊髓小脑性共济失调或马查多-约瑟夫病中发生突变, 该蛋白

质具有多聚泛素化链编辑酶的活性, 可以调控蛋白质的折叠并保持结构的稳定, 同时其泛素水解酶活性对于维持正常寿命是必需的, 从而表明编辑泛素链有助于长寿调节[49], 而另外三位成员都具有两个组氨酸残基和一个半胱氨酸残基, 三者形成高度保守的催化三联体[50]. 目前尚无MJDs在结直肠癌方面的相关研究, Sacco等[51]发现Ataxin-3、ATXN3L及JOSD1可下调非小细胞肺癌抑制因子PTEN表达, 并参与到PtdIns3-K/PKB信号通路的调控. Liu等[52]近期发现p53是ATXN-3的一种新型底物, ATXN3可抑制p53降解稳定其表达. 因PTEN和p53通路在结肠癌发生发展中起重要作用, 故推测该家族成员可能参与结直肠癌发生发展.

5 单核细胞趋化蛋白诱导蛋白酶家族

单核细胞趋化蛋白诱导蛋白酶家族(monocyte chemotactic protein-induced protein family, MCPIP)为新近发现的去泛素化酶, 其成员已知的包括MCPIP1, MCPIP2, MCPIP3, MCPIP4, MCPIP5, MCPIP6, MCPIP7[53]. 目前有关以上成员的研究较少, 它的去泛素化酶功能目前还不清楚, 可能底物包括TRAF2, TRAF3和TRAF6[54]. Miekus等[55]在ccRCC细胞系中证实了MCPIP1在介导癌细胞转移方面有着重要的作用, 此外, 还发现MCPIP1还可以影响c-met受体的表达水平和磷酸化, 且c-met的异常可以促进结直肠癌的发展.

6 结论

去泛素化酶具有多个成员及家族, 其分布广泛、功能复杂. 去泛素化酶在蛋白质的调节中起着重要的作用, 在转录、翻译、修饰、等多方面参与细胞内的蛋白质相关进程, 对肿瘤的发生发展有着一定的促进或者抑制作用. 去泛素化酶主要参与以下的生命活动[56]: (1)移除靶蛋白的泛素链, 阻止靶蛋白在蛋白酶体中被降解; (2)使底物的蛋白质发生去泛素化; (3)加工泛素前体, 释放成熟的泛素分子; (4)促进泛素介导的信号发生转变. 然而, 目前的研究多为生物学实验室对其明确生化结构与分子作用机制的研究, 也有部分关于病原微生物致病作用、免疫与炎症反应、神经系统疾病、肿瘤调控等方面的研究, 对于疾病发生更详细的机制, 包括与结直肠肿瘤的研究还需进一步深入探索. 明确去泛素化酶家族的作用机制, 探寻其在结直肠肿瘤发生、发展中的作用位点, 将为结直肠肿瘤的治疗提供新的思路, 进而有助于找出有效的治疗靶点和药物(表1总结了目前已发现的与结直肠癌相关的DUBs及可能的底物及抑制剂).

7 参考文献

1 Amerik AY, Hochstrasser M. Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695: 189-207 [PMID: 15571815 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2004.10.003]

2 Fraile JM, Quesada V, Rodríguez D, Freije JM, López-Otín C. Deubiquitinases in cancer: new functions and therapeutic options. *Oncogene* 2012; 31: 2373-2388 [PMID: 21996736 DOI: 10.1038/onc.2011.443]

3 Tencer AH, Liang Q, Zhuang Z. Divergence in Ubiquitin Interaction and Catalysis among the Ubiquitin-Specific Protease Family Deubiquitinating Enzymes. *Biochemistry* 2016; 55: 4708-4719 [PMID: 27501351 DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00033]

4 Fujiwara T, Saito A, Suzuki M, Shinomiya H, Suzuki T, Takahashi E, Tanigami A, Ichiyama A, Chung CH, Nakamura Y, Tanaka K. Identification and chromosomal assignment of USP1, a novel gene encoding a human ubiquitin-specific protease. *Genomics* 1998; 54: 155-158 [PMID: 9806842 DOI: 10.1006/geno.1998.5554]

5 Xu X, Li S, Cui X, Han K, Wang J, Hou X, Cui L, He S, Xiao J, Yang Y. Inhibition of Ubiquitin Specific Protease 1 Sensitizes Colorectal Cancer Cells to DNA-Damaging Chemotherapeutics. *Front Oncol* 2019; 9: 1406 [PMID: 31921663 DOI: 10.3389/fonc.2019.01406]

6 Clerici M, Luna-Vargas MP, Faesen AC, Sixma TK. The DUSP-Ubl domain of USP4 enhances its catalytic efficiency by promoting ubiquitin exchange. *Nat Commun* 2014; 5: 5399 [PMID: 25404403 DOI: 10.1038/ncomms6399]

7 Xing C, Lu XX, Guo PD, Shen T, Zhang S, He XS, Gan WJ, Li XM, Wang JR, Zhao YY, Wu H, Li JM. Ubiquitin-Specific Protease 4-Mediated Deubiquitination and Stabilization of PRL-3 Is Required for Potentiating Colorectal Oncogenesis. *Cancer Res* 2016; 76: 83-95 [PMID: 26669864 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3595]

8 Yun SI, Kim HH, Yoon JH, Park WS, Hahn MJ, Kim HC, Chung CH, Kim KK. Ubiquitin specific protease 4 positively regulates the WNT/β-catenin signaling in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2015; 9: 1834-1851 [PMID: 26189775 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.06.006]

9 Didier R, Mallavialle A, Ben Jouira R, Domdom MA, Tichet M, Auberger P, Luciano F, Ohanna M, Tartare-Deckert S, Deckert M. Targeting the Proteasome-Associated Deubiquitinating Enzyme USP14 Impairs Melanoma Cell Survival and Overcomes Resistance to MAPK-Targeting Therapies. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 1416-1429 [PMID: 29703842 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0919]

10 Wu N, Liu C, Bai C, Han YP, Cho WC, Li Q. Over-expression of deubiquitinating enzyme USP14 in lung adenocarcinoma promotes proliferation through the accumulation of β-catenin. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 10749-10760 [PMID: 23702845 DOI: 10.3390/ijms140610749]

11 Jung H, Kim BG, Han WH, Lee JH, Cho JY, Park WS, Maurice MM, Han JK, Lee MJ, Finley D, Jho EH. Deubiquitination of Dishevelled by Usp14 is required for Wnt signaling. *Oncogenesis* 2013; 2: e64 [PMID: 23958854 DOI: 10.1038/oncsis.2013.28]

12 Shinji S, Naito Z, Ishiwata S, Ishiwata T, Tanaka N, Furukawa K, Suzuki H, Seya T, Matsuda A, Katsuta M, Tajiri T. Ubiquitin-specific protease 14 expression in colorectal cancer is associated with liver and lymph node metastases. *Oncol Rep* 2006; 15: 539-543 [PMID: 16465409]

13 Ni Y, Tao L, Chen C, Song H, Li Z, Gao Y, Nie J, Piccioni M, Shi G, Li B. The Deubiquitinase USP17 Regulates the Stability and Nuclear Function of IL-33. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 27956-27966 [PMID: 26610488 DOI: 10.3390/ijms161126063]

14 McFarlane C, Kelvin AA, de la Vega M, Govender U, Scott CJ, Burrows JF, Johnston JA. The deubiquitinating enzyme USP17 is highly expressed in tumor biopsies, is cell cycle regulated, and is required for G1-S progression. *Cancer Res* 2010; 70: 3329-3339 [PMID: 20388806 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4152]

15 Kim SY, Kwon SK, Lee SY, Baek KH. Ubiquitin-specific peptidase 5 and ovarian tumor deubiquitinase 6A are differentially expressed in p53+/+ and p53-/- HCT116 cells. *Int J Oncol* 2018; 52:

1705-1714 [PMID: 29512757 DOI: 10.3892/ijo.2018.4302]
16 Jiang S, Song C, Gu X, Wang M, Miao D, Lv J, Liu Y. Ubiquitin-Specific Peptidase 22 Contributes to Colorectal Cancer Stemness and Chemoresistance via Wnt/β-Catenin Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46: 1412-1422 [PMID: 29689565 DOI: 10.1159/000489156]
17 姜争, 刘彦龙, 王锡山. USP22及其可能靶点在结直肠癌中的表达研究. 中华结直肠疾病电子杂志 2014; 1: 22-24 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2014.01.06]
18 敖宁. USP22通过SIRT1-STAT3/MMP9通路抑制结肠癌细胞的侵袭能力. 北京协和医学院 2014
19 Liu YL, Yang YM, Xu H, Dong XS. Aberrant expression of USP22 is associated with liver metastasis and poor prognosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 283-289 [PMID: 21337558 DOI: 10.1002/jso.21802]
20 Liu H, Zhang Q, Li K, Gong Z, Liu Z, Xu Y, Swaney MH, Xiao K, Chen Y. Prognostic significance of USP33 in advanced colorectal cancer patients: new insights into β-arrestin-dependent ERK signaling. *Oncotarget* 2016; 7: 81223-81240 [PMID: 27835898 DOI: 10.18632/oncotarget.13219]
21 Huang Z, Wen P, Kong R, Cheng H, Zhang B, Quan C, Bian Z, Chen M, Zhang Z, Chen X, Du X, Liu J, Zhu L, Fushimi K, Hua D, Wu JY. USP33 mediates Slit-Robo signaling in inhibiting colorectal cancer cell migration. *Int J Cancer* 2015; 136: 1792-1802 [PMID: 25242263 DOI: 10.1002/ijc.29226]
22 Li X, Stevens PD, Yang H, Gulhati P, Wang W, Evers BM, Gao T. The deubiquitination enzyme USP46 functions as a tumor suppressor by controlling PHLPP-dependent attenuation of Akt signaling in colon cancer. *Oncogene* 2013; 32: 471-478 [PMID: 22391563 DOI: 10.1038/onc.2012.66]
23 Fang Y, Fu D, Shen XZ. The potential role of ubiquitin c-terminal hydrolases in oncogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1806: 1-6 [PMID: 20302916 DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.03.001]
24 Peddaboina C, Jupiter D, Fletcher S, Yap JL, Rai A, Tobin RP, Jiang W, Rascoe P, Rogers MK, Smythe WR, Cao X. The downregulation of Mcl-1 via USP9X inhibition sensitizes solid tumors to Bcl-xl inhibition. *BMC Cancer* 2012; 12: 541 [PMID: 23171055 DOI: 10.1186/1471-2407-12-541]
25 成迎迎, 黄小英, 龙喜带. USP10与常见癌症的诊治及预后关系研究现况. 右江医学 2020; 48: 7-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1003一1383.2020.01.002]
26 Lin Z, Yang H, Tan C, Li J, Liu Z, Quan Q, Kong S, Ye J, Gao B, Fang D. USP10 antagonizes c-Myc transcriptional activation through SIRT6 stabilization to suppress tumor formation. *Cell Rep* 2013; 5: 1639-1649 [PMID: 24332849 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.11.029]
27 Ouyang SW, Liu TT, Liu XS, Zhu FX, Zhu FM, Liu XN, Peng ZH. USP10 regulates Musashi-2 stability via deubiquitination and promotes tumour proliferation in colon cancer. *FEBS Lett* 2019; 593: 406-413 [PMID: 30604502 DOI: 10.1002/1873-3468.13323]
28 Li B, Qi ZP, He DL, Chen ZH, Liu JY, Wong MW, Zhang JW, Xu EP, Shi Q, Cai SL, Sun D, Yao LQ, Zhou PH, Zhong YS. NLRP7 deubiquitination by USP10 promotes tumor progression and tumor-associated macrophage polarization in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 126 [PMID: 33838681 DOI: 10.1186/s13046-021-01920-y]
29 Huang T, Zhang Q, Ren W, Yan B, Yi L, Tang T, Lin H, Zhang Y. USP44 suppresses proliferation and enhances apoptosis in colorectal cancer cells by inactivating the Wnt/β-catenin pathway via Axin1 deubiquitination. *Cell Biol Int* 2020; 44: 1651-1659 [PMID: 32285989 DOI: 10.1002/cbin.11358]
30 Fraile JM, Campos-Iglesias D, Rodríguez F, Español Y, Freije JM. The deubiquitinase USP54 is overexpressed in colorectal cancer stem cells and promotes intestinal tumorigenesis. *Oncotarget* 2016; 7: 74427-74434 [PMID: 27769071 DOI: 10.18632/oncotarget.12769]
31 Sabates-Bellver J, Van der Flier LG, de Palo M, Cattaneo E, Maake C, Rehrauer H, Laczko E, Kurowski MA, Bujnicki JM, Menigatti M, Luz J, Ranalli TV, Gomes V, Pastorelli A, Faggiani R, Anti M, Jiricny J, Clevers H, Marra G. Transcriptome profile of human colorectal adenomas. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 1263-1275 [PMID: 18171984 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0267]
32 Yao T, Song L, Xu W, DeMartino GN, Florens L, Swanson SK, Washburn MP, Conaway RC, Conaway JW, Cohen RE. Proteasome recruitment and activation of the Uch37 deubiquitinating enzyme by Adrm1. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 994-1002 [PMID: 16906146 DOI: 10.1038/ncb1460]
33 Schröder C, Milde-Langosch K, Gebauer F, Schmid K, Mueller V, Wirtz RM, Meyer-Schwesinger C, Schlüter H, Sauter G, Schumacher U. Prognostic relevance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) mRNA and protein expression in breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1745-1755 [PMID: 23996067 DOI: 10.1007/s00432-013-1496-z]
34 Day IN, Thompson RJ. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. *Prog Neurobiol* 2010; 90: 327-362 [PMID: 19879917 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.020]
35 Yamazaki T, Hibi K, Takase T, Tezel E, Nakayama H, Kasai Y, Ito K, Akiyama S, Nagasaka T, Nakao A. PGP9.5 as a marker for invasive colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 192-195 [PMID: 11801558]
36 Farnebo M, Bykov VJ, Wiman KG. The p53 tumor suppressor: a master regulator of diverse cellular processes and therapeutic target in cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 85-89 [PMID: 20494116 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.152]
37 Okochi-Takada E, Nakazawa K, Wakabayashi M, Mori A, Ichimura S, Yasugi T, Ushijima T. Silencing of the UCHL1 gene in human colorectal and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2006; 119: 1338-1344 [PMID: 16642472 DOI: 10.1002/ijc.22025]
38 Li J, Zheng Y, Li X, Dong X, Chen W, Guan Z, Zhang C. UCHL3 promotes proliferation of colorectal cancer cells by regulating SOX12 via AKT/mTOR signaling pathway. *Am J Transl Res* 2020; 12: 6445-6454 [PMID: 33194042]
39 Li G, Jin X, Zheng J, Jiang N, Shi W. UCH-L3 promotes non-small cell lung cancer proliferation via accelerating cell cycle and inhibiting cell apoptosis. *Biotechnol Appl Biochem* 2021; 68: 165-172 [PMID: 32180254 DOI: 10.1002/bab.1909]
40 Chen YJ, Ma YS, Fang Y, Wang Y, Fu D, Shen XZ. Power and promise of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 37 as a target of cancer therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2173-2179 [PMID: 23725108 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2173]
41 邓显伦, 冯立波, 徐建伟, 向继勇, 夏冬. 泛素化羧基末端水解酶37在结直肠癌组织中的表达水平及意义. 中国现代医学杂志 2018; 28: 32-36 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.007]
42 Shi D, Grossman SR. Ubiquitin becomes ubiquitous in cancer: emerging roles of ubiquitin ligases and deubiquitinases in tumorigenesis and as therapeutic targets. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 737-747 [PMID: 20930542 DOI: 10.4161/cbt.10.8.13417]
43 Hepowit NL, Uthandi S, Miranda HV, Toniutti M, Prunetti L, Olivarez O, De Vera IM, Fanucci GE, Chen S, Maupin-Furlow JA. Archaeal JAB1/MPN/MOV34 metalloenzyme (HvJAMM1) cleaves ubiquitin-like small archaeal modifier proteins (SAMPs) from protein-conjugates. *Mol Microbiol* 2012; 86: 971-987 [PMID: 22970855 DOI: 10.1111/mmi.12038]
44 Cao S, Hepowit N, Maupin-Furlow JA. Ubiquitin-Like Protein SAMP1 and JAMM/MPN+ Metalloprotease HvJAMM1 Constitute a System for Reversible Regulation of Metabolic Enzyme Activity in Archaea. *PLoS One* 2015; 10: e0128399 [PMID: 26010867 DOI: 10.1371/journal.pone.0128399]
45 Lavorgna A, Harhaj EW. An RNA interference screen identifies the Deubiquitinase STAMBPL1 as a critical regulator of human T-cell leukemia virus type 1 tax nuclear export and NF-κB activation. *J Virol* 2012; 86: 3357-3369 [PMID: 22258247 DOI:

10.1128/JVI.06456-11]
46 Luo G, Hu N, Xia X, Zhou J, Ye C. RPN11 deubiquitinase promotes proliferation and migration of breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2017; 16: 331-338 [PMID: 28535005 DOI: 10.3892/mmr.2017.6587]
47 Buckley SM, Aranda-Orgilles B, Strikoudis A, Apostolou E, Loizou E, Moran-Crusio K, Farnsworth CL, Koller AA, Dasgupta R, Silva JC, Stadtfeld M, Hochedlinger K, Chen EI, Aifantis I. Regulation of pluripotency and cellular reprogramming by the ubiquitin-proteasome system. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 783-798 [PMID: 23103054 DOI: 10.1016/j.stem.2012.09.011]
48 王晓林, 金玲玲, 张瑶, 曹仕琼. 结直肠癌组织RPN11与Ki67的表达及其临床病理学意义. 中国组织化学与细胞化学杂志 2019; 28: 248-251 [DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2019.03.009]
49 Chow MK, Mackay JP, Whisstock JC, Scanlon MJ, Bottomley SP. Structural and functional analysis of the Josephin domain of the polyglutamine protein ataxin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 387-394 [PMID: 15325242 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.131]
50 Seki T, Gong L, Williams AJ, Sakai N, Todi SV, Paulson HL. JosD1, a membrane-targeted deubiquitinating enzyme, is activated by ubiquitination and regulates membrane dynamics, cell motility, and endocytosis. *J Biol Chem* 2013; 288: 17145-17155 [PMID: 23625928 DOI: 10.1074/jbc.M113.463406]
51 Sacco JJ, Yau TY, Darling S, Patel V, Liu H, Urbé S, Clague MJ, Coulson JM. The deubiquitylase Ataxin-3 restricts PTEN transcription in lung cancer cells. *Oncogene* 2014; 33: 4265-4272 [PMID: 24292675 DOI: 10.1038/onc.2013.512]
52 Liu H, Li X, Ning G, Zhu S, Ma X, Liu X, Liu C, Huang M, Schmitt I, Wüllner U, Niu Y, Guo C, Wang Q, Tang TS. The Machado-Joseph Disease Deubiquitinase Ataxin-3 Regulates the Stability and Apoptotic Function of p53. *PLoS Biol* 2016; 14: e2000733 [PMID: 27851749 DOI: 10.1371/journal.pbio.2000733]
53 Reyes-Turcu FE, Ventii KH, Wilkinson KD. Regulation and cellular roles of ubiquitin-specific deubiquitinating enzymes. *Annu Rev Biochem* 2009; 78: 363-397 [PMID: 19489724 DOI: 10.1146/annurev.biochem.78.082307.091526]
54 Liang J, Saad Y, Lei T, Wang J, Qi D, Yang Q, Kolattukudy PE, Fu M. MCP-induced protein 1 deubiquitinates TRAF proteins and negatively regulates JNK and NF-kappaB signaling. *J Exp Med* 2010; 207: 2959-2973 [PMID: 21115689 DOI: 10.1084/jem.20092641]
55 Miekus K, Kotlinowski J, Lichawska-Cieslar A, Rys J, Jura J. Activity of MCPIP1 RNase in tumor associated processes. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 421 [PMID: 31639017 DOI: 10.1186/s13046-019-1430-6]
56 申香玉, 史磊, 申远. 泛素特异性蛋白酶在肿瘤发生发展中的作用. 生命的化学 2021; 3: 1-14 [DOI: 10.13488/j.smhx.20200545]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 816-824

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.816

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

慢性萎缩性胃炎并幽门螺杆菌感染患者吹气定量测定值与G-17、IL-32、sIL-2R水平及胃镜下病理变化的关系

倪冰颖, 鲍洛文, 黄秋菊, 吴蓓蕾, 李 伟

倪冰颖, 鲍洛文, 黄秋菊, 吴蓓蕾, 李伟, 温州市中心医院体检中心 浙江省温州市 325000

倪冰颖, 护师, 研究方向主要为体检中心的吹气、幽门螺旋杆菌、消化道标志物抽血等方面项目.

作者贡献分布: 倪冰颖负责项目设计和主导研究过程; 鲍洛文、黄秋菊、吴蓓蕾、李伟协助课题研究及文章资料收集.

通讯作者: 鲍洛文, 主任医师, 325000, 浙江省温州市锦春大厦G4幢1301室, 温州市中心医院体检中心. liangdougaishi@163.com

收稿日期: 2021-03-12
修回日期: 2021-04-11
接受日期: 2021-06-02
在线出版日期: 2021-07-28

Relationship of delta over baseline with serum levels of gastrin 17, interleukin-32, and soluble interleukin 2 receptor and gastroscopic pathological changes in patients with chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection

Bing-Ying Ni, Luo-Wen Bao, Qiu-Ju Huang, Bei-Lei Wu, Wei Li

Bing-Ying Ni, Luo-Wen Bao, Qiu-Ju Huang, Bei-Lei Wu, Wei Li, Physical Examination Center, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province. China

Corresponding author: Luo-Wen Bao, Chief Physician, Physical Examination Center, Wenzhou Central Hospital, Room 1301, G4 Building, Jinchun Building, Wenzhou 325000, Zhejiang Province. China. liangdougaishi@163.com

Received: 2021-03-12
Revised: 2021-04-11
Accepted: 2021-06-02
Published online: 2021-07-28

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a recognized causative factor of gastric cancer. The diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) and *H. pylori* infection have always been the focus of clinical research.

AIM

To investigate the relationship of the delta over baseline (DOB) and serum gastrin 17 (G-17), interleukin-32 (IL-32), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) levels and gastroscopic pathological changes in patients with CAG and *H. pylori* infection.

METHODS

A total of 224 CAG patients at the Physical Examination Center of Wenzhou Central Hospital from January 2017 to December 2019 were selected as the research subjects, including 124 patients with *H. pylori* infection as an observation group, and 100 patients without *H. pylori* infection as a control group. The clinical data, DOB, and serum levels of G-17, IL-32, and sIL-2R in the two groups were compared. Logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of CAG and *H. pylori* infection, and the correlation of DOB with serum G-17, IL-32, and sIL-2R was analyzed. The levels of DOB and serum G-17, IL-32, and sIL-2R in patients with different gastroscopic pathological changes were compared, and ROC curves were drawn to evaluate the value of DOB, G-17, IL-32, and sIL-2R in assessing CAG and *H. pylori* infection.

RESULTS

There were statistically significant differences in the course of disease and gastroscopic pathological changes (chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, and

intraepithelial neoplasia) between the two groups (P < 0.05). The DOB and serum levels of IL-32 and sIL-2R were significantly higher and serum G-17 level was significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). Logistic regression analysis showed that the course of disease, chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia, DOB, and serum G-17, IL-32, and sIL-2R levels were all influencing factors of CAG and *H. pylori* infection (P < 0.05). Pearson correlation analysis showed that the DOB of patients with CAG and *H. pylori* infection was negatively correlated with G-17, and positively correlated with IL-32 and sIL-2R (P < 0.05). Spearman correlation analysis showed that the DOB and serum levels of G-17, IL-32, and sIL-2R in patients with CAG and *H. pylori* infection were significantly related to chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, and intraepithelial neoplasia (P < 0.05). ROC curve analysis showed that the area under the curve of combined DOB, G-17, IL-32, and sIL-2R was the largest (0.975), and the best sensitivity and specificity were 85.48% and 98.00%, respectively.

CONCLUSION

Serum levels of G-17, IL-32, and sIL-2R in patients with CAG and *H. pylori* infection are related to DOB. *H. pylori* infection may be involved in the occurrence and progression of gastric mucosal pathological changes in CAG patients by affecting the expression of G-17, IL-32, and sIL-2R. Combined detection of all the above indicators can effectively predict *H. pylori* infection, which is of great significance for clinical diagnosis and treatment.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; *Helicobacter pylori*; Delta over baseline; Gastrin-17; Interleukin-32; Soluble interleukin 2 receptor

Citation: Ni BY, Bao LW, Huang QJ, Wu BL, Li W. Relationship of delta over baseline with serum levels of gastrin 17, interleukin-32, and soluble interleukin 2 receptor and gastroscopic pathological changes in patients with chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 816-824

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/816.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.816

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是公认的胃癌致病因子, 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)并*H. pylori*感染的诊治一直是临床研究重点.

目的

探讨CAG并*H. pylori*, 感染患者吹气定量检测值(delta over baseline, DOB)与白介素-32(interleukin-32, IL-32)、胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)水平及胃镜下病理变化的关系.

方法

选取2017-01/2019-12体检中心224例CAG患者作为研究对象, 其中合并*H. pylori*感染患者124例作为观察组, 未合并*H. pylori*感染患者100例作为对照组. 观察对比两组临床资料、DOB与G-17、IL-32、sIL-2R水平, 以Logistic回归分析CAG并*H. pylori*感染影响因素, 并分析DOB与G-17、IL-32、sIL-2R相关性, 对比不同胃镜下病理变化患者DOB与G-17、IL-32、sIL-2R水平, 绘制ROC曲线, 评价DOB、G-17、IL-32、sIL-2R对CAG并*H. pylori*感染的评估价值.

结果

两组病程、胃镜下病理变化(慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变)相比, 差异有统计学意义(P<0.05); 观察组DOB、IL-32、sIL-2R水平高于对照组, G-17水平低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); Logistic回归分析可知, 病程、慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变、DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平均为CAG并*H. pylori*感染影响因素(P<0.05); Pearson相关性分析可知, CAG并*H. pylori*感染患者DOB与G-17呈负相关关系, 与IL-32、sIL-2R呈正相关关系(P<0.05); Spearman相关性分析可知, CAG并*H. pylori*感染患者DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平与慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变有关(P<0.05); ROC曲线显示, DOB、G-17、IL-32、sIL-2R联合评估AUC最大, 为0.975>0.9, 具有较高评估价值, 最佳敏感度、特异度分别为85.48%、98.00%.

结论

CAG并*H. pylori*感染患者G-17、IL-32、sIL-2R水平与DOB相关, *H. pylori*感染可能通过影响G-17、IL-32、sIL-2R表达, 参与CAG患者胃黏膜病理改变发生和进展, 各指标联合检测可有效预测*H. pylori*感染, 对临床诊治有重要意义.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 幽门螺杆菌; 吹气定量测定值; 胃泌素-17; 白介素-32; 可溶性白细胞介素-2受体

核心提要: 慢性萎缩性胃炎并幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染患者吹气定量测定值、胃泌素-17、白介素-32、可溶性白细胞介素-2受体水平与胃黏膜病理改变相关, 并可有效预测*H. pylori*感染.

文献来源: 倪冰颖, 鲍洛文, 黄秋菊, 吴蓓蕾, 李伟. 慢性萎缩性胃炎并幽门螺杆菌感染患者吹气定量测定值与G-17、IL-32、sIL-2R水平及胃镜下病理变化的关系. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 816-824
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/816.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.816

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是消化科常见疾病, 据统计, 我国CAG发病率约为10%-30%[1,2]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与CAG发病相关, 研究报道, 60%-90% CAG患者胃黏膜中可培养出*H. pylori*, 且*H. pylori*是公认的胃癌致病因子[3]. 因此, 临床需对CAG并*H. pylori*感染患者的诊治给予充分重视. 吹气定量检测值(delta over baseline, DOB)是衡量*H. pylori*感染情况的常用定量指标[4]. CAG黏膜层内的慢性炎性细胞浸润为主要表现, 促炎因子白介素-32(interleukin-32, IL-32)参与胃黏膜炎症反应[5]. 胃泌素-17(gastrin 17, G-17)是评估胃功能的常用生化指标, 且可用于胃癌前病变和胃癌诊断[6]. 另研究证实, CAG发生、发展与机体免疫功能, 尤其可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)密切相关[7]. 本研究首次分析CAG并*H. pylori*感染患者DOB与G-17、IL-32、sIL-2R水平及胃镜下病理变化的关系, 以指导临床治疗. 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2019-12体检中心224例CAG患者作为研究对象, 其中合并*H. pylori*感染患者124例作为观察组, 未合并*H. pylori*感染患者100例作为对照组. 纳入标准: 均符合《消化内科学高级教程》[8]中CAG诊断标准; 合并*H. pylori*感染患者均经^{13}C尿素酶呼吸试验证实; 1 mo内未接受抗*H. pylori*治疗; 患者及家属知情同意. 排除标准: 1 mo内服用抗生素、非甾体消炎药等相关药物; 合并消化系统其他严重疾病; 心、脑等其他严重原发性疾病; 精神病史; 妊娠及哺乳期妇女. 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准.

1.2 方法 DOB检测: 入组24 h内进行测定, 采用北京勃然制药有限公司尿素[^{13}C]呼气试验试剂, 服药前吹一袋气, 记为0 min气体, 服药后静坐0.5 h再次吹一袋气, 吹气过程中平缓, 禁止倒吸气、憋气, 利用十通道设备对定量测定DOB. 入组24 h内采集外周静脉血5 mL, 离心(半径8 cm, 3500 r/min, 9 min), 取血清, 采用酶联免疫吸附法测定G-17、IL-32、sIL-2R, 均采用深圳晶美生物工程有限公司试剂盒.

1.3 观察指标 (1)两组临床资料; (2)两组DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平; (3)慢性萎缩性胃炎并*H. pylori*感染影响因素; (4)DOB与G-17、IL-32、sIL-2R相关性; (5)不同胃镜下病理变化患者DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平; (6)DOB、G-17、IL-32、sIL-2R对慢性萎缩性胃炎并*H. pylori*感染的评估价值.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计数资料以例数描述, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布, 以(mean±SD)描述; 影响因素采用Logistic回归分析; 采用Pearson、Spearman分析相关性; 评估价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线, 获取曲线下面积(area under the cure, AUC)、置信区间、敏感度、特异度及cut-off值, 联合预测实施Logistic二元回归拟合, 返回预测概率logit(p), 将其作为独立检验变量. 均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 两组临床资料对比 两组病程、胃镜下病理变化(慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变)相比, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表1.

2.2 两组DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平 观察组DOB、IL-32、sIL-2R水平高于对照组, G-17水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.3 CAG并*H. pylori*感染影响因素分析 以CAG并*H. pylori*感染为因变量(因变量赋值: 否=0, 是=1), 将表1、2中差异有统计学意义指标纳入Logistic回归分析可知, 病程、慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变、DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平均为CAG并*H. pylori*感染影响因素($P<0.05$). 见表3.

2.4 DOB与G-17、IL-32、sIL-2R相关性分析 Pearson相关性分析可知, CAG并*H. pylori*感染患者DOB与G-17呈负相关关系, 与IL-32、sIL-2R呈正相关关系(r = -0.612, 0.740, 0.719, $P<0.05$). 见图1.

2.5 不同胃镜下病理变化患者DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平 CAG并*H. pylori*感染不同胃镜下病理变化患者DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 进一步采用Spearman相关性分析可知, CAG并*H. pylori*感染患者DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平与慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变有关($P<0.05$). 见表4, 表5.

2.6 DOB、G-17、IL-32、sIL-2R对CAG并*H. pylori*感染的评估价值 绘制ROC曲线, 评价DOB、G-17、IL-32、sIL-2R单一及联合对CAG并*H. pylori*感染的评估价值, 结果显示DOB、G-17、IL-32、sIL-2R联合评估AUC最大, 为0.975>0.9, 具有较高评估价值, 最佳敏感度、特

表 1　两组临床资料对比[n(%)]

临床资料	观察组(n = 124)	对照组(n = 100)	υ/χ^2	P值
性别				
男	69(55.65)	56(56.00)	0.003	0.958
女	55(44.35)	44(44.00)		
年龄				
≤45岁	65(52.42)	52(52.00)	0.004	0.950
>45岁	59(47.58)	48(48.00)		
病程				
≤5年	48(38.71)	54(54.00)	5.219	0.022
>5年	76(61.29)	46(46.00)		
体质量指数(kg/m^2)				
≤23 kg/m^2	64(51.61)	49(49.00)	0.151	0.697
>23 kg/m^2	60(48.39)	51(51.00)		
胃镜下病理变化				
慢性炎症				
轻度	15(12.10)	47(47.00)	5.630	<0.001
中度	72(58.06)	45(45.00)		
重度	37(29.84)	8(8.00)		
萎缩				
轻度	53(42.74)	68(68.00)	3.164	0.002
中度	56(45.16)	24(24.00)		
重度	15(12.10)	8(8.00)		
肠上皮化生				
阴性	31(25.00)	45(45.00)	3.556	<0.001
轻度	36(29.03)	32(32.00)		
中度	42(33.87)	16(16.00)		
重度	15(12.10)	7(7.00)		
上皮内瘤变				
阴性	54(43.55)	61(61.00)	6.749	0.009
阳性	70(56.45)	39(39.00)		

表 2　两组DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平对比(mean ± SD)

组别	例数	DOB	G-17(pmol/L)	IL-32(pg/mL)	sIL-2R(ng/mL)
观察组	124	7.64 ± 1.13	5.10 ± 1.24	76.28 ± 9.29	456.78 ± 35.69
对照组	100	2.27 ± 0.38	8.02 ± 1.45	57.82 ± 6.38	378.25 ± 30.12
t		45.477	16.241	16.910	17.535
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

DOB: 吹气定量测定值; G-17: 胃泌素-17; IL-32: 白介素-32; sIL-2R: 可溶性白细胞介素-2受体.

异度分别为85.48%、98.00%. 见表6, 图2.

3 讨论

CAG是公认的胃癌前病变, *H. pylori*感染是其最主要致病因素[9,10]. *H. pylori*感染可通过参与血清炎症反应、同型半胱氨酸代谢等途径参与CAG形成与发展[11]. *H. pylori*高毒力菌株存在细胞毒素相关基因A(Cytotoxin-associated gene A, CagA), 是*H. pylori*产生致病作用的原始动力, 并增加胃癌发病风险[12]. 本研究, 相较于CAG未合并*H. pylori*感染患者, CAG并*H. pylori*感染者胃镜下病理变化(慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变)更为严重, 提示*H. pylori*感染是CAG病情加重乃至恶化的主要因素之一, 与既往研究[13,14]一致.

G-17是消化道G细胞分泌的胃肠激素, 可调节消化道功能, CAG早期, G细胞分泌胃酸的功能受抑制, 胃酸抑制作用导致胃窦部G细胞显著降低, 进而使G-17水平

表 3　CAG并*H. pylori*感染影响因素分析

因素	β	*S.E.*	$Wald\chi^2$	*P*	OR	95%CI
病程	1.538	0.325	22.408	< 0.05	4.657	3.125–6.941
胃镜下病理变化						
慢性炎症	1.094	0.301	13.220	< 0.05	2.987	2.096–4.258
萎缩	1.529	0.347	19.428	< 0.05	4.616	3.529–6.037
肠上皮化生	1.565	0.302	26.869	< 0.05	4.785	3.987–5.742
上皮内瘤变	1.611	0.341	22.316	< 0.05	5.007	4.125–6.078
DOB	1.875	0.369	25.817	< 0.05	6.520	5.124–8.297
G–17	–0.838	0.226	13.737	< 0.05	0.433	0.319–0.587
IL–32	1.431	0.392	13.329	< 0.05	4.184	3.026–5.784
sIL–2R	1.464	0.319	21.069	< 0.05	4.324	2.745–6.812

赋值: 病程: ≤5年 = 1, >5年 = 2; 慢性炎症: 轻度 = 1, 中度 = 2, 重度 = 3; 萎缩: 轻度 = 1, 中度 = 2, 重度 = 3; 肠上皮化生: 阴性 = 0, 轻度 = 1, 中度 = 2, 重度 = 3; 上皮内瘤变: 阴性 = 0, 阳性 = 1; DOB、G–17、IL–32、sIL–2R水平: 以平均值为界, ≤平均值 = 1, >平均值 = 2; DOB: 吹气定量测定值; G–17: 胃泌素–17; IL–32: 白介素–32; sIL–2R: 可溶性白细胞介素–2受体.

表 4　不同胃镜下病理变化患者DOB、G–17、IL–32、sIL–2R水平对比(mean ± SD)

胃镜下病理变化	例数	DOB	G–17(pmol/L)	IL–32(pg/mL)	sIL–2R(ng/mL)
慢性炎症					
轻度	15	5.15 ± 0.98	6.78 ± 1.31	60.12 ± 7.39	382.41 ± 30.12
中度	72	7.49 ± 1.25	5.21 ± 1.12	75.36 ± 8.31	449.37 ± 36.74
重度	37	8.94 ± 1.69	4.20 ± 0.78	84.62 ± 10.23	501.35 ± 40.15
F		41.847	32.797	42.011	58.265
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
萎缩					
轻度	53	5.94 ± 1.07	6.08 ± 1.16	65.87 ± 8.25	421.39 ± 32.87
中度	56	8.12 ± 1.31	4.72 ± 0.98	80.12 ± 9.80	467.94 ± 40.69
重度	15	11.85 ± 1.56	3.06 ± 0.74	98.73 ± 12.83	540.16 ± 48.25
F		139.007	56.304	76.831	59.760
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
肠上皮化生					
阴性	31	5.58 ± 0.67	6.49 ± 1.06	63.74 ± 5.39	385.63 ± 30.26
轻度	36	6.87 ± 1.05	5.43 ± 0.92	72.87 ± 7.92	439.54 ± 38.41
中度	42	8.29 ± 1.32	4.52 ± 0.87	81.39 ± 8.83	486.31 ± 42.37
重度	15	11.93 ± 1.58	3.06 ± 0.64	96.07 ± 10.26	561.80 ± 45.63
F		112.773	56.092	63.405	81.314
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
上皮内瘤变					
阴性	54	5.98 ± 1.16	5.84 ± 1.25	65.27 ± 10.31	398.32 ± 35.26
阳性	70	8.92 ± 1.47	4.53 ± 1.12	84.77 ± 14.28	501.88 ± 40.13
t		12.076	6.139	8.472	15.011
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

DOB: 吹气定量测定值; G–17: 胃泌素–17; IL–32: 白介素–32; sIL–2R: 可溶性白细胞介素–2受体.

下降; 随CAG病情进展, 胃窦腺体丧失, 胃窦G细胞大量减少, 血清G-17水平下降[15,16]. IL-32参与CAG患者胃黏膜炎症反应, 损及胃黏膜表层, 诱导腺体分泌功能衰退, 而*H. pylori*感染可促使中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞在胃黏膜的浸润, 促进IL-32、肿瘤坏死因子等炎症因子释放, 引起炎症反应损伤[17]. 研究证实, CAG发生、发

表 5　DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平与胃镜下病理变化的关系

组别	DOB(r/P)	G-17(r/P)	IL-32(r/P)	sIL-2R(r/P)
慢性炎症	0.527/＜0.001	−0.549/＜0.001	0.541/＜0.001	0.528/＜0.001
萎缩	0.631/＜0.001	−0.614/＜0.001	0.579/＜0.001	0.541/＜0.001
肠上皮化生	0.569/＜0.001	−0.637/＜0.001	0.562/＜0.001	0.599/＜0.001
上皮内瘤变	0.602/＜0.001	−0.528/＜0.001	0.594/＜0.001	0.621/＜0.001

DOB: 吹气定量测定值; G-17: 胃泌素-17; IL-32: 白介素-32; sIL-2R: 可溶性白细胞介素-2受体.

表 6　DOB、G-17、IL-32、sIL-2R对CAG并*H. pylori*感染的评估价值

指标	AUC	95%CI	*Z*统计	*P*	截断值	敏感度	特异度
DOB	0.871	0.819-0.912	15.867	＜0.001	＞5.17	72.58%	90.00%
G-17	0.853	0.799-0.896	14.372	＜0.001	≤5.97 pmol/L	70.97%	86.00%
IL-32	0.790	0.731-0.842	9.878	＜0.001	＞70.13 pg/mL	54.03%	94.00%
sIL-2R	0.787	0.728-0.839	9.382	＜0.001	＞400.31 ng/mL	79.84%	70.00%
联合评估	0.975	0.945-0.991	59.270	＜0.001		85.48%	98.00%

DOB: 吹气定量测定值; G-17: 胃泌素-17; IL-32: 白介素-32; sIL-2R: 可溶性白细胞介素-2受体. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

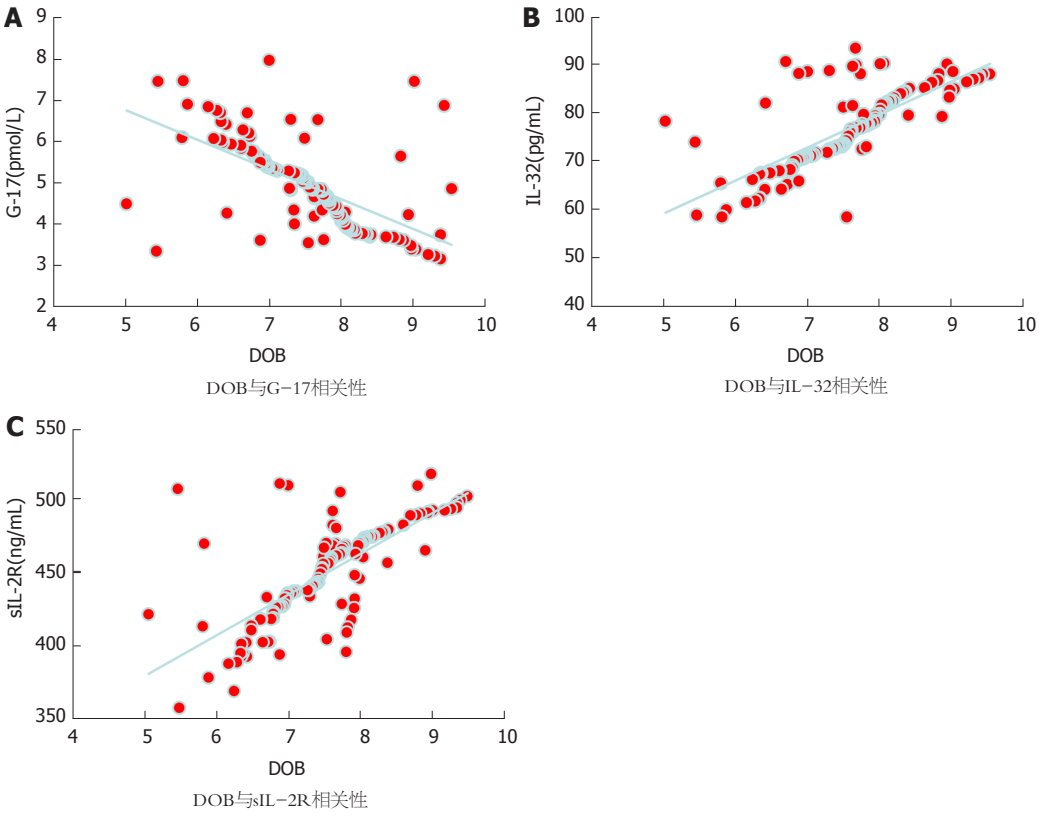


图 1　DOB与G-17、IL-32、sIL-2R相关性. DOB: 吹气定量测定值; G-17: 胃泌素-17; IL-32: 白介素-32; sIL-2R: 可溶性白细胞介素-2受体.

展与细胞免疫功能密切相关[18]. sIL-2R是活化淋巴、单核细胞产生的多肽, 通过竞争性结合IL-2抑制T细胞增殖, 进而影响机体免疫功能, CAG患者血清sIL-2R显著高表达[19]. 本研究数据显示, CAG并*H. pylori*感染者IL-32、sIL-2R水平高于未合并*H. pylori*感染者, G-17水平低于未合并*H. pylori*感染者, 且G-17、IL-32、sIL-2R水平均为CAG并*H. pylori*感染影响因素. 分析原因在于, (1)CAG并*H. pylori*感染者胃窦G细胞减少更多, G-17分泌量更少,

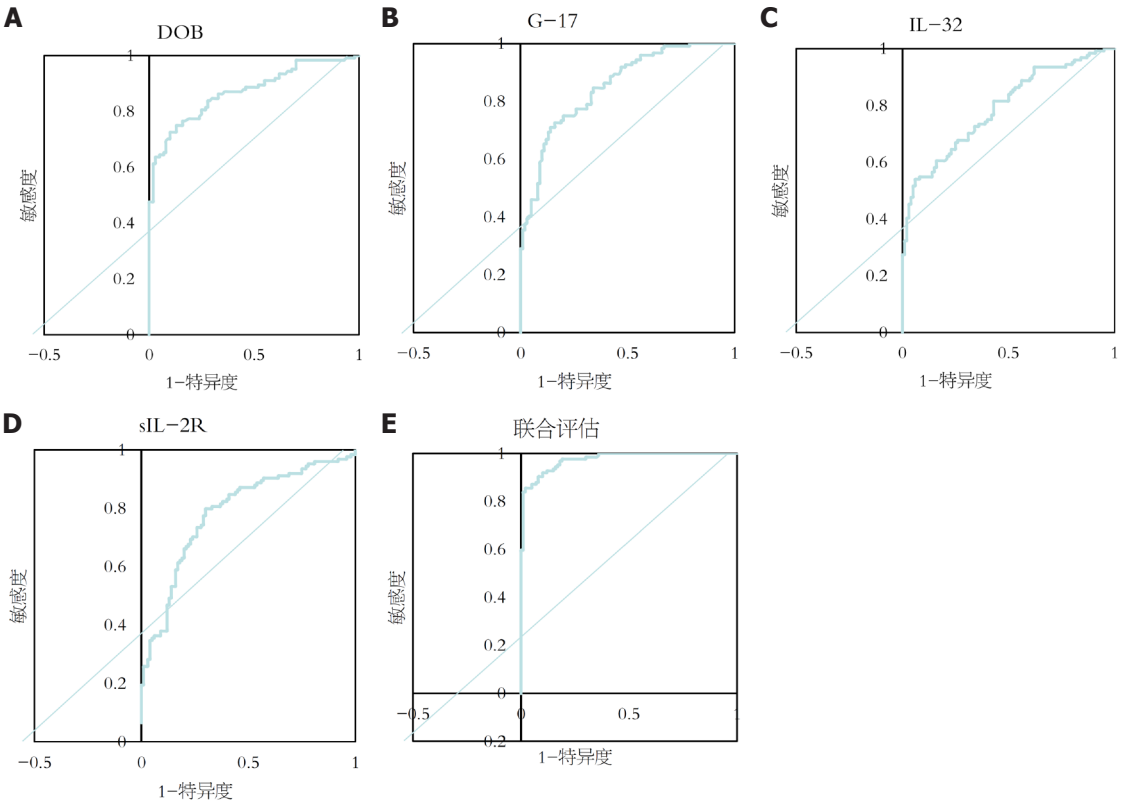


图 2　DOB、G-17、IL-32、sIL-2R、联合评估的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征; DOB: 吹气定量测定值; G-17: 胃泌素-17; IL-32: 白介素-32; sIL-2R: 可溶性白细胞介素-2受体.

同时, *H. pylori*感染可增加胃酸分泌, 影响胃酸对胃泌素的反馈调节作用, 进而影响G-17合成和释放; (2)CagA所表达的CagA蛋白可促使炎症细胞(淋巴细胞、中性粒细胞等)在胃黏膜浸润, 促进IL-32、肿瘤坏死因子等炎症因子释放, 促进炎症反应损伤; (3)*H. pylori*感染后, 机体免疫系统被激活, 细胞因子及受体表达增加, 可溶性受体大量产生, 抑制IL-2与其膜受体结合, 进而抑制机体免疫反应[20,21].

DOB是*H. pylori*感染严重程度的定量评估指标, 且可预测病情发展趋势和预后成效, 指导临床治疗方案的制定[22]. 本研究创新性探讨发现, CAG并*H. pylori*感染患者DOB与G-17呈负相关关系, 与IL-32、sIL-2R呈正相关关系, 推测DOB、G-17、IL-32、sIL-2R可能协同用于CAG并*H. pylori*感染的临床诊断及病情评估. 进一步研究发现, CAG并*H. pylori*感染患者DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平与慢性炎症、萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变有关, 提示G-17、IL-32、sIL-2R在胃黏膜炎症及CAG向肠上皮化生、异型增生至胃癌进展中可能发挥重要作用. 因此, 临床医生应当针对CAG并*H. pylori*感染患者积极实施抗*H. pylori*感染、保护胃黏膜、抑制胃酸分泌、改善G-17、IL-32、sIL-2R表达等措施, 以控制病情, 增强疗效. 此外, 本研究首次采用DOB、G-17、IL-32、sIL-2R联合评估CAG并*H. pylori*感染, ROC曲线显示, DOB＞5.17、G-17≤5.97 pmol/L、IL-32＞70.13 pg/mL、sIL-2R＞400.31 ng/mL时, 均高度怀疑合并*H. pylori*感染, 联合评估AUC最高, 达0.975. 临床可同时检测DOB、G-17、IL-32、sIL-2R, 为评估CAG并*H. pylori*感染提供更全面、可靠的参考信息.

4 结论

综上可知, CAG并*H. pylori*感染患者G-17、IL-32、sIL-2R水平与DOB相关, *H. pylori*感染可能通过影响G-17、IL-32、sIL-2R表达, 参与CAG患者胃黏膜病理改变发生和进展, 各指标联合检测可有效预测*H. pylori*感染, 对临床诊治有重要意义. 针对CAG并*H. pylori*感染患者, 临床医生应积极抗*H. pylori*治疗, 调节G-17、IL-32、sIL-2R水平, 以期达到理想疗效.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是公认的胃癌致病因子, 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)并*H. pylori*感染的诊治一直是临床研究重点.

实验动机

白介素-32(interleukin-32, IL-32)、胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)均与CAG发生、发展有关. 探讨IL-32、G-17、sIL-2R与吹气定量检测值(delta over baseline, DOB)的关系, 及各指标预测CAG并*H. pylori*感染的价值, 有望为*H. pylori*感染临床诊治提供新手段. CAG并*H. pylori*感染的关系, 旨在为*H. pylori*感染临床诊治提供参考.

实验目标

探讨IL-32、G-17、sIL-2R与CAG并*H. pylori*感染的关系, 旨在为*H. pylori*感染临床诊治提供参考.

实验方法

Logistic回归分析CAG并*H. pylori*感染影响因素; Pearson分析DOB与G-17、IL-32、sIL-2R相关性; Spearman分析DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平与胃镜下病理变化相关性; ROC曲线分析DOB、G-17、IL-32、sIL-2R对CAG并*H. pylori*感染的评估价值.

实验结果

DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平均为CAG并*H. pylori*感染影响因素; CAG并*H. pylori*感染患者DOB与G-17、IL-32、sIL-2R相关, DOB、G-17、IL-32、sIL-2R水平与胃镜下病理变化相关; DOB、G-17、IL-32、sIL-2R均可有效评估评估CAG并*H. pylori*感染, 各指标联合评估价值最高.

实验结论

CAG并*H. pylori*感染患者G-17、IL-32、sIL-2R水平与DOB相关, *H. pylori*感染可能通过影响G-17、IL-32、sIL-2R表达, 参与CAG患者胃黏膜病理改变发生和进展, 各指标联合检测可有效评估*H. pylori*感染.

展望前景

本研究明确了G-17、IL-32、sIL-2R对*H. pylori*感染的评估价值, 但尚未明确G-17、IL-32、sIL-2R与*H. pylori*感染通过哪种通路形成反馈调节关系, 后续研究可对此展开探讨.

5 参考文献

1 Tong Y, Wu Y, Song Z, Yu Y, Yu X. The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 88 [PMID: 28728545 DOI: 10.1186/s12876-017-0641-6]

2 邵艾伦, 董筠. 慢性萎缩性胃炎合并幽门螺杆菌感染患者胃蛋白酶原及胃泌素水平变化及其临床意义. 广西医学 2019; 41: 2564-2566 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.20.04]

3 黄妙灵, 刘序友. 慢性萎缩性胃炎病理改变与幽门螺旋杆菌感染及血清胃蛋白酶原、胃泌素-17的相关性. 实用医学杂志 2020; 36: 2838-2842 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.20.019]

4 李超, 汪志兵, 张振玉. 13C-尿素呼气试验DOB值与幽门螺杆菌根除率关系的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 26: 670-672 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.06.012.]

5 肖蓉蓉, 孙建斌. 粪便HP抗原检测对慢性萎缩性胃炎辅助诊断及病情评估的价值. 现代检验医学杂志 2019; 34: 64-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.016]

6 Zahedi L, Jafari E, Torabi Parizi M, Shafieipour S, Hayat Bakhsh Abbasi M, Darvish Moghadam S, Zahedi MJ. The Association between Oral Hygiene and Gastric Pathology in Patients with Dyspepsia: a Cross-Sectional Study in Southeast Iran. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9: 33-38 [PMID: 28316764 DOI: 10.15171/mejdd.2016.49]

7 陈朝聪, 蔡水苗, 刘海珊. 质子泵抑制剂联合抗生素治疗对HP阳性慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素SIL-2R CRP水平及免疫功能的影响. 河北医学 2020; 26: 429-432 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.03.019]

8 林三仁. 消化内科学高级教程. 北京: 人民军医出版社 2009: 176-180

9 Hwang YJ, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 380-390 [PMID: 29193217 DOI: 10.1111/apt.14424]

10 Moon HW, Lee SY, Hur M, Yun YM. Characteristics of Helicobacter pylori-seropositive subjects according to the stool antigen test findings: a prospective study. *Korean J Intern Med* 2018; 33: 893-901 [PMID: 29061033 DOI: 10.3904/kjim.2016.353.]

11 夏韬, 丁西平, 朱敏, 王卫. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜Runx3基因及蛋白表达与幽门螺杆菌感染的关系研究. 重庆医学 2019; 48: 625-629 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.019]

12 杨静, 冯庆涛, 杨铸锋, 龙润, 杨金国, 郭虹忆. 慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜中HP阳性对表皮生长因子表达的影响. 东南大学学报(医学版) 2018; 37: 1041-1044 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2018.06.023]

13 黄懋敏, 董丹丹, 亓丹丹, 凌晨, 张丁丁. 慢性萎缩性胃炎患者HP感染与TGF-性胃Ⅱ、IL-6和TNF-性的表达研究. 中国免疫学杂志 2018; 34: 751-756 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.05.022]

14 李莉, 朱蕾蕾, 孙祝美, 王慧雯, 从军, 陈昶州, 顾志坚, 李娜. 慢性萎缩性胃炎中医证型分布及幽门螺杆菌感染、胃黏膜病理变化情况分析. 上海中医药杂志 2019; 52: 20-23 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2019.06.005]

15 李晓琴, 单文杰, 董文福, 王桦, 陈利, 王海英, 段秀芳, 韩学军. 胃蛋白酶原和胃泌素对萎缩性胃炎、胃癌的筛查价值及与幽门螺旋杆菌感染的关系. 宁夏医科大学学报 2017; 39: 1062-1065 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2017.09.020]

16 Kotachi T, Ito M, Yoshihara M, Boda T, Kiso M, Masuda K, Matsuo T, Tanaka S, Chayama K. Serological Evaluation of Gastric Cancer Risk Based on Pepsinogen and Helicobacter pylori Antibody: Relationship to Endoscopic Findings. *Digestion* 2017; 95: 314-318 [PMID: 28571035 DOI: 10.1159/000477239]

17 杜三军, 张娅娟, 孙晓冉, 高会斌, 于永强. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌患者血清IL-32、IL-12、TNF-2的关系研究. 现代生物医学进展 2019; 19: 4740-4743 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.032]

18 刘跃平, 柳茂森, 朱临江, 李青松, 林刚. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜免疫相关指标变化研究. 中国预防医学杂志 2017; 18: 39-43 [DOI: 10.16506/j.1009-6639.2017.01.010]

19 乔会侠, 王玥, 陈晓岩, 黄雅慧. 自拟萎平舒胶囊联合西药对慢性萎缩性胃炎患者血清MTL、sIL-2R及T淋巴细胞亚群的影响. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 433-436, 443 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.06.07]

20 Anjiki H, Mukaisho KI, Kadomoto Y, Doi H, Yoshikawa K,

Nakayama T, Vo DT, Hattori T, Sugihara H. Adenocarcinoma arising in multiple hyperplastic polyps in a patient with Helicobacter pylori infection and hypergastrinemia during long-term proton pump inhibitor therapy. *Clin J Gastroenterol* 2017; 10: 128-136 [PMID: 28160247 DOI: 10.1007/s12328-017-0714-7]

21 袁林, 丁松泽, 张延瑞, 祁亚宾, 周颖蕾, 李点点, 赵俊波. 不同类型幽门螺杆菌在慢性胃病中感染情况及对胃泌素-17和胃蛋白酶原的影响. 中华实用诊断与治疗杂志 2020; 34: 382-385 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.04.015]

22 刘冬, 徐娟, 张承顺. 幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者吹气定量检测值与PG、G-17的关系探讨. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 174-177, 182 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.02.009]

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 © 2021 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, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能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*-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, ℃), *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, $T_{1/2}$ *Cl*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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): 825-834

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.825

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

CEA、CA 19-9和CA242联合检测能否提高结直肠癌诊断的敏感性和诊断价值: Meta分析

张竞宇, 吴小威, 王 绪, 王 锐, 刘文天

张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

张竞宇, 医学硕士, 主要从事消化系统肿瘤研究.

基金项目: 天津市科委慢性病防治科技重大专项项目, No.17ZXMFSY00210.

作者贡献分布: 张竞宇与吴小威对此文所作贡献双均等; 此课题由刘文天、王锐设计; 研究过程由张竞宇、吴小威、王绪、王锐操作完成; 数据分析由张竞宇、王绪完成; 本论文写作由张竞宇、吴小威、王锐、刘文天完成.

通讯作者: 刘文天, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. tliu01@tmu.edu.cn

收稿日期: 2021-03-29
修回日期: 2021-04-16
接受日期: 2021-06-02
在线出版日期: 2021-07-28

Can combination of CEA, CA 19-9, and CA242 improve diagnostic sensitivity and diagnostic value for colorectal cancer? A Meta-analysis

Jing-Yu Zhang, Xiao-Wei Wu, Xu Wang, Rui Wang, Wen-Tian Liu

Jing-Yu Zhang, Xiao-Wei Wu, Xu Wang, Rui Wang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: Tianjin Science and Technology Major Project of Chronic Disease Control, No. 17ZXMFSY00210.

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. tliu01@tmu.edu.cn

Received: 2021-03-29
Revised: 2021-04-16
Accepted: 2021-06-02

Published online: 2021-07-28

Abstract

BACKGROUND

In this study, the combination of CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis of colorectal cancer (CRC) was analyzed by Meta-analysis, and the clinical value of combined CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis of CRC was discussed.

AIM

To investigate whether combined detection of CEA, CA 19-9, and CA242 can improve detection rate and diagnostic value compared to single biomarkers for CRC.

METHODS

We searched PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database and Sinomed up to October 25, 2019. Diagnostic tests on CEA, CA 19-9, and CA242 used for CRC were included in this Meta-analysis. Two reviewers finished data extraction and quality assessment on the basis of Diagnostic Accuracy Studies 2. By using bivariate regression model, we analyzed the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), diagnostic odds ratio (DOR), area under the curve (AUC), and corresponding 95% credible interval (CI). Meta-regression and subgroup analyses were employed to explore possible source of heterogeneity.

RESULTS

Eighteen studies (3534 patients) were included. For single biomarkers, the pooled sensitivity of CA 19-9 [0.37(0.32, 0.43)] was lower than that of CEA [0.50 (0.46, 0.55)] and the pooled AUC of CEA [0.73 (0.68, 0.76)] was lower than that of CA 19-9 [0.82 (0.78, 0.85)] and CA242 [0.87 (0.83, 0.89)]. For biomarker combination, the

sensitivity of any two or three biomarkers was greater than that of any single biomarker. For AUC, there was no statistically significant difference between biomarker combinations and single biomarkers but CEA. The result of heterogeneity exploration showed that subject number was the heterogeneity source of CEA and CA 19-9 while cut-off value was the heterogeneity source of CA242.

CONCLUSION

Combination of CEA, CA 19-9, and CA242 can remarkably improve the diagnostic sensitivity for CRC compared to single biomarkers. There is no discernable differences between biomarker combinations and single biomarkers except CEA in diagnostic value for CRC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CEA; CA19-9; CA242; Colorectal cancer; Meta-analysis

Citation: Zhang JY, Wu XW, Wang X, Wang R, Liu WT. Can combination of CEA, CA 19-9, and CA242 improve diagnostic sensitivity and diagnostic value for colorectal cancer? A Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(14): 825-834
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/825.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.825

摘要

背景

通过Meta分析方法对癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9、CA242联合检测用于结直肠癌诊断的研究进行综合分析, 对其在结直肠癌诊断中的临床价值进行探讨.

目的

探讨CEA、CA 19-9和CA242平行联检在结直肠癌检出率和诊断价值中的应用.

方法

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang database、Sinomed数据库, 检索关于CEA、CA 19-9和CA242用于结直肠癌检测的诊断试验, 检索时限为建库至2019-10-25. 两位研究员在QUADAS-2工具的基础上独立完成了数据提取和质量评估. 采取双变量回归模型, 得出了合并后的灵敏度($SEN_{合并}$)、特异度($SPE_{合并}$)、阳性似然比($PLR_{合并}$)、阴性似然比($NLR_{合并}$)、诊断比值比($DOR_{合并}$)、曲线下面积($AUC_{合并}$)及相应95%可信区间(CI). 采用Meta回归和亚组分析探讨异质性的可能来源.

结果

共计18项研究(3534个病人)纳入本Meta分析. 对于单个肿瘤标志物检测, CA 19-9[0.37(0.32, 0.43)]的$SEN_{合并}$低于CEA[0.50(0.46, 0.55)]而CEA[0.73(0.68, 0.76)]的$AUC_{合并}$小于CA 19-9[0.82(0.78, 0.85)]和CA242[0.87(0.83, 0.89)]. 肿瘤标志物联合检测结果显示, 任意两个或三个肿瘤标志物的$SEN_{合并}$均高于单个肿瘤标志物. 对于$AUC_{合并}$, 肿瘤标志物联检和除CEA外的单个肿瘤标志物之间无统计学差异. 异质性检验结果显示, 研究规模是CEA和CA 19-9用于单肿瘤标志物检测时异质性可能来源, 而临界值是CA242异质性的可能来源.

结论

联合应用CEA、CA 19-9和CA 242可显著提高结直肠癌诊断的灵敏度. 除CEA外的单个肿瘤标志物与肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断价值无明显差异.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 癌胚抗原; CA 19-9; CA242; 结直肠癌; Meta分析

核心提要: 既往对联合检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9和CA 242在结直肠癌诊断中的灵敏度和诊断价值有无提升存在争议, 我们采取Meta分析方法得出结论: 联合CEA、CA 19-9和CA 242可显著提高结直肠癌诊断的灵敏度. 除CEA外的单个肿瘤标志物与肿瘤标志物联合检测相比诊断价值无明显差异.

文献来源: 张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天. CEA、CA 19-9和CA242联合检测能否提高结直肠癌诊断的敏感性和诊断价值: Meta分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 825-834
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/825.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.825

0 引言

结直肠癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一[1], 根据International Agency for Research on Cancer (IRAC)的研究数据, 每年有约180万新发结直肠癌患者和90万结直肠癌相关死亡病例. 在所有肿瘤中, 结直肠癌的发病率仅次于肺癌和乳腺癌[2]. 从结直肠癌的临床前体、腺瘤, 到进展为结直肠癌往往需要数年的时间[3]. 此外, 早期结直肠癌患者的5年生存率约为90%, 但伴远处转移的晚期结直肠癌患者的5年生存率低于20%[4]. 因此, 尽早发现、尽早诊断、尽早治疗是改善结直肠癌远期预后的关键措施. 在新发临床症状时, 结直肠癌的诊断主要依赖于内镜及活组织检查. 但由于内镜手术具有操作复杂、花费较高、侵入性、术后出血、穿孔等并发症的不足, 患者依从性往往较差[5]. 同时临床症状的出现往往意味着结直肠癌的进展, 因此迫切需要一种早期筛查结直肠癌的方法[6]. The National Institutions of Health

Biomarker Definition Work Group将“生物标志物”定义为“在正常生理、病理或对治疗干预的药物应答过程中可以客观测量的指标[7]. 生物标志物可以先于临床症状出现, 这有助于通过测量其存在或浓度变化来实现结直肠癌早期诊断. 此外, 生物标志物具有方便、经济、有效、无创、易被患者接受等优点[8]. 肿瘤标志物可以提示肿瘤的存在, 但由于其分泌部位的广泛性, 单个的肿瘤标志物不能用于鉴别各类肿瘤. 在各种肿瘤标志物中, 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9、CA242、CA-50是临床上常用的结直肠癌相关肿瘤标志物[9]. 一项关于蛋白芯片用于12种结直肠癌常用肿瘤标志物检测的研究表明, CEA、CA 19-9、CA242在结直肠癌诊断中显著优于其他肿瘤标志物[10]. 然而, 临床实践证明, 单个血清肿瘤标志物的检测不能达到结直肠癌早期诊断的要求[11,12]. 因此, 寻找新的具有良好灵敏度和特异度的肿瘤标志物以及肿瘤标志物的联合检测是肿瘤标志物在结直肠癌早期诊断临床应用中的两个方向. CEA、CA 19-9、CA242在结直肠癌诊断中具备较高的特异度, 但灵敏度并不理想, 临床中常常采取多种肿瘤标志物的平行联检来提高诊断试验的灵敏度. 然而, 联合检测CEA、CA 19-9和CA242是否能有效提高结直肠癌的灵敏度和诊断价值仍存在争议. 在Chen等[10]的研究中, 十二种常见的用于结直肠癌诊断的肿瘤标志物中居前的五个(CEA、CA242、CA 19-9、CA125和Fr PSA)之间的任何组合相较于单个标志物均不能提高诊断试验灵敏度. 但仲召阳等[13]发现联合应用CEA、CA 19-9和CA242可以提高结直肠癌诊断的准确性和灵敏度. 因此, 本文旨在探讨联合检测CEA、CA 19-9和CA242在结直肠癌诊断中的灵敏度和诊断价值.

1 材料和方法

1.1 *材料* 我们在PRISMA原则基础上完成了Meta分析并于PROSPERO网站进行了注册(CRD4200152574)[14].

1.1.1 *纳入与排除标准*: 两位研究员根据纳入与排除标准独立完成了文献筛选. 两人之间的分歧通过与第三位研究员的协商解决. 纳入Meta分析的研究必须符合以下纳入标准: (1)以结直肠癌患者为实验组, 健康人或良性疾病患者为对照组的诊断性研究; (2)提供足够的数据计算“2×2”表[真阳性(tp)、假阳性(fp)、真阴性(tn), 假阴性(fn)]; (3)给出与CEA、CA 19-9和CA242用于结直肠癌诊断参考的金标准; (4)研究中明确指出相关肿瘤标志物的临界值. 符合以下排除标准的文献予以排除: (1)与CEA、CA 19-9和CA242用于结直肠癌诊断无关的研究; (2)未提供足够的信息获得“2×2”表; (3)未给出诊断试验金标准; (4)未给出肿瘤标志物临界值; (5)综述、信件、会议论文和Meta分析.

1.1.2 *检索策略*: 在PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang database和Sinomed等数据库进行检索. 检索时限为建库至 2019-10-25. 采用自由词与主题词相结合的方式进行检索. 为了减少文章数量, 我们将搜索字段限制为“摘要”和“标题”. 英文检索词为“Colorectal Neoplasms”“Colorectal Carcinoma”“Colorectal Cancer”“Carcinoembryonic Antigen”“CA-19-9 Antigen”“CA-242 antigen”. 中文检索词为“结直肠癌”“癌胚抗原”“CA 19-9抗原”“CA242抗原”. 以Pubmed为例, 具体检索策略见补充材料1.

1.2 *方法* 数据提取与质量评价: 数据从两个方面进行提取: 研究特征, 包括作者、发表年份、研究人数等; 肿瘤标志物特征, 包括检测方法, 临界值和“2×2”表. 如果纳入文献涉及到肿瘤标志物的联合检测, 我们还提取出联合检测的“2×2”表. 对肿瘤标志物联合检测, 如果任一肿瘤标志物的检测值大于临界值, 则平行联检的结果视为阳性. 在QUADAS-2工具的基础上, 两位研究员分别就研究的偏倚和适用性进行了评价. 偏倚评价包括病例选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况组成; 而适用性由病例选择、待评价试验、金标准三个部分组成. 所有模块的评价都分为高风险、低风险和不清楚[15]. 两位研究员之间的分歧通过与第三位研究员协商解决.

统计学处理 原始数据直接在文中或按研究人数、灵敏度和特异度计算后获取. *Higgins I²*检验用于评价异质性: (1)0%–40%: 轻度异质性; (2)30%–60%: 中度异质性; (3)50%–90%: 高度异质性; (4)75%–100%: 显著异质性[16]. 首先使用Meta-disc1.4软件计算阈值效应. 得出的P<0.05表明异质性来源于阈值效应. 否则采用Meta回归和亚组分析来探讨异质性可能来源. 使用Stata 15.1进行数据合并, 使用双变量回归模型来计算合并后的灵敏度($SEN_{合并}$)、特异度($SPE_{合并}$)、阳性似然比($PLR_{合并}$)、阴性似然比($NLR_{合并}$)、诊断比值比($DOR_{合并}$)、曲线下面积($AUC_{合并}$)及相应95%可信区间(CI). 另外我们也计算了CEA、CA 19-9和CA242联合检测用于诊断结直肠癌的上述指标. 通过Deeks漏斗图进行发表偏倚评估[17]. P<0.05表明存在发表偏倚. 采取Z检验定量比较两个观察指标在$SEN_{合并}$、$SPE_{合并}$和$AUC_{合并}$是否有显著性差异[18].

2 结果

2.1 *文献筛选结果* 通过相关数据库检索, 初步检索出315篇文章. 剔除74篇重复文章后, 对241篇文章的标题和

表 1 单个肿瘤标志物检测特征

纳入研究	年份	CEA			CA19-9			CA242		
		检测方法	临界值 (ng/mL)	tp/fp/fn/tn	检测方法	临界值 (U/mL)	tp/fp/fn/tn	检测方法	临界值 (U/mL)	tp/fp/fn/tn
陈文彰等[19]	2007	RIA	15	32/1/30/29	RIA	37	27/0/35/30	RIA	25	32/0/30/30
程金玲[20]	2014	CLIA	5	29/17/31/66	CLIA	37	21/15/39/68	CLIA	20	24/12/36/71
Dong等[21]	2018	ECLI	5	76/10/32/46	ECLI	37	47/4/61/52	ECLI	20	29/3/79/53
何乐等[22]	2016	Protein chip	5	71/2/79/168	Protein chip	35	28/4/122/166	Protein chip	20	36/1/114/169
胡红永等[23]	2010	CLIA	8	41/2/48/48	CLIA	35	40/3/49/47	RIA	25	50/1/39/49
江波等[24]	2006	ELISA	2.4	80/7/70/193	ELISA	27.4	49/15/101/185	ELISA	11	87/22/63/178
荆卫娟等[25]	2015	CLIA	5	45/23/38/67	CLIA	37	34/4/49/86	CLIA	20	33/2/50/88
龙驰等[26]	2012	Protein chip	5	53/6/77/102	Protein chip	35	36/10/94/98	Protein chip	20	40/4/90/104
彭莉等[27]	2006	ECLI	3.4	58/2/34/34	ECLI	37	45/5/47/31	ECLI	20	54/4/38/32
王兵济等[28]	2010	Protein chip	5	79/5/121/95	Protein chip	35	46/4/154/96	Protein chip	20	38/2/162/98
王科学[29]	2016	CLIA	5	67/12/61/174	CLIA	37	60/15/68/171	CLIA	25	72/10/56/176
王堃等[30]	2017	CLIA	7.2	46/4/55/100	CLIA	27	41/4/60/100	CLIA	20	31/3/70/101
张辉等[31]	2017	ECLI	5	37/9/49/77	ECLI	37	23/7/63/79	ECLI	20	21/8/65/78
章万忠等[32]	2007	RIA	5	23/2/7/28	RIA	37	16/0/14/30	RIA	20	23/1/7/29
钟志等[33]	2014	Protein chip	5	26/2/34/28	Protein chip	35	19/3/41/37	Protein chip	20	17/2/43/38
仲召阳等[13]	2007	Protein chip	5	99/8/140/71	Protein chip	35	64/5/175/74	Protein chip	20	61/5/178/74
朱美芹[34]	2016	CLIA	5.093	33/13/28/104	CLIA	37	28/10/33/107	CLIA	15	22/10/39/107
邹超世等[35]	2018	CLIA	5	50/1/52/37	CLIA	27	62/5/40/33	CLIA	25	73/4/29/34

CLIA: 化学发光免疫分析法; ECLI: 电化学发光免疫分析法; ELISA: 酶联免疫法; RIA: 放射免疫法. tp: 真阳性; fp: 假阳性; fn: 真阴性; tn: 假阴性.

表 2 肿瘤标志物联合检测特征

纳入研究	年份	CEA+CA19-9(tp/fp/fn/tn)	CEA+CA242(tp/fp/fn/tn)	CA19-9+CA242(tp/fp/fn/tn)	CEA+CA19-9+CA242(tp/fp/fn/tn)
胡红永等[23]	2010	59/3/30/47	NA	61/4/28/46	76/6/13/44
江波等[24]	2006	109/27/41/173	89/19/61/181	88/23/62/173	110/27/40/173
彭莉等[27]	2006	62/5/30/31	71/7/21/29	64/6/28/30	73/7/19/29
章万忠等[32]	2007	NA	NA	NA	25/4/5/26
钟志等[33]	2014	34/5/26/35	38/4/22/36	32/5/28/35	NA
朱美芹[34]	2016	NA	NA	NA	51/17/10/100
邹超世等[35]	2018	NA	NA	NA	79/4/23/34

tp: 真阳性; fp: 假阳性; fn: 真阴性; tn: 假阴性; NA: 未提及.

摘要进行了仔细的浏览, 排除了其余156篇不相关文章. 结合纳入与排除标准, 详细阅读其余85篇文章全文. 最终, 因下述原因剔除67篇文章: 31篇未提供相关数据, 24篇与诊断无关, 9篇未提供临界值, 3篇数据重复. 最终, 本Meta分析纳入了18个研究[13,19-35]. 筛选流程如图1所示.

2.2 研究的基本特征 所有研究的基本特征见表1. 本Meta分析共纳入1931例结直肠癌患者、385例良性疾病患者和1218例健康人. 在18个研究中有7项研究涉及肿瘤标志物联合检测. 肿瘤标志物联合检测特征见表2.

2.3 纳入研究的偏倚风险评价 结果见表3.

2.4 阈值效应与异质性 CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的*spearman*相关系数和*P*值分别为0.257和0.303、0.116和0.510、0.336和0.173、-0.029和0.957, 提示不存在阈值效应. CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的*Higgins I²*值分别为95%、93%、97%和0. 因此, 我们使用双变量回归模型来计算观察指标.

2.5 观察指标与配对比较 图2是CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的合并灵敏度和特异度的森林图. 图3是CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的SROC曲线.

2.5.1 单个肿瘤标志物分析: CEA、CA 19-9、CA242

表 3　纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	偏倚评价				适用性		
	病例选择	待评价试验	金标准	病例流程和进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
陈文彰等[19]	高风险	不清楚	不清楚	低风险	高风险	低风险	低风险
程金玲[20]	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
Dong等[21]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
何乐等[22]	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
胡红永等[23]	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
江波等[24]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险
荆卫娟等[25]	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
龙驰等[26]	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
彭莉等[27]	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
王兵济等[28]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
王科学[29]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
王堃等[30]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
张辉等[31]	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
章万忠等[32]	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
钟志等[33]	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
仲召阳等[13]	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
朱美芹[34]	高风险	不清楚	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
邹超世等[35]	高风险	不清楚	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险

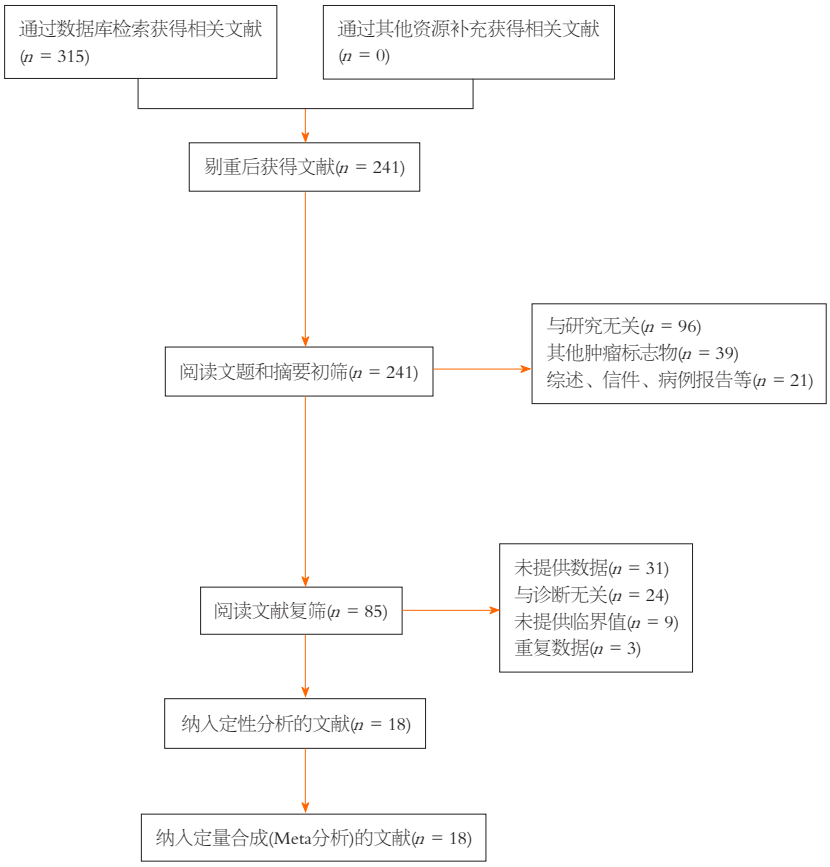


图 1　文献筛选流程.

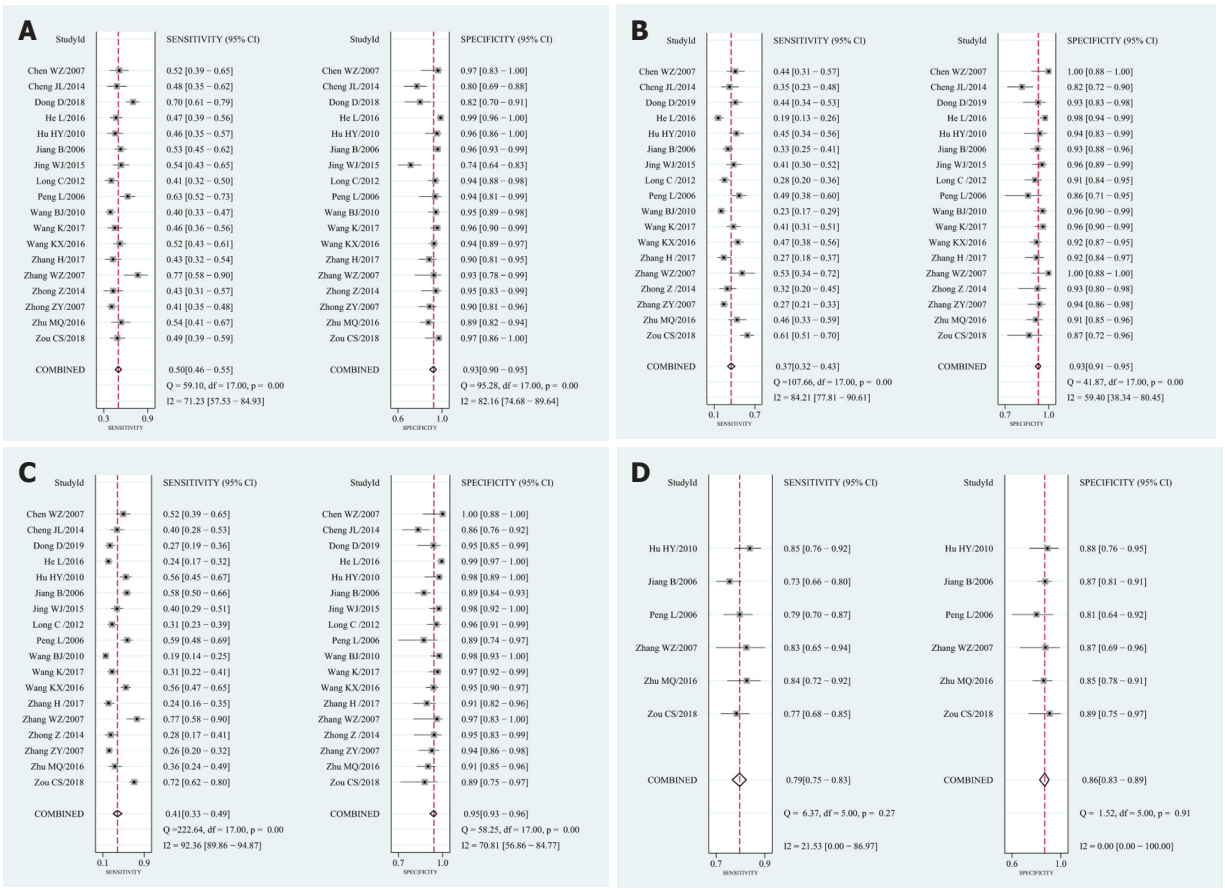


图 2　灵敏度特异度森林图. A: CEA; B: CA 19−9; C: CA242; D: CEA+CA 19−9+CA242. CEA: 癌胚抗原.

的$SEN_{合并}$、$SPE_{合并}$、$PLR_{合并}$、$NLR_{合并}$、$DOR_{合并}$、$AUC_{合并}$及相应95%可信区间(CI)是0.50(0.46,0.55), 0.93(0.90,0.95), 7.3(5.1,10.6), 0.53(0.49,0.58), 14(9,21), 0.73(0.68,0.76), 0.37(0.32,0.43), 0.93(0.91,0.95), 5.4(4.2,7.0), 0.67(0.62,0.73), 8(6,11), 0.82(0.78,0.85); 0.41(0.33,0.49), 0.95(0.93,0.96), 8.0(5.6,11.4), 0.62(0.55,0.71), 13(8,20), 0.87(0.83,0.89). 此外, 我们对单个肿瘤标志物的观察指标进行了两两比较. 结果见补充材料表4.

CA 19-9[0.37(0.32,0.43)]的$SEN_{合并}$低于CEA [0.50 (0.46,0.55)], CEA [0.73 (0.68,0.76)]的$AUC_{合并}$小于CA 19-9 [0.82 (0.78,0.85)]和CA242 [0.87 (0.83,0.89)].

2.5.2 肿瘤标志物联合检测: CEA+CA 19-9、CEA+CA242、CA 19-9+CA242和CEA+CA 19-9+CA242的观察指标及配对比较结果见补充材料表5. 显然, 在灵敏度方面, 任何两个或三个肿瘤标志物的组合都优于单个肿瘤标志物, 而特异性没有明显下降. 对于$AUC_{合并}$, 肿瘤标志物联检和除CEA以外的单个肿瘤标志物之间的差异无统计学意义.

2.6 Meta回归与亚组分析 Meta回归和亚组分析结果见补充材料表6、7和8.

对于CEA单独检测, 在所有评估变量中, 研究规模是异质性的可能来源($^{a}p = 0.02$). 而对于CA 19-9, 研究规模也是异质性可能来源($^{b}p = 0.03$).

临界值是CA242的异质性可能来源($^{c}p = 0.02$).

2.7 发表偏倚 发表偏倚漏斗图如图4所示. CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的P值分别为0.65、0.13、0.79和0.27, 提示不存在发表偏倚.

3 讨论

肿瘤标志物在结直肠癌早期诊断、术后监测、远期预后中具有相当重要的地位. 临床上常见的用于结直肠癌诊断的肿瘤标志物有CEA、CA 19-9、CA242等. CEA作为最常用的结直肠癌肿瘤标志物, 在早期结直肠癌诊断中灵敏度往往偏低. CA 19-9在胰腺癌、胆囊癌的诊断中作为首选肿瘤标志物, 也用于结直肠癌的诊断, 但阳性率较低. CA242增高常见于胰腺癌、直肠癌, 也有研究报道其在结直肠癌诊断中检出率高于CEA[23,24]. 但是由于肿瘤标志物广泛的分泌部位, 单个肿瘤标志物检测往往达不到早期诊断要求. 因此, 本文对结直肠癌相关肿瘤标志物联合检测做一Meta分析.

我们的研究结论之一是更多肿瘤标志物的加入有助于提升结直肠癌的检出率. 与相关研究[23,24,27,33]结论

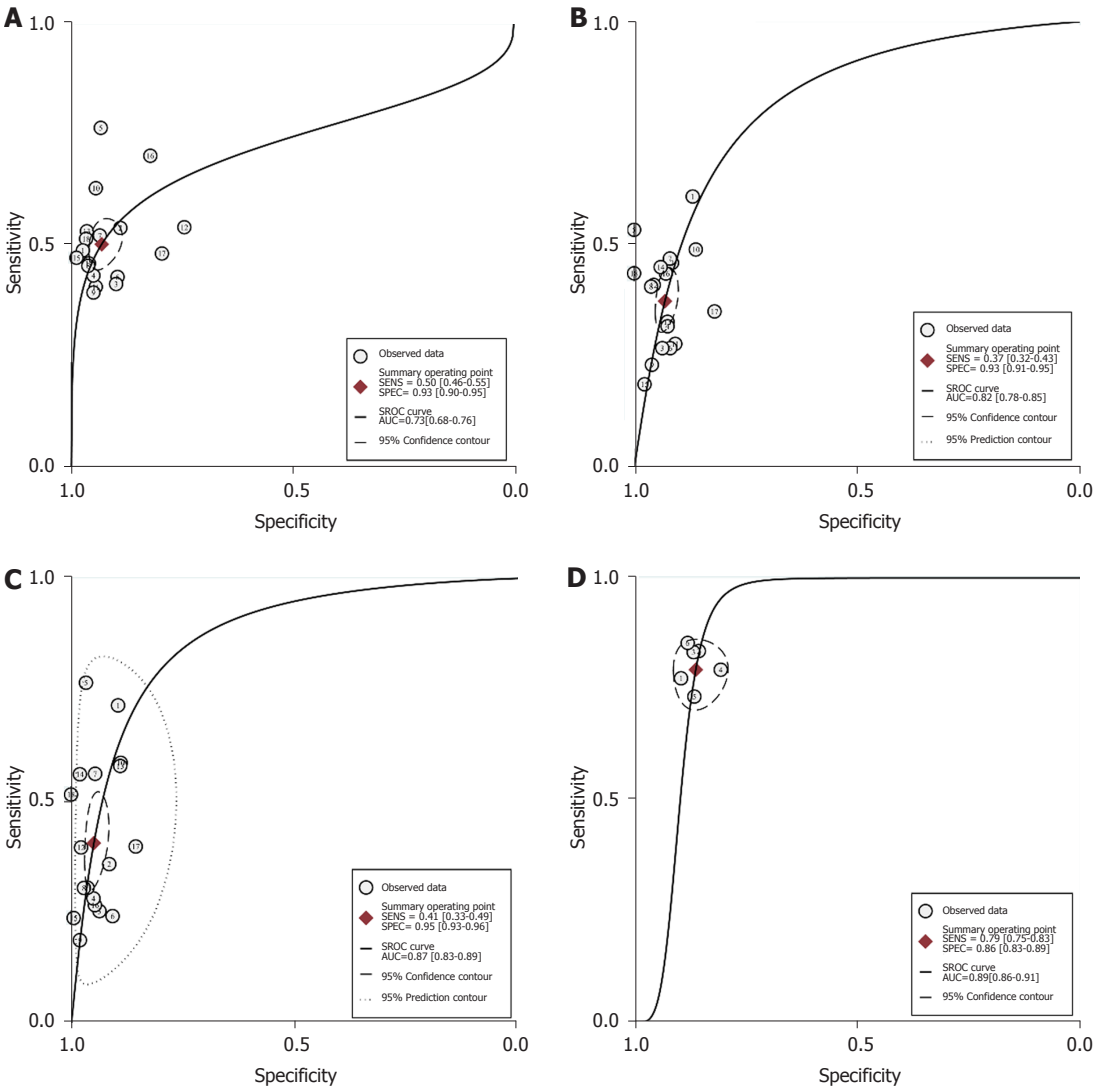


图 3　肿瘤标志物用于结直肠癌诊断的SROC曲线. A: CEA; B: CA 19-9; C: CA242; D: CEA+CA 19-9+CA242. CEA: 癌胚抗原.

相符, CEA、CA 19-9、CA 242中任意两者的组合均可以有效提升检出率. 此外, 我们的研究表明, 肿瘤标志物两两组合之间检出率并无明显差别. 与这一结论相反, 江波[24]与彭莉[27]等人的研究则显示CEA+CA242的组合在检出率方面优于其他两种组合, 甚至与三项联合检测无明显差异. 这可能是由于CEA及CA242在单项联合检测中灵敏度高于CA 19-9所致. 而我们的研究显示三项联合检测的结直肠癌检出率明显高于任意两项联合检测. 这一争议仍需进一步的临床研究来探索, 以寻求结直肠癌诊断中的肿瘤标志物最佳组合.

在诊断效能方面, 之前程朝等人[36]的Meta分析结果显示, CEA、CA 19-9及CA242三项联合检测与CA242单独检测相比明显提升了结直肠癌的诊断效应, 这与之前的一些研究[13,23]结果相符合. 但该研究存在一些不足之处, 首先, 该研究仅仅比较了CA242单独检测与三项肿瘤标志物联检的诊断效能. 其次, 在两者诊断效能的比较中并未使用统计学方法进行评价, 结论的得出有待商榷. 我们的研究优势之处在于采用*Z*检验比较了三个肿瘤标志物单独及其两两或三者组合的诊断效能和灵敏度. 不同于程朝等人的结果, 我们的结果表明, 相较于单个肿瘤标志物, 更多肿瘤标志物的加入并不能提升对结直肠癌的诊断价值. 同时, 肿瘤标志物的加入也意味着更高的检出率和更高昂的花费. 因此, 如何在检出率、诊断价值和成本之间寻求一个合适的平衡点仍是进一步研究的方向.

当然, 在我们的研究中, 异质性的存在是不容忽视的. 对于CEA和CA 19-9, 研究规模是异质性的可能来源. 亚组分析结果显示, 研究人群大于200的亚组检出率低于小于200的亚组. 在未来的研究中, 可能需要增加纳入人群数量, 以减少来自小样本数据的误差, 这同时也是Meta分析的优势所在. 对CA242, 当临界值不等于20 ng/mL时, 具有较高的检出率和诊断价值. 这表明需要更多

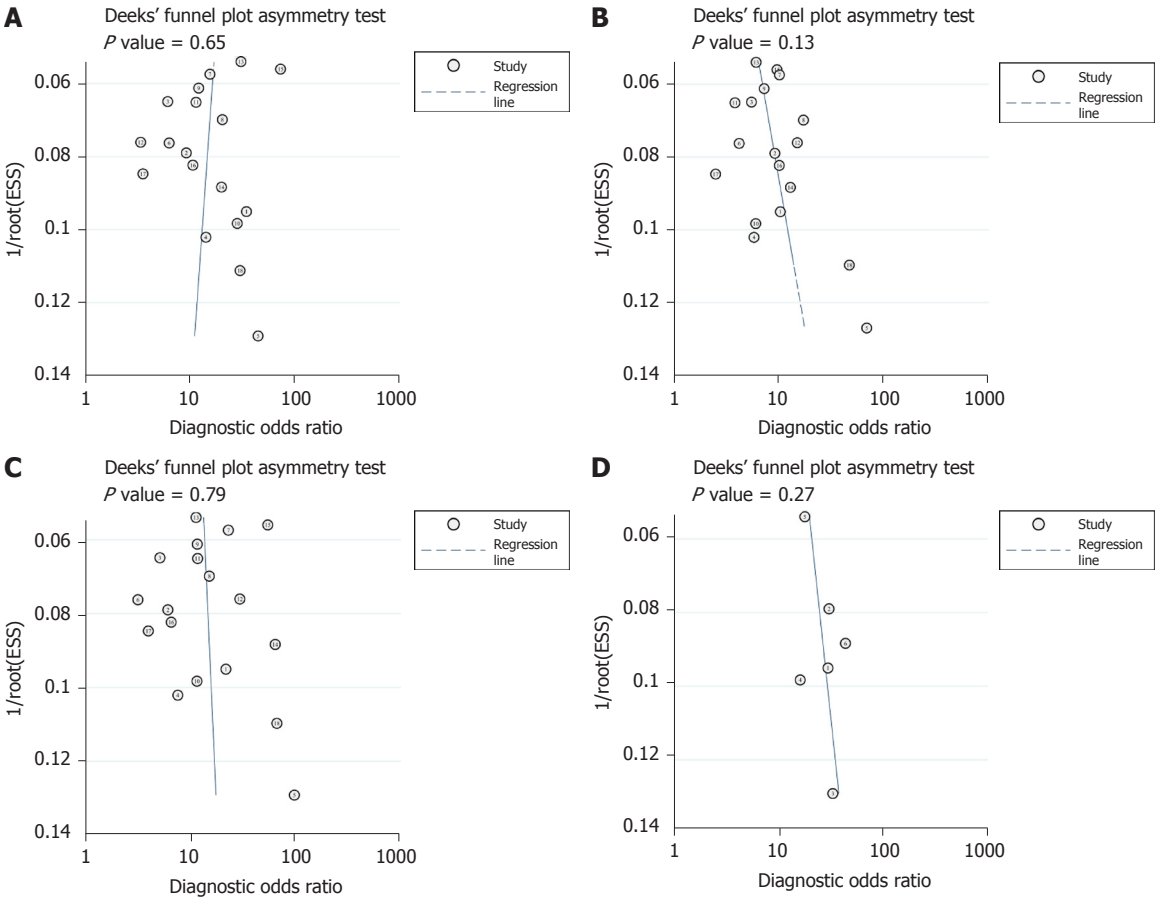


图 4 Deeks'漏斗图. A: CEA; B: CA 19-9; C: CA242; D: CEA+CA 19-9+CA242. CEA: 癌胚抗原.

的研究来确定更准确的临界值.

本Meta分析也有一些局限性. 首先, 纳入研究以病例对照研究为主. 正如表3所示, 一些研究在病例选择有较高的偏倚风险. 此外, 回顾性研究往往存在来自于研究者的选择偏倚, 这是异质性的可能来源之一. 其次, 许多纳入的研究没有提供肿瘤标志物联合检测的相关数据. 如表2所示, 仅有6项研究给出了CEA+CA 19-9+CA242用于结直肠癌联合检测的数据. 它们的I^2值为0, 即可以认为它们是同源的. 以上6项研究的肿瘤标志物联合检测的结论是可信的. 然而, 其他研究的缺失数据可能会影响现有的结论. 第三, 单个肿瘤标志物检测的异质性较高. 虽然通过Meta回归发现了异质性的可能来源, 但相关结论的可靠性仍值得进一步研究. 根据上述异质性来源, 在进一步的研究中可以选择一个同源群体进行研究, 但这可能导致选择偏倚. 最后, 在我们的研究中, 大多数人都是亚洲人. 由于发病率和死亡率存在地区差异, 现有结论仍需通过对其他人种的研究加以验证[37].

4 结论

综上所述, 我们的研究采取Meta分析方法对CEA、CA 19-9和CA242在结直肠癌诊断中的临床应用进行了探讨, 并得出以下结论: 与单一肿瘤标志物检测相比, 更多肿瘤标志物的加入能够有效提升结直肠癌的检出率, 但未必能提升结直肠癌诊断价值.

文章亮点

实验背景

目前临床上缺乏有效的早期结直肠癌无创筛查手段, 而肿瘤标志物异常在早期结直肠癌的检出中具有一定警示作用. 受限于肿瘤标志物分泌部位的广泛性, 单一肿瘤标志物检测目前难以满足结直肠癌早期诊断的要求, 因此肿瘤标志物联合检测是结直肠癌早期检出的重要手段.

实验动机

临床上采用的结直肠癌肿瘤标志物不尽相同, 用于结直肠癌诊断时的灵敏度与诊断价值亦有所出入, 本研究旨在通过Meta分析方法得出经济有效的肿瘤标志物组合.

实验目标

本文选取了临床上最常用于结直肠癌诊断的肿瘤标志

物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9和CA242, 对于上述肿瘤标志物在结直肠癌诊断中单独及联合检测的灵敏度与诊断价值做一Meta分析, 以期得出更加经济有效的肿瘤标志物组合.

实验方法

根据纳入及排除标准最终纳入18项诊断性实验研究, 采用双变量回归模型对上述研究计算得出合并后的灵敏度, 特异度及曲线下面积. 采取*Z*检验比较上述指标在肿瘤标志物单独及联合检测中有无显著差异.

实验结果

通过Meta分析方法得出: (1)与单一肿瘤标志物检测相比, 更多肿瘤标志物的加入能够有效提升结直肠癌的检出率; (2)与除CEA以外的其余两项肿瘤标志物单独检测相比, 肿瘤标志物联合检测并未有效提升结直肠癌诊断价值.

实验结论

与单一肿瘤标志物检测相比, 更多的肿瘤标志物的加入能够有效提升结直肠癌的检出率, 但未必能有效提升结直肠癌诊断价值.

展望前景

本文纳入的研究人群以亚洲人为主, 未来尚需通过多中心、大样本的研究来加以验证.

5 参考文献

1 Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Han Y, Wang X. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2014; 345: 17-20 [PMID: 24333717 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.11.011]

2 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]

3 Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007; 56: 1585-1589 [PMID: 17591622 DOI: 10.1136/gut.2007.122739]

4 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]

5 Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, Balaguer F, Goel A. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 111-130 [PMID: 31900466 DOI: 10.1038/s41575-019-0230-y]

6 Okugawa Y, Grady WM, Goel A. Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers. *Gastroenterology* 2015; 149: 1204-1225.e12 [PMID: 26216839 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.011]

7 Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95 [PMID: 11240971 DOI: 10.1067/mcp.2001.113989]

8 Wu L, Qu X. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges. *Chem Soc Rev* 2015; 44: 2963-2997 [PMID: 25739971 DOI: 10.1039/c4cs00370e]

9 Li Q, Dai W, Li Y, Xu Y, Li X, Cai S. Nomograms for predicting the prognostic value of serological tumor biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Sci Rep* 2017; 7: 46345 [PMID: 28417967 DOI: 10.1038/srep46345]

10 Chen C, Chen LQ, Yang GL, Li Y. The application of C12 biochip in the diagnosis and monitoring of colorectal cancer: systematic evaluation and suggestion for improvement. *J Postgrad Med* 2008; 54: 186-190 [PMID: 18626164 DOI: 10.4103/0022-3859.40963]

11 Voorzanger-Rousselot N, Garnero P. Biochemical markers in oncology. Part I: molecular basis. Part II: clinical uses. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 230-283 [PMID: 17433551 DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.01.008]

12 Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, Lamerz R, Peltomaki P, Sturgeon C, Topolcan O. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1348-1360 [PMID: 17512720 DOI: 10.1016/j.ejca.2007.03.021]

13 仲召阳, 王东, 李增鹏, 李梦侠, 戴楠, 曹晓静, 王佳, 关伟. 多肿瘤标志物蛋白质芯片检测系统对结直肠癌诊断的临床意义. 重庆医学 2007; 23: 2406-2408 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2007.23.026]

14 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6: e1000100 [PMID: 19621070 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100]

15 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]

16 Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD004863 [PMID: 29145693 DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5]

17 Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 882-893 [PMID: 16085191 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.01.016]

18 Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, Li CN, Chen LS, Tao Z. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care* 2018; 22: 316 [PMID: 30463590 DOI: 10.1186/s13054-018-2236-1]

19 陈文彰, 董林. 肿瘤标志物联检在诊断胃、结直肠癌中的应用. 放射免疫学杂志 2007; 3: 220-221

20 程金玲. 联合检测CEA、CA19-9、CA242、CA72-4对直肠癌早期诊断的价值. 中国现代医生 2014; 52: 46-48

21 Dong D, Zhang L, Jia L, Ji W, Wang Z, Ren L, Niu R, Zhou Y. Identification of Serum Periostin as a Potential Diagnostic and Prognostic Marker for Colorectal Cancer. *Clin Lab* 2018; 64: 973-981 [PMID: 29945311 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.171225]

22 何乐, 杨宇馨, 张诗珩, 罗佳, 戴楠, 李梦侠, 单锦露, 王宏毅, 王东. 血清APE1自身抗体在结直肠癌诊断中的价值. 第三军医大学学报 2016; 38: 1297-1301 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601165]

23 胡红永, 汤建林, 李玉莹, 高柳燕, 唐秀萍. 肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA242联检在结直肠癌患者诊断中的应用. 国际放射医学核医学杂志 2010; 2: 97-99 [DOI: 10.3760/cma.

j.issn.1673-4114.2010.02.009]
24 江波, 赵先文, 韩存芝, 荆洁线. 大肠癌血清CEA, CA19-9和CA242联合检测及其临床意义. 肿瘤研究与临床 2006; 9: 596-598+ 600
25 荆卫娟, 任传路, 丁磊, 王海刚, 丁庆莉. 血清TuM2-PK、TSGF与CEA、CA19-9、CA242联合检测在结肠癌诊断中的临床价值. 标记免疫分析与临床 2015; 22: 1121-1124 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.11.015]
26 龙驰, 胡义德, 曹正怀. 血清多肿瘤标志物蛋白芯片检测结果在结直肠癌诊断中的价值. 第三军医大学学报 2012; 34: 13-15 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.2012.01.025]
27 彭莉, 朱传金, 刘玉红, 李春岚. 血清CEA、CA199、CA242联检在大肠癌诊断及随访中的临床应用. 放射免疫学杂志 2006; 3: 239-241
28 王兵济, 范彪, 熊斌. 血清多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在结直肠癌诊断中的价值. 武汉大学学报(医学版) 2010; 31: 83-86 [DOI: 10.14188/j.1671-8852.2010.01.030]
29 王科学. 血清CEA、CA199、CA242及CA724联合检测对结直肠癌诊断的临床价值. 中国医师杂志 2016; 18: 422-424 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2016.03.025]
30 王堃, 喻晶. 异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)对结直肠癌的辅助诊断价值. 中国肿瘤 2017; 26: 152-1555 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.02.A015]
31 张辉, 赵莹, 蒋惠莉, 韩梅, 刘成花. 六种血清肿瘤标志物联合检测对结直肠癌患者的诊断治疗价值. 中国综合临床 2017; 33: 834-838 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008?6315.2017.09.014]
32 章万忠, 陈智周, 范振符. sTn抗原和CA242、CA19-9及CEA联合检测对胃肠道肿瘤的诊断价值. 标记免疫分析与临床 2007; 4: 207-209 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2007.04.002]
33 钟志, 梁欢, 杨桐树, 杨丹, 彭士云. 大肠癌血清中12种肿瘤标志物最优诊断组合的建立及其相关性. 实用肿瘤学杂志 2014; 2: 135-139 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2014.02.008]
34 朱美芹. CEA、CA199和CA242联合检测在结直肠肿瘤中的检测意义. 临床医药文献电子杂志 2016; 3: 8299-8300 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2016.42.005]
35 邹超世, 林英, 刘康海, 樊少勇, 谭莉萍, 丘丹萍. 多种肿瘤标志物联合检测诊断结直肠癌的临床价值及预后监测研究. 国际检验医学杂志 2018; 39: 2960-2963 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.029]
36 程朝, 杨桂英, 杜刚. 联合检测CA242、CA199和CEA对大肠癌诊断价值的Meta分析. 农垦医学 2016; 5: 416-421 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1127.2016.05.009]
37 Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, Kuipers EJ. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64: 1637-1649 [PMID: 26041752 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309086]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年7月28日; 29(14): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *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, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

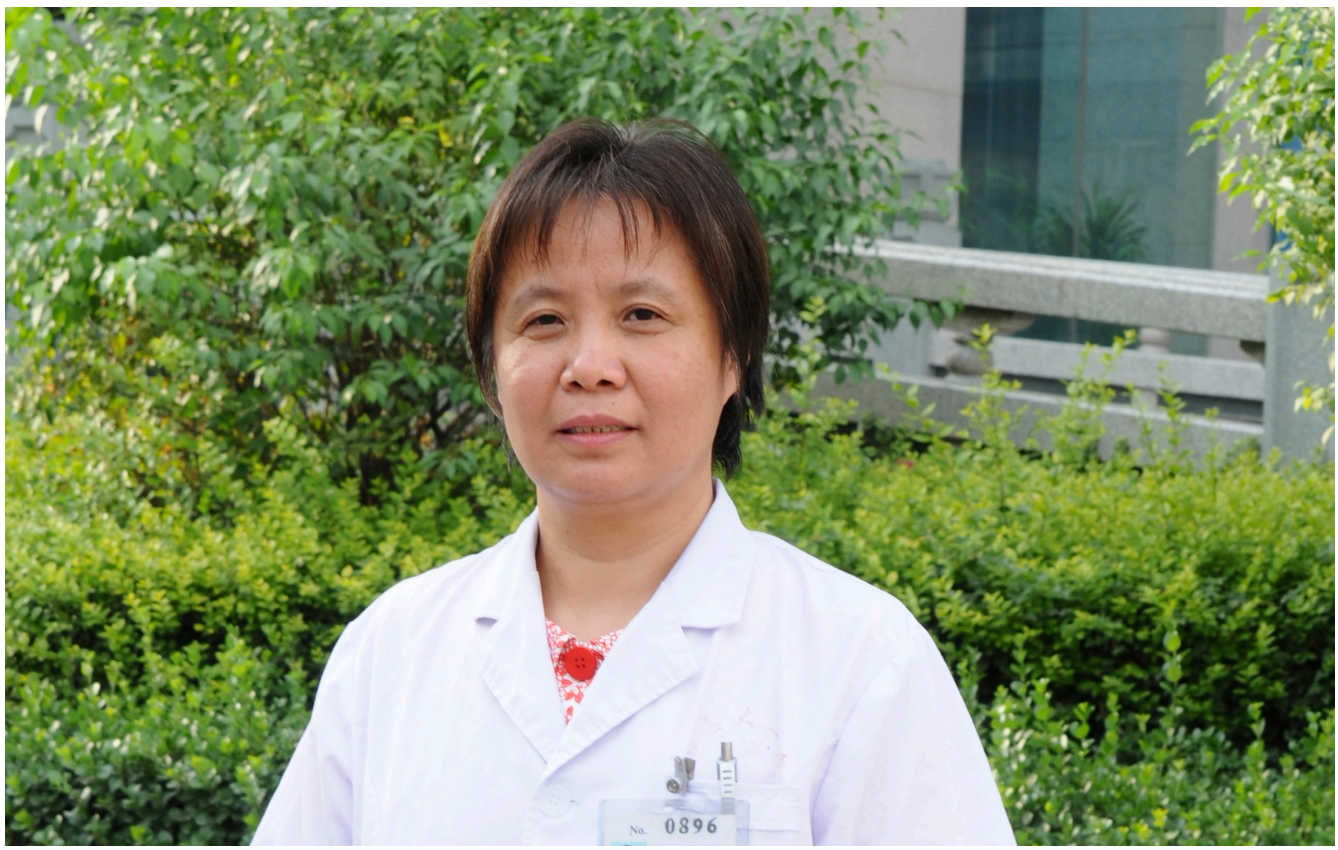
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 8 月 8 日　　第 29 卷　　第 15 期　　(Volume 29 Number 15)



15/2021

《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 15>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年八月八日 第二十九卷 第十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年8月8日 第29卷 第15期 (总第683期)

述评

835 新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见
陈晓鹏

841 靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展
邵好青, 谭周进

基础研究

849 COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响
卢军, 董麒锋, 沈壮虹

临床研究

858 幽门螺杆菌感染与结直肠癌EMT的相关性研究
楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术

866 经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值
王维钊, 向晓星, 刘军, 邓登豪, 王璐, 陈娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋

873 循环视黄醇结合蛋白预测急性胰腺炎局部并发症的临床价值的初步探讨
董小武, 魏梅, 马楠, 陆鋆鋆, 谢晓纯, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤

880 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析
凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如

文献综述

893 炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择
容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷

901 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究
杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 程潭

临床实践

908 “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用
夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹

消　　息

840　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
865　《世界华人消化杂志》正文要求
892　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
900　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

朱新宇, 教授, 硕士生导师, 山西医科大学第一医院首席专家. 任山西省医学会感染病学专业委员会常委、山西省医师协会感染病医师分会常委、山西省医师协会细胞免疫医师分会常委、全国肝胆病咨询专家、北京亚太肝病诊疗技术联盟山西联盟副理事长、山西省医学会医疗事故技术鉴定专家、山西省医疗保险评审专家、山西省突发公共卫生事件专家委员会专家, 荣立抗击“非典”二等功, 从事感染病临床、教学及科研工作40年, 在科研工作中一直从事隐匿性肝病基础与临床研究, 主持承担各级科研项目4项, 两项科研成果经山西省科学技术委员会鉴定为国际先进, 近年发表科研论文三十余篇, 撰写科技专著4部.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-08-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 15 August 8, 2021

EDITORIAL

835 New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis
Chen XP

841 Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases
Shao HQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

849 Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells
Lu J, Dong QF, Shen ZH

CLINICAL RESEARCH

858 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer
Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S

866 Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture
Wang WZ, Xiang XX, Liu J, Deng DH, Wang L, Chen J, Chen WW, Chai HN, Sun C, Wu YY, Xu QC, Chen G, Han WW, Chen CW, Ni XF, Ren TQ

873 Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis
Dong XW, Wei M, Ma N, Lu YY, Xie XC, Shi XL, Dong J, Ma XJ, Li BQ, Tong ZH, Li WQ

880 Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis
Ling FM, Lu FN, Wang SN, Zhu LR

REVIEW

893 Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease
Rong JM, Luo J, Huang Q, Miao YL

901 Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells
Yang FJ, Tan N, Zhang TY, Cheng Tan

CLINICAL PRACTICE

908 Application of whole-closed-loop nursing model of "integration of medical and nursing care-quaternary linkage" in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis
Xia CX, Li XX, Zheng Y, Wu CD

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xin-Yu Zhu, Supervisor of Postgraduate, Professor, Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Shanxi Medical University, No. 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. zxy6608056@163.com

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 8, 2021

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
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 835-840

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.835

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

述评 EDITORIAL

新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见

陈晓鹏

陈晓鹏, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科 安徽省芜湖市 241001

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆外科基础与临床研究.

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目, No. 1804h08020273.

作者贡献分布: 陈晓鹏负责撰写文章初稿、修改和审校.

通讯作者: 陈晓鹏, 教授, 主任医师, 博士生导师, 241001, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科.
drchenxp@wnmc.edu.cn.

收稿日期: 2021-02-02
修回日期: 2021-03-28
接受日期: 2021-06-02
在线出版日期: 2021-08-08

New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis

Xiao-Peng Chen

Xiao-Peng Chen, First Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Supported by: Key Research and Development Program of Anhui Province, No. 1804h08020273.

Corresponding author: Xiao-Peng Chen, Professor, Chief Physician, First Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, No. 92 Zheshan West Road, Jinghu District, Wuhu 241001, Anhui Province, China. drchenxp@wnmc.edu.cn

Received: 2021-02-02
Revised: 2021-03-28
Accepted: 2021-06-02
Published online: 2021-08-08

Abstract

Hepatolithiasis is a complex disease with extensive lesions. There are currently many clinical classifications available. However, these classifications cannot accurately reflect the pathological changes and degree of hepatolithiasis, and are not conducive to communication. Various methods are used for treatment of hepatolithiasis, but they are often misused. We tried to establish a new HLDO classification based on the clinicopathological characteristics of hepatolithiasis and a treatment system based on this classification, so as to comprehensively and accurately describe the pathological changes and degree, scientifically and reasonably treat it, and reduce its residual stone rate and recurrence rate.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatolithiasis; Classification; Treatment; Laparoscopy

Citation: Chen XP. New clinical pathological classification and treatment system for hepatolithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 835-840
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/835.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.835

摘要

肝内胆管结石病简称肝石病, 病情复杂、病变广泛. 现有多种临床分型, 但不能准确反映肝石病的病变范围及其程度, 也不利于交流; 治疗方法多样, 但应用比较混乱. 我们尝试建立基于肝石病临床病理特点的新型HLDO分型以及基于该分型的肝石病治疗体系, 力求全面准确地描述肝石病病变范围及其程度, 科学合理施治, 以降低结石残留率和复发率.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝内胆管结石病; 分型; 治疗; 腹腔镜

核心提要: 根据肝内胆管结石病有关文献和治疗现状, 较为详实地归纳了肝内胆管结石病的临床分型、诊治现状及其原因, 提出基于肝石病临床病理特点的新型HLDO分型以及基于该分型的肝石病治疗体系.

文献来源: 陈晓鹏. 新型肝内胆管结石病临床病理分型和治疗体系之我见. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 835-840
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/835.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.835

0 引言

肝内胆管结石病(Hepatolithiasis, 以下简称肝石病), 是指左右肝管汇合部以上各分支胆管内的结石所致的一类病症. 肝石病是一种世界性的疾病, 东亚多发[1], 在我国华南、长江流域及东南沿海更为常见. 其基本病理改变是结石沿肝内胆管树呈区域性分布, 引起受累肝段或肝叶胆道狭窄、梗阻扩张、反复发作的胆管炎, 甚至形成肝脓肿、肝纤维化萎缩、肝硬化、终末期胆病和肝内胆管癌, 并常伴有肝外胆管结石和Oddi括约肌功能异常, 如处理不当可致死亡, 是我国良性胆道疾病死亡的重要原因[2,3]. 因此, 重视肝石病的防治研究具有重要的临床意义.

1 肝石病的分型

科学精准的肝石病分型是正确施治和学术交流的基础. 目前, 文献报道的肝石病分型较多, 分型依据也有所差异, 大致有如下几种.

1.1 *按结石成分分类* 肝内胆管结石多为原发性结石, 但也可继发于胆囊结石, 后者在西方国家相对多见[4], 故肝内胆管结石以胆色素结石为主, 也有胆固醇性结石. 文献报道, 原发于肝内胆管的胆固醇结石有增多的趋势[5]. 但按化学成分分类, 知之者少, 且对临床手术设计的指导意义有限, 应用不多.

1.2 *按结石分布和胆管病理改变分型* 最著名的是Nakayama分型[6], 该分型除考虑结石成分差异、有无胆囊结石外, 主要根据胆管结石分布、胆管狭窄和胆管扩张3个要素对肝内胆管结石进行分类. 其中按左、右肝管和肝段以上肝管将其分为中央型和周围型结石, 又根据肝外有无结石分为肝内型(Ⅰ型)、肝内外型(IE型). 同时, 根据结石在左、右肝叶的不同分布又分为L型(左叶)、R型(右叶)和L R型(左右叶); 胆管狭窄和扩张分别用S和D表示, 根据胆管直径大小, 分别用0、1和2表示其狭窄或扩张程度, 如S0表示无狭窄, D1表示轻度扩张. 胆管狭窄和扩张部位又分为胆总管、肝总管、中枢部位和末梢部位. 该分型过于复杂, 对单一病例的分型需用一连串字母、数字进行组合编码, 难以记忆. 国内孟翔凌对其进行了修订[7], 将结石的位置按照肝脏8段记录; 同时, 胆管狭窄依然采用S0、S1和S2表示, 但以胆管狭窄处最大径是近端胆管扩张处的1/2为界进行划分; 胆管扩张依然也采用D表示, D0、D1、D2和D3分别表示无、肝内、肝外和肝内外胆管扩张. 此外, 还有日本学者提出的Tsunoda分型[8], 根据胆管结石、扩张和狭窄的部位分为Ⅰ-Ⅳ共4型. 黄洁夫[9]根据245例肝石病临床资料将其分为Ⅰ-Ⅴ共5型, 根据该分型, 其中182例行肝叶切除, 术后残余结石48例.

1.3 *按结石分布和继发肝脏病理改变分型* 2007年中华医学会外科学分会胆道外科学组提出以下分型[10]: Ⅰ型(区域型), 结石沿肝内胆管树局限性分布于一个或几个肝段内, 常合并病变区段肝管狭窄及肝萎缩. Ⅱ型(弥漫型), 结石遍布双侧肝叶胆管内, 根据肝实质病变情况, 又分为3种亚型: (1)Ⅱa型(不伴有肝纤维化和萎缩); (2)Ⅱb型(伴有区域性肝纤维化、萎缩和区段主肝管狭窄); (3)Ⅱc型(伴有广泛肝纤维化、性胆汁性肝硬化、门静脉高压症及主肝管严重狭窄). E型(附加型), 指合并肝外胆管结石, 根据Oddi括约肌功能状态, 又分为3个亚型: Ea、Eb和Ec型, 分别表示Oddi括约肌正常、松弛和狭窄. 董家鸿团队于2012年将中国分型中的I型做了调整, 将其又分成了Ⅰa (为一侧肝叶结石)和Ⅰb (两侧肝叶结石)两个亚类[11].

1.4 *其他分型分级* 刘付宝[12]根据肝脏病理改变将其分原发型、炎症型、占位型和终末型等4型, 有利于肝内结石的手术选择. 还有日本学者提出的肝内胆管结石严重程度分级系统[13], 通过396名患者随访18年或直至死亡, 用Cox回归分析确定预后因素, 提出一个三级疾病严重程度分级系统, 其中肝内胆管癌和肝硬化为主要因素, 年龄≥65岁和随访期间黄疸≥1 wk为次要因素, 可用于评估预后.

1.5 *分型评价* 以上各分型均有其实用性和积极意义, 但多数未指明结石具体肝段或肝叶, 或忽视肝实质病变, 或过于复杂, 除Nakayama分型和中华医学会胆道外科学组分型外, 均未涉及Oddi括约肌功能状态, 对临床制定治疗方案指导有限. Nakayama分型编码过于复杂, 也忽视了肝纤维化、萎缩和肝脓肿等肝脏实质病理改变. 孟氏分型对结石定位比较准确, 但同样忽视了肝实质病理改变; 此外, 其数字指代意义不一致, 如0、1、2、3, 表示狭窄程度, 而对胆管扩张, 又表示扩张部位, 并不合理; 且胆管狭窄与胆管扩张一般并存, 仍有重复评估之嫌. 因而, 不能全面准确描述肝石病的病变范围及其程度.

1.6 *新肝石病分型的建立* 面对上述各种错综复杂、优缺点并存的分型, 很多外科医师感到茫然, 难以选择, 各单位病例资料可比性差, 不利于学术交流. 我们认为, 准

表 1 新型肝内胆管结石病临床病理分型(HLDO分型)

病变	病变部位	病变严重度	示例说明
结石(H)	肝脏Ⅰ–Ⅷ段、l (左肝)、r (右肝)、b (双侧肝内胆管)、i (所有肝内胆管)、e (肝外胆管)和g (胆囊)	0示无结石, 可省略; 1示单个结石或总Φ≤2 cm; 2示多发结石或总Φ>2 cm	H_{i2}: 左(半)肝多发性结石
肝脏病损(L), 包括LF (肝纤维化萎缩)、LA (肝脓肿)、LC (肝硬化)和LM (肝脏癌变)	同结石或省略(肝脏继发性病理改变一般与结石相对应, 故可省略其部位, 以简化)	0示无异常, 可省略; 1示明显肝纤维化萎缩, 肝脓肿和癌变; 2示中重度肝硬化, 门脉高压症	LF_1: 肝萎缩; LC_2: 肝硬化, 门静脉高压
胆管扩张(D)	i (所有肝内胆管)、e (肝外胆管)和ie (肝内外胆管)	0示无扩张, 可省略; 1示轻度扩张, 肝内胆管Φ≤1cm, 肝外胆管Φ≤2 cm; 2示明显扩张, 肝内胆管Φ>1 cm, 肝外胆管Φ>2 cm	D_{i2}: 肝内胆管显著扩张
Oddi括约肌(O)		0示胆管下端正常, 可省略; 1示胆管下端松弛; 2示胆管下端狭窄	O_2: 胆总管下端狭窄

确合理的肝石病分型, 不仅要能精准判定结石部位, 还须反映肝实质病变、胆管扩张和肝外胆管情况, 显然, 用单一的罗马数字则很难精确表述. 因而, 迫切需要建立一种科学的肝石病分型体系.

近年来, 以肝脏、胆道三维可视化、3D打印、吲哚菁绿荧光成像技术为代表的数字化、智能化诊疗技术的出现, 为肝胆管结石的术前评估、分型、拟定手术方案及术中指导提供了新依据[14]. 我们在多年临床研究基础上, 吸纳上述肝石病分型优点, 尝试建立一种新的涵盖结石分布、胆管扩张(替代胆管狭窄)、肝实质病变和肝外胆管情况等病理解剖特点的肝石病HLDO分型(表1). 具体如下: 为避免字母重复及易于甄别, 用英文首字母大写表示病变, 即H示结石(hepatolithiasis), L示肝脏病损(lesions), D示胆管扩张(dilatation), O示Oddi括约肌. 其中L包括LF (肝纤维化/萎缩, liver fibrosis/atrophy)、LA (肝脓肿, liver abscess)、LC (肝硬化, liver cirrhosis)和LM (肝恶性肿瘤, liver malignancy)等4种病变. 结石或病变部位包括肝脏Couinaud分段的罗马数字Ⅰ-Ⅷ、小写字母l (左肝, left liver)、r (右肝, right liver)、b (双侧肝内胆管, bilateral intrahepatic bile ducts)、i (所有肝内胆管, intrahepatic bile ducts)、e (肝外胆管, extrahepatic bile ducts)和g (胆囊, gallbladder)等部位, 记为下标. 用阿拉伯数字0、1和2表示结石多少或病变轻重程度, 亦记为下标; 所有记作0时该项可省略. 然后进行组合, 形成HLDO分型. 本分型选择胆管扩张而不是胆管狭窄, 除为了避免重复评估外, 也是考虑到胆管扩张有利于判断是否适合经皮肝穿刺胆道镜取石术(Percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS). 另外, 不少肝石病病人既往可能已行多次胆道手术, 还可以对既往手术方式和次数进行编码, 加入分型, 但这样增加了分型的复杂性, 故不建议.

HLDO分型, 还需根据术中所见和术后病理结果(如肝切除标本), 进行必要的修正, 为术后HLDO分型. 近年, 我们对50例肝石病病人进行HLDO分型, 初步发现其具有较好的实用性和准确性, 如$H_{II-III2}LF_1D_{i2}$: 肝左外叶多发结石, 肝纤维化萎缩, 肝内胆管显著扩张; 又如$H_{beg2}D_{ie2}O_2$: 双侧肝脏、肝外胆管及胆囊多发结石, 肝内外胆管显著扩张, 胆管下端狭窄. 我们期待更多同行参与讨论交流, 提出合理建议, 以便不断完善.

2 肝石病的治疗

肝石病的治疗以外科手术为主, 原则是: 取净结石、解除胆道狭窄及梗阻、去除结石部位和感染病灶、通畅引流、防止结石复发. 手术方式有: 胆管切开取石术、胆肠吻合术和肝切除术等, 术中、术后可配合超声、胆道造影、胆道镜取石和各种碎石. 其中, 肝切除术是除肝移植外, 最有效、最彻底的手术方法, 既能去除结石, 同时又切除了结石好发部位和毁损的肝实质. 手术方法包括传统开腹肝切除和腹腔镜肝切除. 机器人手术为肝石病治疗提供了新的手段[15]. 存有严重肝硬化、心肺或凝血功能障碍者, 无论何种手术, 均受限制. 此时, 可考虑PTCS[16,17]、经皮肝穿刺胆道镜取碎石术(percutaneous transhepatic cholangioscopiclithotomy, PTCSL)、经皮肝Ⅰ期胆道造瘘(percutaneous transhepatic one-step biliary fistulation, PTOBF)取石术[18]和中西医药物治疗等. 肝移植术是肝石病晚期伴有不可逆性胆汁性肝硬化病人的唯一选择.

2.1 *肝石病治疗现状* 肝石病治疗方法众多, 但由于各单

位条件和技术水平参差不齐, 对手术指证的把握也不尽相同, 术式选择并不规范, 存在术式不当、部分术式滥用等问题, 导致术后再次手术率高达37.1%-74.4%, 结石复发率可达4.2%-40.0%[19,20]. 主要表现在: (1)术式应用不当. 如双侧广泛多发胆管结石伴有肝实质损害者, 术者因无肝切除技术, 仅行胆管切开取石术或胆肠吻合术, 甚至胆总管十二指肠吻合术, 并未清除结石、解除胆管狭窄, 致使术后结石和病灶残留、胆管炎反复发作, 需要多次手术, 既增加了患者痛苦、创伤和经济负担, 也给后续治疗带来了困难; (2)盲目扩大应用肝切除术. 肝切除主要用于局部肝实质明显损坏或胆管狭窄无法纠正者. 但有一些基本正常、本可保留的肝组织而被切除, 特别是近年开展腹腔镜肝切除术以来, 此种情况尤甚; (3)盲目应用腹腔镜手术. 例如有过多次胆道手术史的患者仍然应用腹腔镜手术, 中转率非常高, 增高了病人费用和负担; (4)腹腔镜肝切除手术流程不够合理, 术者往往先行切开胆管取石, 然后再行肝切除, 术中胆汁大量外溢、污染腹腔, 而腔镜下又难以吸尽, 致使术后患者腹痛、发热甚至残存腹膜炎, 给病情判断带来干扰[21,22]; (5)甚至有利用EST/ERCP治疗肝石病这样极不正常的现象; (6)忽视了其他非手术治疗方法的配合应用, 如上述PTCS等.

2.2 *肝石病治疗窘境的原因分析* 造成上述混乱的原因有: (1)治疗技术自身的局限. 该病治疗方法众多, 但除肝移植外, 其他方法均不易根治, 且术后并发症多、残石率和复发率高. 即便是肝切除, 对双侧肝内广泛结石者, 仅能切除病变严重的一侧肝叶, 病变较轻的另一侧须行术中胆管切开、胆道镜取石, 或术后PTCS或PTCSL. 对既往已有多次胆道手术史者, 可因腹腔粘连、肝门周围解剖结构改变等, 再次行开腹或腹腔镜手术难度均大. 病人一般情况较差, 无论何种手术, 均受限制. 传统PTCS需要多次扩张窦道, 患者需要接受多次麻醉, 住院时间较长[16]. PTOBF克服了传统PTCS的缺点[18,23], 但需要硬质胆道镜等特殊设备. 但无论PTCS或PTOBF技术, 临床应用尚不普遍; (2)缺少易于接受的科学的肝石病分型; (3)缺少科学的、权威的、能被外科医师广泛接受的肝石病治疗体系. 多数术者是参考其他单位经验, 开展肝石病治疗. 我国仅有的肝石病诊治指南, 由中华医学会胆道外科学组2007年制定[10], 其后再无更新. 虽有肝石病微创手术治疗指南(2019版)、胆肠吻合术应用专家共识(2019版)的推出[2,24], 但缺乏系统性和推广.

2.3 *新型治疗体系* 新型合理的肝石病治疗体系应建立在科学精准的肝石病分型基础上, 结合我国实际情况, 针对不同病变, 制定合理的治疗方案, 采用最优治疗措施, 以最大限度去除结石和病灶、防止结石复发. 对于单支肝内胆管(如右后叶上段胆管)单个或少量结石, 一般并无临床症状和肝实质病变(相当于HLDO分型的$H_{Ⅶ1}L_0$), 可作随访, 不需特别处理. 结石不多, 有明显临床症状, 无明显肝实质病变或胆管狭窄者(H_1L_0), 可行胆管切开、胆道镜取石和碎石. 对于肝内区域性(如左半肝)难以取净的结石合并肝萎缩($H_{l2}LF_1$)、脓肿($H_{l2}LA_1$)、胆瘘、胆管扩张($H_{l2}D_{i2}$)者, 可行肝切除术. 双侧肝内广泛结石难以取尽者(H_{b2}或H_{i2}), 可切除病变严重的一侧肝叶(如肝萎缩、多处胆管狭窄等), 病变较轻的另一侧可行胆管切开取石术[25]. 如有高位胆管狭窄, 应高位胆管切开, 结石不能取净或Oddi括约肌功能丧失(如O_1或O_2)常需同时行胆肠Roux-y吻合术, 并确保吻合口上方狭窄已经解除. 为减少日后多次开腹手术的痛苦, 可考虑皮下盲袢的应用, 否则应行肝切除术. 对于肝脏纤维化不明显的肝脏, 仍然以取尽主要胆管的结石为好, 尽可能多保留肝脏[26]. 肝脏无实质改变、肝内胆管明显扩张(L_0D_2)、既往已行多次手术、难以耐受再次手术者可考虑PTCS、PTCSL、PTOBF和中西医药物治疗. 肝石病晚期伴有不可逆性胆汁性肝硬化病人($H_{l2}LC_2$), 肝移植术是唯一选择.

腹腔镜胆管切开取石已经十分成熟并广泛开展, 可达到微创和快速康复的目的. 肝石病腹腔镜肝切除是否优于传统开放肝切除, 尚有争议. 现有几篇Meta分析认为, 肝石病腹腔镜肝切除术可减少术中失血、输血、术后住院时间和并发症, 结石清除率、复发率和开放性肝切除术相似[27-29]. 但仔细研究这些Meta分析, 可发现部分纳入文献来自同一单位(Cai X, Jin R), 且使用的病例有时间重叠; 仅有1篇RCT, 其研究对象仅行腹腔镜肝左外侧叶切除术, 代表性不够[30], 故证据仍然有限. 我们统计近5年的245例肝石病手术资料初步表明, 肝石病腹腔镜肝切除组手术时间、术后需要入住ICU例数、结石残留率和总费用方面均高于开放肝切除. 故腹腔镜肝切除在肝石病治疗中的作用需要更多前瞻性、多中心随机对照试验来进一步明确. 现阶段, 腹腔镜肝切除, 应在经验丰富、设备完善的肝胆外科中心方可施行.

3 展望

肝石病的治疗有赖于术前精准评估和科学分型. 目前, 三维成像技术已逐渐应用于外科临床, 有利于术前精确评估和肝石病分型. 3D打印技术可以制作出仿真组织器官模型, 不但可用于模拟手术操作[31], 还可以在术前对肝石病分型进行初步验证, 从而更加精准地指导手术操作. 随着人工智能、微电子和基因生物学技术的发展, 胆道微型机器人在胆管内”巡游诊断”和”驱石治疗”, 或基因调控清除结石, 值得期待. 以临床病理甚或

基因分型为基础的肝石病治疗体系将更加完善.

4 结论

肝石病病理变化复杂多样, 现有分型不能准确反映肝石病的病变范围及其程度, 各种治疗方法也存在不足和应用差异, 难以满足临床需要和学术交流. 我们尝试建立新型HLDO分型以及基于该分型的肝石病治疗体系, 力求全面准确地描述肝石病病变及其程度, 科学合理施治, 降低结石残留率和复发率. 当然, 这需要多中心临床研究提供循证医学证据.

5 参考文献

1 Pausawasdi A, Watanapa P. Hepatolithiasis: epidemiology and classification. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 314-316 [PMID: 9164496]
2 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会, 国家卫生健康委员会公益性行业科研专项专家委员会. 肝胆管结石病微创手术治疗指南(2019版). 中华消化外科杂志 2019; 18: 407-413 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.05.001]
3 中国医师协会外科医师分会, 微创外科医师专业委员会. 腹腔镜治疗肝胆管结石病的专家共识(2013版). 中华消化外科杂志 2013; 12: 1-5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.01.001]
4 Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083 [PMID: 17127189 DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.009]
5 张学文, 杨永生, 张丹. 肝内胆管结石分型及治疗方法选择. 中国实用外科杂志 2009; 29: 790-792
6 Nakayama F. Intrahepatic calculi: a special problem in East Asia. *World J Surg* 1982; 6: 802-804 [PMID: 7180014 DOI: 10.1007/BF01655381]
7 孟翔凌. 肝内胆管结石分型之我见. 中华消化外科杂志 2002; 1: 310-310 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2002.05.026]
8 Tsunoda T, Tsuchiya R, Harada N, Yoshino R, Noda T, Izawa K, Yamaguchi T, Yamamoto K. Long-term results of surgical treatment for intrahepatic stones. *Jpn J Surg* 1985; 15: 455-462 [PMID: 3831500 DOI: 10.1007/BF02470091]
9 黄洁夫, 吕明德, 彭宝岗. 肝内结石病变分型与治疗方式选择. 中国实用外科杂志 1993; 13: 669-671
10 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 肝胆管结石病诊断治疗指南. 中华消化外科杂志 2007; 6: 156-161 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2007.02.028]
11 Feng X, Zheng S, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. Classification and management of hepatolithiasis: A high-volume, single-center's experience. *Intractable Rare Dis Res* 2012; 1: 151-156 [PMID: 25343089 DOI: 10.5582/irdr.2012.v1.4.151]
12 Liu FB, Yu XJ, Wang GB, Zhao YJ, Xie K, Huang F, Cheng JM, Wu XR, Liang CJ, Geng XP. Preliminary study of a new pathological evolution-based clinical hepatolithiasis classification. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2169-2177 [PMID: 25717253 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2169]
13 Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M. A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort. *J Gastroenterol* 2018; 53: 854-860 [PMID: 29119290 DOI: 10.1007/s00535-017-1410-6]
14 Fang C, Zhang P, Qi X. Digital and intelligent liver surgery in the new era: Prospects and dilemmas. *EBioMedicine* 2019; 41: 693-701 [PMID: 30773479 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.017]
15 Shu J, Wang XJ, Li JW, Bie P, Chen J, Zheng SG. Robotic-assisted laparoscopic surgery for complex hepatolithiasis: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 2539-2547 [PMID: 30350102 DOI: 10.1007/s00464-018-6547-8]
16 Wang P, Sun B, Huang B, Xie J, Liu Y, Zhu C, Ye C, Zhou Z. Comparison between percutaneous transhepatic rigid cholangioscopic lithotripsy and conventional percutaneous transhepatic cholangioscopic surgery for hepatolithiasis treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 54-59 [PMID: 26679679 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000222]
17 Öztürk A, Sönmez MG, Bakdik S, Ecer G, Altinkaya N, Ataseven H, Aksoy F. Ultra-mini Percutaneous Hepatolithotomy in Patients With Large and Multiple Hepatolithiasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 31: 76-84 [PMID: 32910108 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000853]
18 王平, 刘成成, 陶海粟, 朱灿华, 孙北望, 周兴华, 李锟. 经皮肝Ⅰ期胆道造瘘取石治疗有胆道手术史患者的肝内胆管结石. 中华肝胆外科杂志 2019; 25: 106-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.02.007]
19 Li FY, Cheng NS, Mao H, Jiang LS, Cheng JQ, Li QS, Munireddy S. Significance of controllingchronic proliferative cholangitis in the treatment of hepatolithiasis. *World J Surg* 2009; 33: 2155-2160 [PMID: 19641953 DOI: 10.1007/s00268-009-0154-8]
20 吕文平. 肝胆管结石病的临床分型与手术方式选择. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 404-406,410 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2013.06.002]
21 陈晓鹏, 程斌. 肝内胆管结石病腹腔镜肝切除的关键技术与流程优化. 世界华人消化杂志 2018; 26: 892-897 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i15.892]
22 程斌, 鲍胜华, 张文君, 戴大飞, 钱锐, 石代伟, 黄晨, 彭俊璐, 俞远林, 陈晓鹏. 腹腔镜精准肝切除治疗肝胆管结石的关键技术及流程. 中国微创外科杂志 2018; 18: 852-855 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.09.022]
23 Tao H, Wang P, Sun B, Li K, Zhu C. One-step multichannel percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy applied in bilateral hepatolithiasis. *World J Surg* 2020; 44: 1586-1594 [PMID: 31993722 DOI: 10.1007/s00268-020-05368-7]
24 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会, 国家卫生健康委员会公益性行业科研专项专家委员会. 肝胆管结石病胆肠吻合术应用专家共识(2019版). 中华消化外科杂志 2019; 18: 414-418 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.05.002]
25 Li EL, Yuan RF, Liao WJ, Feng Q, Lei J, Yin XB, Wu LQ, Shao JH. Intrahepatic bile duct exploration lithotomy is a useful adjunctive hepatectomy method for bilateral primary hepatolithiasis: an eight-year experience at a single centre. *BMC Surg* 2019; 19: 16 [PMID: 30717712 DOI: 10.1186/s12893-019-0480-1]
26 刘安重, 刘衍民, 方天翎.软硬镜联合处置肝内胆管结石. 腹部外科 2014; 27: 347-350 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2014.05.008]
27 Liu X, Min X, Ma Z, He X, Du Z. Laparoscopic hepatectomy produces better outcomes for hepatolithiasis than open hepatectomy: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 51: 151-163 [PMID: 29367038 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.016]
28 Peng L, Xiao J, Liu Z, Li Y, Xiao W. Laparoscopic Versus Open Left-Sided Hepatectomy for Hepatolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 951-958 [PMID: 27754740 DOI: 10.1089/lap.2016.0357]
29 Jiang H, Jiang O, Xia X, Su S, Li B. Laparoscopic versus open hepatectomy approach for regional hepatolithiasis: A meta-analysis. *J Chin Med Assoc* 2018; 81: 429-436 [PMID: 29079113 DOI: 10.1016/j.jcma.2017.09.007]
30 Ding G, Cai W, Qin M. Pure laparoscopic versus open liver resection in treatment of hepatolithiasis within the left lobes: a randomized trial study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 392-394 [PMID: 25793351 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000120]

31 Huber T, Huettl F, Tripke V, Baumgart J, Lang H. Experiences With Three-dimensional Printing in Complex Liver Surgery. *Ann Surg* 2021; 273: e26-e27. [PMID: 33074891 DOI: 10.1097/SLA.0000000000004348]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 841-848

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.841

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

述评 EDITORIAL

靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展

邵好青, 谭周进

邵好青, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

邵好青, 博士研究生, 主要从事中医药微生态的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81874460.

作者贡献分布: 本文由邵好青完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2021-03-03
修回日期: 2021-04-29
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-08-08

Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases

Hao-Qing Shao, Zhou-Jin Tan

Hao-Qing Shao, Zhou-Jin Tan, 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, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-03-03
Revised: 2021-04-29
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-08-08

Abstract

In recent years, more and more diseases have been found to be related to dysbiosis. In particular, some disruptive discoveries in the past five years have made gut microbiota a hot topic in the field of health and diseases. As an important coordinator of biological processes and a common participant in the occurrence and development of multiple diseases, coupled with the plasticity of its composition and function, the gut microbiota has gradually become an attractive target for the intervention and management of diseases, arousing great attention of researchers. In this paper, we summarize the relationship between gut microbiota and irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, and colorectal cancer. Then, we introduce the current status of microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Irritable bowel syndrome; Inflammatory bowel disease; Colorectal cancer; Microbiota-targeted therapeutics

Citation: Shao HQ, Tan ZJ. Microbiota-targeted therapeutics in gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 841-848
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/841.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.841

摘要

近年来, 越来越多的疾病被发现与肠道菌群失调相关, 特别是近5年来一些颠覆性的发现使得肠道菌群成为健康、疾病领域的热点问题. 作为机体生物过程的重要协调者以及多种疾病发生发展过程中的共同参与者, 加之其组成和功能的可塑性, 肠道菌群逐渐成为一个极富吸引力的预防和治疗疾病的靶标而引起研究者的高度重视. 本文就肠道菌群与肠易激综合征、IBD和结直肠癌的关系进行了整理, 并介绍了在胃肠病中以肠道菌群为靶向的治疗策略的现状, 以期为靶向肠道菌群治疗策略的应用提供借鉴.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肠易激综合征; 炎症性肠病; 结直肠癌; 靶向菌群疗法

核心提要: 肠道微生物群的复杂性及其对健康、疾病的影响逐渐被认识、确证, 肠道菌群逐渐成为一个极富吸引力的用于治疗和预防疾病的目标而引起研究者的高度重视. 本文就肠道菌群与常见肠道疾病的相互关系以及治疗肠道疾病的靶向肠道菌群策略进行概述, 以期为肠道菌群研究和靶向菌群治疗策略的应用提供借鉴.

文献来源: 邵好青, 谭周进. 靶向肠道菌群治疗胃肠疾病研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 841-848
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/841.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.841

0 引言

近年来, 肠道微生态的研究如火如荼, 成为多种肠道及肠外疾病的研究热点. 肠道微生物群本质上是一种为宿主提供代谢、免疫和保护功能的微生物器官, 微生物之间及与宿主之间的相互作用在维持肠道正常生理功能、维护肠上皮屏障、调节机体免疫以及拮抗病原微生物定植等方面发挥着重要作用[1,2]. 得益于无菌小鼠的研究以及高通量测序技术、生物信息学等方法的不断发展与普及应用, 肠道微生物群的复杂性及其对健康、疾病的影响逐渐被认识、确证, 越来越多的肠道疾病被发现与肠道菌群相关, 对肠道疾病与肠道菌群关系的认识也逐渐由相关性报道深入到因果关系的研究[3]. 作为机体生物过程的重要协调者以及多种疾病发生发展过程中的共同参与者, 加上其组成和功能的可塑性, 肠道菌群逐渐成为一个极富吸引力的预防和治疗疾病的靶标而引起研究者的高度关注. 本文就肠道菌群与常见肠道疾病的相互关系以及治疗肠道疾病的靶向肠道菌群策略进行概述, 以期为肠道菌群研究和靶向菌群治疗策略的应用提供借鉴.

1 肠道菌群失调与胃肠疾病

人体肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门四大类组成, 其中厚壁菌门和拟杆菌门约占90%. 微生物群落之间比例的巨大变化或新细菌群的扩张以及功能的改变导致宿主-微生物间相互作用的不平衡, 称为菌群失调[4]. 微生物组成或其衍生物（如代谢产物或基因毒素）的变化可影响宿主病生理信号通路, 最终直接或间接地影响疾病的易感性, 引起或参与肠道疾病, 而这些成分也具有应用于靶向治疗的潜力. 尽管菌群与一些疾病的因果关系尚不确切, 但来自动物微生物群落移植模型的数据表明, 其中一些变化不仅仅是疾病的后果[5,6](表1).

1.1 肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠疾病, 典型症状是腹痛或不适, 并与粪便性状或频率的改变有关[7]. 肠-脑轴、胃肠动力、肠道分泌、内脏高敏感性、肠道通透性和免疫激活是IBS涉及的主要病理生理环节, 而研究发现这几个环节都与肠道微生物群有关联[8]. 此外, IBS的症状易受宿主遗传、饮食、压力和环境的影响, 这些因素又都可以影响和塑造肠道菌群.

来自动物和人类研究的证据也支持肠道菌群在IBS的发展和迁延中的关键作用. 首先, 无菌小鼠模型提供了直接的证据, 将IBS-D患者的粪便菌群移植给无菌小鼠, 可引起受体小鼠出现胃肠道转运加快、低度炎症和类似焦虑的肠道功能和行为改变, 表明菌群失调可能是IBS的结肠运动功能障碍和行为症状的原因[5]. 然而, 在没有明确的IBS动物模型的情况下, 直接的因果关系无法得到明确的证明. 其次, 感染后IBS (PI-IBS)的流行病学证据显示, 尽管清除了病原体, 但胃肠道细菌感染导致持续功能性胃肠道症状的可能性增加且至少持续8年, 有力的证明了肠道微生物群在部分患者的IBS发病中起着主要作用[9]. 最后, 比对IBS患者和健康人群的临床样本也发现, IBS患者伴随着特定的肠道菌群及代谢特征. 一项纳入了24个病例对照研究的系统性回顾分析显示, IBS人群的肠杆菌科(Enterobacteriaceae)、乳杆菌科(Lactobacillaceae)和拟杆菌属(*Bacteroides*)增加, 而不可培养的梭菌目Ⅰ(Clostridiales Ⅰ)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*) [包括普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)]和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)减少[10]. 一项纵向取样的整合多组学方法的研究显示, IBS-C患者中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和初级胆汁酸减少, 而IBS-D患者中色胺和初级胆汁酸增多, 研究人员表示这些菌群代谢物参与刺激结肠液体分泌, 是造成IBS亚型症状的潜在原因[11]. 此外, IBS患者的特征菌群与其症状也有直接关联. IBS患者粪便菌群中Veillonella和Lactobacillus增加, 而这两类菌可产生乙酸、丙酸等有机酸, 高乙酸和/或丙酸水平的IBS患者表现出更差的胃肠道症状、生活质量和负面情绪[12]; IBS-M和IBS-D患者粪便样本中产丁酸盐和甲烷的细菌丰度减少, 而丁酸盐已知能改善肠屏障结构和功能, 产甲烷的微生物是人体结肠中氢处理的主要机制, 可以部分解释IBS患者易出现腹胀的原因[13].

1.2 炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两大类. IBD被认为是由遗传易感性、环境和微生物因素共同驱动的慢性免疫介导的肠

表 1 与胃肠疾病相关的肠道菌群组成变化

疾病	与疾病相关的物种丰度变化		Ref.
	减少	增加	
肠易激综合征	*Bifidobacterium, Faecalibacterium, Uncultured Clostridiales I*	*Lactobacillaceae, Bacteroides, Enterobacteriaceae*	[10]
		Veillonella, Lactobacillus	[12]
	Lachnobacterium, Prevotella, Catenibacterium	*Blautia, Bacteroides, Ruminoccocus, unknown Barnesiellaceae*	[13]
溃疡性结肠炎		*Fusobacterium nucleatum*	[18]
	Roseburia		[21]
克罗恩病		*Ruminococcus gnavus*	[19]
	Faecalibacterium, Roseburia		[20]
结直肠癌		*Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas asaccharolytica, Parvimonas micra, Prevotella intermedia, Alistipes finegoldii, Thermanaerovibrio acidaminovorans*	[23]
		Fusobacterium nucleatum spp., Atopobium parvulum, Actinomyces odontolyticus	[24]
		Bacteroides fragilis	[25]
		pks+ E. coli	[26]
		Peptostreptococcus anaerobius	[28]

道炎症[14,15].

一方面, IBD患者中富集的微生物类群陆续被证实具有促炎症的作用. Yilmaz等[16]通过重复两项独立的长期纵向IBD队列之间的关键结果发现, 拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门是区别IBD患者和健康人群的主要微生物类群. 此外, CD和UC患者分别具有特征性的细菌互作网络, 包含毛螺菌科和瘤胃菌科的互作网络的紊乱, 与疾病的频繁复发、抗TNF-α抗体治疗低效化相关[16]. Seishima等[17]发现UC和CD患者的微生物群在分类和功能上与健康人群有差异, 粪肠球菌(*E. faecium*)作为差异最大的菌种与患者的疾病严重程度呈正相关. 相比于分离自健康人粪便中的屎肠球菌菌株, 分离自UC患者粪便中的屎肠球菌菌株能促进IL-10敲除小鼠的结肠炎病理评分及炎症因子表达升高[17]. Chen等[18]发现具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)富集于51.78%的UC组织中, 并与UC的临床病程、临床活动度和难治性显著相关. 进一步的机制研究显示, 具核梭杆菌可通过结肠上皮细胞中的NOD2而靶向上调CARD3, 从而激活IL-17F/NF-κB信号通路, 促进肠道炎症的发生[18]. 活泼瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*)是一种常见的厌氧革兰氏阳性肠道细菌, 在CD患者中活泼瘤胃球菌的相对丰度升高与症状增加相关, 研究发现R. gnavus可合成并分泌一种复杂的促炎症性多糖, 能以TLR4依赖性方式诱导树突细胞分泌炎症因子TNF-α[19].

另一方面, IBD患者中缺乏的微生物类群和细菌代谢物被发现具有抗炎作用. 细菌代谢产物SCFAs可以调节保护性免疫并减轻组织炎症. 研究发现, CD患儿肠道菌群中粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、罗氏菌属(*Roseburia*)等SCFA产生菌减少, 且粪便中的SCFA及非结合胆汁酸的水平降低, 而英夫利昔单抗治疗使CD患儿粪便中的胆盐水解酶产生菌富集, 结合胆汁酸水平降低、非结合胆汁酸水平和非结合/结合胆汁酸比例升高[20]. 在CD和UC患者中丰度显著下降的罗氏菌属(*Roseburia*)是存在于肠黏液层的乙酸-丁酸转化器, 能在黏液层产生抗炎作用[21]. 除SCFAs之外, 具有调节宿主Treg细胞稳态和TH17、Treg细胞分化作用的胆汁酸代谢在IBD患者中也被发现呈紊乱状态[20,22].

1.3 结直肠肿瘤 肠癌是世界第三大常见的癌症. 对来自中国、奥地利、美国、德国和法国队列的526个宏基因组样本的联合分析[23]显示, 结直肠癌患者的粪便菌群与健康人群存在明显差异, 并鉴定出脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、*Porphyromonas asaccharolytica*、微小微单胞菌(*Parvimonas micra*)、中间普雷沃菌(*Prevotella intermedia*)、*Alistipes finegoldii*和*Thermanaerovibrio acidaminovorans*等7种在结直肠癌样本中稳定富集的、具有潜在诊断价值的细菌标志物, 说明在肠癌的患者中存在菌群紊乱. 针对多发性息肉样腺瘤、粘膜内癌和更晚期肠癌样本的宏基因组学研究[24]发现, 在肠癌的多步发展阶段存在微生物组的迁延转移, 具体表现为具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum spp.*)的相对丰度从粘膜内癌向更晚期病变持续升高以及在粘膜内癌中共现的

*Atopobium parvulum*和*Actinomyces odontolyticus*仅在多发性息肉样腺瘤和/或粘膜内癌中丰度显著增加, 表明菌群的变化发生在结直肠癌发展的早期阶段, 可能起到一个驱动作用或者是始动作用. 将来自肠癌患者的粪便灌胃给无菌小鼠和抗生素处理后给予致癌物的小鼠, 可增加两种模型小鼠的息肉数量、肠道发育不良、增殖(Ki-67阳性)细胞水平、炎症标记物(CXCR1、CXCR2、IL17A、IL22、IL23A)以及结肠中Th1和Th17细胞的比例[6], 进一步说明了菌群可激活肠黏膜的免疫, 诱发炎症反应, 促进上皮细胞增殖, 从而起到促癌的作用.

对单菌功能的研究进一步论证了肠道微生物中的一类促致癌细菌具有引发和/或促进结肠癌的潜力. 如研究发现, 脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)产生的肠毒素是婴幼儿腹泻病的病因之一, 亦可触发结肠上皮中促致癌的多步骤炎症级联反应, 与肠癌的发生发展密切相关. 脆弱拟杆菌毒素可引发结肠上皮细胞中的IL-17黏膜免疫信号, 该信号又传递回上皮细胞激活NF-κb信号并触发CXC趋化因子表达, 继而引发肿瘤前髓样细胞浸润至结肠远端, 与平行发生的Stat3信号共同促进产肠毒素脆弱拟杆菌介导的肿瘤发生[25]. 其他已鉴定的、与肠癌相关的促致癌菌还有携带pks的大肠杆菌(*pks*$^{+}$ *E. coli*)[26]、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)[27]、厌氧消化链球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*)[28]和产肠毒素的粪肠球菌.

2 靶向肠道菌群防治胃肠疾病的新策略

肠道菌群与宿主胃肠道之间的互作关系, 以及其在胃肠疾病发生、发展中的作用, 为预防和治疗胃肠疾病提供了极具潜力的治疗靶点(图1).

2.1 益生菌、益生元 益生菌是指当摄入足够量时对宿主有健康益处的活的微生物[29]. 益生元是能够被宿主体内的菌群选择性利用并转化为有益于宿主健康的物质[30]. 美国胃肠病协会建议, 益生菌可考虑用于治疗IBD的功能性症状[31]. 多项随机、安慰剂对照临床试验也提供了积极的临床证据支撑益生菌应用于防治胃肠疾病[32-34]. 在一篇更新于JAMA临床证据概要的Cochrane系统评价中, 研究人员对来自15个国家的23项(N = 3938)益生菌预防儿童抗生素相关性腹泻的随机试验进行了评估, 中等质量的证据表明, 预防性使用鼠李糖乳杆菌或布拉氏酵母菌与儿童(1个月至18岁)较低的抗生素相关性腹泻发生率相关, 而不良事件也未见增加[35]. 纳入12项随机对照试验(N = 886)评估益生菌对UC作用的分析显示, 益生菌可显著降低活动性UC患者的疾病活动指数, 而含有双歧杆菌的益生菌可显著缓解疾病, 且维持缓解效果与美沙拉嗪无显著差异[33]. 对200例IBD患者进行长达36个月以上的跟踪调查, 结果显示服用益生菌可有效降低全身性类固醇用药、住院及手术等不良事件的发生率, 而且益生菌服用时间越长效果越好[36].

益生菌和益生元的作用机制复杂多样, 且通常有着菌株特异性. 益生菌可以通过交叉喂养相互作用、降低Ph值改变胃肠道微环境、与致病菌竞争营养物质和结合位点以及产生抗菌物质如细菌素等途径作用于宿主微生物群, 从而发挥健康益处[37,38]. 此外, 益生菌效应分子(包括菌毛、脂磷壁酸、胞外多糖和各种表层蛋白质)可以直接与肠上皮、肠内分泌和免疫细胞以及迷走神经传入纤维中的受体相互作用, 产生增强肠道屏障完整性等局部肠道效应, 以及通过宿主免疫、内分泌、神经系统介导的全身效应[39,40]. 益生元效应则通常是通过微生物群中特定群体对底物的消耗来介导的, 从而促进它们的生长和代谢活性, 同时也能通过交叉喂养相互作用促进生长等方式间接影响微生物群中的其他类群. 益生元摄入引起的微生物组成和代谢物的变化会进一步影响宿主上皮、免疫、神经和内分泌信号, 发挥对肠道功能、免疫反应、抗炎、糖脂代谢、食欲和饱腹感等的调节[30,39].

虽然益生菌的应用取得了一定范围内可喜的疗效, 但关于益生菌菌株和制剂的研究数据在一些情况下仍相互矛盾和有争议, 主要涉及益生菌的肠道定植、菌株水平的活性、与本地微生物群的相互作用、安全性和对宿主的影响等[41].

2.2 粪菌移植 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将来自健康供体的粪便微生物群移植到患者的胃肠道, 以纠正菌群失调, 重塑肠稳态[42]. FMT作为一种古老的肠道菌群干预措施, 最早见于东晋葛洪所著《肘后备急方》, 应用粪便的悬浮液治疗食物中毒和严重的腹泻[43]. 与口服益生菌制剂相比, FMT具有移植菌群种类丰富、数量庞大、最大限度保留原有功能菌等优势. 相较于利用某些特定的细菌来调控肠道菌群, FMT发挥作用的关键是依靠整体菌群来重建患者的内稳态.

FMT被公认为是治疗难治性难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infections, CDI)的最有效方法, FMT一次治疗CDI的有效率可达85%-90%, 二次治疗有效率可达100%, 已被写入美国CDI治疗指南[44,45]. 除了CDI治疗, FMT益处的最大证据来自对IBD患者的研究[46-48]. Meta分析[48]显示FMT治疗CD患者缓解率为50.5%(42/83), 明显优于UC患者[36%(201/555)]. 经胃镜至远端十二指肠的FMT可显著改善IBS患者的腹部症状、疲劳感和生活质量, 改善效果随着剂量增加而增强[49]. 另有研究显示, FMT移植方式的选择对治疗IBS的疗效有直接影响, 用肠镜或鼻空肠管的方式移植新鲜或冷冻粪便或优于粪菌胶囊[50].

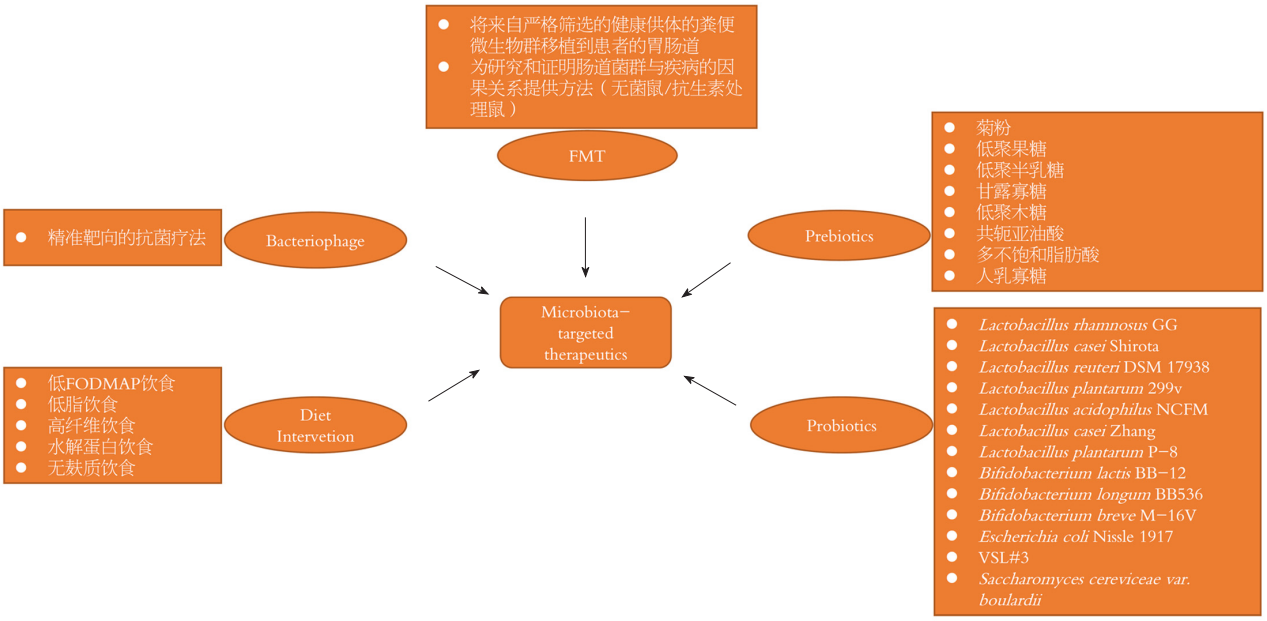


图 1　潜在的预防和治疗胃肠疾病的靶向菌群治疗策略.

尽管多项随机对照研究证实了FMT的有效性, 但其安全性和机制仍待深入研究, 推进标准化FMT尚需更大努力. 2019年6月, NEJM杂志曾报导了两名免疫功能低下患者在接受来自同一供体的FMT后感染了具有超广谱β-内酰胺类药物抗性的大肠杆菌, 导致严重的菌血症, 其中一人死亡[51]. 为此, 美国FDA发出关于FMT的安全性警示, 要求在进行试验性FMT时, 必须针对供体的多重耐药菌携带情况进行筛查和检测, 以减少耐药菌传播和感染风险[52].

2.3 噬菌体 噬菌体是以细菌为寄主的病毒, 故也称为细菌病毒. 噬菌体能通过诱导细菌细胞裂解、影响细菌表型等机制塑造细菌群落[53]. 作为一种抗菌疗法, 相较于抗生素, 噬菌体疗法具有精准靶向的优势, 可用于调节肠道菌群、杀灭多重耐药菌[54]. 噬菌体疗法在东欧部分国家被用作抗生素的替代或补充疗法[55]. 在西方国家, 噬菌体虽未被批准用于治疗细菌感染, 但噬菌体制剂已在美国被作为益生元(如前噬菌体、预噬菌体)在商业上可供人体使用[56].

在胃肠病中, 噬菌体疗法研究集中在感染性疾病上[56]. 幼兔模型显示, 单个噬菌体Phi_1可预防性和治疗性地控制霍乱而没有可检测到的耐药水平[57]. 黏附侵袭性大肠杆菌(adherent invasive *Escherichia coli*, AIEC)是CD患者回肠黏膜中常见的致病菌, 能与上皮细胞表面表达的CEACAM6受体结合, 诱发结肠炎症状[58]. 以AIEC为靶标的三种噬菌体混合物可显著减少CEABAC10转基因小鼠(表达人CEACAM6 AIEC受体)肠黏膜中AIEC LF82菌株的定植, 减轻DSS诱导的结肠炎症状[58], 为靶向AIEC菌株治疗CD提供了一种潜在的新选择.

2.4 饮食干预 在影响宿主肠道菌群组成和结构的因素中, 饮食至关重要. 饮食干预被认为是一种低成本、易操作的调节肠道菌群、治疗菌群失调相关疾病的理想方式. 在欧洲, 纯肠内营养因具有更优于皮质类固醇的疾病缓解率和良好的安全性已被列为治疗小儿CD的一线疗法[59]. 多项随机对照试验显示, 低FODMAP饮食干预可充分缓解IBS患者的症状, 同时伴有*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium longum*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Bacteroides*丰度的减少和粪便丁酸盐水平的下降[60-62]. 在对缓解期或轻度UC患者进行的一项交叉试验中[63], 研究人员发现, 有针对性的摄入低脂饮食或高纤维饮食4 wk后, 均可显著改善生活质量. 此外, 低脂饮食可显著降低患者的炎症标志物水平并改善失调的肠道菌群[63]. 基于IBD动物模型的研究发现, 水解蛋白饮食诱导的疾病缓解与致病菌(如*E. coli*、*C. perfringens*)的丰度降低、次级胆汁酸产生菌*Clostridium hiranonis*的丰度增加和次级胆汁酸(石胆酸、脱氧胆酸)水平的升高有关[64].

尽管事实上肠道菌群与胃肠道疾病的发生发展有关, 而且饮食可以用于缓解或治疗胃肠疾病的症状, 但饮食干预的多数机制尚不十分清楚. 此外, 基于肠道菌群的饮食干预, 可因基线菌群的组成和功能的个体差异呈现不同疗效[62].

3 结论

肠道菌群与疾病之间的关系不断被挖掘, 但仍面临着不

少挑战. 一个亟待解决的问题是关于肠道微生物群与疾病之间的因果关系, 这需要无菌动物、疾病模型和临床证据的反复验证. 靶向肠道菌群的治疗策略已展现出巨大潜力, 尽管“精准”调节肠道菌群的最佳方式仍处于研究阶段, 但是毋容置疑的是, 肠道微生物的调节将会更广泛地用于整体健康改善和疾病辅助治疗. 通过进一步的研究, 与疾病状态有关的肠道菌群失调的真正的含义可以被更好的理解, 以及什么是促进整体健康的最佳肠道菌群将会被更好地明确出来, 这将对公共健康产生广泛的积极作用.

4 参考文献

1 Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 69-70 [PMID: 30602737 DOI: 10.1038/s41574-018-0143-9]
2 Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. *Annu Rev Immunol* 2020; 38: 23-48 [PMID: 32340570 DOI: 10.1146/annurev-immunol-070119-115104]
3 Walter J, Armet AM, Finlay BB, Shanahan F. Establishing or Exaggerating Causality for the Gut Microbiome: Lessons from Human Microbiota-Associated Rodents. *Cell* 2020; 180: 221-232 [PMID: 31978342 DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.025]
4 Jin L, Shi X, Yang J, Zhao Y, Xue L, Xu L, Cai J. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications. *Protein Cell* 2021; 12: 346-359 [PMID: 32989686 DOI: 10.1007/s13238-020-00785-9]
5 De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, Umeh G, Miranda PM, Pigrau Pastor M, Sidani S, Pinto-Sanchez MI, Philip V, McLean PG, Hagelsieb MG, Surette MG, Bergonzelli GE, Verdu EF, Britz-McKibbin P, Neufeld JD, Collins SM, Bercik P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9 [PMID: 28251905 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397]
6 Wong SH, Zhao L, Zhang X, Nakatsu G, Han J, Xu W, Xiao X, Kwong TNY, Tsoi H, Wu WKK, Zeng B, Chan FKL, Sung JJY, Wei H, Yu J. Gavage of Fecal Samples From Patients With Colorectal Cancer Promotes Intestinal Carcinogenesis in Germ-Free and Conventional Mice. *Gastroenterology* 2017; 153: 1621-1633.e6 [PMID: 28823860 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.022]
7 Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2566-2578 [PMID: 28657875 DOI: 10.1056/NEJMra1607547]
8 Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62 [PMID: 27881403 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016]
9 Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 2010; 59: 605-611 [PMID: 20427395 DOI: 10.1136/gut.2009.202234]
10 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]
11 Mars RAT, Yang Y, Ward T, Houtti M, Priya S, Lekatz HR, Tang X, Sun Z, Kalari KR, Korem T, Bhattarai Y, Zheng T, Bar N, Frost G, Johnson AJ, van Treuren W, Han S, Ordog T, Grover M, Sonnenburg J, D'Amato M, Camilleri M, Elinav E, Segal E, Blekhman R, Farrugia G, Swann JR, Knights D, Kashyap PC. Longitudinal Multi-omics Reveals Subset-Specific Mechanisms Underlying Irritable Bowel Syndrome. *Cell* 2020; 182: 1460-1473.e17 [PMID: 32916129 DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.007]
12 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512-519, e114-e115 [PMID: 19903265 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x]
13 Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693 [PMID: 26239401 DOI: 10.1038/srep12693]
14 Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 573-584 [PMID: 28743984 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88]
15 Neurath MF. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 76-77 [PMID: 31848474 DOI: 10.1038/s41575-019-0248-1]
16 Yilmaz B, Juillerat P, Øyås O, Ramon C, Bravo FD, Franc Y, Fournier N, Michetti P, Mueller C, Geuking M, Pittet VEH, Maillard MH, Rogler G; Swiss IBD Cohort Investigators, Wiest R, Stelling J, Macpherson AJ. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med* 2019; 25: 323-336 [PMID: 30664783 DOI: 10.1038/s41591-018-0308-z]
17 Seishima J, Iida N, Kitamura K, Yutani M, Wang Z, Seki A, Yamashita T, Sakai Y, Honda M, Yamashita T, Kagaya T, Shirota Y, Fujinaga Y, Mizukoshi E, Kaneko S. Gut-derived Enterococcus faecium from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biol* 2019; 20: 252 [PMID: 31767028 DOI: 10.1186/s13059-019-1879-9]
18 Chen Y, Chen Y, Cao P, Su W, Zhan N, Dong W. Fusobacterium nucleatum facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF-κB via the upregulation of CARD3 expression. *J Pathol* 2020; 250: 170-182 [PMID: 31610014 DOI: 10.1002/path.5358]
19 Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, Vlamakis H, Xavier RJ, Clardy J. Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 12672-12677 [PMID: 31182571 DOI: 10.1073/pnas.1904099116]
20 Wang Y, Gao X, Zhang X, Xiao F, Hu H, Li X, Dong F, Sun M, Xiao Y, Ge T, Li D, Yu G, Liu Z, Zhang T. Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-18 [PMID: 33430702 DOI: 10.1080/19490976.2020.1865708]
21 Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, Kurilshikov A, Bonder MJ, Jiang X, Tigchelaar EF, Dekens J, Peters V, Voskuil MD, Visschedijk MC, van Dullemen HM, Keszthelyi D, Swertz MA, Franke L, Alberts R, Festen EAM, Dijkstra G, Masclee AAM, Hofker MH, Xavier RJ, Alm EJ, Fu J, Wijmenga C, Jonkers DMAE, Zhernakova A, Weersma RK. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med* 2018; 10 [PMID: 30567928 DOI: 10.1126/scitranslmed.aap8914]
22 Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, McIver LJ, Sauk JS, Wilson RG, Stevens BW, Scott JM, Pierce K, Deik AA, Bullock K, Imhann F, Porter JA, Zhernakova A, Fu J, Weersma RK, Wijmenga C, Clish CB, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019; 4: 293-305 [PMID: 30531976 DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4]
23 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JJY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort

analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]

24 Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 968-976 [PMID: 31171880 DOI: 10.1038/s41591-019-0458-7]

25 Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, Dejea CM, Fathi P, Chen J, Finard BB, Tam AJ, McAllister F, Fan H, Wu X, Ganguly S, Lebid A, Metz P, Van Meerbeke SW, Huso DL, Wick EC, Pardoll DM, Wan F, Wu S, Sears CL, Housseau F. Bacteroides fragilis Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 203-214.e5 [PMID: 29398651 DOI: 10.1016/j.chom.2018.01.007]

26 Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, van Hoeck A, Wood HM, Nomburg J, Gurjao C, Manders F, Dalmasso G, Stege PB, Paganelli FL, Geurts MH, Beumer J, Mizutani T, Miao Y, van der Linden R, van der Elst S; Genomics England Research Consortium, Garcia KC, Top J, Willems RJL, Giannakis M, Bonnet R, Quirke P, Meyerson M, Cuppen E, van Boxtel R, Clevers H. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks^+ E. coli. *Nature* 2020; 580: 269-273 [PMID: 32106218 DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8]

27 Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. Fusobacterium nucleatum Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor-κB, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]

28 Long X, Wong CC, Tong L, Chu ESH, Ho Szeto C, Go MYY, Coker OO, Chan AWH, Chan FKL, Sung JJY, Yu J. Peptostreptococcus anaerobius promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nat Microbiol* 2019; 4: 2319-2330 [PMID: 31501538 DOI: 10.1038/s41564-019-0541-3]

29 Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514 [PMID: 24912386 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66]

30 Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491-502 [PMID: 28611480 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75]

31 Colombel JF, Shin A, Gibson PR. AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 380-390.e1 [PMID: 30099108 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.001]

32 Goldenberg JZ, Mertz D, Johnston BC. Probiotics to Prevent Clostridium difficile Infection in Patients Receiving Antibiotics. *JAMA* 2018; 320: 499-500 [PMID: 30027207 DOI: 10.1001/jama.2018.9064]

33 Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 30704039 DOI: 10.3390/nu11020293]

34 Xu H, Ma C, Zhao F, Chen P, Liu Y, Sun Z, Cui L, Kwok LY, Zhang H. Adjunctive treatment with probiotics partially alleviates symptoms and reduces inflammation in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Nutr* 2020 [PMID: 33225399 DOI: 10.1007/s00394-020-02437-4]

35 Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. *JAMA* 2016; 316: 1484-1485 [PMID: 27727371 DOI: 10.1001/jama.2016.11838]

36 Dore MP, Rocchi C, Longo NP, Scanu AM, Vidili G, Padedda F, Pes GM. Effect of Probiotic Use on Adverse Events in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Retrospective Cohort Study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2020; 12: 152-159 [PMID: 30685823 DOI: 10.1007/s12602-019-9517-0]

37 Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019; 103: 6463-6472 [PMID: 31267231 DOI: 10.1007/s00253-019-09978-7]

38 Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr* 2019; 10: S49-S66 [PMID: 30721959 DOI: 10.1093/advances/nmy063]

39 Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, Holscher HD, Hunter K, Manurung S, Obis D, Petrova MI, Steinert RE, Swanson KS, van Sinderen D, Vulevic J, Gibson GR. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol* 2021 [PMID: 33551269 DOI: 10.1016/j.tim.2021.01.003]

40 Lebeer S, Bron PA, Marco ML, Van Pijkeren JP, O'Connell Motherway M, Hill C, Pot B, Roos S, Klaenhammer T. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49: 217-223 [PMID: 29153882 DOI: 10.1016/j.copbio.2017.10.007]

41 Hill C. Balancing the risks and rewards of live biotherapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 133-134 [PMID: 31873192 DOI: 10.1038/s41575-019-0254-3]

42 Olesen SW, Leier MM, Alm EJ, Kahn SA. Searching for superstool: maximizing the therapeutic potential of FMT. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 387-388 [PMID: 29703976 DOI: 10.1038/s41575-018-0019-4]

43 Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755; author reply p.1755-1755; author reply p.1756 [PMID: 23160295 DOI: 10.1038/ajg.2012.251]

44 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]

45 McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: 987-994 [PMID: 29562266 DOI: 10.1093/cid/ciy149]

46 Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for

active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-1228 [PMID: 28214091 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4]
47 Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, Katsikeros R, Makanyanga J, Campaniello MA, Mavrangelos C, Rosewarne CP, Bickley C, Peters C, Schoeman MN, Conlon MA, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 156-164 [PMID: 30644982 DOI: 10.1001/jama.2018.20046]
48 Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, Castaño-Rodríguez N. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1180-1199 [PMID: 28486648 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx063]
49 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]
50 Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 240-248 [PMID: 31136009 DOI: 10.1111/apt.15330]
51 DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen YB, Hohmann EL. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med* 2019; 381: 2043-2050 [PMID: 31665575 DOI: 10.1056/NEJMoa1910437]
52 FDA. Information Pertaining to Additional Safety Protections Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation - Screening and Testing of Stool Donors for Multi-drug Resistant Organisms, 2019. Available from: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation
53 Ofir G, Sorek R. Contemporary Phage Biology: From Classic Models to New Insights. *Cell* 2018; 172: 1260-1270 [PMID: 29522746 DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.045]
54 Manrique P, Dills M, Young MJ. The Human Gut Phage Community and Its Implications for Health and Disease. *Viruses* 2017; 9 [PMID: 28594392 DOI: 10.3390/v9060141]
55 Expert round table on acceptance and re-implementation of bacteriophage therapy. Silk route to the acceptance and re-implementation of bacteriophage therapy. *Biotechnol J* 2016; 11: 595-600 [PMID: 27008250 DOI: 10.1002/biot.201600023]
56 Sabino J, Hirten RP, Colombel JF. Review article: bacteriophages in gastroenterology-from biology to clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 53-63 [PMID: 31696976 DOI: 10.1111/apt.15557]
57 Bhandare S, Colom J, Baig A, Ritchie JM, Bukhari H, Shah MA, Sarkar BL, Su J, Wren B, Barrow P, Atterbury RJ. Reviving Phage Therapy for the Treatment of Cholera. *J Infect Dis* 2019; 219: 786-794 [PMID: 30395214 DOI: 10.1093/infdis/jiy563]
58 Galtier M, De Sordi L, Sivignon A, de Vallée A, Maura D, Neut C, Rahmouni O, Wannerberger K, Darfeuille-Michaud A, Desreumaux P, Barnich N, Debarbieux L. Bacteriophages Targeting Adherent Invasive Escherichia coli Strains as a Promising New Treatment for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 840-847 [PMID: 28130329 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw224]
59 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
60 Wilson B, Rossi M, Kanno T, Parkes GC, Anderson S, Mason AJ, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. β-Galactooligosaccharide in Conjunction With Low FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms but Reduces Fecal Bifidobacteria. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 906-915 [PMID: 32433273 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000641]
61 Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, Ibraim SB, Roume H, Levenez F, Pons N, Maziers N, Lomer MC, Ehrlich SD, Irving PM, Whelan K. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 158: 176-188.e7 [PMID: 31586453 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.024]
62 Zhang Y, Feng L, Wang X, Fox M, Luo L, Du L, Chen B, Chen X, He H, Zhu S, Hu Z, Chen S, Long Y, Zhu Y, Xu L, Deng Y, Misselwitz B, Lang BM, Yilmaz B, Kim JJ, Owyang C, Dai N. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet compared with traditional dietary advice for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a parallel-group, randomized controlled trial with analysis of clinical and microbiological factors associated with patient outcomes. *Am J Clin Nutr* 2021 [PMID: 33740048 DOI: 10.1093/ajcn/nqab005]
63 Fritsch J, Garces L, Quintero MA, Pignac-Kobinger J, Santander AM, Fernández I, Ban YJ, Kwon D, Phillips MC, Knight K, Mao Q, Santaolalla R, Chen XS, Maruthamuthu M, Solis N, Damas OM, Kerman DH, Deshpande AR, Lewis JE, Chen C, Abreu MT. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1189-1199.e30 [PMID: 32445952 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.026]
64 Wang S, Martins R, Sullivan MC, Friedman ES, Misic AM, El-Fahmawi A, De Martinis ECP, O'Brien K, Chen Y, Bradley C, Zhang G, Berry ASF, Hunter CA, Baldassano RN, Rondeau MP, Beiting DP. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome* 2019; 7: 126 [PMID: 31472697 DOI: 10.1186/s40168-019-0740-4]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 849-857

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.849

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

基础研究 BASIC RESEARCH

COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

卢军, 董麒锋, 沈壮虹

卢军, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院药剂科 浙江省杭州市 311200

董麒锋, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院普外科 浙江省杭州市 311200

沈壮虹, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院肿瘤内科 浙江省杭州市 311200

卢军, 本科, 主管药师, 主要从事肿瘤疾病相关的临床药学研究.

作者贡献分布: 此课题由卢军和董麒锋设计; 研究过程由卢军和沈壮虹操作完成; 研究所用试剂由卢军和董麒锋提供; 数据分析由卢军和董麒锋完成; 论文写作由卢军完成;文章修订由董麒锋和沈壮虹完成.

通讯作者: 卢军, 本科, 主管药师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才路156号, 浙江中医药大学附属江南医院杭州市萧山区中医院药剂科. lujunfp52@126.com

收稿日期: 2021-04-16
修回日期: 2021-06-12
接受日期: 2021-07-07
在线出版日期: 2021-08-08

Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells

Jun Lu, Qi-Feng Dong, Zhuang-Hong Shen

Jun Lu, Department of Pharmacy, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Qi-Feng Dong, Department of General Surgery, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Zhuang-Hong Shen, Department of Medical Oncology, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun Lu, Bachelor degree, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 156 Yucai Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. lujunfp52@126.com

Received: 2021-04-16
Revised: 2021-06-12
Accepted: 2021-07-07
Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

Coatomer protein complex subunit beta 2 (COPB2) is involved in the regulation of malignant biological behavior of various tumor cells. However, its expression and clinical significance in gastric cancer are still unclear.

AIM

To investigate the effects of COPB2 on the proliferation, invasion, and migration of gastric cancer cells and the possible mechanism.

METHODS

Immunohistochemical method was used to observe the expression of COPB2 in gastric cancer and adjacent tissues. Western blot was used to detect the expression of COPB2 protein in gastric cancer tissues and gastric cancer cell lines (SGC-7901, MKN45, and AGS). After transfection of COPB2-shRNA and its corresponding negative control (Con-shRNA), and pcDNA-COPB2 and its corresponding negative control (pcDNA-Con) into SGC-7901 cells, the effects of knockdown or overexpression of COPB2 on the proliferation, colony formation, migration, and invasion ability of gastric cancer cells were analyzed by CCK-8 assay, cell colony formation assay, and Transwell assay, and the effect of knockdown or overexpression of COPB2 on AKT signaling in gastric cancer cells was detected by Western blot. A tumor xenograft model was established to detect the effect of knockdown of COPB2 on tumor growth.

RESULTS

Compared with adjacent tissues and normal gastric epithelial cells (GES-1), the expression of COPB2 protein

was significantly increased in gastric cancer tissues and gastric cancer cell lines (SGC-7901, MKN45, and AGS). Knockdown of COPB2 inhibited the proliferation, colony formation, migration, and invasion of SGC-7901 and the expression of p-Akt protein, while overexpression of COPB2 showed the opposite effect. In addition, knockdown of COPB2 inhibited SGC-7901 cell growth *in vivo* in a tumor xenograft model.

CONCLUSION

Knockdown of COPB2 expression can inhibit the proliferation, invasion, and metastasis of gastric cancer cells, and this effect may be related to the inhibition of AKT signaling activity.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COPB2; Gastric cancer; Migration; Invasion; Proliferation

Citation: Lu J, Dong QF, Shen ZH. Effect of COPB2 expression on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 849-857
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/849.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.849

摘要

背景

外被体蛋白复合物β2亚基(coatomer protein complex subunit beta 2, COPB2)可参与调节多种肿瘤细胞的恶性生物学行为, 而其在胃癌中表达和临床意义仍不完全明确.

目的

探究COPB2对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响及其机制.

方法

采用免疫组化法观察COPB2在胃癌组织和癌旁组织中的表达情况. 采用Western blot检测胃癌组织和胃癌细胞系(SGC-7901、MKN45和AGS)中COPB2蛋白的表达情况. 将COPB2-shRNA及其相应的阴性对照(Con-shRNA)、pcDNA-COPB2及其相应的阴性对照(pcDNA-Con)转染到SGC-7901细胞后, 采用CCK-8法、细胞集落形成法和Transwell法分析敲低或过表达COPB2对胃癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭能力的影响; 采用Western blot检测敲低或过表达COPB2对胃癌细胞中Akt信号的影响. 建立肿瘤异体移植模型, 检测敲低COPB2对瘤体生长能力的影响.

结果

相对于癌旁组织和正常人胃上皮细胞GES-1, 胃癌组织和胃癌细胞系(SGC-7901、MKN45和AGS)中COPB2蛋白表达均显著升高. 敲低COPB2能抑制SGC-7901增殖、集落形成、迁移与侵袭的能力和p-Akt的蛋白表达, 而过表达COPB2则呈现相反作用. 另外, 肿瘤异体移植模型实验证实敲低COPB2能抑制SGC-7901细胞在体内的生长.

结论

敲低COPB2表达可抑制胃癌细胞增殖、侵袭转移, 且这一作用可能与其抑制Akt信号活性相关.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 外被体蛋白复合物β2亚基; 胃癌; 迁移; 侵袭; 增殖

核心提要: 外被体蛋白复合物β2亚基(coatomer protein complex subunit beta 2, COPB2)在胃癌中表达上调, 而敲低COPB2表达可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力; 另外, 本研究提示, 靶向COPB2可能会是胃癌的一个潜在的治疗策略.

文献来源: 卢军, 董麒锋, 沈壮虹. COPB2表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 849-857
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/849.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.849

0 引言

在我国, 由于胃癌的临床前筛查率低, 使其已成为导致癌症死亡的主要原因[1]. 目前, 随着治疗技术和方法的改进, GC患者的长期生存率尽管有所提高, 但中晚期患者的复发率和死亡率仍然居高不下[2]. 而, 深入探索影响胃癌进展的分子靶点有可能为开发新的胃癌疗法和提高患者生存率提供新的策略.

外被体蛋白复合物β2亚基(coatomer protein complex subunit beta 2, COPB2)是构成高尔基体的外被体包被蛋白复合体I, 主要负责细胞内高尔基体和内质网间的囊泡转运[3,4]. 而, 内质网和高尔基体的完整性对维持细胞稳态具有重要意义. 近来研究发现, COPB2除参与囊泡运输外, 还参与细胞周期调控[5]和细胞凋亡[6,7]. 特别是最近的研究显示, COPB2可参与调节肺癌、结肠癌和前列腺癌等多种肿瘤的发生和进展[5,8,9]. 然而, COPB2在胃癌中表达和临床意义仍不完全明确. 因此, 本实验探索COPB2在胃癌组织和胃癌细胞系中的表达情况, 随后探讨COPB2对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其初步机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 胃癌组织与癌旁组织样本的收集: 本研究经过伦理委员会批准, 所有患者均提供书面同意. 收集10例接受

胃癌切除术的患者的胃癌组织和配对的癌旁组织.

1.2 方法

1.2.1 细胞系、裸鼠和实验试剂: 人正常胃上皮细胞(GES-1)和胃癌细胞(SGC-7901、MKN45、AGS)购自中国科学院上海细胞生物学研究所. 10只6-7周龄SPF级雄性BALB/c裸鼠购于浙江维通利华实验动物技术有限公司. 胎牛血清(FBS)、Dulbecco改良版Eagle培养基(DMEM)购于美国Life Technologies公司; Lipofectamine™ 2000和Trizol试剂购于美国Invitrogen公司; RIPA、CCK-8细胞计数试剂盒、BCA试剂盒和GAPDH抗体购于上海碧云天生物科技有限公司; COPB2和Ki67抗体购自英国Abcam公司; p-Akt和Akt抗体购自美国CST公司; COPB2-shRNA的慢病毒载体和对照shRNA慢病毒载体(Con-shRNA)购自上海吉玛基因公司; pcDNA-COPB2和对照pcDNA载体(pcDNA-Con)购自上海吉凯基因公司.

1.2.2 细胞培养与转染: 将GES-1、SGC-7901、MKN45和AGS细胞接种在含10%FBS的DMEM培养基中, 置于细胞孵箱中培养.

将SGC-7901细胞按2×10^5个/孔接种至24孔板中, 次日, 将培养基更换为含6 μg/mL聚凝胺培养基并分别加入30 MOI的COPB2-shRNA和Con-shRNA, 48 h后加入嘌呤霉素筛选1 wk, 用Western blot检测COPB2的相对表达, 以评估稳转细胞的转染效果.

将SGC-7901细胞按5×10^5个/孔接种至6孔板中, 待细胞约80%融合时, 用Lipofectamine™ 2000分别转染pcDNA-Con和pcDNA-COPB2, 48 h后, 用Western blot检测COPB2的相对表达, 以评估瞬时转染细胞的转染效果.

1.2.3 蛋白质免疫印迹(Western blot): 在冰上用RIPA裂解细胞, 并在4 ℃下以1.2×10^4 g离心10 min收集蛋白溶液. 用BCA试剂盒对蛋白溶液定量后, 每样本取40 μg蛋白样品, 通过SDS-PAGE电泳分离并转移至PVDF膜. 封闭膜后, 在4 ℃下将膜与一抗[p-Akt (1:1000)、COPB2和Akt (均1:2000)、GAPDH (1:5000)]一起孵育过夜. 洗膜后, 在室温下将膜与与二抗一起孵育1 h. 再次洗膜后, 通过增强的化学发光试剂盒对条带显影. 用Image J软件对COPB2的表达进行定量.

1.2.4 细胞增殖测定: 将已转染的SGC-7901细胞按5×10^3个/孔接种至96孔板中, 培养24、48和72 h, 加入CCK-8试剂并孵育2.5 h, 用酶标仪检测490 nm波长的吸光度OD值.

1.2.5 细胞集落形成测定: 将已转染的SGC-7901细胞按1000个/mL的细胞密度接种于6孔板中, 每3 d换液一次, 两周后, 用甲醇固定细胞后, 用姬姆萨染色, 对细胞集落(肉眼可见或显微镜下大于50个细胞簇)进行计数.

1.2.6 细胞迁移和侵袭测定: 将已转染的SGC-7901细胞用无血清培养基制备成2×10^4个/mL的细胞悬液. 细胞迁移测定: 取200 μL细胞悬液加入transwell板的上室中, 600 μL含10% FBS的培养基加入下室. 细胞侵袭测定: 取200 μL细胞悬液加入基质胶涂覆膜的transwell板的上室中, 600 μL含10% FBS的培养基加入下室. 培养24 h后, 分别取出上室, 擦除膜的上表层的细胞, 然后甲醇固定膜的下表层的细胞并用结晶紫染色. 在显微镜下对染色的细胞进行拍照并计数.

1.2.7 肿瘤异体移植模型: 本研究经过动物伦理委员会批准. 将稳转COPB2-shRNA或Con-shRNA的SGC-7901细胞分别接种于BALB/c裸鼠的颈部皮下, 每只小鼠接种5×10^6个细胞. 接种后, 每5天测量一次瘤体体积(V (mm^3) = 长径×宽径^2 × 0.5). 第15天, 麻醉并处死小鼠, 分离瘤体组织.

1.2.8 免疫组织化学(IHC): 取临床样本组织和肿瘤异体移植模型瘤体组织, 分别用4%多聚甲醛固定后, 用常规石蜡包埋法包埋组织. 石蜡组织切为4 μm后的切片, 然后用二甲苯脱蜡和梯度分级的乙醇再水化后, 用3%的过氧化氢处理以阻断内源性过氧化物酶活性. 将切片放入0.01 mol/L柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0)中在微波炉中煮沸5 min以修复抗原. 切片用10%的正常山羊血清封闭后, 在4 ℃下与一抗(COPB2和Ki67, 1:200; p-Akt, 1:100)孵育过夜. 用PBS清洗组织切片后, 在室温下与生物素标记二抗(1:200)孵育30 min. 用PBS清洗组织切片后, 在室温下与链霉亲和素-辣根过氧化物酶复合物(1:200)孵育45 min. 用PBS清洗组织切片后, 用DAB显色和苏木素复染后, 常规脱水、封片和显微镜下观察.

统计学处理 采用GraphPad Prism 6软件将实验中所得的数据进行统计分析. 数据用均数±标准差(mean±SD)表示, 两组之间比较采用*t*检验, 多组之间比较采用单因素方差分析; 以P<0.05为界限判断有无统计学意义.

2 结果

2.1 COPB2在胃癌组织和癌细胞系中表达情况 免疫组化染色(图1A)显示, COPB2在癌旁组织阴性表达, 而在胃癌组织中呈现弥漫强阳性表达. Western blot结果(图1B)显示, 相对于正常胃上皮细胞系GES-1, COPB2在3种胃癌细胞系蛋白表达水平均升高(P<0.01).

2.2 敲低和过表达COPB2效果的验证 通过Western blot分析COPB2-shRNA及pcDNA-COPB2的转染效率, 结果(图2)表明, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞中COPB2蛋白表达降低(图2A, P<0.01); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞中COPB2蛋白表达增加(图2B, P<0.01).

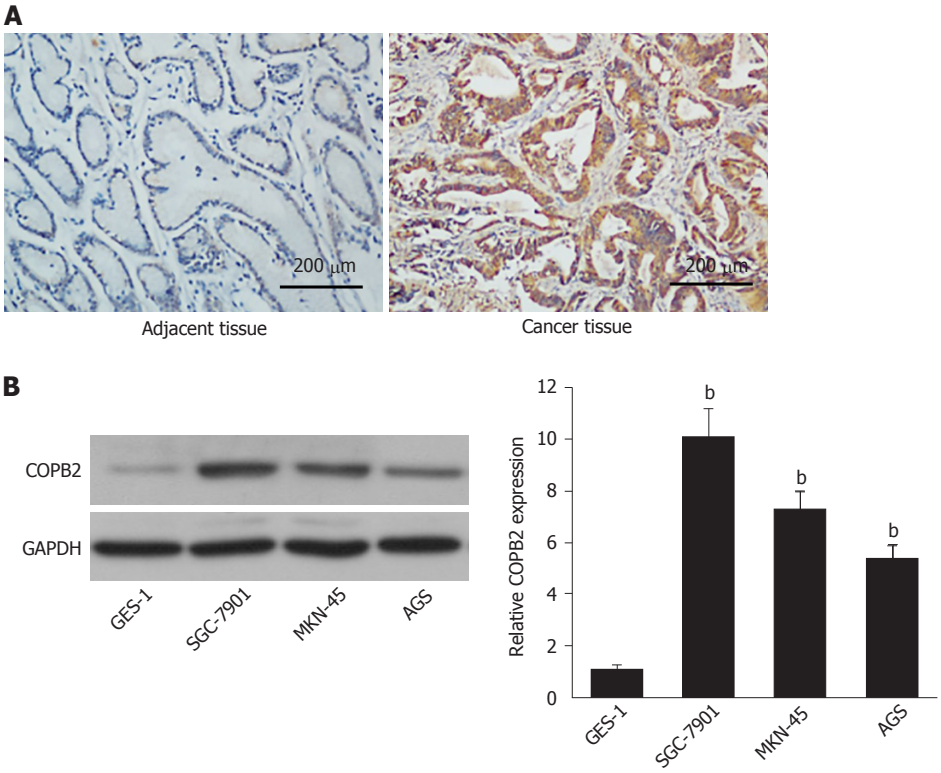


图 1　COPB2在胃癌组织和胃癌细胞系中表达情况. A: 免疫组化检测癌旁组织及胃癌组织中COPB2表达的代表性图. B: Western blot检测正常胃上皮细胞系及胃癌细胞系中COPB2蛋白水平, 与GES-1细胞比较: $^{b}P<0.01$; $n = 3$.

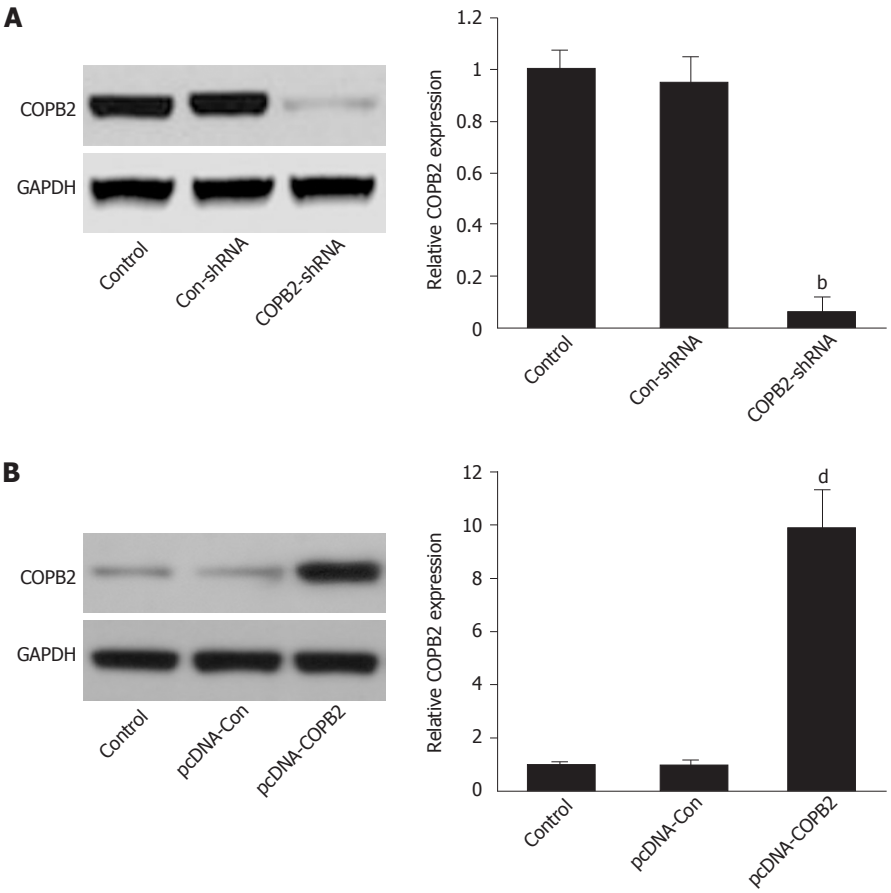


图 2　COPB2-shRNA与pcDNA-COPB2的转染效率检测. A: 转染COPB2-shRNA或Con-shRNA后, Western blot检测COPB2蛋白表达水平; 与Con-shRNA组比较: $^{b}P<0.01$; $n = 3$. B: 转染pcDNA-COPB2或pcDNA-Con后, Western blot检测COPB2蛋白表达水平; 与pcDNA-Con组比较: $^{d}P<0.01$; $n = 3$.

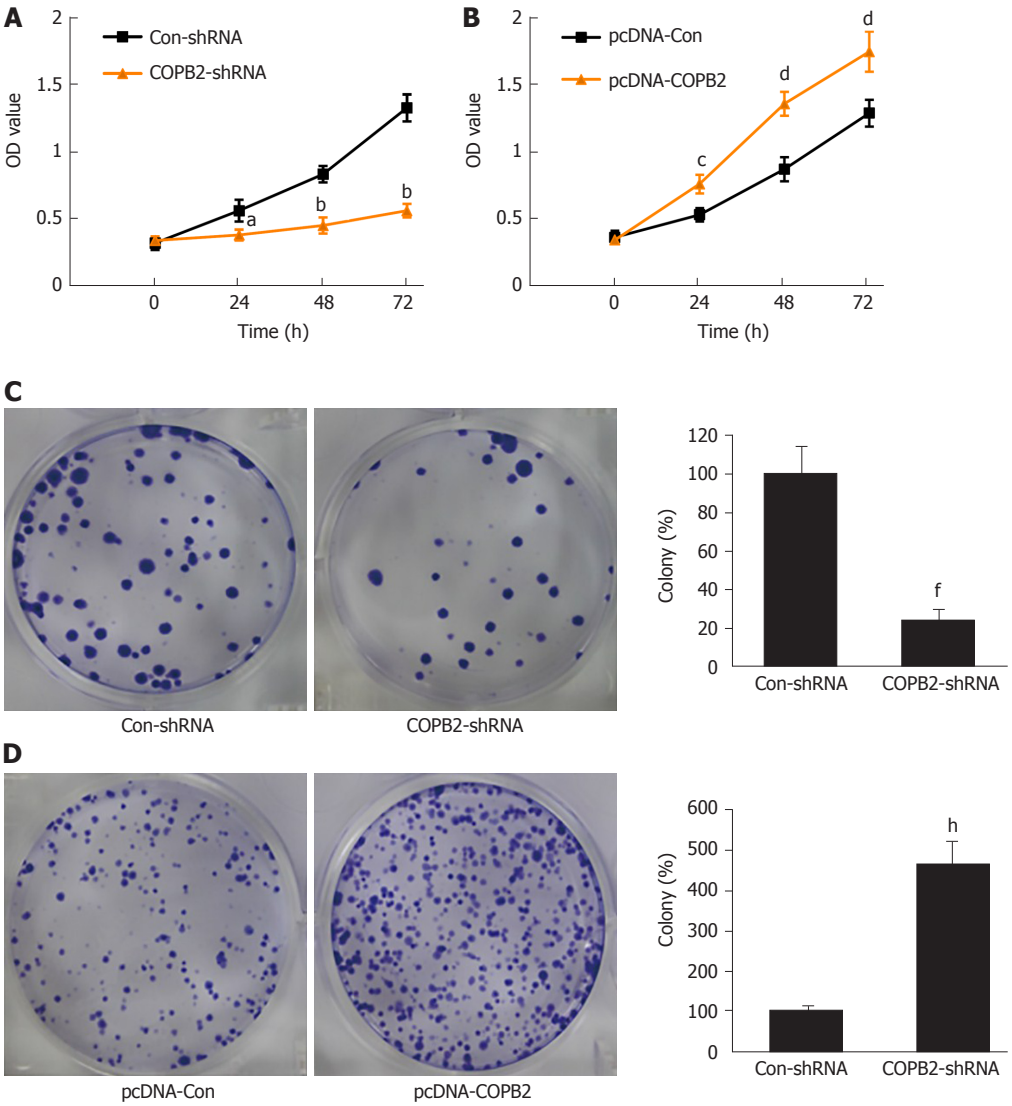


图 3　敲低或过表达COPB2对胃癌细胞系集落形成的影响. A: CCK-8法检测敲低COPB2对细胞活性的影响; 与Con-shRNA组比较: [a]P<0.05, [b]P<0.01; n = 3. B: CCK-8法检测过表达COPB2对细胞活性的影响; 与pcDNA-Con组比较: [c]P<0.05, [d]P<0.01; n = 3. C: 集落形成实验检测敲低COPB2对细胞集落数的影响; 与Con-shRNA组比较: [f]P<0.01; n = 3. C: 集落形成实验检测过表达COPB2对细胞集落数的影响; 与pcDNA-Con组比较: [h]P<0.001; n = 3.

2.3 敲低和过表达COPB2对胃癌细胞生长的影响　用CCK-8法检测了敲低及过表达COPB2后SGC-7901细胞的细胞活性, 结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞的细胞活性显著降低(图3A, P<0.01); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞的细胞活性显著升高(图3B, P<0.01). 集落形成实验检测了敲低及过表达COPB2后SGC-7901细胞的集落形成, 结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞的集落形成能力显著降低(图3C, P<0.01); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞的集落形成能力显著升高(图3D, P<0.01).

2.4 敲低和过表达COPB2对胃癌细胞系迁移和侵袭能力的影响　Transwell法评估细胞迁移和侵袭的结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901胃癌细胞的迁移和侵袭能力均显著降低(图4A, P<0.01); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞的迁移和侵袭能力均显著升高(图4B, P<0.01).

2.5 敲低和过表达COPB2对p-Akt蛋白表达的影响　Western blot法检测p-Akt蛋白表达的结果显示, 相对于Con-shRNA组, COPB2-shRNA组的SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达降低(图5A, P<0.01); 相对于pcDNA-Con组, pcDNA-COPB2组的SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达增加(图5B, P<0.01).

2.6 敲低COPB2对胃癌细胞系在体内生长的影响　与Con-shRNA组比较, COPB2-shRNA组瘤体生长明显减缓(图6A, P<0.001), 瘤体普遍缩小(图6B). 免疫组化结果(图6C)显示, 发现COPB2-shRNA组COPB2、Ki-67及p-Akt染色强度低于Con-shRNA组. 上述结果表明, 敲低COPB2

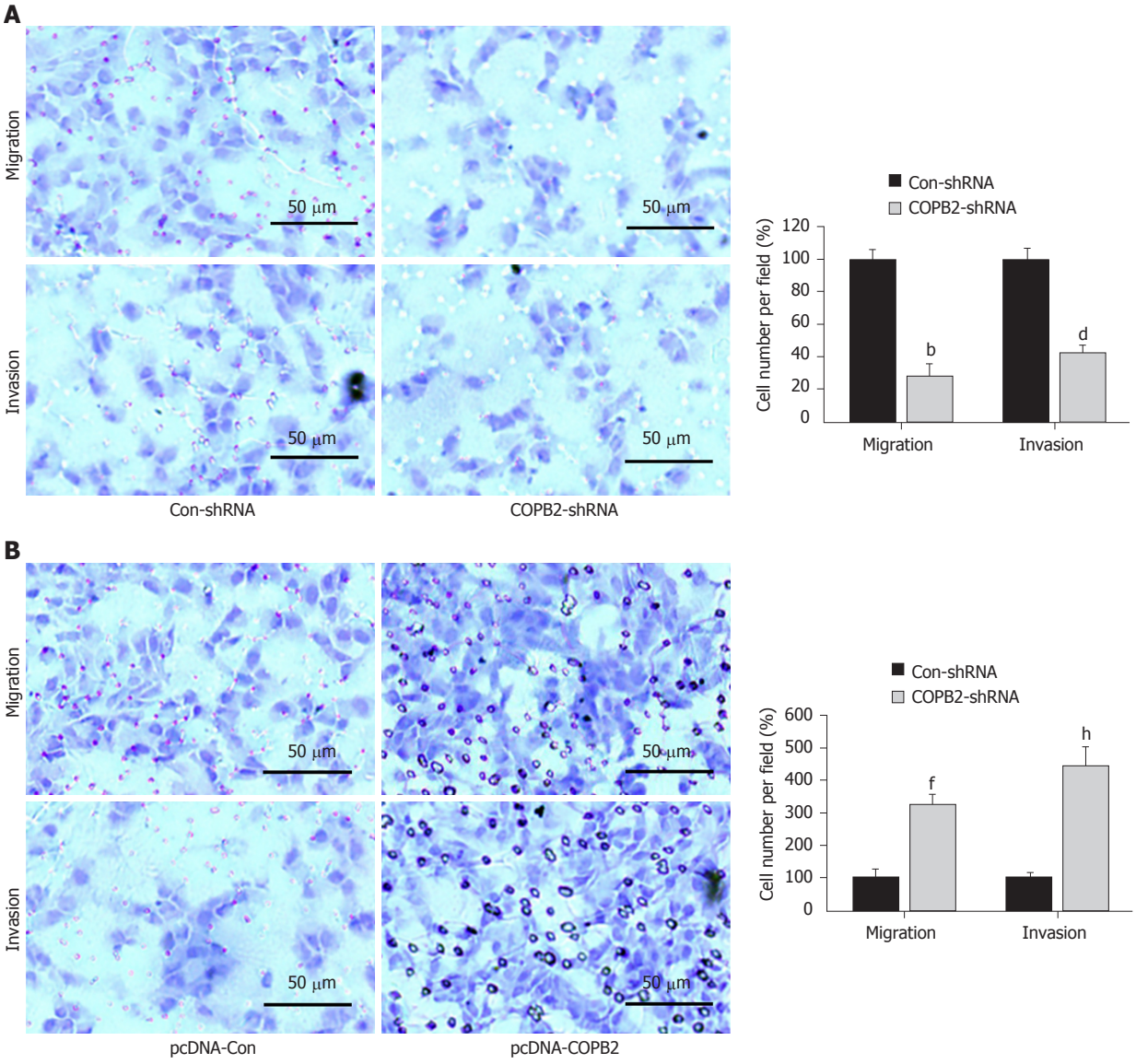


图 4　敲低或过表达COPB2对胃癌细胞系迁移和侵袭能力的影响. A: 集落形成实验检测敲低COPB2对SGC-7901细胞的迁移和侵袭的影响; 与Con-shRNA组比较: $^{b}P<0.01$, $^{d}P<0.01$; $n = 3$. B: 集落形成实验检测过表达COPB2对SGC-7901细胞的迁移和侵袭的影响; 与pcDNA-Con组比较, $^{f}P<0.01$, $^{h}P<0.01$; $n = 3$.

可以降低SGC-7901细胞在体内的生长.

3 讨论

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 据最新研究数据显示, 其病死率位居所有癌症相关死亡的第3位[10]. 尽管, 化疗仍是中晚期胃癌患者主要的治疗手段, 其可在一定程度上延长患者生存期, 但化疗的不良反应突出, 且易导致耐药. 近年来, 随着对胃癌发生和发展的分子机制的深入研究, 致使胃癌的分子靶向治疗越来越受到研究者们的关注, 且个体化靶向治疗已为许多癌症患者带来了明显的益处[11]. 提示, 继续深入研究影响胃癌进展的关键靶点, 可能会为靶向疗法提供更多的参考策略.

近年来, 研究发现COPB2参与调控许多肿瘤的进展与预后. 如, Bhandari等[12]研究发现COPB2在乳腺癌组织中呈高表达水平, 且其表达水平与乳腺癌淋巴结转移、肿瘤分期以及肿瘤大小成相关; Zhou等[13]研究结果显示COPB2在神经胶质瘤组织中表达上调, 且其高表达水平与神经胶质瘤的不良预后呈正相关. 以上这些数据表明COPB2可能与肿瘤进展、转移和不良预后有关, 但其在胃癌中的表达以及作用尚不清楚. 本研究显示, COPB2在胃癌组织中呈现高表达. 肿瘤细胞的恶性增殖与转移是导致肿瘤进展甚至患者死亡的最主要因素. 为探索COPB2对胃癌的作用, 本研究采用敲低或过表达的方式研究了COPB2对胃癌细胞增殖、迁移与侵袭的作用, 结果显示, 过表达COPB2能促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 而敲低COPB2则能抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 同时, 这一结果在体内得证实.

本研究进一步对COPB2影响胃癌细胞增殖、迁移

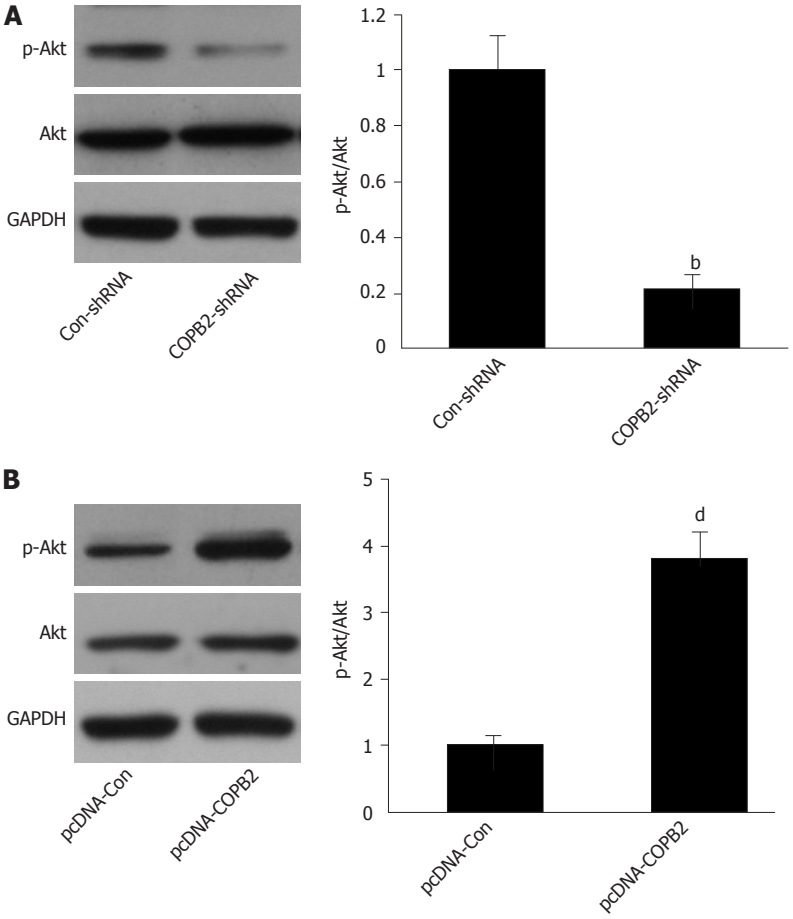


图 5　敲低或过表达COPB2对胃癌细胞中p-Akt蛋白表达的影响. A: Western blot检测敲低COPB2对SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达的影响; 与Con-shRNA组比较: [b]P<0.01; n = 3. B: Western blot检测过表达COPB2对SGC-7901细胞中p-Akt蛋白表达的影响; 与pcDNA-Con组比较: [d]P<0.01; n = 3.

和侵袭的机制进行了初步探索. 众多研究[14-16]显示, Akt信号的激活在肿瘤的发生与发展起着关键的促进作用, 而抑制Akt信号活性能抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭. 本研究结果显示, 过表达COPB2能促进p-Akt的表达, 相反敲低COPB2则能抑制p-Akt的表达; 说明COPB2能影响胃癌细胞中Akt信号活性, 但COPB2是如何影响Akt信号活性以及COPB2是否影响其他影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的信号途径仍有待更多的研究.

4 结论

总之, 就目前结果而言, COPB2在胃癌中表达上调, 而敲低COPB2表达可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力; 另外, 本研究提示, 靶向COPB2可能会是胃癌的一个潜在的治疗策略.

文章亮点

实验背景

目前, 人们对胃癌的发生和进展机制并不完全清楚, 探索胃癌的发生和进展机制有助于今后对其诊断和治疗开发新方法.

实验动机

外被体蛋白复合物β2亚基(coatomer protein complex subunit beta 2, COPB2)在乳腺癌、肺癌、胶质瘤和结肠癌等多种肿瘤中高表达, 且其可促进肿瘤进展. 而其在胃癌中表达和作用并不清楚.

实验目标

检测COPB2在胃癌组织以及胃癌细胞系中的表达情况, 并分析其表达对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响.

实验方法

检测COPB2在人胃癌组织样本以及胃癌细胞系中的表达情况. 敲低或过表达胃癌细胞中COPB2表达后, 检测胃癌细胞增殖、集落形成、迁移、侵袭以及Akt信号的改变情况. 用肿瘤异体移植模型评估敲低COPB2对体内胃癌细胞生长能力的影响.

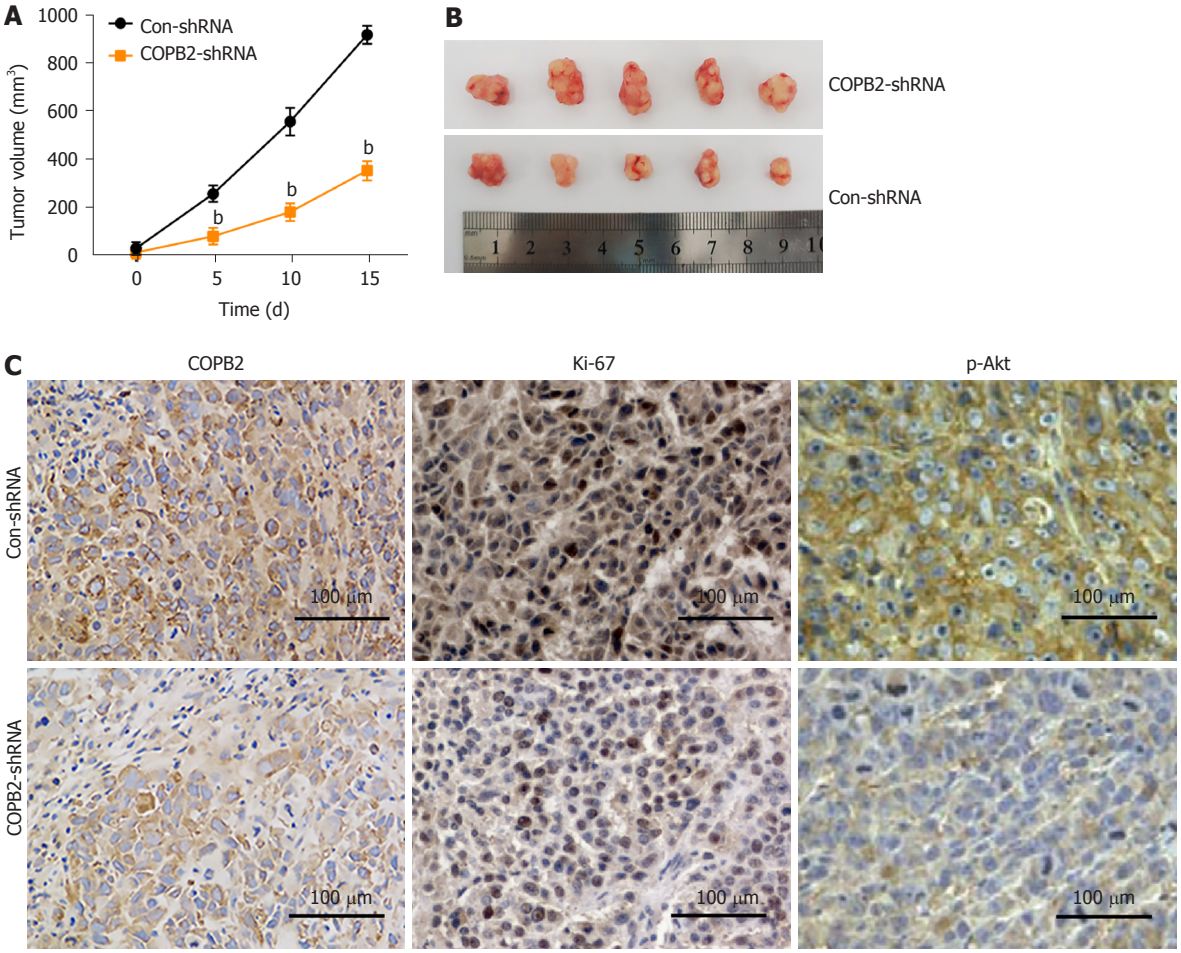


图 6　敲低COPB2对胃癌细胞系在体内生长的的影响. A: 各组瘤体体积的统计结果; 与Con-shRNA组比较: $^{b}P<0.01$; $n = 5$. B: 各组瘤体的大体形态. C: 免疫组化检测各组瘤体组织中COPB2、Ki67和p-Akt表达的代表性图.

实验结果

COPB2在人胃癌组织样本和胃癌细胞系中高表达. 敲低COPB2后, SGC-7901细胞的增殖、集落形成、迁移与侵袭以及Akt信号活性均降低; 过表达COPB2后, SGC-7901细胞的上述指标均呈增加. 另外, 敲低COPB2后, SGC-7901细胞在体内生长减缓.

实验结论

COPB2在胃癌中发挥促癌进展作用, 而敲低COPB2能抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

展望前景

开发COPB2靶向抑制剂可能会成为研究胃癌治疗药物的一个潜在方向.

5　参考文献

1 Zong L, Abe M, Seto Y, Ji J. The challenge of screening for early gastric cancer in China. *Lancet* 2016; 388: 2606 [PMID: 27894662 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32226-7]

2 Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3537-3541 [PMID: 31080234 DOI: 10.12659/MSM.916475]

3 Tarsounas M, Heng HH, Ye CJ, Pearlman RE, Moens PB. Identification of the mouse beta'-COP Golgi component as a spermatocyte autoantigen in scleroderma and mapping of its gene Copb2 to mouse chromosome 9. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 87: 201-204 [PMID: 10702668 DOI: 10.1159/000015467]

4 Beyer AR, Rodino KG, VieBrock L, Green RS, Tegels BK, Oliver LD Jr, Marconi RT, Carlyon JA. Orientia tsutsugamushi Ank9 is a multifunctional effector that utilizes a novel GRIP-like Golgi localization domain for Golgi-to-endoplasmic reticulum trafficking and interacts with host COPB2. *Cell Microbiol* 2017; 19 [PMID: 28103630 DOI: 10.1111/cmi.12727]

5 Wang Y, Chai Z, Wang M, Jin Y, Yang A, Li M. COPB2 suppresses cell proliferation and induces cell cycle arrest in human colon cancer by regulating cell cycle-related proteins. *Exp Ther Med* 2018; 15: 777-784 [PMID: 29399086 DOI: 10.3892/etm.2017.5506]

6 Wang Y, Xie G, Li M, Du J, Wang M. COPB2 gene silencing inhibits colorectal cancer cell proliferation and induces apoptosis via the JNK/c-Jun signaling pathway. *PLoS One* 2020; 15: e0240106 [PMID: 33211699 DOI: 10.1371/journal.pone.0240106]

7 Wang X, Shi J, Niu Z, Wang J, Zhang W. MiR-216a-3p regulates the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of lung cancer cells via targeting COPB2. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84: 2014-2027 [PMID: 32619135 DOI: 10.1080/09168451.2020.1783197]

8 Pu X, Wang J, Li W, Fan W, Wang L, Mao Y, Yang S, Liu S, Xu J, Lv Z, Xu L, Shu Y. COPB2 promotes cell proliferation and

tumorigenesis through up-regulating YAP1 expression in lung adenocarcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 103: 373-380 [PMID: 29674272 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.006.]
9 Mi Y, Yu M, Zhang L, Sun C, Wei B, Ding W, Zhu Y, Tang J, Xia G, Zhu L. COPB2 Is Upregulated in Prostate Cancer and Regulates PC-3 Cell Proliferation, Cell Cycle, and Apoptosis. *Arch Med Res* 2016; 47: 411-418 [PMID: 27986120 DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.09.005]
10 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953 [PMID: 30350310 DOI: 10.1002/ijc.31937]
11 Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet* 2020; 395: 1078-1088 [PMID: 32222192 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30164-1]
12 Bhandari A, Zheng C, Sindan N, Sindan N, Quan R, Xia E, Thapa Y, Tamang D, Wang O, Ye X, Huang D. COPB2 is up-regulated in breast cancer and plays a vital role in the metastasis via N-cadherin and Vimentin. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 5235-5245 [PMID: 31119859 DOI: 10.1111/jcmm.14398]
13 Zhou Y, Wang X, Huang X, Li XD, Cheng K, Yu H, Zhou YJ, Lv P, Jiang XB. High expression of COPB2 predicts adverse outcomes: A potential therapeutic target for glioma. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26: 309-318 [PMID: 31710183 DOI: 10.1111/cns.13254]
14 Song M, Bode AM, Dong Z, Lee MH. AKT as a Therapeutic Target for Cancer. *Cancer Res* 2019; 79: 1019-1031 [PMID: 30808672 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2738]
15 Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 977-988 [PMID: 31594388 DOI: 10.1080/13543784.2019.1676726]
16 Ao R, Guan L, Wang Y, Wang JN. Silencing of COL1A2, COL6A3, and THBS2 inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion while promoting apoptosis through the PI3k-Akt signaling pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 4420-4434 [PMID: 29143985 DOI: 10.1002/jcb.26524]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 858-865

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.858

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

幽门螺杆菌感染与结直肠癌EMT的相关性研究

楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张 术

楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 磐安县中医院检验科 浙江省金华市 322300

张术, 杭州市第二人民医院 浙江省杭州市 310015

楼何飞, 主管技师, 研究方向为临床医学检验技术.

作者贡献分布: 此课题由楼何飞、张术设计; 研究过程由楼何飞、马春梅、傅英芝操作完成; 本论文写作由楼何飞完成.

通讯作者: 张术, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州市第二人民医院消化科. modong044@163.com

收稿日期: 2021-03-24
修回日期: 2021-04-09
接受日期: 2021-05-25
在线出版日期: 2021-08-08

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer

He-Fei Lou, Chun-Mei Ma, Ying-Zhi Fu, Shu Zhang

He-Fei Lou, Chun-Mei Ma, Ying-Zhi Fu, Clinical Laboratory of Pan'an Traditional Chinese Medical Hospital, Jinhua 322300, Zhejiang Province, China

Shu Zhang, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shu Zhang, Chief Physician, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. modong044@163.com

Received: 2021-03-24
Revised: 2021-04-09
Accepted: 2021-05-25
Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

Helicobacter pylori (*H. pylori*) has been recognized as a class I carcinogen, but its relationship with epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer (CRC) T) is rarely reported. We hypothesized that *H. pylori* infection is related to EMT and may play an important role in the occurrence and development of CRC.

AIM

To investigate the relationship between *H. pylori* infection and EMT in CRC patients.

METHODS

From January 2016 to October 2017, 97 patients with CRC confirmed by surgical histopathological examination at our hospital were selected, and 118 patients who underwent bowel resection for other reasons during the same period were selected as a control group. Baseline data, *H. pylori* infection, and the positive rates of EMT-related proteins [E-cadherin (E-cad), vimentin (VIM), and β-catenin (β-CAT)] were compared between the two groups. The expression of EMT-related proteins and clinicopathological parameters in different *H. pylori* infection states were analyzed to assess the association of *H. pylori* infection with EMT-related protein expressionn and survival.

RESULTS

The positive rates of *H. pylori* infection and VIM and β-CAT protein expression were significantly higher in the observation group than in the control group, while the positive rate of E-cad protein expression was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, significantly more *H. pylori* positive patients had poor differentiation, clinical stage Ⅲ/Ⅳ, deep infiltration (full thickness/extraserous ratio), regional lymph node metastasis, and positive VIM and β-CAT protein erexpression than *H. pylori* negative ones, while E-cad protein positive rate was significantly lower than that of *H. pylori* negative patients ($P < 0.05$). *H. pylori* infection was negatively correlated with E-cad protein expression, and positively correlated with VIM

and β-CAT protein expression ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of *H. pylori* positive patients was lower than that of *H. pylori* negative patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There is a correlation between *H. pylori* infection and EMT in patients with CRC. *H. pylori* infection may cause CRC invasion, metastasis, and poor prognosis by promoting the occurrence of EMT.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Colorectal cancer; Epithelial-mesenchymal transition; E-cadherin; Vimentin; β-catenin

Citation: Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 858-865
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/858.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.858

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染公认的Ⅰ类致癌因素, 但其与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的关系报道较少. 故本研究推测*H. pylori*感染与EMT存在一定相关性, 在CRC发生、发展中可能起着重要作用.

目的

探讨*H. pylori*感染与CRC患者EMT的相关性.

方法

选取2016-01/2017-10我院经手术组织病理检查证实为CRC患者97例, 另选取同期因其他原因接受肠切除术患者118例作为对照组. 比较两组基线资料、*H. pylori*感染、EMT相关蛋白[E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、波形蛋白(vimentin, VIM)、β-连环素(β-catenin, β-CAT)]阳性率, 探讨不同*H. pylori*感染状态下EMT相关蛋白表达及临床病理参数, 分析*H. pylori*感染与EMT相关蛋白表达相关性, 评价*H. pylori*感染与生存的关系.

结果

*H. pylori*感染、VIM、β-CAT蛋白阳性率: 观察组>对照组, E-cad蛋白阳性率: 观察组<对照组($P<0.05$); 观察组*H. pylori*阳性者分化程度低分化、临床分期Ⅲ+Ⅳ期、浸润深度全层/浆膜外比例、区域淋巴结转移比例、VIM、β-CAT蛋白阳性率高于*H. pylori*阴性者, E-cad蛋白阳性率低于*H. pylori*阴性者($P<0.05$); *H. pylori*感染与E-cad蛋白呈负相关, 与VIM、β-CAT蛋白呈正相关($P<0.05$); *H. pylori*阳性表达患者3年生存率低于阴性表达患者($P<0.05$).

结论

*H. pylori*感染与CRC患者EMT存在一定相关性, 推测*H. pylori*感染可能通过促进EMT发生导致CRC侵袭、转移及不良预后.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌感染; 结直肠癌; 上皮-间质转化; E-钙黏蛋白; 波形蛋白; β-连环素

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关, 可为临床评估CRC发生、侵袭、转移及不良预后提供科学指导.

文献来源: 楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术. 幽门螺杆菌感染与结直肠癌EMT的相关性研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 858-865
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/858.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.858

0 引言

流行病学调查显示[1,2], 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率居全球恶性肿瘤的第3位, 并随我国人口老龄化趋势加剧、生活方式与饮食习惯改变等出现显著增长趋势. 近年来, CRC患者5年生存率虽出现明显改善, 但肿瘤细胞去分化、侵袭、转移仍是目前临床治疗亟需克服难点与热点问题. 多项研究证实[3-5], 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是调控恶性肿瘤细胞侵袭、转移的主要机制. 同时, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染已被世界卫生组织列为Ⅰ类致癌因素, 国内外研究均已证实其与胃癌EMT具有显著相关性[6,7], 关于其是否会诱导CRC患者EMT发生临床研究较少. 基于此, 本研究尝试分析*H. pylori*感染与CRC患者EMT相关蛋白的相关性, 旨在为临床抑制CRC病程进展、促进预后改善提供科学指导. 详情如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-01/2017-10我院经手术组织病理检查证实为CRC患者97例, 其中肿瘤部位: 结肠63例, 直肠34例; 病理类型: 乳头状管状腺癌34例, 管状腺癌54例, 黏液腺癌7例, 其他2例; 肿瘤大小: ≤4 cm 63例, >4 cm 34例; 分化程度: 高、中分化53例, 低分化44例; 临床分期:

表 1 两组基线资料比较

基线资料	观察组(n = 97)	对照组(n = 118)	$u/t/\chi^2$	P值
性别				
男	63(64.95)	72(61.02)	0.352	0.553
女	34(35.05)	46(38.88)		
年龄(岁)	58.64 ± 10.28	56.59 ± 12.45	1.299	0.196
吸烟史	41(42.27)	45(38.14)	0.379	0.538
饮酒史	35(36.08)	16(13.56)	14.926	< 0.001
慢性胃炎病史	72(74.23)	58(49.15)	14.002	< 0.001
体质量指数(kg/m^2)				
偏瘦	16(16.49)	29(24.58)	3.258	0.001
正常	23(23.71)	48(40.68)		
肥胖	38(39.18)	30(25.42)		
超重	20(20.62)	11(9.32)		
既往史				
糖尿病	28(28.87)	13(11.02)	10.990	0.001
高血压	32(32.99)	33(27.97)	0.637	0.425
冠心病	12(12.37)	11(9.32)	0.518	0.472
癌症遗传史	15(15.46)	6(5.08)	6.507	0.011

吸烟史: 每天吸烟量 > 1支, 持续时间 > 12 mo, 或长时间吸烟但戒烟时间 < 6 mo; 饮酒史: 每天饮酒量 > 50 g, 持续饮酒 > 12 mo, 或戒酒时间 < 6 mo; 慢性胃炎病史: 既往有慢性胃炎病史6 mo.

Ⅰ+Ⅱ期42例, Ⅲ+Ⅳ期55例; 区域淋巴结转移24例; 浸润深度: 黏膜层/肌层46例, 全层/浆膜外51例. 另选取同期接受肠切除术患者118例作为对照组. 设计调查问卷收集两组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、既往史等内容. 本院伦理委员会经审核评议同意本研究.

纳入标准: 观察组均符合《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》[8]中诊断标准, 并经手术组织病理学检查证实为CRC, 预计生存期＞6 mo; 对照组经结肠镜检查、手术组织病理检查均未发现肿瘤病灶; 两组所有研究对象均知情并签订同意书.

排除标准: 胃癌及其他部位恶性肿瘤者; 既往有胃部手术史者; 近1个月内有抗菌药物、质子泵抑制剂、糖皮质激素等影响*H. pylori*药物服用史者; 消化性溃疡、急性消化道出血或凝血功能障碍者; 精神行为异常者.

1.2 *方法* *H. pylori*检测: 采用^{14}C尿氮呼气试验检测, 严格按照深圳市中核海得威生物科技有限公司提供的说明书操作, 其中*H. pylori*感染数值＜100 dpm/mmoL为阴性, ≥100 dpm/mmoL为阳性.

EMT相关蛋白检测: 取观察组癌组织、对照组正常结直肠组织标本, 应用免疫组化SP法检测EMT相关蛋白[E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、波形蛋白(vimentin, VIM)、β-连环素(β-catenin, β-CAT)]表达, 严格按照上海信裕生物科技有限公司提供的试剂盒说明书操作. 具体操作: 中性甲醛(10.0%)固定, 石蜡包埋, 切片(厚度为4 μm), 烤箱(65 ℃)过夜, 酒精梯度洗脱, 抗原修复. 结果判定[9]: 每张切片均由具备丰富经验的2名病理医师根据染色范围与染色强度的评分进行判断, VIM、β-CAT、E-cad蛋白阳性以胞膜出现棕黄色颗粒为准, 其中染色范围: 每张切片随机选取5个高倍镜视野, 视野中阳性细胞数≤25.0%为1分, 26.0%-50.0%为2分, 51.0%-75.0%为3分, ＞75.0%为4分; 染色强度: 与背景相似为0分, 稍微高于背景色为1分, 明显超出背景色为2分, 呈深棕黄色为3分. 染色范围、染色强度评分结果相乘, 0-3分提示EMT相关蛋白表达阴性, ＞3分提示EMT相关蛋白表达阳性.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以mean±SD描述, 组间比较采用独立样本t检验; 计数资料用n(%)表示、χ^2检验; 等级资料用u表示、Ridit检验; 采用Spearman相关系数模型分析*H. pylori*感染与EMT相关蛋白的相关性; 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线分析*H. pylori*感染与CRC生存的关系, 组间比较采用Log-rank检验. 均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$.

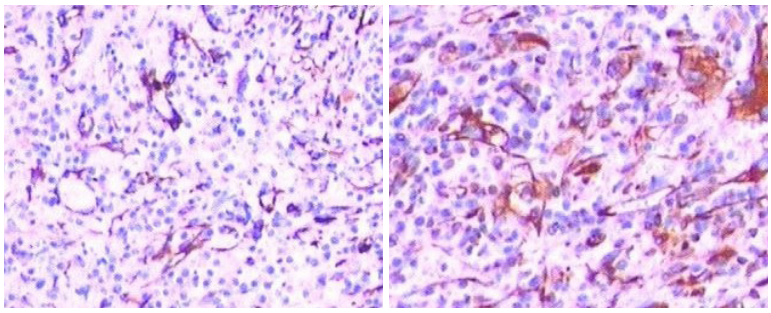
2 结果

2.1 *两组基线资料* 两组性别、年龄、吸烟史、高血压及冠心病比例比较, 差异无统计学意义; 两组饮酒史比

表 2　两组*H. pylori*感染、EMT相关蛋白阳性率比较[*n*(%)]

组别	例数	*H. pylori*阳性	EMT相关蛋白阳性		
			E-cad	VIM	β-CAT
观察组	97	69(71.13)	21(21.65)	49(50.52)	64(65.98)
对照组	118	55(46.61)	98(83.05)	15(12.71)	11(9.32)
χ^2		13.116	81.214	36.392	75.234
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

H. pylori: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白; VIM: 波形蛋白; β-CAT: β-连环素; EMT: 上皮-间质转化.



pH阳性　　pH阴性

图 1　观察组*H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性患者E-cad蛋白免疫组化图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白.

例、体质量指数、糖尿病比例、癌症遗传史比例、慢性胃炎病史、比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表1.

2.2 两组*H. pylori*感染、EMT相关蛋白阳性率　观察组*H. pylori*感染、VIM、β-CAT蛋白阳性率均高于对照组, E-cad蛋白阳性率低于对照组($P<0.05$), 见表2.

2.3 观察组不同*H. pylori*感染状态患者临床病理参数、EMT相关蛋白阳性　观察组不同*H. pylori*感染状态患者性别、年龄、肿瘤部位、病理类型、肿瘤大小比较, 差异无统计学意义; 观察组*H. pylori*阳性者分化程度低分化、临床分期III+Ⅳ期、区域淋巴结转移比例、浸润深度全层/浆膜外比例、VIM、β-CAT蛋白阳性率高于*H. pylori*阴性者, E-cad蛋白阳性率低于*H. pylori*阴性者($P<0.05$), 见表3、图1-3.

2.4 *H. pylori*感染与EMT相关性　将观察组不同*H. pylori*感染状态患者EMT相关蛋白阳性率作为源数据, 采用Spearman进行相关性分析, 结果显示, *H. pylori*感染与E-cad蛋白呈负相关, 与VIM、β-CAT蛋白呈正相关($P<0.05$), 见表4.

2.5 不同*H. pylori*感染表达患者3年生存率　随访3年, 脱落8例. 89例CRC患者3年生存率为52.81%(47/89). K-M曲线分析, *H. pylori*阳性表达患者3年生存率低于阴性表达患者($\chi^2=5.375, P=0.02$), 见图4.

3 讨论

*H. pylori*是一类, 微需氧型革兰阴性菌, 黏附于胃幽门, 可分泌尿素酶、细胞毒素相关蛋白等多种毒力因子, 金怀亮等[10]研究表明, 其可损伤胃黏膜上皮, 诱发机体胃黏膜炎性反应, 甚至恶性转化. 同时, 国外学者Butt等[11]经前瞻性多中心研究显示, HcpC和VacA等*H. pylori*蛋白抗体反应与罹患大肠癌的风险增加相关. 资料还发现[12], *H. pylori*感染可能将CRC发生风险提高20%-49%. 本研究通过^{14}C尿氮呼气试验可知, *H. pylori*阳性率在CRC患者中呈高表达, 并与分化程度、临床分期、区域淋巴结转移、浸润深度存在一定相关性. 董一凡等研究[13]也证实了*H. pylori*感染与CRC发生、发展的关系. 考虑上述结果可能与以下机制有关: (1)*H. pylori*感染可能刺激胃泌素分泌, 引发高胃泌素血症, 活化生长因子依赖信号转导通路, 促进自分泌环调控形成, 引发癌变, 从而诱发CRC[14]; (2)*H. pylori*感染可能诱发长期炎症刺激, 释放大量环氧化酶、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子-α等炎症因子, 激活环境及食物中多种前致癌物, 抑制抑癌基因表达, 诱导肿瘤细胞增殖; (3)*H. pylori*感染可抑制胃酸分泌, 促使腺体萎缩, 打破肠道菌群平衡, 诱导菌属侵袭结直肠黏膜上皮细胞, 引起宿主炎性反应, 提高DNA高度甲基化等DNA突变风险[15], 从而导致细胞恶变, 上调CRC发生风险. 提示*H. pylori*感染在CRC发生、发展中可能扮演着重要角色, 推测以*H. pylori*感染为靶点的临床干预可能是抑制CRC发生的潜在途径.

大量研究显示[16,17], EMT在肿瘤细胞发生转移的某一环节中起着关键作用, 亦是肿瘤细胞对化疗药物耐

表 3　观察组不同*H. pylori*感染状态患者临床病理参数、EMT相关蛋白阳性比较[*n*(%)]

项目	*H. pylori*阳性者(*n* = 69)	*H. pylori*阴性者(*n* = 28)	χ^2	*P*
性别				
男	45(65.22)	18(64.29)	0.008	0.931
女	24(34.78)	10(35.71)		
年龄(岁)				
≤60	36(52.17)	12(42.86)	0.692	0.406
>60	33(47.83)	16(57.14)		
肿瘤部位				
结肠	42(60.87)	21(75.00)	1.747	0.186
直肠	27(39.13)	7(25.00)		
病理类型				
乳头状管状腺癌	24(34.78)	10(35.71)	1.721	0.632
管状腺癌	37(53.62)	17(60.71)		
黏液腺癌	6(8.70)	1(3.57)		
其他	2(2.90)	0(0)		
肿瘤大小(cm)				
≤4	48(69.57)	15(53.57)	2.238	0.135
>4	21(30.43)	13(46.43)		
分化程度				
高、中分化	30(43.49)	23(82.14)	12.014	0.001
低分化	39(56.31)	5(17.86)		
临床分期				
Ⅰ+Ⅱ期	23(33.33)	19(67.86)	9.670	0.002
Ⅲ+Ⅳ期	46(66.67)	9(32.14)		
区域淋巴结转移				
有	21(30.43)	3(10.71)	4.160	0.041
无	48(69.57)	25(89.29)		
浸润深度				
黏膜层/肌层	26(37.68)	20(80.00)	13.152	<0.001
全层/浆膜外	43(62.32)	8(20.00)		
E-cad				
阳性	6(8.70)	15(53.57)	23.647	<0.001
阴性	63(91.30)	13(46.43)		
VIM				
阳性	44(63.77)	5(17.86)	16.795	<0.001
阴性	25(36.23)	23(82.14)		
β-CAT				
阳性	56(81.16)	8(28.57)	24.539	<0.001
阴性	13(18.84)	20(71.43)		

H. pylori: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白; VIM: 波形蛋白; β-CAT: β-连环素; EMT: 上皮-间质转化.

药性的机制之一. 同时, 有学者还指出[18], EMT发生不仅可刺激肿瘤细胞运动、侵袭与凋亡, 还能驱动肿瘤细胞, 提高其干性潜能, 从而实现自我更新、肿瘤起始与降低化疗敏感性等. E-cad表达丢失、VIM、β-CAT表达增加是EMT的重要上皮细胞标记物[19,20]. 本研究数据表明, 与因其他原因接受肠切除术患者比较, CRC患者E-cad蛋白阳性率更低、VIM、β-CAT蛋白阳性率更高, 与吴建龙等[21]、孟媛等[22]研究结果相似, 说明EMT可能通过增加间质相关分子与抑制上皮相关分子表达, 进而在CRC发生、侵袭及转移中发挥重要作用. 进一步经Spearman相关性分析显示, *H. pylori*感染与CRC患者E-cad蛋白存在负相关关系, 与VIM、β-CAT蛋白存在正相关关系, 结合李年双等[23]研究认为这可能归因于细胞毒素相关蛋白Cag作为*H. pylori*最重要致病因子, 通过与肿瘤坏死因子受体相关因子6与转化生长因子-β活化激酶1(TAK1)相互作用, 可促使TAK1磷酸化, 刺激p-IKKβ

表 4 *H. pylori*感染与EMT相关性

项目		EMT相关蛋白		
		E-cad	VIM	β-CAT
*H. pylori*感染	*r*	-0.494	0.416	0.503
	P	< 0.001	< 0.001	< 0.001

H. pylori: 幽门螺杆菌; E-cad: E-钙黏蛋白; VIM: 波形蛋白; β-CAT: β-连环素; EMT: 上皮-间质转化.

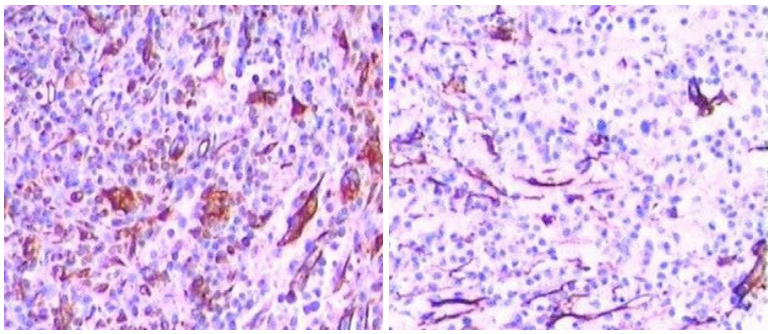


图 2 观察组*H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性患者VIM蛋白免疫组化图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; VIM: 波形蛋白.

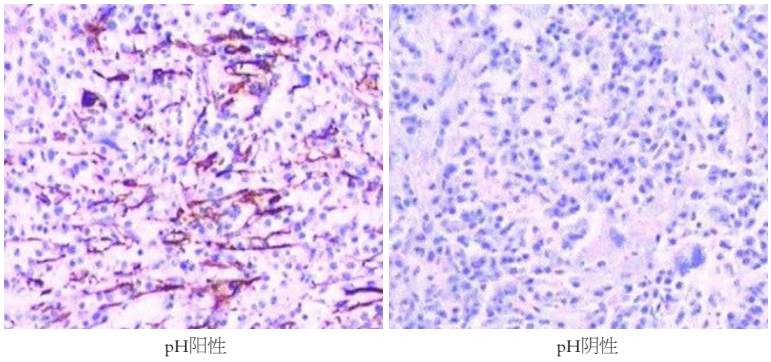


图 3 观察组*H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性患者β-CAT蛋白免疫组化图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; β-CAT: β-连环素.

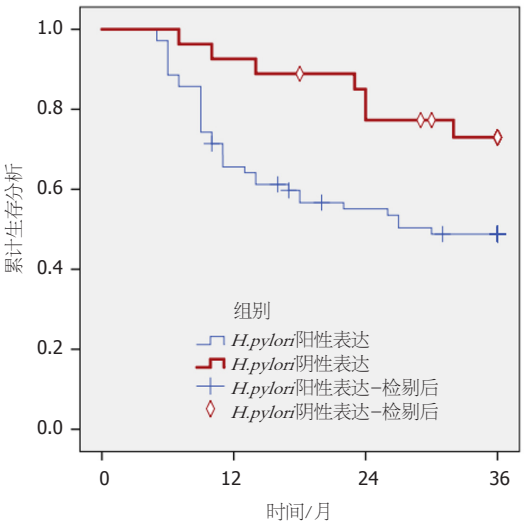


图 4 不同*H. pylori*感染表达患者3年生存率. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

形成, 引起磷脂酰肌醇3-激酶、蛋白激酶的持续激活, 进而活化核转录因子kappaB信号通路, 诱导Slug、Twist家族bHLH转录因子1、锌指转录因子转录, 调控肿瘤细胞增殖、凋亡、永生化等多种生物学效应, 促使CRC患者EMT发生, 从而参与CRC恶性生物学行为. 推测*H. pylori*感染调控CRC发生、发展可能是通过激活NF-κB信号通路, 诱导EMT发生实现的. 最后, 为明确*H. pylori*感染与CRC患者生存的关系, 本研究通过绘制K-M曲线显示, *H. pylori*阳性表达可能降低CRC患者3年生存率, 这可能与*H. pylori*感染通过诱发EMT增强CRC侵袭转移能力有关. 由此可见, *H. pylori*感染在CRC预后预判方面具有一定临床应用价值.

4 结论

综上可知, *H. pylori*感染与CRC患者EMT存在一定相关

性, 推测*H. pylori*感染可能通过促进EMT发生导致CRC侵袭、转移及不良预后. 但受时间限制本研究纳入样本量小, 仅为单中心研究, 未结合*H. pylori*分型分组以及在CRC标本中进行*H. pylori*定殖研究, 有待后续进一步扩大样本量, 多中心深入研究*H. pylori*相关机制.

文章亮点

实验背景

结直肠癌病情的恶化受较多因素影响. 其中上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是促使结直肠癌发生转移和侵袭的重要机制之一, 防止EMT是控制直肠癌患者病情的关键. 发现与EMT发生的相关高危因素是预防的前提.

实验动机

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌的EMT有很大的相关性, 近来有研究显示*H. pylori*感染与结直肠癌的发生存在较大的关系, 但是否与结直肠癌的EMT相关鲜有报道, 以便为结直肠癌患者找到导致EMT的因素, 为结直肠癌患者的治疗康复提供依据.

实验目标

探讨*H. pylori*与结直肠癌EMT发生的相关性, 为结直肠癌患者的治疗以及预防提供借鉴.

实验方法

本研究通过收集病例信息、检测和统计学相关性分析的方法, 将患者的相关指标与*H. pylori*相结合, 探讨结直肠癌患者EMT与*H. pylori*的相关性.

实验结果

两组饮酒史比例、体质量指数、糖尿病比例、癌症遗传史比例、慢性胃炎病史、比较, 差异有统计学意义. 观察组*H. pylori*感染、波形蛋白(vimentin, VIM)、β-连环素(β-catenin, β-CAT)蛋白阳性率均高于对照组, E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)蛋白阳性率低于对照组. *H. pylori*阳性者分化程度低分化、临床分期III+Ⅳ期、区域淋巴结转移比例、浸润深度全层/浆膜外比例、VIM、β-CAT蛋白阳性率高于*H. pylori*阴性者, E-cad蛋白阳性率低于*H. pylori*阴性者. *H. pylori*感染与E-cad蛋白呈负相关, 与VIM、β-CAT蛋白呈正相关. *H. pylori*阳性表达患者3年生存率低于阴性表达患者.

实验结论

*H. pylori*感染与结直肠癌EMT有一定的相关性. 感染*H. pylori*的结直肠癌患者发生EMT的风险更高, 要更加重视病情, 加强检测的频次.

展望前景

本研究通过统计学分析证明了*H. pylori*感染与结直肠癌EMT有一定的相关性, 为临床治疗提供借鉴. 但样本量仍然较小, 仅为单中心研究, 有待后续进一步扩大样本量, 多中心深入研究相关机制.

5 参考文献

1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版). 中华消化外科杂志 2020; 19: 563-588 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200504-00348]

2 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海, 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会内镜健康管理与体检专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会内镜诊疗质量管理与控制专业委员会, 中国健康促进基金会, 国家消化内镜质控中心, 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流程专家共识意见(2019, 上海). 中华内科杂志 2019; 58: 736-744 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578?1426.2019.10.004]

3 Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 69-84 [PMID: 30459476 DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4]

4 Bozhkova DM, Poryazova-Markova EG. The Epithelial-Mesenchymal Transition, E-cadherin and Tumor Progression in Ovarian Serous Tumors. *Folia Med (Plovdiv)* 2019; 61: 296-302 [PMID: 31301662 DOI: 10.2478/folmed-2018-0082]

5 Zhang Y, Wang LF, Gao JH, Li L, Jiang P, Lv X, Yu LX, Yang J, Li RT, Liu BR. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition-related molecules in lung adenocarcinoma. *Curr Oncol* 2019; 26: e121-e127 [PMID: 31043817 DOI: 10.3747/co.26.4471]

6 韩亮, 陈国栋, 曾莎莎, 肖玲巧, 张洁雅, 赵兰华, 蔡恒玲, 张艳. 幽门螺杆菌TipαA通过激活IL-6/STAT3信号通路诱导胃癌细胞EMT的形成. 免疫学杂志 2019; 35: 105-111 [DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20190017]

7 Baj J, Korona-Głowniak I, Forma A, Maani A, Sitarz E, Rahnama-Hezavah M, Radzikowska E, Portincasa P. Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32340207 DOI: 10.3390/cells9041055]

8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 783-799 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.10.001]

9 宋学民, 罗东明, 汤阳阳, 尚小文, 韦轲, 李学河. 结直肠癌患者癌组织CTEN、E-cadherin及Vimentin蛋白的表达水平及意义. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 598-602 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.05.011]

10 金怀亮. 幽门螺杆菌感染对结直肠癌患者化疗敏感性的影响. 肿瘤基础与临床 2020; 33: 214-217 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2020.03.009]

11 Butt J, Jenab M, Pawlita M, Tjønneland A, Kyrø C, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Dong C, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Schulze MB, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen R, Gram IT, Weiderpass E, Borch KB, Quirós JR, Agudo A, Rodríguez-Barranco M, Santiuste C, Ardanaz E, Van Guelpen B, Harlid S, Imaz L, Perez-Cornago A, Gunter MJ, Zouiouich S, Park JY, Riboli E, Cross AJ, Heath AK,

Waterboer T, Hughes DJ. Antibody Responses to Helicobacter pylori and Risk of Developing Colorectal Cancer in a European Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 1475-1481 [PMID: 32332031 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1545]
12 刘文静, 尹曙明, 季大年, 黄仁翔, 保志军. 结直肠腺瘤的发生与幽门螺杆菌感染的相关性. 上海医学 2019; 42: 76-80
13 董一凡, 郭涛, 杨红, 钱家鸣, 李景南. 幽门螺杆菌感染与结直肠息肉及结直肠癌的相关性分析. 中华内科杂志 2019; 58: 139-142 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.011]
14 Liu IL, Tsai CH, Hsu CH, Hu JM, Chen YC, Tian YF, You SL, Chen CY, Hsiao CW, Lin CY, Chou YC, Sun CA. Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer: a nationwide population-based cohort study. *QJM* 2019; 112: 787-792 [PMID: 31250012 DOI: 10.1093/qjmed/hcz157]
15 陈家先. HP感染伴肠道菌群失调对结直肠癌发病的相关性分析. 中国肛肠病杂志 2019; 39: 12-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2019.10.007]
16 赵平凡, 吕艳华, 杨继元. 结直肠癌上皮间质转化相关通路及其靶向治疗的研究进展. 国际消化病杂志 2020; 40: 104-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.02.010]
17 Pudova EA, Kudryavtseva AV, Fedorova MS, Zaretsky AR, Shcherbo DS, Lukyanova EN, Popov AY, Sadritdinova AF, Abramov IS, Kharitonov SL, Krasnov GS, Klimina KM, Koroban NV, Volchenko NN, Nyushko KM, Melnikova NV, Chernichenko MA, Sidorov DV, Alekseev BY, Kiseleva MV, Kaprin AD, Dmitriev AA, Snezhkina AV. HK3 overexpression associated with epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *BMC Genomics* 2018; 19: 113 [PMID: 29504907 DOI: 10.1186/s12864-018-4477-4]
18 Liu W, Wang S, Sun Q, Yang Z, Liu M, Tang H. DCLK1 promotes epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/NF-κB pathway in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2018; 142: 2068-2079 [PMID: 29277893 DOI: 10.1002/ijc.31232]
19 符亮, 潘锐, 陈钊. HMGA2在胃癌细胞上皮-间充质转化中的作用. 中国病理生理杂志 2019; 35: 606-613 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.04.005]
20 宋子正, 杨华, 臧爱民, 张磊, 张红岩. 过表达P185可抑制EMT并促进胃癌细胞侵袭和迁移. 基因组学与应用生物学 2019; 38: 3771-3776 [DOI: 10.13417/j.gab.038.003771]
21 吴建龙, 刘建伟, 刘海丽, 郁葱颖, 申志华, 段思杰, 申桂华. 错配修复蛋白与上皮间质转化标记物在大肠癌中的表达及相互关系. 河北医学 2019; 25: 610-614 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.03.021]
22 孟媛, 许斌. EMX2和β-catenin Cyclin D1在结直肠癌组织中的表达及临床意义. 中国临床新医学 2019; 12: 984-988 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.14]
23 李年双, 谢川, 吕农华. 上皮-间充质转化和肿瘤干细胞在幽门螺杆菌致病中的作用机制. 中华消化杂志 2019; 39: 280-282 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.04.014]

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 © 2021 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 866-872

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.866

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值

王维钊, 向晓星, 刘 军, 邓登豪, 王 璐, 陈 娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙 超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈 功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋

王维钊, 刘军, 王璐, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 陈功, 韩维维, 江苏省苏北人民医院内镜中心 江苏省扬州市 225000

向晓星, 邓登豪, 陈娟, 陈炜炜, 徐庆成, 倪修凡, 任天棋, 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225000

陈超伍, 苏北人民医院内镜中心 江苏省扬州市 225000

王维钊, 研究方向为消化内科, 胆胰、胃肠疾病内镜诊治方向.

作者贡献分布: 此文章方向主要由陈超伍副主任医师设计; 研究过程及文章初稿写作由王维钊及陈超伍完成; 文章修订由陈超伍副主任及王维钊完成; 其他作者主要负责数据收集以及数据分析.

通讯作者: 陈超伍, 研究生, 副主任医师, 225000, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院内镜中心. sbyy_ccw@163.com

收稿日期: 2021-04-06
修回日期: 2021-05-15
接受日期: 2021-06-18
在线出版日期: 2021-08-08

Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture

Wei-Zhao Wang, Xiao-Xing Xiang, Jun Liu, Deng-Hao Deng, Lu Wang, Juan Chen, Wei-Wei Chen, Hai-Na Chai, Chao Sun, Ying-Ying Wu, Qing-Cheng Xu, Gong Chen, Wei-Wei Han, Chao-Wu Chen, Xiu-Fan Ni, Tian-Qi Ren

Wei-Zhao Wang, Jun Liu, Lu Wang, Hai-Na Chai, Chao Sun, Ying-Ying Wu, Gong Chen, Wei-Wei Han, Endoscopy Center, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Xiao-Xing Xiang, Deng-Hao Deng, Juan Chen, Wei-Wei Chen, Qing-Cheng Xu, Xiu-Fan Ni, Tian-Qi Ren, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Chao-Wu Chen, Endoscopy Center, North Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Chao-Wu Chen, Postgraduate, Associate Chief Physician, Endoscopy Center, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. sbyy_ccw@163.com

Received: 2021-04-06
Revised: 2021-05-15
Accepted: 2021-06-18
Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

With the rapid development of current medical diagnosis and treatment technology, minimally invasive surgery has become a new trend in disease diagnosis and treatment. After decades of development, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has become one of the first choices for minimally invasive treatment of biliary and pancreatic diseases. However, when biliary and pancreatic diseases are combined with gastrointestinal stenosis, it is often difficult to perform ERCP. At present, there are few studies in this field.

AIM

To analyze the value of ERCP in the treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture.

METHODS

From January 2014 to January 2019, the clinical data of patients with biliary and pancreatic disease combined with gastrointestinal strictures treated by ERCP at our hospital were collected, and case characteristics, stenosis management methods, and ERCP complications were recorded to evaluate the success rate and prognosis of the operation.

RESULTS

Among the 4216 patients receiving ERCP, there were 134 patients with gastrointestinal stenosis (stenosis of the esophagus, stomach, or duodenum), including 13 cases of esophagogastric anastomotic stenosis (post-esophageal cancer), 1 case of gastric antrum stenosis (giant lipoma in the sinus), and 120 cases of duodenal stenosis (113 cases of malignant stenosis and 7 cases of benign stenosis). A total of 106 patients had successful ERCP, with an overall success rate of 79.10%, including 11 cases of esophageal anastomotic stenosis, 1 case of gastric sinus, and 94 cases of duodenal stenosis (7 cases of benign and 87 cases of malignant). Among them, 42 patients with mild stenosis completed the ERCPs after changing the position and compression of the upper abdomen; 31 patients completed the operation by changing the JF duodenoscope or gastroscope and using the guide wire; 33 patients completed ERCP after expansion with the cylindrical balloon, 9 of whom underwent intestinal stenting at the same time after operation; and 28 patients with severe stenosis failed to complete ERCP, of whom 2 had esophagogastric anastomotic stenosis, and 26 had malignant stenosis of the descending duodenum bulb. During the operation, dilatation caused much bleeding in one case of esophageal anastomotic stenosis, and the operation was stopped. Six patients received intestinal stent implantation due to tumor infiltration and duodenal obstruction within 3-6 mo after operation. In two cases with obstruction of the indwelling intestinal stent after operation, the intestinal stent was cleaned and expanded. No serious complications such as perforation and severe pancreatitis occurred.

CONCLUSION

When biliary and pancreatic diseases are combined with gastrointestinal stenosis, it is still safe and feasible to select appropriate methods to pass through the stenosis and perform ERCP: (1) For postoperative stenosis in EC patients, ERCP can often be completed after esophageal dilatation and stenosis, but bleeding from esophageal stenosis dilatation should be cautioned; (2) ERCP is difficult in patients with severe stenosis of the duodenal bulb and descending part, especially the stenosis of the descending part. Balloon dilation can be used as an effective means to pass the stenosis segment, but re-invasion and stenosis often develop in a short time after dilation. Such patients should have selective indentation of intestinal stent after surgery; and (3) For patients in whom the stenosis and severe infiltration cannot be passed through after dilation, direct intestinal stent placement or non-ERCP method should be considered to solve the problem of biliary tract obstruction.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Digestive tract stricture; Cholangiopancreatic disease

Citation: Wang WZ, Xiang XX, Liu J, Deng DH, Wang L, Chen J, Chen WW, Chai HN, Sun C, Wu YY, Xu QC, Chen G, Han WW, Chen CW, Ni XF, Ren TQ. Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of patients with biliary and pancreatic diseases with digestive tract stricture. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 866-872

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/866.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.866

摘要

背景

随着目前医学诊疗技术的飞速发展, 手术微创化, 已成为疾病诊疗新趋势, 而经过数十年的发展, 经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为微创治疗胆胰疾病的首选手段之一, 但是, 当胆胰疾病合并消化道狭窄时, 行ERCP难度往往较大, 目前在该领域的研究较少, 因此我们以此为中心展开研究.

目的

分析ERCP在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值.

方法

收集2014-01/2019-01我院ERCP治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料, 分析患者病例特点、狭窄处理方式、ERCP并发症情况, 评估手术成功率及预后.

结果

4216例接受ERCP患者中, 共有消化道狭窄(食管、胃、十二指肠狭窄)患者134例, 其中食管胃吻合口狭窄13例(食管癌术后)、胃窦部狭窄1例(胃窦部巨大脂肪瘤)、十二指肠狭窄120例(恶性狭窄113例, 良性狭窄7例). 共有106例患者ERCP成功, 整体成功率79.10%, 包括11例食管吻合口狭窄, 1例胃窦狭窄, 94例十二指肠狭窄(良性7例, 恶性87例). 其中42例狭窄较轻患者经变换体位及上腹部压迫后通过狭窄段完成ERCP; 31例通过更换JF十二指肠镜或胃镜进镜及导丝引导下完成手术; 33例通过柱状气囊扩张后完成ERCP, 其中9例在术后同时留置肠道支架; 共有28例狭窄较重患者未能完成ERCP, 2例为食管胃吻合口狭窄, 26例为十二指肠球降部恶性狭窄. 术中一例食管吻合口狭窄扩张后出血较多停止手术; 术后6例患者在3-6 mo内因肿瘤浸润并十二指肠梗阻行肠道支架置入, 2例因术后同时留置的肠道支架阻塞行肠道支架内清理扩张; 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症.

结论

胆胰疾病合并消化道狭窄时, 选取合适方法通过狭窄段后行ERCP仍是安全可行的: (1)对于食管癌术后狭窄, 经食管扩张通过狭窄后常可完成ERCP, 但需警惕食管狭窄扩张出血; (2)十二指肠球、降部狭窄较重患

者ERCP难度大, 尤以降部狭窄难于球部, 球囊扩张可作为通过狭窄段的有效手段, 经扩张后短期内易再发侵犯并狭窄, 此类患者术后应选择性留置肠道支架; (3)对于扩张后内镜不能通过狭窄段以及浸润严重者, 需考虑直接置入肠道支架或选取非ERCP方式解决患者胆道梗阻问题.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经内镜逆行胰胆管造影; 消化道狭窄; 胆胰疾病

核心提要: 本研究收集了2014-01/2019-01我院行经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料, 分析患者病例特点、狭窄处理方式、ERCP并发症情况, 评估手术成功率及预后. 本研究4216例接受ERCP患者中, 共有消化道狭窄(食管、胃、十二指肠狭窄)患者134例, 手术总体成功106例, 成功率79.10%, 28例失败, 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症. 综合上述研究, 我们得出: 胆胰疾病合并消化道狭窄时, 选取合适方法通过狭窄段后行ERCP仍是安全有效可行的.

文献来源: 王维钊, 向晓星, 刘军, 邓登豪, 王璐, 陈娟, 陈炜炜, 柴海娜, 孙超, 吴莹莹, 徐庆成, 陈功, 韩维维, 陈超伍, 倪修凡, 任天棋. 经内镜逆行胰胆管造影术在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 866-872

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/866.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.866

0 引言

随着内镜技术的进展, 经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为诊疗胆胰疾病的首选方法, 然而, 当各种原因导致消化道狭窄时, 十二指肠镜常无法有效进入十二指肠降部, 导致ERCP失败, 本文中, 我们收集分析我院近5年行ERCP患者资料, 分析其中合并消化道狭窄并行ERCP患者病例特点, 包括不同部位狭窄的常见病因、通过方法, 评估该类患者行ERCP有效性及安全性, 总结临床经验.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 在我院2014-01/2019-01行ERCP患者4216例中, 选择合并消化道狭窄患者作为研究对象, 入组标准: 存在明确消化道狭窄, 并合并诊断明确的胆胰疾病需行ERCP治疗. 手术成功标准: 顺利通过狭窄段并ERCP插管成功. 本研究共纳入134例患者进入研究, 其中男性79例(58.96%), 女性55例(41.04%), 年龄范围45-86岁, 平均66.7岁.

1.1.2 研究方法: 术前常规签署手术知情同意书, 取得知情理解后行ERCP, 操作者均由具有10年以上丰富ERCP手术经验的医生完成, 手术均采用日本Olympus JF240、TJF260十二指肠镜, GF260胃镜操作, 南京微创医疗公司器械: 乳头切开刀、导丝、12-20 mm扩张气囊、胆道引流支架、取石网篮、球囊、鼻胆管等, 术中均采用丙泊酚静脉麻醉.

1.2 方法 狭窄的处理方式[1,2]: 本研究以GF260胃镜能否通过为参照标准, 以狭窄部位直径能通过或勉强通过GF260胃镜定义为狭窄较轻, 不能通过为狭窄较重: (1)狭窄较轻者, 通过更换仰卧位、侧卧位进镜, 必要时压迫腹部调整进镜方向通过狭窄段; (2)上述方式通过困难时, 换JF十二指肠进镜或胃镜进镜观察, 明确狭窄情况, 再行十二指肠镜进镜, 或可留置导丝, 在导丝引导牵引下进镜; (3)当以上方法均不能完成时, 可在X线监测下, 予导丝引导下通过狭窄段, 行柱状气囊扩张(气囊直径12-20 mm, 长度5 cm, 采用带压力表的注射器予注射造影剂扩张柱状气囊, 注意缓慢加压, 直至狭窄环逐渐消失, 维持1 min), 退出气囊后, 进镜完成ERCP, 由于大部分患者为恶性肿瘤侵犯所致狭窄, 术后可考虑行肠道金属支架置入, 解决消化道梗阻问题, 以及为后续可能二次手术创造条件; (4)若柱状气囊扩张后仍无法进镜, 可考虑导丝引导下置入肠道金属支架, 释放后根据支架膨胀情况评估后行ERCP或选择其他手术方式; (5)对于完全无法通过狭窄段手术失败者, 可采取其他治疗方式如EUS-BD、PTCD等.

通过狭窄段后, 行ERCP治疗, 术后禁食水12 h, 予以补液抗感染、预防胰腺炎等治疗, 注意复查血常规、肝肾功能及胰酶谱, 观察有无相关并发症发生.

统计学处理 应用SPSS 22.0软件对收集数据进行处理, 计数资料采用*n* (%)表示.

2 结果

本文共纳入134例患者进行研究, 包括食管胃吻合口狭窄13例(食管癌术后), 胃窦部狭窄1例(胃窦部巨大脂肪瘤), 十二指肠狭窄120例(恶性狭窄113例, 良性狭窄7例). 共有106例患者ERCP成功, 整体成功率79.10%, 与文献报道无明显差异[2]. 包括11例食管吻合口狭窄, 1例胃窦狭窄, 94例十二指肠狭窄. 106例ERCP成功患者中, 有42例经换体位后顺利通过狭窄段, 完成手术, 此42例患者均为十二指肠球降部恶性狭窄, 31例通过更换JF十二指肠镜进镜或胃镜观察后换十二指肠镜进镜, 以及导丝引导下通过狭窄段, 完成ERCP, 包括食管吻合口狭窄4例, 胃窦部巨大脂肪瘤致胃腔狭窄1例(图1), 十二指肠球降部恶性狭窄26例; 33例通过导丝引导下气囊扩张后, 采

表 1 手术成功情况

狭窄部位		总数	成功*n* (%)	更换体位*n* (%)	更换内镜*n* (%)	扩张联合更换内镜*n* (%)	留置支架*n*
食管		13	11 (84.62)	0	4 (36.36)	7 (63.64)	0
胃窦		1	1 (100)	0	1 (100)	0	0
十二指肠	良恶	7	7 (100)	0	0	7 (100)	0
		113	87 (76.99)	42 (48.27)	26 (29.89)	19 (21.84)	9
		134	106 (79.10)	42 (39.62)	31 (29.25)	33 (31.13)	

表 2 手术失败情况

狭窄部位		例数*n* (%)	失败原因–未通过狭窄段*n* (%)	失败原因–插管失败*n* (%)
食管		2 (7.14)	1 (50)	0
胃窦		0	0	0
十二指肠恶性狭窄	球部	10 (35.72)	7 (70)	3 (30)
	降部	16 (57.14)	5 (31.25)	11 (68.75)

取TJF或JF镜完成ERCP, 包括食管吻合口狭窄7例(图2), 十二指肠良性狭窄7例(图3)以及恶性狭窄19例, 其中有9例恶性狭窄患者经气囊扩张完成ERCP后, 同时留置肠道支架(图4), 10例恶性狭窄患者中, 2例因气囊扩张后狭窄段较前明显扩张, 8例因患方拒绝肠道支架置入, 故术中未同时留置肠道支架(表1).

共有28例狭窄较重患者ERCP失败, 仅留置肠道支架或鼻肠营养管, 并行PTCD及其他治疗, 其中2例为食管胃吻合口狭窄, 1例因扩张后吻合口出血较多, 止血后结束手术, 另一例食管瘢痕挛缩严重, 经狭窄段扩张后更换JF镜仍无法进镜; 其余26例失败患者为肿瘤侵犯球部(10例)、降部(16例)所致狭窄, 未能完成ERCP原因为未通过狭窄段(球部7例, 降部5例)或勉强通过狭窄段后, 见肿瘤浸润肠腔及乳头, 插管失败(球部3例, 降部11例) (表2).

并发症情况: 术后共有4例患者出现轻症胰腺炎, 5例高淀粉酶血症, 7例术中存在少量渗血, 予去甲肾上腺素喷洒止血后好转, 一例食管吻合口狭窄扩张后出血较多停止手术, 十二指肠恶性狭窄, 行ERCP未同时留置肠道支架患者中, 有6例在3-6 mo内因肿瘤浸润并十二指肠梗阻行肠道支架置入, 2例术后同时留置肠道支架的患者因支架阻塞行肠道支架内清理扩张; 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症.

3 讨论

消化道狭窄、畸形、扭曲在ERCP诊疗过程中并不少见, 常见的病因以消化系统术后吻合口狭窄及肿瘤浸润为主, 如胰腺癌、胆管癌、胆囊癌和食管、十二指肠癌侵犯[3], 较少见的病因包括消化道良性肿瘤、十二指肠溃疡瘢痕等, 上述病因均可导致消化道狭窄, 增加ERCP手术难度, 部分严重患者甚至因无法进镜导致ERCP失败, 本研究对我院近5年内行ERCP治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料进行分析, 探讨总结ERCP在上述患者的应用价值.

本研究共纳入13例食管癌术后狭窄患者进行研究, 其中11例成功, 2例失败, 成功率84.62%, 高于胃十二指肠狭窄成功率78.51%, 可能是因为食管癌术后狭窄部位以下消化道解剖结构与正常结构差异不明显, 只要通过狭窄段后, 手术往往较合并十二指肠狭窄容易成功, 但需要警惕的是, 2例ERCP失败的患者中, 1例为扩张吻合口狭窄段后发生出血较多, 予以局部止血后停止手术, 考虑食管术后狭窄处瘢痕较脆, 在行食管扩张时, 需密切注意缓慢加压, 减少出血; 而另一例狭窄处经反复扩张后, 吻合口仍无法扩开, 更换JF镜无法进镜, 与家属沟通后放弃ERCP, 我们考虑此例患者吻合口瘢痕顽固性狭窄, 此类患者需慎重选择手术方式以降低手术风险.

胃大切术后使上消化道解剖结构改变, 且残余胃腔较正常扭曲、狭窄, 均使ERCP难度增加, 目前已有较多胃部手术后行ERCP的研究, 本研究未纳入此类患者. 而胃部巨大良性肿瘤致胃腔狭窄行ERCP的案例鲜有报道, 在本研究中, 1例患者为胃窦部巨大脂肪瘤引起胃窦部狭窄, 经胃镜进镜观察评估后, 更换JF十二指肠镜勉强进镜, 完成ERCP. 对于合并胃部巨大肿物使消化道狭窄患者, 可考虑经胃镜直视下行狭窄段评估及处理后, 再行ERCP.

对于十二指肠溃疡瘢痕良性狭窄, 有报道此类狭窄经大气囊扩张后行ERCP安全有效[4], 本研究中, 7例患者

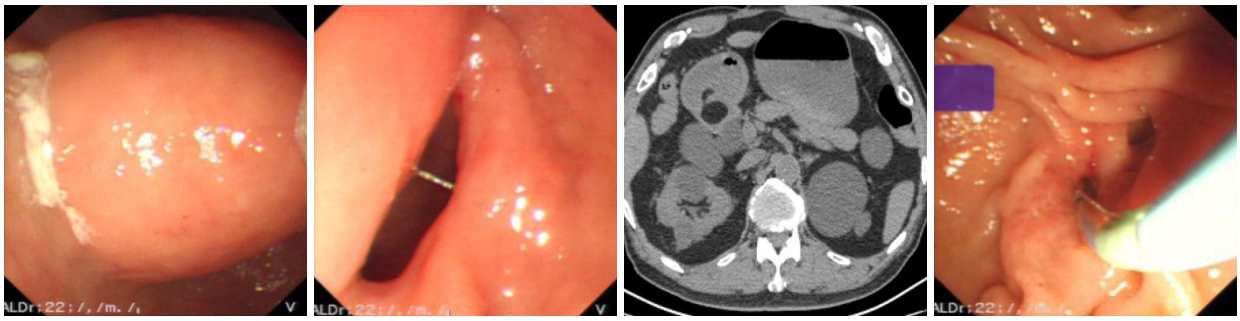


图 1　胃窦部巨大脂肪瘤(图中红箭所示脂肪密度)导致胃窦部狭窄, 胃潴留, 更换JF十二指肠镜通过狭窄段插管成功.

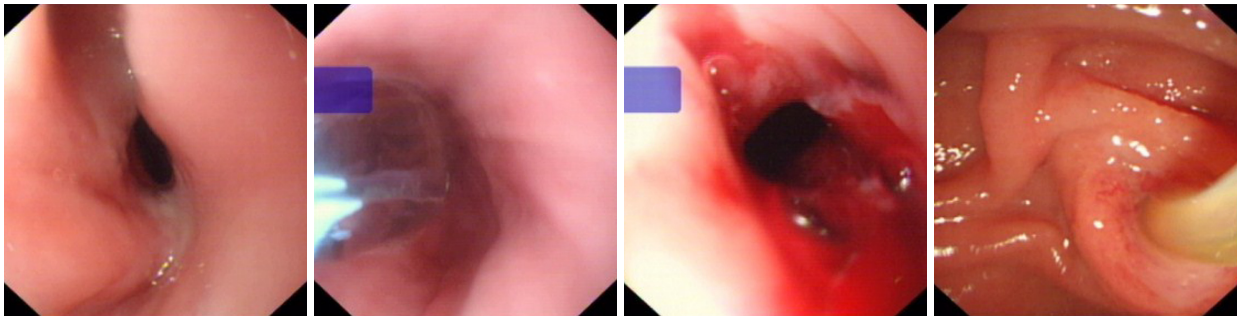


图 2　食管吻合口狭窄行气囊扩张后通过狭窄段完成经内镜逆行胰胆管造影术.

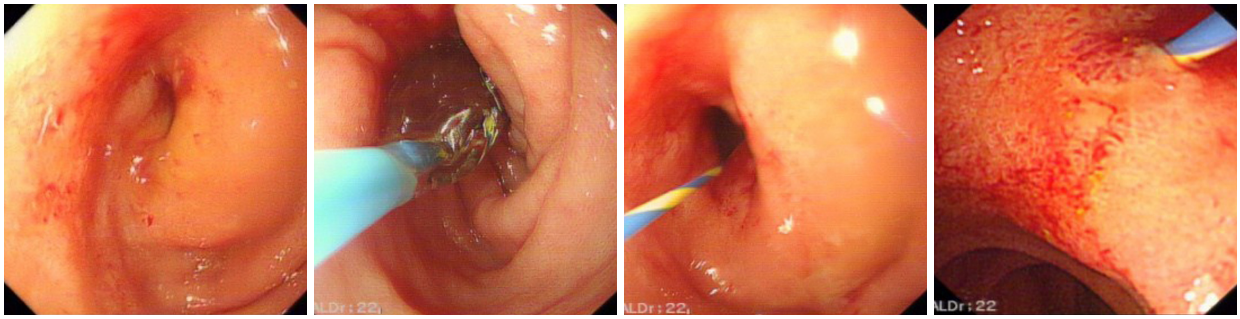


图 3　十二指肠球部良性狭窄经气囊扩张后通过狭窄段完成经内镜逆行胰胆管造影术.

均经气囊扩张后完成ERCP. 我们查阅资料发现该类患者瘢痕狭窄与既往溃疡范围、溃疡次数密切相关[4], 反复溃疡患者, 狭窄瘢痕往往范围广而僵硬, 扩张效果欠佳, X线下见狭窄环消失后需维持更长时间, 且在扩张过程中, 更易发生术区渗血, 影响术区暴露, 需去甲肾上腺素盐水冲洗止血后继续手术, 导致手术时间延长, 对于高龄、基础状况不佳患者, 会增加手术后出血的风险. 因此对于可能合并十二指肠良性狭窄患者行ERCP, 术前应仔细调阅影像资料, 必要时术前完善胃镜检查评估, 尤其是有潜在凝血功能障碍的患者, 如合并糖尿病、尿毒症、肝硬化、合并心脑血管疾病抗血小板治疗等, 更应完善术前胃镜并结合其他辅助检查, 综合评估后再行手术, 以降低术中盲目进镜带来的出血穿孔等风险.

十二指肠恶性狭窄的常见病因包括胰腺癌、胆管癌、胆囊癌、十二指肠乳头癌等[5], 胆囊癌因解剖上紧邻十二指肠球部, 可发生球部直接浸润, 胆管癌因走行部位较长, 可随病变部位不同, 侵犯至胃肠道时导致不同位置狭窄, 而胰腺癌侵及胃肠道时, 最易累及十二指肠降部以及乳头. 当累及球降部肠壁时, 可导致肠腔狭窄影响进镜, 若狭窄较轻, 一般通过更换体位, 压迫腹部及换JF镜可完成ERCP, 而狭窄较重者则可能完全无法进镜导致手术难度增大, 当肿瘤侵及乳头时, 亦可增加插管难度导致手术失败.

本研究共有113例十二指肠球降部恶性狭窄患者行ERCP, 87例成功, 26例失败. 其中有68例狭窄较轻患者采取更换体位或更换JF镜后完成ERCP, 对于狭窄较轻患者, 通过狭窄段较容易, 且存在足够的控镜空间, 有利于ERCP插管成功. 而对于19例狭窄较重患者我们选择经导丝引导气囊扩张后行ERCP. 其中9例患者完成ERCP后, 同时留置肠道支架, 2例术后6 mo内再发支架内梗阻

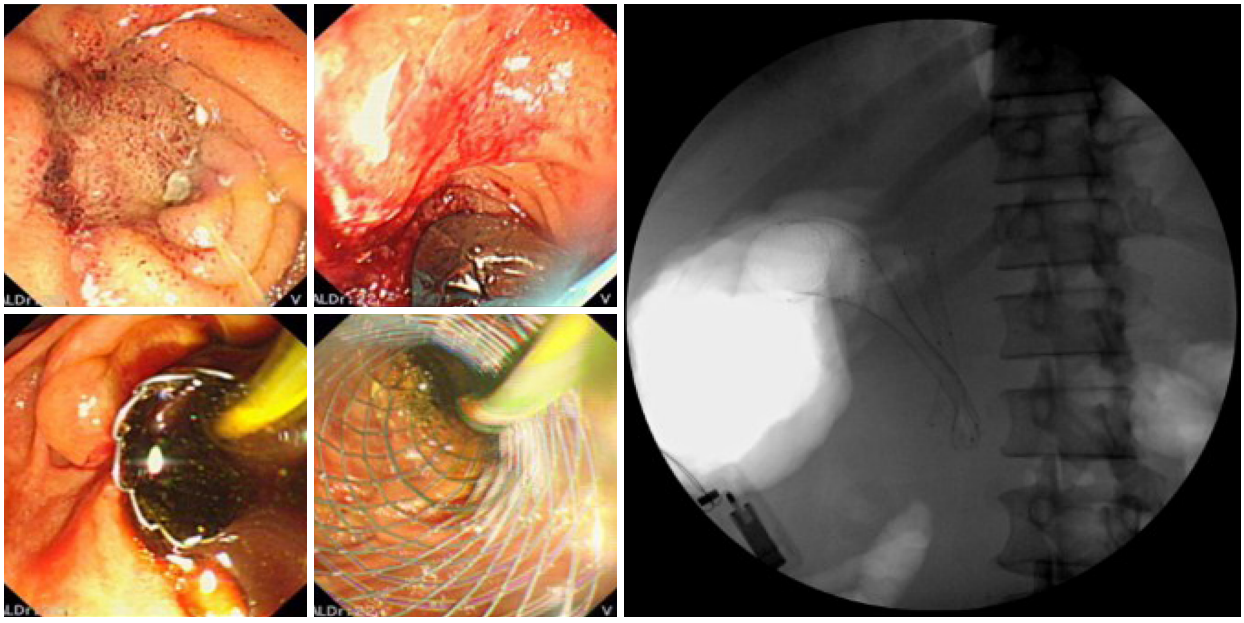


图 4　十二指肠球部恶性狭窄经气囊扩张后完成经内镜逆行胰胆管造影术, 置入胆道支架及肠道支架.

行支架内清理及扩张. 有10例患者ERCP术后未留置肠道支架, 在术后3-6 mo内, 10例患者中有6例因肿瘤浸润发生十二指肠梗阻行肠道支架置入(占比60.00%). 当恶性肿瘤侵犯肠壁向肠腔内生长时, 往往是处于肿瘤较晚期, ERCP术后, 肠腔在短期内常因肿瘤生长再次阻塞, 狭窄程度甚至较术前加重. 本研究中, 经气囊扩张后行ERCP未留置肠道支架的10例患者中, 有60.00%的患者术后发生十二指肠梗阻, 高于留置肠道支架患者梗阻发生率(22.22%). 我们发现, 留置肠道支架患者即使伴有肠腔支架内阻塞发生, 我们仍可采取二次清理疏通, 支架内扩张, 或行支架再置入解决梗阻. 而ERCP术后未留置支架者, 当肿瘤浸润, 梗阻加重再次行肠道支架置入时, 操作往往比较困难, 或仅能留置空肠营养管. 因此, 当恶性肿瘤侵犯十二指肠球、降部严重狭窄, 通过气囊扩张后才能完成ERCP的患者, 可考虑选择性置入肠道金属支架, 减少患者十二指肠梗阻及二次手术风险.

本研究仍有26例球、降部恶性狭窄较重患者ERCP失败, 包括十二指肠球部(10例)、降部(16例). 本研究中降部狭窄失败患者数高于球部, 我们考虑的原因是, 由于解剖结构关系, 球部浸润狭窄患者, 降部乳头部解剖结构或可相对完整, 只要能勉强通过球部狭窄段, 均可尝试ERCP, 上述10例球部浸润狭窄患者有7例无法采取前文方法通过狭窄段, 导致手术失败, 3例勉强通过狭窄段后, 手术仍失败, 可能和十二指肠镜勉强通过后, 也存在镜身角度改变, 无法接近乳头导致插管失败相关; 而降部浸润狭窄患者, 存在通过狭窄段困难、控镜空间不足及插管困难, 一方面由于肿瘤在降部向肠腔内生长, 狭窄段难以顺利通过, 而且操作空间往往狭小, 术区暴露不充分, 增加插管难度, 另一方面, 降部病变侵犯乳头时, 可导致乳头解剖结构异常, 插管困难, 导致降部肿瘤浸润狭窄患者ERCP难度高于球部. 因此, 对于此类患者, 导丝引导下直接置入肠道支架解决胃肠道梗阻后, 再选择其他方法解决胆道梗阻问题, 或可最大化减少患者痛苦, 减轻患者身心负担.

4 结论

本研究共纳入134例合并消化道狭窄的胆胰疾病患者进行研究, 总体ERCP成功率79.10%, 无穿孔及重症胰腺炎等并发症, 总体来说安全可行. 但需充分做好术前评估: (1)对于食管癌术后狭窄, 经食管扩张通过狭窄后常可完成ERCP, 但需警惕食管狭窄扩张出血; (2)十二指肠球、降部狭窄较重患者ERCP难度大, 尤以降部狭窄难于球部, 球囊扩张可作为通过狭窄段的有效手段, 经扩张后短期内易再发侵犯并狭窄, 此类患者应选择性留置肠道支架; (3)对于扩张后内镜不能通过狭窄段以及浸润严重者, 需考虑直接肠道支架置入或选取非ERCP方式解决患者胆道梗阻问题.

文章亮点

实验背景

随着目前医学诊疗技术的飞速发展, 手术微创化, 已成为疾病诊疗新趋势, 而经过数十年的发展, 经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为微创治疗胆胰疾

病的首选手段之一, 但是, 当胆胰疾病合并消化道狭窄时, 行ERCP难度往往较大, 目前在该领域的研究较少, 因此我们以此为中心展开研究.

实验动机

随着内镜技术的进展, ERCP已成为诊疗胆胰疾病的首选方法, 然而, 当各种原因导致消化道狭窄时, 十二指肠镜常无法有效进入十二指肠降部, 导致ERCP失败, 本文中, 我们收集分析我院近5年行ERCP患者资料, 分析其中合并消化道狭窄并行ERCP患者病例特点, 包括不同部位狭窄的常见病因、通过方法, 评估该类患者行ERCP有效性及安全性, 总结临床经验.

实验目标

分析经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)在治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者中的应用价值.

实验方法

收集2014-01/2019-01我院ERCP治疗合并消化道狭窄的胆胰疾病患者临床资料, 分析患者病例特点、狭窄处理方式、ERCP并发症情况, 评估手术成功率及预后.

实验结果

4216例接受ERCP患者中, 共有消化道狭窄(食管、胃、十二指肠狭窄)患者134例, 其中食管胃吻合口狭窄13例(食管癌术后)、胃窦部狭窄1例(胃窦部巨大脂肪瘤)、十二指肠狭窄120例(恶性狭窄113例, 良性狭窄7例). 共有106例患者ERCP成功, 整体成功率79.10%, 包括11例食管吻合口狭窄, 1例胃窦狭窄, 94例十二指肠狭窄(良性7例, 恶性87例). 其中42例狭窄较轻患者经变换体位及上腹部压迫后通过狭窄段完成ERCP; 31例通过更换JF十二指肠镜或胃镜进镜及导丝引导下完成手术; 33例通过柱状气囊扩张后完成ERCP, 其中9例在术后同时留置肠道支架; 共有28例狭窄较重患者未能完成ERCP, 2例为食管胃吻合口狭窄, 26例为十二指肠球降部恶性狭窄. 术中一例食管吻合口狭窄扩张后出血较多停止手术; 术后6例患者在3-6 mo内因肿瘤浸润并十二指肠梗阻行肠道支架置入, 2例因术后同时留置的肠道支架阻塞行肠道支架内清理扩张; 无穿孔、重症胰腺炎等重大并发症.

实验结论

胆胰疾病合并消化道狭窄时, 选取合适方法通过狭窄段后行ERCP仍是安全可行的: (1)对于食管癌术后狭窄, 经食管扩张通过狭窄后常可完成ERCP, 但需警惕食管狭窄扩张出血; (2)十二指肠球、降部狭窄较重患者ERCP难度大, 尤以降部狭窄难于球部, 球囊扩张可作为通过狭窄段的有效手段, 经扩张后短期内易再发侵犯并狭窄, 此类患者术后应选择性留置肠道支架; (3)对于扩张后内镜不能通过狭窄段以及浸润严重者, 需考虑直接置入肠道支架或选取非ERCP方式解决患者胆道梗阻问题.

展望前景

随着内镜技术不断成熟发展, 以及通过临床医生不断总结临床经验、手术方式方法的不断学习提高, 消化内镜技术, 包括ERCP, 不仅能使常规胆胰疾病患者获益, 对于困难ERCP患者, 比如合并消化道狭窄、消化道手术史导致消化道解剖结构改变此类患者, 也能有更高的手术成功率, 减轻患者身心痛苦以及经济负担.总体来说, 消化内镜技术的应用是诊疗消化系统疾病将来的首要发展方向.

5 参考文献

1 赖亚栋, 庄涵虚, 林淑惠, 陈俊杰, 许耀斌, 陈和清, 许宝慧, 黄小英. 经内镜逆行胰胆管造影术在十二指肠良性狭窄合并胆总管结石中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 47-50 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2020.01.011]

2 潘亚敏, 吴军, 王田田, 高道健, 胡冰. 合并十二指肠狭窄患者实施经内镜逆行胰胆管造影术的策略. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 563-567 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.10.007]

3 Mboumi IW, Reddy S, Lidor AO. Complications After Esophagectomy. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 501-510 [PMID: 31047038 DOI: 10.1016/j.suc.2019.02.011]

4 Kikuyama M, Itoi T, Sasada Y, Sofuni A, Ota Y, Itokawa F. Large-balloon technique for one-step endoscopic biliary stenting in patients with an inaccessible major papilla owing to difficult duodenal stricture (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 568-572 [PMID: 19573866 DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.032]

5 Shen Z, Yu J, Tang H, Lu B. Closed Loop Duodenal Obstruction Secondary to Pancreatic Carcinoma: A Case Report. *Comb Chem High Throughput Screen* 2019; 22: 280-286 [PMID: 30973103 DOI: 10.2174/1386207322666190411112412]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 873-879

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.873

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

循环视黄醇结合蛋白是急性胰腺炎局部并发症的独立危险因素

董小武, 魏 梅, 马 楠, 陆蓥蓥, 谢晓纯, 施笑蕾, 董 杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤

董小武, 李维勤, 南京医科大学附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

魏梅, 马楠, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 南京大学医学院附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

陆蓥蓥, 谢晓纯, 东南大学医学院附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科 江苏省南京市 210002

董小武, 南京医科大学在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由李百强, 童智慧、李维勤设计; 研究过程由董小武、魏梅、马楠、陆蓥蓥、谢晓纯操作完成; 研究所用分析工具由李百强、童智慧、李维勤提供; 数据分析由董小武、施笑蕾、董杰、马孝杰指导完成; 本论文写作由董小武在李维勤、李百强指导下完成.

通讯作者: 李维勤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210002, 江苏省南京市玄武区中山东路305号, 南京医科大学附属金陵医学院(中国人民解放军东部战区总医院)重症医学科. liweiqindr@nju.edu.cn

收稿日期: 2021-04-12
修回日期: 2021-05-21
接受日期: 2021-06-02
在线出版日期: 2021-08-08

Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis

Xiao-Wu Dong, Mei Wei, Nan Ma, Ying-Ying Lu, Xiao-Chun Xie, Xiao-Lei Shi, Jie Dong, Xiao-Jie Ma, Bai-Qiang Li, Zhi-Hui Tong, Wei-Qin Li

Xiao-Wu Dong, Wei-Qin Li, Department of Critical Care Medicine, Jinling Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Mei Wei, Nan Ma, Xiao-Lei Shi, Jie Dong, Xiao-Jie Ma, Bai-Qiang Li, Zhi-Hui Tong, Department of Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Ying-Ying Lu, Xiao-Chun Xie, Department of Critical Care Medicine, Jinling Clinical Medical College of Southeast University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Wei-Qin Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Critical Care Medicine, Jinling Clinical Medical College of Nanjing Medical University, No. 305 Zhongshan East Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. liweiqindr@nju.edu.cn

Received: 2021-04-12
Revised: 2021-05-21
Accepted: 2021-06-02
Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

Acute pancreatitis is a common acute abdomen in China. There is a decrease of serum retinol-binding protein (RBP) in some patients, but its clinical significance is not clear.

AIM

To explore the relationship between serum RBP and the severity and complications of AP.

METHODS

The clinical data of AP patients admitted to Jinling Hospital in 2018 within 7 days of onset were analyzed retrospectively. The enrolled patients were divided into either a normal RBP (NRBP) group or a low RBP (LRBP) group according to the serum RBP level. The baseline characteristics, severity, and prognosis of disease were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to explore the independent risk factors for local complications. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the performance of serum RBP in predicting complications.

RESULTS

A total of 176 patients were enrolled, including 41 in the NRBP group and 135 in the LRBP group. The severity

of AP in the LRBP group was significantly more severe than that of the NRBP group (MAP: 15.6% *vs* 39.0%, MSAP: 53.3% *vs* 29.3%, SAP: 31.1% *vs* 31.7%; $P < 0.05$). The incidence of acute necrotic collection was 70.4% in the LRBP group, significantly higher than that (52.1%) of the NRBP group ($P < 0.05$). The serum level of RBP in patients with local complications was significantly lower than that in patients without (24.00 (15.00, 27.50) mg/L *vs* 12.00 (9.00, 22.00) mg/L, $P < 0.05$). The AUC of serum RBP for predicting local complications was 0.708 (95%CI: 0.615-0.801) and the cut-off value was 15.5 mg/L with a sensitivity 60.4% and specificity 75.7%. The decrease of serum RBP was an independent risk factor for local complications (OR = 5.306, $P = 0.003$, 95%CI: 1.771-15.896).

CONCLUSION

The level of serum RBP in the acute phase could predict the occurrence of local complications of AP, but has no significant correlation with systemic inflammatory response and remote organ failure.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Retinol-binding protein; Local complications; System complications

Citation: Dong XW, Wei M, Ma N, Lu YY, Xie XC, Shi XL, Dong J, Ma XJ, Li BQ, Tong ZH, Li WQ. Decreased circulating retinol binding protein is an independent risk factor for local complications of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 873-879
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/873.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.873

摘要

背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是国内常见急腹症. 部分患者存在血清视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)降低的现象, 但其临床意义尚不明确.

目的

探究RBP与AP严重程度和相关并发症的关系.

方法

回顾性分析2018年入东部战区总医院的AP患者(发病7天内)的临床资料. 根据血清RBP水平将患者分为RBP正常组(normal retinol-binding protein, NRBP)和RBP降低组(low retinol-binding protein, LRBP), 比较两组基线特征、AP严重程度、临床预后等. 通过Logistic回归分析探究局部并发症的独立危险因素.绘制受试者工作曲线, 评估RBP对AP相关并发症的预测效能.

结果

共纳入176例患者, 其中NRBP组41人、LRBP组135人. LRBP组AP严重程度显著高于NRBP组(轻症: 15.6%比39.0%, 中重症: 53.3%比29.3%, 重症: 31.1%比31.7%; $P<0.05$). LRBP组急性坏死组织积聚比例70.4%, 显著高于NRBP组的52.1%($P<0.05$). 血清RBP水平在有局部并发症的患者中显著低于无局部并发症患者[24.00 (15.00, 27.50)mg/L比12.00 (9.00, 22.00)mg/L, $P<0.05$]. RBP预测局部并发症的曲线下面积值为0.708(95%CI: 0.615-0.801), 最佳截断点为15.5 mg/L, 灵敏度为60.4%, 特异性为75.7%. RBP降低是局部并发症的独立危险因素(OR = 5.306, $P = 0.003$, 95%CI: 1.771-15.896).

结论

急性期血清RBP水平能较好的预测AP局部并发症的发生, 但与全身炎症反应和远隔脏器衰竭无显著相关性.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 视黄醇结合蛋白; 局部并发症; 系统并发症

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者血清视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)的降低是局部并发症的独立危险因素且与远隔脏器衰竭无显著相关性, 早期检测视黄醇结合蛋白对局部并发症有一定预测价值.

文献来源: 董小武, 魏梅, 马楠, 陆蓥蓥, 谢晓纯, 施笑蕾, 董杰, 马孝杰, 李百强, 童智慧, 李维勤. 循环视黄醇结合蛋白预测急性胰腺炎局部并发症的临床价值的初步探讨. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 873-879
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/873.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.873

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是国内急腹症入院的主要原因[1]. AP严重程度的异质性较大, 多数轻症患者能在几天内恢复, 另外15-20%则进展为重症,发生局部和全身并发症, 死亡率显著增加, 可高达20%-40%[2]. AP的严重程度主要由局部并发症和器官功能衰竭决定[3]. 因此早期预测局部并发症和器官功能衰竭的发生, 评估AP严重程度, 对提高治疗的针对性和改善患者预后有重要作用.视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)是临床常见的检测指标.研究发现, AP患者存在血清RBP水平的降低[4]. 因此, 本研究回顾AP患者血清RBP水平, 探究其与AP严重程度和相关并发症的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2018-01/2018-12间东部战区总医院(南京医科大学附属金陵医院)收治的AP患者. 纳入标准: (1)符

表 1 NRBP组与LRBP组基线资料比较

	NRBP(n = 41)	LRBP(n = 135)	检验值	P值
年龄[岁, M (P_{25}, P_{75})]	37 (31.5, 45)	42 (32, 52)	−1.259	0.208
性别(男, %)	33 (80.5%)	88 (65,2%)	3.428	0.064
BMI[kg/m^2, M (P_{25}, P_{75})]	26.13 (23.80, 29.32)	26.82 (24.42, 28.85)	−0.672	0.502
吸烟史(n, %)	19 (46.3%)	37 (27.4%)	5.197	0.023
饮酒史(n, %)	18 (43.9%)	39 (28.9%)	3.237	0.072
高血压(n, %)	9 (22.0%)	20 (14.8%)	1.164	0.281
糖尿病(n, %)	10 (24.4%)	30 (22.2%)	0.084	0.772
高脂血症(n, %)	23 (56.1%)	74 (54.4%)	0.036	0.849
病因(n, %)			1.134	0.769
胆源性	16 (39.0%)	58 (43.0%)		
高甘油三酯血症性	23 (56.1%)	71 (52.6%)		
酒精性	1 (2.4%)	1 (0.7%)		
其他	1 (1%)	5 (3.7%)		

NRBP: 正常视黄醇结合蛋白组; LRBP: 低视黄醇结合蛋白组; BMI: 身体质量指数.

合2012亚特兰大AP诊断标准的患者; (2)病程在7 d内的急性患者(以腹痛为起点). 排除标准: (1)年龄小于18周岁或大于75周岁的患者; (2)妊娠期或哺乳期妇女; (3)恶性肿瘤患者; (4)慢性胰腺炎或胰腺炎清创术后患者; (5)既往有慢性器官功能衰竭患者; (6)RBP数据缺失患者. 研究已通过本院急性胰腺炎数据管理委员会审核.

1.2 方法 临床资料收集: (1)患者基线资料: 年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、既往病史、病因、发病至入院时间、烟酒史等; (2)实验室检查资料; (3)患者病史包括疾病严重程度, 局部及全身并发症, 预后, 住院时间、住院费用等. 局部并发症和器官衰竭的诊断采用2012亚特兰大分型[3].

统计学处理 采用SPSS 24.0进行数据统计分析. 对满足正态分布的计量资料用平均数±标准差mean±SD表示, 根据方差是否齐, 采用t检验或近似t检验进行组间比较; 不符合正态分布的资料采用中位数(四分位数)[M (P_{25}, P_{75})]表示, 用Mann-Whitney U检验进行组间比较. 计数资料采用χ^2检验, 必要时, 采用Fisher精确检验. 采用二元Logistic回归分析进行单因素和多因素危险因素分析, 探讨RBP对局部并发症的独立影像作用. P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基线特征 本研究回顾了2018年入东部战区总医院急性胰腺炎治疗中心诊治的病程小于7 d的急性胰腺炎急性期患者, 经过筛选共入组176人(图1). 参考血清视黄醇结合蛋白的正常参考值25-70 mg/L, 176人分为RBP正常组(normal retinol-binding protein, NRBP) 41人, RBP降低组(low retinol-binding protein, LRBP)135人(图1). 两组患者在年龄、性别、BMI、饮酒史, 既往病史(高血压、糖尿病、高血脂)、病因等人口学和基线资料均无显著差异(表1). NRBP组既往吸烟患者比例显著高于LRBP组(46.3%比27.4%, P<0.05)(表1).

2.2 RBP与AP严重程度和预后的关系 根据2012改良亚特兰大分型(revised atlanta classification, RAC分型), NRBP组与LBRP组AP严重程度有显著差异(P<0.05)(表2). 两组中重症急性胰腺炎患者比例没有明显差异, 但LRBP组中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)患者比例显著高于NRBP组(53.3%比29.3%)(表2). LRBP组局部并发症急性坏死组织积聚的比例为70.4%高于NRBP组的52.1%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2). 两组在主要器官(肺、肾脏、循环)衰竭、脓毒症、死亡率、住院时长和住院费用方面没有显著差异(表2). LRBP组白细胞计数水平显著低于NRBP组[10.40 (7.61, 13.40)×10^9/L比11.40 (8.45, 14.70)×10^9/L, P<0.05], 但C反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)显著高于NRBP组(175.93±7.18 mg/L比143.22±12.47 mg/L, P<0.05)(表2). 两组降钙素原(procalcitonin, PCT)水平没有显著差异. 以上提示RBP可能与AP局部并发症的发生有关, 而与远隔器官衰竭无明显相关性.

2.3 AP局部并发症的危险因素分析 根据患者是否发生局部并发症[胰周液体积聚、胰腺(周)组织坏死、假性囊肿、包裹性坏死], 将患者分为了无局部并发症组37人, 有局部并发症组139人. 有局部并发症组RBP显著低于无局部并发症组[12.00 (9.00, 22.00) mg/L比24.00 (15.00, 27.50) mg/L, P<0.05], CRP、PCT则显著高于后者

表 2　NRBP组与LRBP组严重程度和预后比较

	NRBP(n = 41)	LRBP(n = 135)	检验值	P值
RAC分型(n, %)			12.059	0.002
MAP	16 (39.0%)	21 (15.6%)		
MSAP	12 (29.3%)	72 (53.3%)		
SAP	13 (31.7%)	42 (31.1%)		
局部并发症(n, %)				
急性胰周液体积聚	4 (9.8%)	19 (14.1%)	0.516	0.472
急性坏死组织积聚	21 (51.2%)	95 (70.4%)	5.133	0.023
假性囊肿	0	0		
包裹性坏死	0	0		
器官衰竭(n, %)				
ARDS	13 (31.7%)	49 (36.3%)	0.290	0.590
AKI	10 (24.4%)	24 (17.8%)	0.882	0.348
Shock	5 (12.2)	12 (8.9%)	0.394	0.550
脓毒症(n, %)	3 (7.3%)	8 (5.9)	0.104	0.720
WBC[$\times 10^9$/L, M (P_{25}, P_{75})]	11.40 (8.45, 14.70)	10.40 (7.61, 13.40)	−2.011	0.044
CRP (mg/L, mean ± SD)	143.22 ± 12.47	175.93 ± 7.18	−2.187	0.030
PCT [μg/L, M (P_{25}, P_{75})]	0.49 (0.16, 3.66)	0.52 (0.16, 1.75)	−0.580	0.562
死亡(n, %)	1 (2.4%)	8 (5.9%)	0.788	0.687
住院时长[天, M (P_{25}, P_{75})]	5 (3.5, 17)	7 (4, 11)	−0.481	0.631
总费用[万元, M (P_{25}, P_{75})]	3.40 (2.36, 16.49)	3.69 (2.55, 8.21)	−0.131	0.896

NRBP: 正常视黄醇结合蛋白组; LRBP: 低视黄醇结合蛋白组; RAC分型: 2012改良亚特兰大分型; MAP: 轻症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎; ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; AKI: 急性肾衰竭; Shock: 休克; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白.

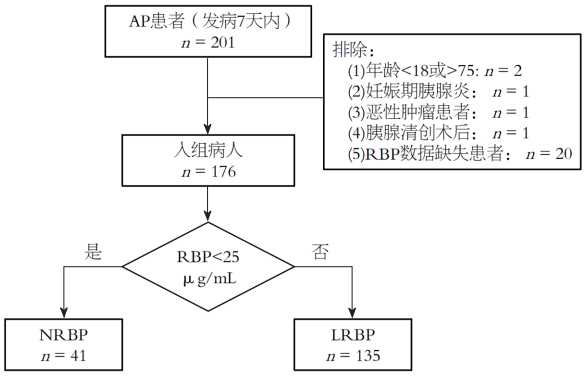


图 1　患者入组流程图. AP: 急性胰腺炎; RBP: 视黄醇结合蛋白; NRBP: RBP正常组; LRBP: RBP降低组.

(183.31±6.79 mg/L比115.81±12.23 mg/L, P<0.05; 0.65 (0.18, 3.42) μg/L 比0.29 (0.10, 0.75) μg/L, P<0.05)(表3). RBP对AP局部并发症的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)如图2, 曲线下面积(area under curve, AUC)为0.708(95%CI: 0.615-0.801), 最佳截断点为15.5 mg/L, 约登指数为0.361, 灵敏度为60.4%, 特异性为75.7%.

对两组患者进行单因素分析后(表3), 将可能危险因素RBP降低(以25 μg/mL为正常值下限)、CRP、PCT、BMI、高脂血症纳入多因素二元Logistic回归分析. 结果显示, RBP降低(OR = 5.306, P = 0.003, 95%CI: 1.771-15.896)和CRP(OR = 1.009, P = 0.019, 95%CI: 1.001-1.016)是AP患者发生局部并发症的独立危险因素(图3).

3　讨论

本研究回顾性分析了急性期AP患者的血清RBP水平, 发现RBP降低患者较正常患者病情更重, 前者MSAP比例为53.3%, 高于后者的29.3%. 其主要原因是RBP降低患者的局部并发症包括胰周液体积聚和胰腺(周)坏死组织积聚的发生率更高. 再对急性期患者局部并发症进行危险因素分析后进一步明确了RBP降低是发生局部并发症的独立危险因素.

AP严重程度的两个主要决定性因素是局部并发症和器官功能衰竭[3]. AP患者中约有20%的患者会发生胰腺(周)组织坏死[5]. 局部并发症也是全身器官功能衰竭的重要原因. 在AP的发病过程中胰腺腺泡细胞内促炎通路如NF-κB等上调, 促进炎症因子表达, 引起全身炎症反应[6]. 另一方面, 坏死的腺泡细胞释放大量DAMPs, 包括HMGB1, DNA等, 进一步激活全身炎症反应, 并导致远隔器官损伤[7]. 因此早期对局部并发症进行诊断和预测

表 3　局部并发症的危险因素分析

	无局部并发症(n = 37)	有局部并发症(n = 139)	检验值	P值	OR (95%CI)	P值
年龄[岁, M (P_{25}, P_{75})]	44 (34.5, 51.5)	40 (32, 50)	−1.286	0.198	0.983 (0.956, 1.011)	0.228
性别(男, %)	28 (75.7%)	93 (66.9%)	1.046	0.306	0.65 (0.283, 1.490)	0.309
BMI[kg/m^2, M (P_{25}, P_{75})]	25.54 (23.36, 27.68)	26.82 (24.56, 29.39)	−1.664	0.096	1.113 (0.984, 1.259)	0.089
吸烟史(n, %)	14 (37.8%)	42 (30.2%)	0.783	0.376	0.711 (0.334, 1.516)	0.378
饮酒史(n, %)	13 (35.1%)	44 (31.7%)	0.162	0.688	0.855 (0.398, 1.835)	0.688
高血压(n, %)	4 (10.8%)	25 (18.0%)	1.093	0.296	1.809 (0.588, 5.569)	0.301
糖尿病(n, %)	9 (24.3%)	31 (22.3%)	0.068	0.794	0.893 (0.381, 2.091)	0.794
高脂血症(n, %)	15 (40.5%)	81 (58.3%)	3.706	0.054	2.048 (0.979, 4.284)	0.057
病因(n, %)			4.959	0.173		
胆源性	18 (48.6%)	56 (40.3%)			3.111 (0.576, 16.795)	0.187
高甘油三酯血症性	16 (43.2%)	78 (56.1%)			4.875 (0.901, 26.375)	0.066
酒精性	0	2 (1.4%)				1
特发性	3 (8.1%)	3 (2.2%)			1	0.265
WBC[$\times 10^9$/L, M (P_{25}, P_{75})]	10.8 (8.38, 14.00)	10.60 (7.80, 13.90)	−0.719	0.472	1.002 (0.937,1.072)	0.951
CRP (mg/L, mean ± SD)	115.81 ± 12.23	183.31 ± 6.79	−4.687	0.000	1.011 (1.006, 1.016)	0.000
PCT[μg/L, M (P_{25}, P_{75})]	0.29 (0.10, 0.75)	0.65 (0.18, 3.42)	−3.007	0.003	1.017 (0.965, 1.293)	0.137
RBP[mg/L, M (P_{25}, P_{75})]	24.00 (15.00, 27.50)	12.00 (9.00, 22.00)	−3.881	0.000	0.935 (90.899, 0.972)	0.001
RBP降低(n, %)	21 (56.8%)	114 (82.0%)	10.433	0.001	3.474 (1.591, 7.589)	0.002

BMI: 身体质量指数; WBC: 白细胞计数; CRP: C反应蛋白; RBP: 视黄醇结合蛋白.

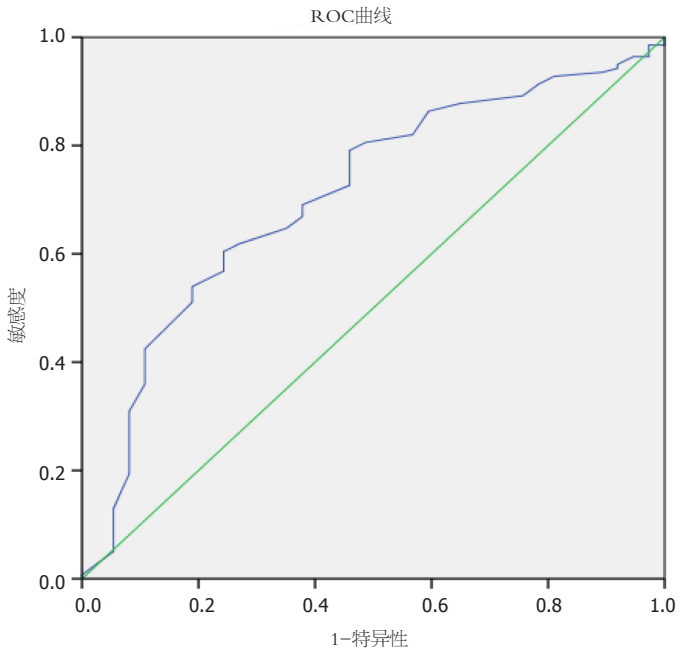


图 2　RBP对AP局部并发症评估的ROC曲线. AP: 急性胰腺炎; RBP: 视黄醇结合蛋白.

对患者的转归有重要作用. CT是临床常用的诊断AP局部并发症和严重程度的检查手段[8,9]. 血清RBP检测是临床常见生化检测, 相比于CT较长的检查间隔以及较高的费用, 更为简便易行, 且能进行长期动态检测, 及早发现病情变化.

RBP是血液中转运维生素的蛋白, 常被用作营养状态的指标[10]. 在许多胰腺疾病中均发现RBP的降低, 包括急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺癌、胰腺外分泌功能不全[4,10-12]. Luo等[4]回顾分析了AP患者和慢性胰腺炎急性加重的患者, 发现白细胞和RBP的比率能很好的区分两类患者. 这些均提示RBP在胰腺生理和病理生理过程中起重要作用, 而其变化也对胰腺疾病也有一定提示作

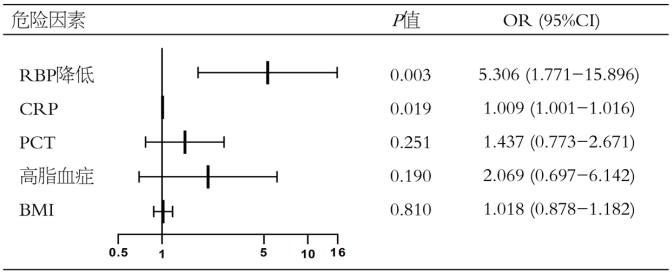


图 3　局部并发症的多因素Logistic回归分析. RBP: 视黄醇结合蛋白; CRP: C反应蛋白; BMI: 身体质量指数.

用. 但具体机制和表现形式仍需进一步研究. 本研究中LRBP组病情更重, CRP高水平与病情严重程度一致. 但LRBP组WBC显著低于NRBP组. 有文献报道急性髓细胞性白血病患者RBP降低[13], 提示RBP可能参与白细胞的形成, 但目前尚无具体机制的研究. LRBP组WBC的降低可能与RBP的降低有关, 也可能是样本量较少导致的选择偏倚.

本研究尚存在以下不足: 对NRBP组与LRBP组分析中, 两组基线水平并不完全一致, NRBP组患者吸烟比例显著高于LNRP组, 饮酒比例数值上也更高, 可能原因是NRBP组男性比例数值上更高. 虽然吸烟和饮酒是AP的危险因素[14], 但是NRBP组病情更轻, 两者可能不是影响预后的主要因素. Gao等人[15]在对136例健康男性的研究中发现, 吸烟者的RBP4(RBP家族成员之一)的水平更高, 而另外两项临床研究未发现饮酒对血清RBP水平的影响[16,17]. NRBP组更高的吸烟率可能对结果有一定影响. 此外, 本研究为单中心回顾性研究, 由于本中心主要收治重症急性胰腺炎患者, 中重症及重症患者数量远多于轻症患者, 与流行病学数据不符, 存在一定选择偏倚; 未对血清RBP水平进行动态观察及分析. 因此, 还需要进一步的多中心大样本的研究, 以明确RBP在AP临床诊疗中的作用.

4 结论

综上所述, AP早期RBP的降低与AP局部并发症独立相关, 能较好的预测局部并发症的发生. 但与全身炎症反应和远隔脏器衰竭无显著相关性.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症, 患者病情差异较大, 早期识别重症患者对指导临床治疗有重要意义. 临床上部分急性胰腺炎患者存在血清视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)水平降低的现象, 但对于其临床意义尚无研究.

实验动机

总结血清视黄醇结合蛋白降低的急性胰腺炎患者的特征, 发现其临床价值.

实验目标

探究视黄醇结合蛋白与急性胰腺炎严重程度和相关并发症的关系.

实验方法

回顾分析了2018年本院收治的急性期急性胰腺炎患者的临床数据, 比较了视黄醇结合蛋白正常与降低患者基线特征、病情严重程度和预后等的差异. 并通过单因素和多因素分析探究视黄醇结合蛋白和局部并发症的相关性.

实验结果

结果显示视黄醇结合蛋白降低患者病情更重, 局部并发症发生率更高. 视黄醇结合蛋白降低是局部并发症的独立危险因素.

实验结论

急性胰腺炎患者早期视黄醇结合蛋白降低是局部并发症的独立危险因素, 有良好的预测价值.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 样本量有限, 需多中心、大样本研究来进一步验证本研究结果. 未来可探究早期视黄醇结合蛋白动态变化对急性胰腺炎严重程度和相关并发症的关系.

5 参考文献

1 2013中国急诊急性胰腺炎临床实践指南. 中国急救医学 2013
2 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6]
3 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision

of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
4 Luo L, Zhang J, Yang J, Zhang H, Tang Y, Yang D, Dong H, Wu Y, Wang H, Ni B, Tian Z. The Use of Values WNR and GNR to Distinguish between and Diagnose Different Types of Pancreatitis. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 18: 7-14 [PMID: 32548210 DOI: 10.1016/j.omtm.2020.05.010]
5 van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017; 66: 2024-2032 [PMID: 28838972 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313595]
6 Xie X, Zhao J, Gao W, Chen J, Hu B, Cai X, Zheng Y. Prussian blue nanozyme-mediated nanoscavenger ameliorates acute pancreatitis via inhibiting TLRs/NF-κB signaling pathway. *Theranostics* 2021; 11: 3213-3228 [PMID: 33537083 DOI: 10.7150/thno.52010]
7 Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 2008-2023 [PMID: 30768987 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041]
8 Shahzad N, Khan MR, Inam Pal KM, Khan DB, Effendi MS. Role of early contrast enhanced CT scan in severity prediction of acute pancreatitis. *J Pak Med Assoc* 2017; 67: 923-925 [PMID: 28585594]
9 Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, Chiba T. Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1130-1139 [PMID: 28374057 DOI: 10.1007/s00535-017-1330-5]
10 Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015; 15: 589-597 [PMID: 26243045 DOI: 10.1016/j.pan.2015.07.001]
11 Fabris C, Piccoli A, Meani A, Farini R, Vianello D, Del Favero G, Sturniolo G, Brosolo P, Naccarato R. Study of retinol-binding protein in pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 108: 227-229 [PMID: 6540781 DOI: 10.1007/BF00402471]
12 Hartmann D, Felix K, Ehmann M, Schnölzer M, Fiedler S, Bogumil R, Büchler M, Friess H. Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: 334-342 [PMID: 18090239 DOI: 10.1097/mpa.0b013e3180cac723]
13 Tang W, Li X, Ma ZZ, Li CY. [Significance of Retinol-Binding Protein Expression in Patients with Acute Myeloid Leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2018; 26: 417-421 [PMID: 29665908 DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.02.018]
14 Bhatia R, Thompson C, Ganguly K, Singh S, Batra SK, Kumar S. Alcohol and Smoking Mediated Modulations in Adaptive Immunity in Pancreatitis. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32796685 DOI: 10.3390/cells9081880]
15 Gao S, Wang YH, Li M. Cigarette smoking increases levels of retinol-binding protein-4 in healthy men with normal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1686-1689 [PMID: 22800884]
16 Bjørneboe GE, Johnsen J, Bjørneboe A, Rousseau B, Pedersen JI, Norum KR, Mørland J, Drevon CA. Effect of alcohol consumption on serum concentration of 25-hydroxyvitamin D3, retinol, and retinol-binding protein. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 678-682 [PMID: 3766453 DOI: 10.1093/ajcn/44.5.678]
17 Bjørneboe GA, Johnsen J, Bjørneboe A, Mørland J, Drevon CA. Effect of heavy alcohol consumption on serum concentrations of fat-soluble vitamins and selenium. *Alcohol Alcohol Suppl* 1987; 1: 533-537 [PMID: 3426729]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 880-892

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.880

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析

凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如

凌方梅, 朱良如, 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

陆斐楠, 缔脉生物医药科技(上海)有限公司 上海市 201210

王胜难, 上海市普陀区疾病预防控制中心 上海市 200333

凌方梅, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病研究.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2018YFC0114604; 国家自然科学基金, NO. 81873558.

作者贡献分布: 此课题由凌方梅与朱良如设计; 文献检索与筛选由陆斐楠与王胜难完成; 质量评价由王胜难与朱良如完成; 资料提取由陆斐楠完成; 统计分析由凌方梅与陆斐楠完成; 论文写作由凌方梅与王胜难完成; 论文修改定稿由朱良如完成.

通讯作者: 朱良如, 主任医师, 博士, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附协和医院消化内科.
zhuliangru@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-04-14
修回日期: 2021-05-03
接受日期: 2021-05-24
在线出版日期: 2021-08-08

Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis

Fang-Mei Ling, Fei-Nan Lu, Sheng-Nan Wang, Liang-Ru Zhu

Fang-Mei Ling, Liang-Ru Zhu, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Fei-Nan Lu, dMed Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201210, China

Sheng-Nan Wang, Department of Prevention and Control of Chronic Infectious Diseases, Shanghai Putuo District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200333, China

Supported by: National Key Research and Development Program of China, No. 2018YFC0114604; National Natural Science Foundation of China, No. 81873558.

Corresponding author: Liang-Ru Zhu, PhD, Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhuliangru@hust.edu.cn

Received: 2021-04-14
Revised: 2021-05-03
Accepted: 2021-05-24
Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the incidence of ulcerative colitis has increased rapidly in China, and the efficacy and safety of Etiasa in treating mild-to-moderate ulcerative colitis require high quality scientific evidence for evaluation. Thus, a more rigorous evidence-based study is needed.

AIM

To systematically evaluate the efficacy and safety of Etiasa (mesalazine sustained-release granules) in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis (UC) in Chinese adults.

METHODS

An electronic search was performed using the Chinese databases including SinoMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang Data, and the English databases including Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for the published RCT literature on the efficacy and safety of Etiasa in the treatment of Chinese adults diagnosed with mild-to-moderate UC. Meta-analysis was carried out by using R and Stata/SE 8.0 statistical software. Egger's regression symmetry test evaluation (statistical significance criterion was 0.1) was used to assess publication bias. Sensitivity

analysis was carried out to explore the influence of baseline severity and literature quality on end-point indexes.

RESULTS

A total of 828 articles were retrieved from six databases. Of these, 9 studies were eventually included for efficacy analysis, and 24 for safety analysis. The results showed that the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (risk difference [RD] = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, $P < 0.0001$). The remission rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, $P < 0.00001$). Excluding the literature with the largest difference in total effective rate, the difference in total effective rate in the remaining literature was not significantly heterogeneous, and Meta-analysis results still showed that the total effective rate of the Etiasa group was significantly better than that of the control group (RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, $P < 0.0001$). In the subgroups of Jadad scores of 3 and 2 (without blind score), the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (Jadad score = 2: RD = 0.19, 95% CI: 0.10-0.28, $P < 0.0001$; Jadad score = 3: Rd = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, $P < 0.0001$). In the six articles containing only mild-to-moderate UC, the total effective rate of the Etiasa group was significantly higher than that of the control group (RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, $P < 0.0001$). Among the 6 RCTs of Etiasa and SASP, the incidence of various adverse events (> 1%) in the Etiasa group were: Nausea, 0.43%; rash, 0.87%; and unclassified gastrointestinal reactions, 2.6%, which were significantly lower than those of the control group (3.88%, 3.88%, and 8.74%, respectively).

CONCLUSION

Etiasa is more effective than sulfasalazine in the treatment of mild-to-moderate UC in Chinese adult patients, and the incidence of adverse events of Etiasa is lower than that of sulfasalazine.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Etiasa; Efficacy; Meta-analysis

Citation: Ling FM, Lu FN, Wang SN, Zhu LR. Efficacy and safety of Etiasa for treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: A Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 880-892
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/880.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.880

摘要

背景

近年来, 我国溃疡性结肠炎病例数迅猛增加, 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性需要高质量的科学证据进行评估, 既往的Meta分析存在一定缺陷, 需采用更加严格的循证医学方法进行分析.

目的

系统性地分析评价艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性.

方法

检索中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据资源系统、Medline, Embase和The Cochrane Central Register of Controlled Trials数据库, 检索公开发表的艾迪莎治疗中国成人诊断为轻中度UC有效性及安全性的RCT文献. 采用R和Stata/SE 8.0统计软件进行Meta分析. 使用Egger's回归对称性检验评价(统计显著性标准为0.1)评估研究的发表偏倚. 同时进行敏感性分析探讨基线病情严重程度和文献质量对终点指标的影响.

结果

本次研究自六个数据库中共检索出828篇文献, 最终纳入用于有效性分析的文献9篇, 用于安全性分析的文献24篇. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组柳氮磺吡啶组, 其差异具有统计学意义(risk difference, RD), (RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, $P<0.0001$). 艾迪莎组的缓解率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12- 0.27, $P<0.0001$). 剔除总有效率差值最大的文献, 剩余文献关于总有效率的差值的异质性不显著, 且Meta分析结果依旧显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, $P<0.0001$). 在Jadad评分3分或2分(不含盲态评分)的亚组中, 艾迪莎组的总有效率仍明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(Jadad = 2分: RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, $P<0.0001$; Jadad = 3分: RD = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, $P<0.0001$). 对于只包含轻中度UC患者的6篇文献, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, $P<0.0001$). 6项艾迪莎与SASP的RCT中, 艾迪莎组发生率>1%的不良反应有恶心(0.43%)、皮疹(0.87%)和未具体分类的胃肠道反应(2.6%), 明显低于对照组的发生率(3.88%、3.88%和8.74%).

结论

Meta分析显示, 艾迪莎在中国成人患者中, 治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性优于柳氮磺吡啶, 同时不良反应发生率亦明显低于柳氮磺吡啶.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 艾迪莎; 有效性; Meta分析

核心提要: 近年来, 我国溃疡性结肠炎病例数迅猛增加, 相对于柳氮磺吡啶, 艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人患者轻中度溃疡性结肠炎更有效且安全, 研究结果可靠, 为进一步优化治疗方案提供了系统的评价依据.

文献来源: 凌方梅, 陆斐楠, 王胜难, 朱良如. 艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 880-892
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/880.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.880

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 最常发生于青壮年期[1-3], 发病高峰年龄为20-49岁[4], 男性略多于女性[5]. UC主要临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状, 病程多在4-6 wk以上, 也可伴有肠外的组织器官的异常表现及并发症[6]. 严重影响患者的日常生活与工作, 甚至造成一定心理疾患(如: 抑郁症与焦虑症)[7]. 同时, UC也是结直肠癌的癌前病变之一[8].

近些年亚洲UC发病率呈明显上升趋势[9]. 台湾2010年UC的患病率与2000年相比增加了5倍多(从2000年患病率为1.436/10万男性和0.891/10万女性增长到2010年7.610/10万男性和4.77/10万女性)[3]. 随着人们生活水平的提高以及环境因素、饮食结构的改变, 近20年来, UC病例数在内地同样迅猛增加[10], UC的治疗需求也日益引起关注.

UC的治疗方案的制定依据病情轻重和病变部位而异[1,11]. 轻中度的UC治疗以氨基水杨酸制剂为主要药物, 包括柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)与美沙拉嗪, 即5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA). “艾迪莎”是爱的发制药公司生产的美沙拉嗪缓释颗粒的商品名, 按照我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断与治疗的共识意见[1-3], 用于治疗轻中度UC, 并积累了一些评估其有效性及安全性的临床研究证据, 但是这些研究普遍样本量较小, 设计尚欠严谨, 需要有高质量的研究进行分析. 基于高质量的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT)的Meta分析是最高级别的循证医学证据之一[12]. 虽然2017年崔冠敏等曾发表过艾迪莎治疗轻中度UC的有效性和安全性的Meta分析[13], 但是存在研究文献质量较低和异质性分析不详尽等缺陷. 因此, 本次Meta分析将用严格的循证医学方法, 系统性分析评价艾迪莎治疗中国成人轻、中度UC的有效性及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索策略: 本次Meta分析基于PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)声明, 检索的中文数据库包括中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)和万方数据资源系统, 英文数据库包括Medline, Embase和the Cochrane Central Register of Controlled Trials. 检索的中文关键词为: (艾迪沙OR艾迪莎OR美沙拉嗪缓释OR美沙拉秦缓释)AND溃疡AND(结肠炎OR结直肠炎), 英文关键词为Etiasa. 在以上6个文献数据库同时进行了主题词检索.

1.1.2 纳入和排除标准: 文献纳入标准: (1)研究对象: 年龄≥18岁的成年人, 国籍为中国, 性别和民族不限; (2)研究设计: 公开发表的艾迪莎治疗成人诊断为轻中度UC有效性及安全性的RCT. 无论是否采用盲法; (3)诊断标准: 符合《2007对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》[2]或者《2012我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》[3]的标准; (4)干预措施: 试验组为艾迪莎单药治疗, 对照组为SASP或其他单药治疗; (5)结局指标: 有效性指标含有缓解率/或有效率, 且必须包含有艾迪莎单药治疗组(口服)的有效率或缓解率或安全性评估结果; (6)纳入语种限制: 中、英文.

文献排除标准: (1)非原始研究(如述评、综述、信等); (2)重复研究; (3)样本量≤5的研究; (4)单纯住院病人的研究文献.

1.2 方法 两位经过培训的医学文献筛选人员独立进行电子数据库检索以及资料提取, 包括第一作者、出版年份、研究设计、样本量、研究分组、研究对象基本特征(年龄、性别等)、终点指标结果(优先保留经过多变量回归分析校正后的结果)等. 而后对全部检索结果中的题目和摘要进行初筛, 以最宽泛的标准对所有可能的相关文献进一步查看全文, 最终按照纳入标准纳入文献进入Meta分析. 若筛选过程中两位筛选人员对某文献讨论后仍旧无法确定是否入选, 则由第三位筛选员裁定. 入选研究存在的偏倚同样由两位文献筛选人员基于Jadad评分独立进行评估. 数据提取和质量评估过程中如存在两位文献筛选人员无法达成一致之处, 则由第三位人员裁定.

1.3 统计分析 本研究的统计分析基于有效性及安全性数据集, 数据集定义如下: (1)有效性数据集: 包括艾迪莎作为单药用于对照组或试验组, 且艾迪莎不作为联合用药的基础药物同时用于对照组和试验组的研究; (2)安全性数据集: 包括艾迪莎作为单药用于对照组或试验组的研究.

有效性分析终点为总有效率以及缓解率.其定义符合《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007

表 1 有效性分析纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	总例数	基线严重程度	疗程(wk)	终点指标	艾迪莎组					对照组					
						男	女	年龄(均数±标准差)	病程(年)	单日用药剂量(g)	用药	男	女	年龄(均数±标准差)	病程(年)	单日用药剂量(g)
耿福云[14]	2011	80	NA	4	总有效率; 缓解率	21	19	43.8±4.27	5.3	3	SASP	22	18	44.1±4.6	5.8	3
谢天琼[15]	2010	180	轻中/重度	7	总有效率; 缓解率	51	39	44.4±4.3	5.7	4	SASP	49	41	44.0+4.45	5.3	4
刘彦琦等[16]	2009	68	轻中度	8	总有效率; 缓解率	20	16	43.6	3.6	3	SASP	13	19	42.8	4.1	2–4
王晓等[17]	2008	82	轻中/重度	4	总有效率; 缓解率	28	16	41.7±13.7	5	3	SASP	25	13	46.5±14.7	5	4
5–氨基水杨酸疗效观察协作组[18]	2002	116	轻中度	8	总有效率; 缓解率	40	16	未详述	NA	3–4	SASP	36	24	NA	NA	4–6
崔伟等[19]	2015	96	轻中度	8	总有效率	23	25	31.1±0.4	3.6	0.9	SASP	22	26	30.3±1.2	4.1	2–4
刘清等[20]	2014	64	轻中度	6	总有效率	18	14	39.8±10.4	>1	4	SASP	19	13	37.5±11.5	>1	2–4
关丽等[21]	2005	86	轻中度	8	总有效率	31	21	42.7	1.8	第一周3; 2–8周1.5	SASP	17	17	46.5	1.8	4
李宝才等[22]	2004	47	轻中度	4	总有效率	14	11	29	NA	4	SASP	13	9	33	NA	4

NA: 不适用; SASP: 柳氮磺吡啶.

年 济南)》[2]、《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年 广州)》[3]以及《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年 北京)》[1].

临床有效性评定分为缓解、有效和无效. 通过以下公式分别计算艾迪莎组和对照组的总有效率. 总有效率=(缓解人数+有效人数)/治疗组总人数×100%; 若文献中临床评估总有效率分为治愈、显效、有效和无效, 则总有效率根据如下公式计算: 总有效率 = (治愈人数+显效人数+有效人数)/治疗组总人数×100%; 临床缓解率根据以下公式计算: 缓解率 = [缓解(治愈)人数]/治疗组总人数×100%. 采用总有效率的风险差(risk difference, RD)即艾迪莎组的总有效率减去对照药组的总有效率的差值作为有效性评价终点指标1, 采用缓解率的RD即艾迪莎组的缓解率减去对照药组的缓解率的差值作为终点指标.

统计学处理 对于每个有效性评价指标, 纳入文献的异质性检验的统计量为Q, 检验水准为$\alpha = 0.1$, 另一个异质性评价指标为$I^2 = \max(0,1-df/Q)\times100\%$. 对于每个有效性评价指标, 如果该有效性评价指标的异质性检验Q的$P\geq0.10$且$I^2<50\%$, 则可以假定性推断: 对该有效性评价指标而言, 所纳入的文献无明显的异质性, 此时采用固定效应模型进行Meta分析, 反之则采用随机效应模型. 为了保证结果的稳健性和可靠性, 剔除两组有效性差异特别大的文献后进行敏感性分析. 本研究的统计软件为R和Stata/SE 8.0, 终点评价指标以双侧$P<0.05$为统计显著性的标准. 使用漏斗图以及Egger's检验评估发表偏倚, 检验水准为0.10.

2 结果

2.1 文献检索结果 本次文献检索共从6个数据库获得了828篇文献, 剔重399篇, 剩余429篇按照筛选标准剔除了376篇(具体过程见图1). 在剩余的53篇文献中按照有效性、安全性分析的要求再个别剔除其余的文献. 对于有效性分析, 由于需要可计算的有效性指标, 因此排除有效性终点定义不清、无可计算有效率的有效性指标的研究.由于如无对照组则无法进行相对的比较, 排除了艾迪莎为单药治疗组、对照组为联合治疗的RCT. 对于安全性分析, 无安全性汇总数据或无安全性信息的文献被剔除. 最终纳入用于有效性分析的文献9篇, 用于安全性分析的文献24篇.

2.2 纳入研究的基本特征 有效性分析共纳入9项2002-2015年之间的RCT, 全部在中国进行(表1).研究持续时间为4-8 wk, 所有研究的终点指标均为总有效率, 其中有5项研究可另外通过计算得到缓解率. 共纳入819例UC患者(男/女: 462/357), 其中艾迪莎组423例(男/女: 246/177), 对照组396例(男/女: 216/180), 艾迪莎组平均年龄为29岁-44.4岁, SASP组平均年龄30.3岁-46.5岁.

表 2　安全性分析纳入文献的基本特征

作者	发表年份	总例数	基线严重程度	疗程(wk)	艾迪莎组				对照组(SASP)			
					例数	年龄	病程(年)	剂量(g)	例数	年龄	病程(年)	剂量(g)
刘君君等[23]	2018	36	NA	4	18	43.5	NA	4				
谭悦等[24]	2018	100	NA		50	两组41.8±1.9	NA	NA				
林冠凯等[25]	2017	60	轻中度	8	30	32.80±8.649	1.7	4				
钟楠等[26]	2017	71	轻中度	4–6	35	46.24±11.15	0.7	4				
赵敏等[27]	2016	82	轻中度	4–6	40	43.2±13.3	0.7	4				
曹俊[28]	2016	90	轻中度	4	45	42.8±5.2	1.8	4				
王娟[29]	2016	76	NA	4	38	两组37.5±7.45	3.2	4	38	两组37.5±7.45	3.2	4
崔伟等[19]	2015	96	轻中度	8	48	31.1±0.4	3.6	0.9	48	30.3±1.2	4.1	2–4
安超[30]	2015	76	轻中度	1	38	两组42. 80±10. 24	4.2	4				
刘清等[20]	2014	64	轻中度	6	32	39.8 ± 10.4	>1	4	32	37.5 ± 11.5	>1	2–4
朱伟青[31]	2013	108	NA	8	54	39.1 ±8.5	7.7	3				
孙贵张[32]	2012	38	轻中度	8	18	NA	11.2	4				
王晓辉等[33]	2012	78	轻中度	8	38	37.4±1.1	8.8	3				
谭悦等[34]	2012	120	轻中度	4	60	NA	NA	4.5				
师永盛等[35]	2011	60	轻中度	8	30	46.80±10.99	2.5	4				
杜文武等[36]	2011	90	轻中重度	2.5	45	48.2±4.38	5.3	NA				
谢天琼[15]	2010	180	轻中重度	7	90	44.4±4.3	5.7	4				
刘彦琦等[16]	2009	68	轻中度	8	36	43.6	3.6	3	32	42.8	4.1	2–4
陈爱珠[37]	2009	79	轻中度	8	40	38.3l±11.8	7.2	3				
王晓等[17]	2008	82	轻中重度	4					38	46.5±14.7	5	4
雒燕[38]	2008	67	轻中度	8	28	42.5	5.7	1.5–3				
关丽等[21]	2005	86	轻中度	8	52	42.7	1.8	第一周3;2–8周1.5	34	46.5	1.8	4
李宝才等[22]	2004	47	轻中度	4	25	29	NA	4	22	33	NA	4
5–氨基水杨酸疗效观察协作组[18]	2002	116	轻中度	8	56	NA	NA	3–4				

SASP: 柳氮磺吡啶; NA: 不适用; 两组: 两个治疗组一起汇报.

安全性分析共纳入在2002-2018年之间的24项RCT研究, 全部在中国进行(表2). 研究分别持续了1-8 wk. 在24项RCT中: 6篇描述了艾迪莎与SASP的不良事件(adverse Event, AE)、1篇仅描述了SASP的AE(未具体描述艾迪莎患者的AE)、17篇描述了可用于艾迪莎AE的信息. 因此, 将23个研究的数据用于艾迪莎组AE汇总, 共纳入946例患者. 7项研究用于SASP AE汇总, 共纳入244例患者. 大多数研究(20/24)的患者在基线具有轻度或中度UC, 其余研究(4/24)未描述患者疾病的严重度.

2.3 纳入研究的质量评估 为了评估偏倚的风险, 对9篇纳入有效性分析的研究进行了Jadad评分. Jadad评分是评估临床试验的方法学质量的独立标准[39], 评估条目包括: 随机方法描述、盲态描述以及研究数据是否完整.

有效性分析纳入文献的Jadad评分结果见表3. 5篇文献为3分, 4篇文献为2分. 此Meta分析不考虑盲态描述的结果, 因此, 分数≥2的研究均纳入了分析. 此外, 也对评分为2分和3分的研究的有效性分别进行了敏感性分析.

2.4 艾迪莎有效性的Meta分析结果

2.4.1 总有效率: 纳入的9篇文献中, 疗程分别为8 wk(4/9)、7 wk(1/9)、6 wk(1/9)和4 wk(3/9). 艾迪莎组的给药剂量基本在3 g/d, 最大为4 g/d, 最小为0.9 g/d; 对照组给药剂量基本在2 g-4 g/d. 仅有1篇文献提到病例发病部位(左半结肠炎53例, 全结肠炎37例), 但艾迪莎组与对照组病情无显著性差异.各研究之间异质性显著(I^2 = 57.2%, P = 0.017), 因而通过随机效应模型进行Meta分析. 结果显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 有统计学意义(RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, P < 0.0001)(图2).

2.4.2 总缓解率: 纳入的9篇有效性分析的文献中, 有5篇文献提供了缓解或治愈人数. 这5篇研究之间异质性不显著(I^2 = 0.0%, P = 0.515), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的缓解率明显优

表 3　有效性分析纳入文献的Jadad评分

作者	发表年份	Jadad score			
		随机方法描述(最多2分)	盲态描述(最多2分)	随访(最多1分)	总分数
崔伟等[19]	2015	2	0	1	3
刘清等[20]	2014	1	0	1	2
耿福云[14]	2011	2	0	1	3
谢天琼[15]	2010	2	0	1	3
刘彦琦等[16]	2009	1	0	1	2
王晓等[17]	2008	1	0	1	2
关丽等[21]	2005	2	0	1	3
李宝才等[22]	2004	1	0	1	2
5-氨基水杨酸疗效观察协作组[18]	2002	2	0	1	3

表 4　艾迪莎及对照组的不良事件汇总

不良事件	艾迪莎组			对照组(SASP)		
	例数	总例数	发生率	例数	总例数	发生率
恶心	23	946	2.4%	8	244	3.3%
胃肠道反应[a]	17	946	1.8%	23	244	9.4%
腹胀	17	946	1.8%	0	244	0.0%
皮疹	14	946	1.5%	10	244	4.1%
肝功能异常	9	946	1.0%	0	244	0.0%
头痛	7	946	0.7%	4	244	1.6%
白细胞减少	6	946	0.6%	10	244	4.1%
腹泻	6	946	0.6%	0	244	0.0%
食欲下降	6	946	0.6%	0	244	0.0%
便秘	4	946	0.4%	0	244	0.0%
头晕	3	946	0.3%	2	244	0.8%
上腹不适	2	946	0.2%	0	244	0.0%
口干	1	946	0.1%	0	244	0.0%
腹痛	1	946	0.1%	4	244	1.6%

按照AE在艾迪莎组的发生率降序排列. SASP:柳氮磺吡啶; AE: 不良事件; a: 文献中未具体分类的反应.

表 5　艾迪莎组发生率>1%的不良事件与SASP的RCT中的不良事件汇总

不良反应	艾迪莎组			对照组(SASP)		
	例数	总数	发生率	例数	总数	发生率
恶心	1	231	0.43%	8	206	3.88%
皮疹	2	231	0.87%	8	206	3.88%
胃肠道反应	6	231	2.60%	18	206	8.74%

SASP: 柳氮磺吡啶; RCT: 随机对照研究.

于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, $P<0.0001$)(图3).

2.4.3 敏感性分析: 用敏感性分析评估在不同亚组中有效性受到的影响.敏感性分析剔除了艾迪莎与对照组有效性差异最大(有利于艾迪莎组)的文献(关丽等, 2005), 得出更为保守的有效性终点估计. 美沙拉嗪被指南推荐用于轻中度UC患者[1-3], 因此只对轻中度UC患者的研究进行敏感性分析. 此外, 基于以上使用

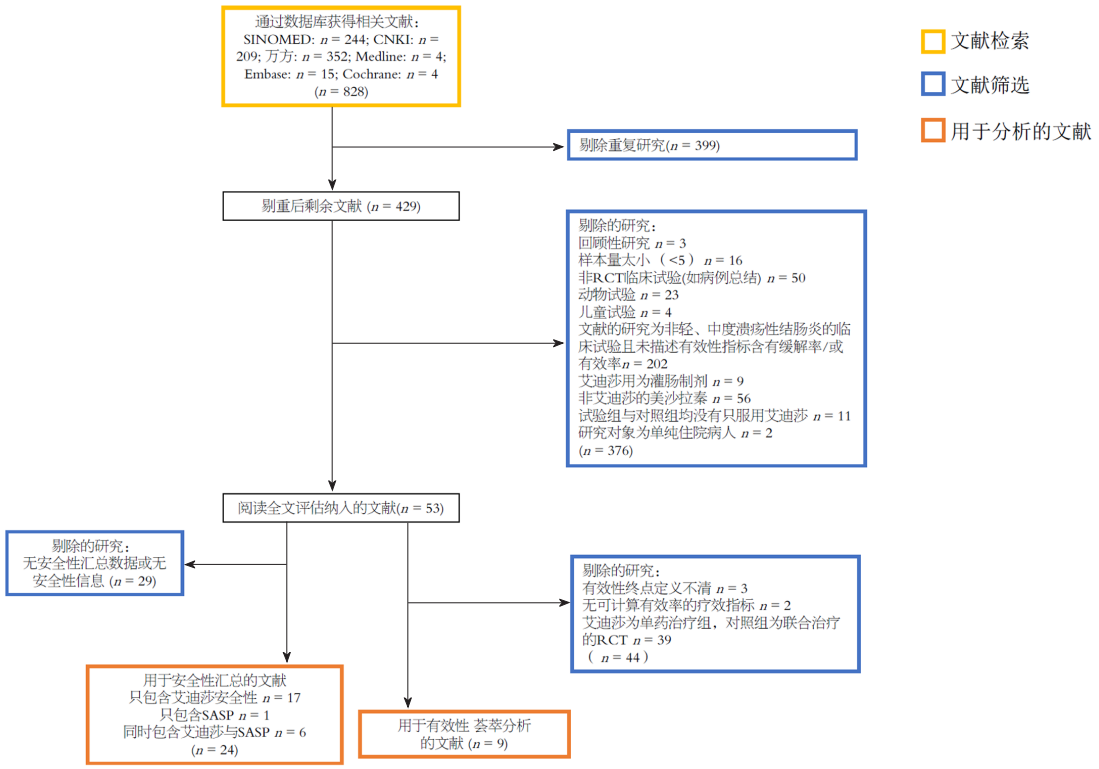


图 1　Meta分析文献筛选流程及结果.

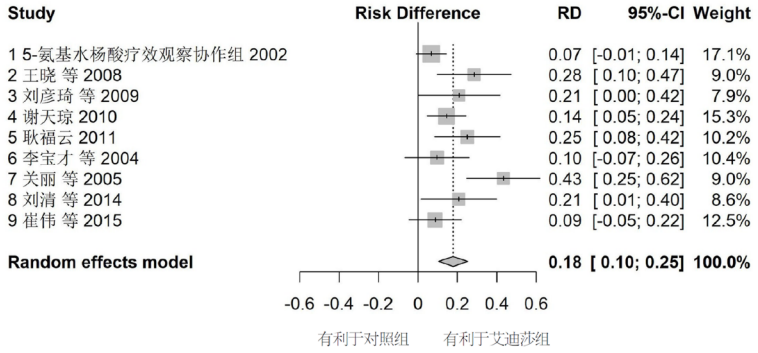


图 2　通过随机效应模型进行Meta分析的总有效率.

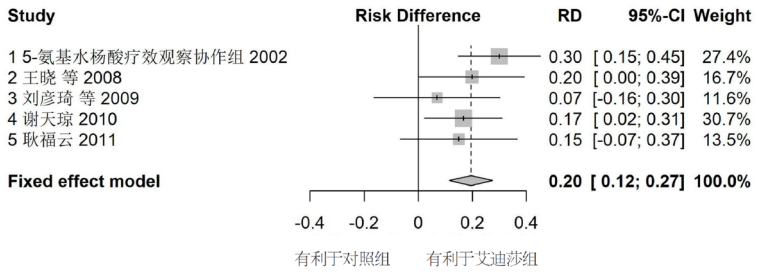


图 3　通过固定效应模型进行Meta分析的缓解率.

Jadad评分对RCT的评价进行敏感性分析, 以确定研究的质量是否影响艾迪莎的有效性判断.

为了达到一个更保守的分析结果, 剔除总有效率差值最大的关丽等的文献后, 剩余8篇文献之间异质性不显著(I^2 = 22.4%, P = 0.251), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, P<0.0001)(图4).

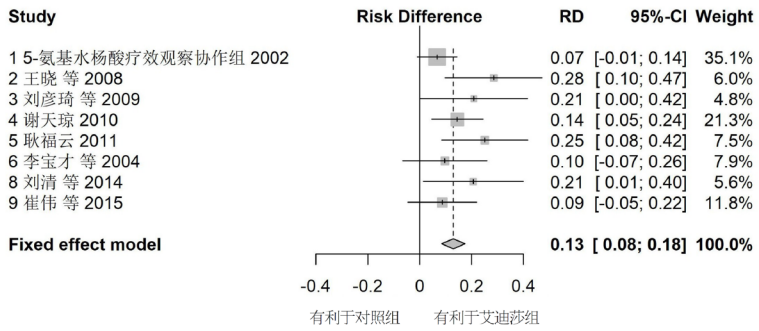


图 4　通过固定效应模型进行Meta分析的总有效率.

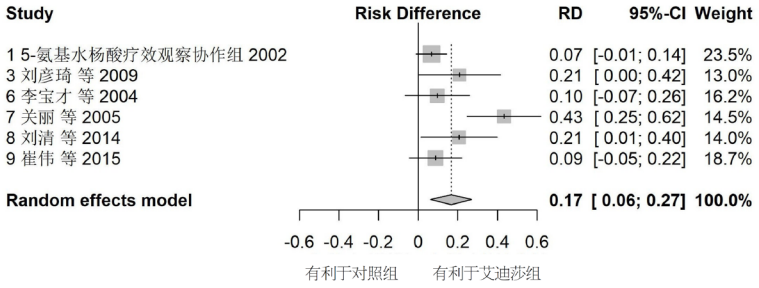


图 5　轻中度溃疡性结肠炎患者的敏感性分析.

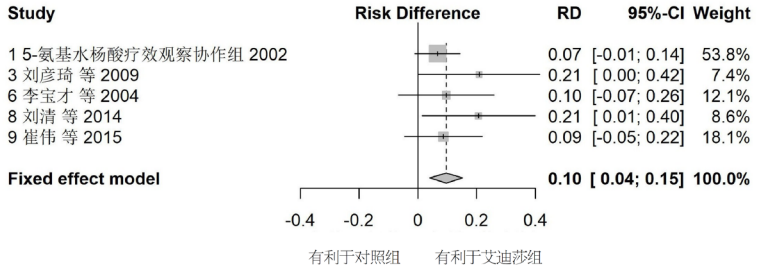


图 6　剔除总有效率差值最大文献后的轻中度UC患者的敏感性分析.

纳入有效性分析的9篇文献中, 6篇文献的患者在基线时UC的严重程度为轻中度, 2篇文献为轻中重度, 还有1篇未描述基线严重程度. 对前6篇文献进行敏感性分析. 纳入的6篇文献之间异质性显著(I^2 = 65.5%, P = 0.013), 因而通过随机效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, P<0.0001)(图5).

纳入的文献中, 关丽等的文献总有效率差值大于其余文献, 因而进一步剔除得到更保守的总有效率差值估计. 剩余的5篇文献之间异质性不显著(I^2 = 0.0%, P = 0.564), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.10, 95%CI: 0.04-0.15, P = 0.0008)(图6).

将文献按照Jadad评分的不同, 在各分数级别分别对各有效性评估指标进行敏感性分析. 9篇文献中, 5篇文献评为3分, 4篇为2分. Jadad评分为3分的5篇文献中, 各研究之间异质性显著(I^2 = 73.8%, P = 0.004), 采用随机效应模型, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.18, 95%CI: 0.07-0.28, P = 0.001)(图7).

Jadad评分为2分的4篇文献中, 各研究之间异质性不显著(I^2 = 0.0%, P = 0.509), 采用固定效应模型, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, P<0.0001)(图8).

因Jadad评分3分的文献有一篇导致了各研究之间异质性显著, 因此剔除总有效率差值最大的关丽等的文献后再进行敏感性分析. Jadad评分3分与2分的各研究之间异质性均不显著(Jadad评分 = 2分: I^2 = 0.0%, P = 0.509; Jadad评分 = 3分: I^2 = 33.5%, P = 0.211), 因而通过固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, Jadad评分3

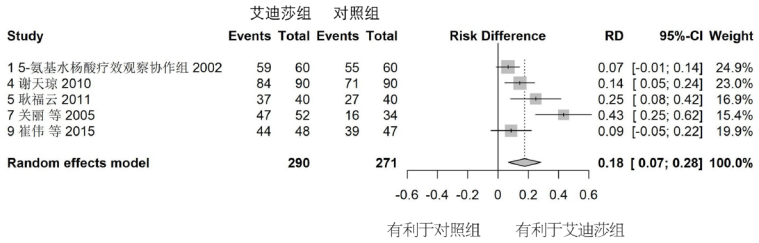


图 7 Jadad评分为3分的文献的敏感性分析.

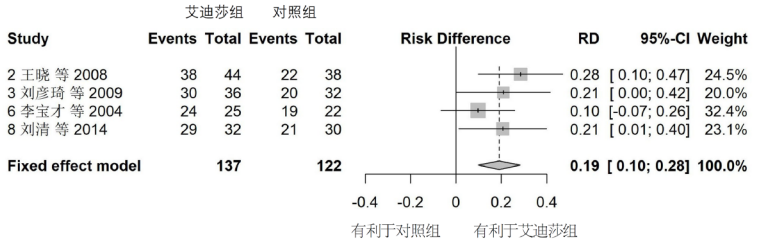


图 8 Jadad评分为2分的文献的敏感性分析.

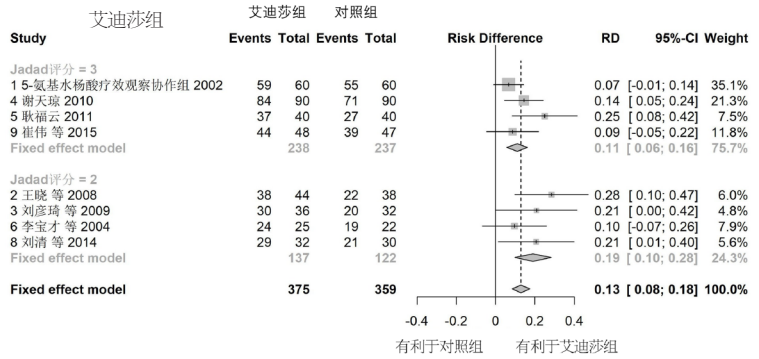


图 9 剔除总有效率差值最大文献, 再进行Jadad评分3分与2分的文献的敏感性分析.

分与2分的研究中, 艾迪莎组的总有效率均明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(Jadad = 2分: RD = 0.19, 95%CI: 0.10-0.28, $P<0.0001$; Jadad = 3分: RD = 0.11, 95%CI: 0.06-0.16, $P<0.0001$)(图9).

综上所述, 艾迪莎的总有效率与缓解率高于其对照组. 同时在针对病情为轻中度的UC患者中, 以Jadad评分不同的文献的敏感性分析中, 均显示艾迪莎组的总有效率高于对照组.

2.5 艾迪莎与对照组的安全性汇总结果 不良事件(AE)汇总如下(表4). 在纳入的23篇文献中, 总共有946名患者接受了艾迪莎治疗. 其中艾迪莎组发生率>1%的AE有恶心、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹.

文献中肝功能异常出现在3篇艾迪莎与美沙拉嗪栓剂或者与中药灌肠联合治疗的文献中(林冠凯等、赵敏等和钟楠等的文献). 在文献中艾迪莎组肝功能异常的发生率为0.9%, 仅有一篇(林冠凯等的文献)报道在艾迪莎组出现1例肝功能异常的AE, 经过对症治疗后转氨酶恢复正常, 其他肝功能异常AE未提供详细信息.

6项艾迪莎与SASP的RCT中, 艾迪莎组发生率>1%的AE有恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应(表5). 这3种AE在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 分别为0.43%、0.87%和2.6%, 而对照组的发生率分别为3.88%、3.88%和8.74%.

综上所述, 纳入安全性分析的研究中, 艾迪莎常见的AE主要在胃肠道, 如恶心、胃肠道反应和腹胀等, 其他观察到的AE还涉及肝功能异常. 发生率>1%的AE为恶心、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹. 艾迪莎与SASP的随机对照试验中的AE, 艾迪莎组恶心、未具体分类的胃肠道反应、皮疹的发生率均低于对照组.

2.6 发表偏倚分析

2.6.1 总有效率: 对纳入有效性分析的9篇文献进行了发表偏倚分析. 根据Egger's检验(t = 1.88, P = 0.024)和

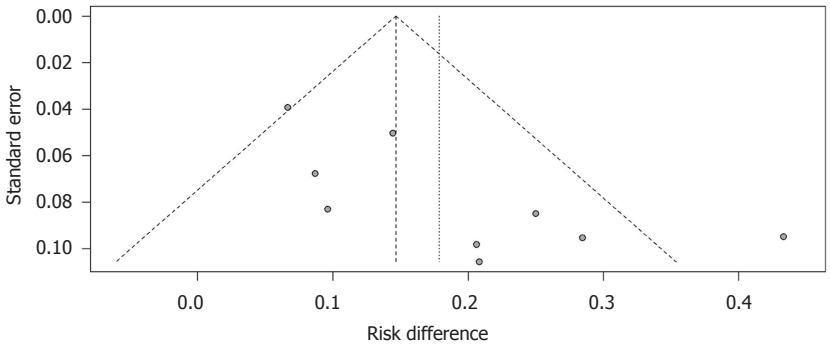


图 10　总有效率差值文献的发表偏倚分析.

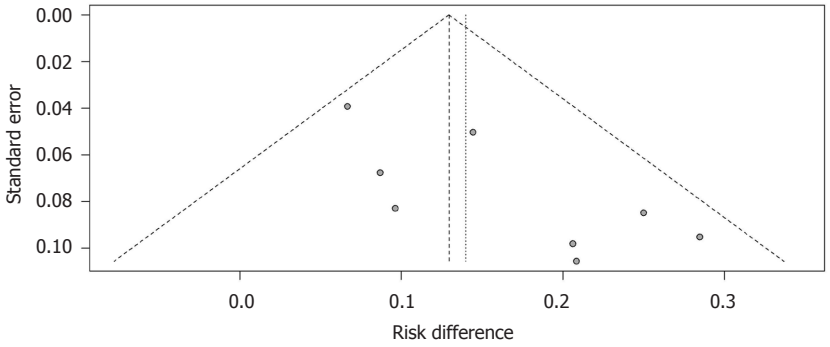


图 11　剔除总有效率差值最大文献的发表偏倚分析.

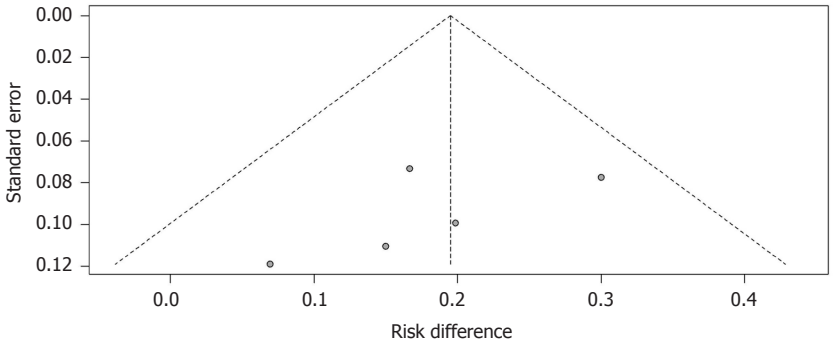


图 12　缓解率文献的发表偏倚分析.

漏斗图, 显示有一定的发表偏倚(图10).

因9篇文献里关丽等的文献的有效率差值较大, 因此剔除了此文献做了敏感性分析, 对应此敏感性分析, 剔除关丽等的文献后, 对8篇文献进行发表偏倚分析. 根据Egger's检验(t = 2.90, P = 0.027)和漏斗图, 显示有一定的发表偏倚(图11).

2.6.2 *缓解率为评估终点*: 纳入有效性分析的9篇文献中, 5篇文献进行了缓解率分析, 对应此分析纳入的5篇文献进行发表偏倚分析. 根据Egger's 检验(t = -1.299, P = 0.285)和漏斗图, 没有明显的发表偏倚(图12).

综上所述, Egger's检验显示, 9篇用于有效性分析的研究中, 存在发表偏倚而且是显著的. 即使把有效率差值最大的文献剔除后, 发表偏倚仍然是显著的. 在用于缓解率分析的5篇研究中, 发表偏倚是不显著的.

3 讨论

IBD是一类多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症, UC和CD是其主要疾病类型. SASP与美沙拉嗪均为一线治疗药物, 通过在结肠释放美沙拉嗪发挥抗炎功效. 但SASP不良事件(adverse event, AE)远较其他美沙拉嗪制剂多见[1], 其不良反应多由磺胺吡啶引发. 爱的发制药公司开发的艾迪莎是在中国唯一批准上市的美沙拉嗪缓释颗粒, 由于不含磺胺成分, 故其不良反应较SASP少, 且在临床被推荐用于SASP不能耐受的患者.

本Meta研究评价了艾迪莎治疗中国轻中度UC患者的有效性和安全性. 基于UC的RCT文献检索策略和检索词初筛获取429篇文献, 经过筛选最终9篇文献纳入有效性评价, 24篇纳入安全性评价. 有效性分析研究的主要终点指标为总有效率, 次要终点指标为缓解率.

有效性分析结果显示, 艾迪莎组的总有效率和缓解率明显优于对照组(SASP). 纳入的9篇文献中, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组柳氮磺吡啶组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.18, 95%CI: 0.10-0.25, $P<0.0001$). 敏感性分析中剔除有效率RD最大的文献后, 依旧显示艾迪莎组的总有效率明显优于对照组(SASP), 其差异具有统计学意义(RD = 0.13, 95%CI: 0.08-0.18, $P<0.0001$). 艾迪莎组的总体缓解率亦明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.20, 95%CI: 0.12-0.27, $P<0.0001$).

纳入有效性分析集的9篇文献中, 有3篇文献虽在总体有效率对比上未显示统计学差异, 但艾迪莎组的缓解率显著优于对照组, 显示出一定的有效性趋势. 分析可能的原因是(1)两组间有效率差值较小(分别为0.07、0.1及0.09); (2)入选患者相对病情较轻, 本研究中在剔除重度UC人群进行进一步分析, 显示对于只包含轻中度UC患者的6篇文献, 艾迪莎组的总有效率明显优于对照组, 其差异具有统计学意义(RD = 0.17, 95%CI: 0.06-0.27, $P<0.0001$)且差异小于未剔除时, 说明基础病情较轻会减小有效率差异; (3)有效性的评价相对主观, 而缓解率相对客观. 除此以外, 样本量相对较小, 会导致均数点估计变异增大、试验的总体把握度降低.

纳入的9篇有效性分析文献中, 显示总有效率差异有一定的发表偏倚, 剔除有效率RD最大的文献后依然显示有发表偏倚. 但以缓解率差异为有效性分析终点的5篇文献中, 发表偏倚不显著. 总有效率发表偏倚较缓解率发表偏倚显著, 考虑原因为总有效率的结果, 无论是从观察到的临床表现变化还是肠镜结果的判评, 均存在不同人为主观判断不一致的可能性, 即总有效率的可重复性没有缓解率的可重复性好. 因此, 以缓解率为终点的有效性分析排除了偏倚因素的影响, 保证了分析结果的可靠性.

为了更全面描述艾迪莎的安全性特征, 除了纳入艾迪莎与SASP对照的 RCT以外, 还纳入了单一评价艾迪莎或SASP安全性的RCT. 艾迪莎安全性可评价患者中发生率>1%的AE有恶心(2.4%, 发生率最高)、未具体分类的胃肠道反应、腹胀和皮疹. 6项艾迪莎与SASP对照的RCT中, 在艾迪莎组发生率>1%的AE, 即恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应, 在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 显示艾迪莎安全性优于SASP. 从药物机理和代谢来看, SASP的不良反应多由血清磺胺吡啶引发, 发生率较高的不良反应包括过敏或消化道反应. 艾迪莎由于不含磺胺成分, 为缓释颗粒剂型[40], 其大小为普通颗粒的1/2甚至1/3, 可更广泛地分布于肠管, 同时可以在肠道中缓慢释放, 持续达到有效作用浓度, 延长作用时间, 避免局部过高的浓度, 降低药物在上消化道的吸收, 故其不良反应较SASP少, 与此Meta分析结论一致.入选研究的艾迪莎剂量在0.9-4 g/d, 大多为3-4 g/d, 基本在中国说明书推荐的UC急性期(4 g/d)和缓解期(1.5 g/d)的剂量范围内, 目前艾迪莎的临床使用剂量多见为固定剂量, 并没有严格根据评分区分急性期和缓解期的不同剂量. 尚需大样本的长期随访研究来证明艾迪莎长期维持治疗的有效性和安全性.

本研究相对于既往发表文献, 有明显改进. 崔冠敏等[13]在2017年发表的分析结果显示艾迪莎口服治疗UC的有效性及安全性好, 然而崔冠敏等的研究跟本研究文献筛选是不同的, 纳入的研究跟艾迪莎的适应症不完全一致.本研究纳入有效性分析集的文献质量良好(Jadad评分2-3分, 不含盲态), 基于各层面敏感性分析, 此次Meta分析结果为稳定可靠的.与崔冠敏等比较, 此次Meta分析的优势在于: (1)崔冠敏等的Meta分析文献入选存在评价终点不一致以及评价终点与结论不一致的问题; 纳入的文献有的未提及是“随机研究”; 本次Meta分析经过严格设计避免了此类问题出现; (2)此次Meta文献筛选有清晰的流程图总结; (3)评估终点定义明确.同时加入了缓解率作为终点进行分析, 显示的结果更稳定可靠; (4)本Meta分析应用了敏感性分析, 得到的艾迪莎总有效率优于对照组的结论更可靠; (5)崔冠敏等的Meta分析中不良反应总结并没有区分AE和不良反应的概念, 且没有按AE的汇总表. 此次Meta分析旨在报告文献中发现的AE, 纳入了单组临床试验使用艾迪莎的文献, AE汇总更全面.

但本Meta分析还具有一定的局限性, 主要有2个方面: (1)对于安全性结果(如: 肝功能异常), 文献中无基线相关的基础性疾病病史描述、无相关实验室检查原始数据和相关评价指标, 并且缺少停药后肝功能转归的具体信息而且无随访信息等.因此, 很难评估肝功能异常的AE与艾迪莎的因果关系; (2)由于在期刊中发表的艾迪莎相关的文献符合RCT且质量较好的文献十分有限, 故未能全面分析艾迪莎对比其他药物治疗轻中度UC的有效性及安全性.

4 结论

本研究结果显示, 艾迪莎能有效治疗中国成人轻中度UC, 且优于SASP. 本研究应用Meta分析, 遵循严格的研究设计方法, 入选了RCT且数据可靠的文献, 进行规范化评估, 研究结果为稳定可靠的. 为国内IBD指南和共识

对轻中度患者的治疗推荐进一步提供了系统评价依据, 也为艾迪莎的临床应用提供了可靠的有效性和安全性的证据.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎是一种病因尚未明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 严重影响患者生活与工作, 随着在我国发病率的提升, 治疗需求日益引起关注.

实验动机

艾迪莎治疗轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性需要高质量的科学证据进行评估, 既往的Meta分析存在一定缺陷, 需采用更加严格的循证医学方法进行分析.

实验目标

系统性地分析评价艾迪莎(美沙拉嗪缓释颗粒)治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎的有效性及安全性.

实验方法

在国内外常用数据库中检索文献, 依据拟定文献纳入标准进行文献筛选, 最终对纳入文献进行异质性检验, 采用R和Stata/SE 8.0软件进行Meta分析.

实验结果

有效性分析结果显示, 艾迪莎组的总有效率和缓解率均明显优于对照组, 其差异具有统计学意义. 恶心、皮疹和未具体分类的胃肠道反应等不良反应在艾迪莎组的发生率均明显低于对照组, 显示艾迪莎安全性更好.

实验结论

艾迪莎能有效治疗中国成人轻中度溃疡性结肠炎, 有效性与安全性均优于柳氮磺吡啶.

展望前景

现有文献中缺乏基础性疾病病史描述、相关实验室检查原始数据和相关评价指标, 并且缺少停药后肝功能转归的具体信息, 很难评估肝功能异常的不良反应与艾迪莎的因果关系. 尚需大样本的长期随访研究来证明艾迪莎长期维持治疗的有效性和安全性.

5 参考文献

1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年•北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.nk2018090106]

2 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组, 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣, 郑家驹, 胡仁伟. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). 中华消化杂志 2007; 27: 545-550

3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.10.024]

4 Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K, Buckton S, Duncan J, Hartmann P, Ipenburg N, Moortgat L, Theeuwen R, Verwey M, Younge L, Sturm A, Bager P. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 760-776 [PMID: 29509882 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy020]

5 陆诗媛, 房静远. 溃疡性结肠炎癌变及其预防. 中华内科杂志 2018; 57: 302-305 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.016]

6 Choi CH, Moon W, Kim YS, Kim ES, Lee BI, Jung Y, Yoon YS, Lee H, Park DI, Han DS; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017; 15: 7-37 [PMID: 28239313 DOI: 10.5217/ir.2017.15.1.7]

7 Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, Chuang CH, Hsu WH, Huang TY, Hsu TC, Lin CC, Lin HH, Lin JK, Lin WC, Ni YH, Shieh MJ, Shih IL, Shun CT, Tsang YM, Wang CY, Wang HY, Weng MT, Wu DC, Wu WC, Yen HH, Wong JM. Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 2017; 15: 266-284 [PMID: 28670225 DOI: 10.5217/ir.2017.15.3.266]

8 钱家鸣, 杨红. 中国炎症性肠病研究现状和展望. 中华炎性肠病杂志(中英文) 2017; 1: 2-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.002]

9 江学良, 王志奎, 秦成勇. 中国溃疡性结肠炎的研究现状与对策. 世界华人消化杂志 2000; 8: 610-613 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2000.06.002]

10 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 温忠慧. 炎症性肠病流行病学研究进展. 胃肠病学 2013; 18: 48-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.01.012]

11 Gionchetti P, Rizzello F, Annese V, Armuzzi A, Biancone L, Castiglione F, Comberlato M, Cottone M, Danese S, Daperno M, D'Incà R, Fries W, Kohn A, Orlando A, Papi C, Vecchi M, Ardizzone S; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 604-617 [PMID: 28254463 DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.161]

12 Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21: 125-127 [PMID: 27339128 DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401]

13 崔冠敏, 景凯, 唐岩. 艾迪莎治疗溃疡性结肠炎疗效及安全性的Meta分析. 中国肛肠病杂志 2017; 37: 15-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2017.10.005]

14 耿福云. 5-ASA与SASP治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 中外医学研究 2011; 9: 52-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2011.27.035]

15 谢天琼. 艾迪莎与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎90例疗效比较. 中外医疗 2010; 29: 109-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2010.01.082]

16 刘彦琦, 张占军. 美沙拉嗪与SASP治疗溃疡性结肠炎的疗效对比观察. 内蒙古医学杂志 2009; 41: 309-312 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0951.2009.03.020]

17 王晓, 刘凡. 艾迪莎与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的近期疗效比较. 中外医疗 2008; 27: 115-116 [DOI:10.3969/j.issn.1674-0742.2008.18.094]

18 氨基水杨酸疗效观察协作组. 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎多中心临床观察. 中华消化杂志 2002; 22: 379-380 [DOI:10.3760/j.issn:0254-1432.2002.06.024]

19 崔伟, 胥海艳. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶治疗48例溃疡性结肠炎的疗效对比观察. 医学信息 2015; 33: 368-369 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.33.574]

20 刘清, 阳卫立, 罗永胜, 杨小玲, 林敬君. 美沙拉嗪与柳氮磺胺吡啶治疗轻中度左半结肠型溃疡性结肠炎的疗效对比观

察. 现代消化及介入诊疗 2014; 19: 238-240 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2014.04.008]
21 关丽, 米娜娃, 廖如奕. 美沙拉嗪颗粒剂治疗溃疡性结肠炎52例. 中国中西医结合消化杂志 2005; 5: 62-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2005.05.025]
22 李宝才, 傅岩利, 阎国斌, 何俊义. 艾迪莎治疗溃疡性结肠炎25例疗效观察. 沈阳部队医药 2004; 6: 444
23 刘君君, 吴际, 何瑞华, 李艳. 观察中西医联合疗法对溃疡性结肠炎的治疗效果. 中国实用医药 2018; 13: 127-129 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.16.074]
24 谭悦, 郑长清. 地衣芽孢杆菌联合美沙拉秦治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效观察. 现代药物与临床 2018; 33: 1695-1701 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.031]
25 林冠凯, 李保良, 贲建平, 周燕, 张琪. "溃结宁"灌肠联合艾迪莎治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎30例临床研究. 江苏中医药 2017; 49: 43-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2017.04.016]
26 钟楠, 王维. 美沙拉嗪栓联合美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性直肠炎的临床疗效分析. 中国现代医生2017; 55: 99-102
27 赵敏, 桑畅野, 王振军, 许艳春. 艾迪莎联合美沙拉嗪栓治疗溃疡性直肠炎的疗效观察. 海南医学院学报 2016; 22: 1243-1245 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160407.005]
28 曹俊. 美沙拉嗪与双歧三联活菌联合治疗溃疡性结肠炎的疗效分析. 当代临床医刊 2016; 29: 1981-1982 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9559.2016.02.031]
29 王娟. 分析美沙拉嗪缓释颗粒治疗溃疡性肠炎的疗效. 临床医药文献电子杂志 2016; 3: 6468 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.20170323.010]
30 安超. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎患者临床观察. 中国民康医学 2015; 27: 53-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2015.19.031]
31 朱伟青. 整肠生联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察. 中国乡村医药 2013; 12: 24-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2013.12.013]
32 孙贵张. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗20例溃疡性结肠炎的临床观察. 上海医药 2013; 7: 25-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2013.07.010]
33 王晓辉, 崔立红, 浦江, 付山峰, 闫志辉. 美沙拉秦联合培菲康治疗轻中度溃疡性结肠炎的疗效分析. 解放军药学学报 2012; 28: 461-463 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2015.05.26]
34 谭悦, 杨俊, 郑长青. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效评价. 实用药物与临床 2012; 15: 344-346 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-0070.2012.06.010]
35 师永盛. 培菲康联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 山西医科大学消化内科学 2011 [DOI: 10.7666/d.d156488]
36 杜文武, 张亚峰. 中西医结合治疗溃疡性结肠直肠炎疗效观察. 西部中医药 2011; 24: 80-81 [DOI:10.3969/j.issn.1004-6852.2011.09.034]
37 陈爱珠. 艾迪沙联合培菲康治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察. 中国初级卫生保健 2009; 23: 100-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-568X.2009.12.056]
38 雒燕. 美沙拉嗪联合益生菌制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效研究. 山东大学内科学(消化系病) 2008 [DOI: 10.7666/d.y1350116]
39 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
40 胡伏莲, 林庚金, 袁爱力, 谢鹏雁, 刘建湘, 袁耀宗, 胡运彪, 许国铭, 张小晋, 杨昭徐, 赵英恒, 杨见权, 周兰. 美沙拉嗪治疗炎症性肠病的疗效及安全性-全国多中心临床研究. 中国新药杂志 2001; 10: 201-204

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 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 893-900

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.893

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

文献综述 REVIEW

炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择

容加梅, 罗 娟, 黄 奇, 缪应雷

容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

容加梅, 在读硕士研究生, 研究方向为炎症性肠病.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81670501.

作者贡献分布: 本文综述由容加梅和罗娟完成; 黄奇、缪应雷审校.

通讯作者: 缪应雷, 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消化内科. myldu@sina.com

收稿日期: 2021-04-30
修回日期: 2021-05-19
接受日期: 2021-06-20
在线出版日期: 2021-08-08

Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease

Jia-Mei Rong, Juan Luo, Qi Huang, Ying-Lei Miao

Jia-Mei Rong, Juan Luo, Qi Huang, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No.81670501.

Corresponding author: Ying-Lei Miao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2021-04-30
Revised: 2021-05-19
Accepted: 2021-06-20
Published online: 2021-08-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory disease that can affect the ileum, colon, rectum, and even the entire digestive tract. In recent 10 years, with the in-depth understanding of its pathological mechanisms, the development of new drugs has been accelerated, and more and more biological agents have begun to be widely used in the treatment of IBD. The emergence of biological agents has significance for the treatment of IBD. This article will discuss how to individualize the selection of biologics from three aspects: The mechanism of action and clinical application of different biological agents, risk weighing, and rescue treatment for failure of anti-TNF therapy.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological agents; Individualization

Citation: Rong JM, Luo J, Huang Q, Miao YL. Individualized selection of biological agents in treatment of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 893-900
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/893.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.893

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种可累及全消化道的慢性非特异性疾病. 越来越多针对不同靶点的生物制剂开始广泛用于IBD的治疗. IBD患者生物制剂的选择需结合不同生物制剂的特征, 充分权衡风险和获益, 医患共同参与决策, 最终才能制定个体化的治疗方案. 本文将从不同生物制剂的作用机制及临床应用、风险权衡、抗-TNF治疗失败的挽救治疗及血药浓度监测四个方面来探讨如何个体化选择生物制剂.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 个体化

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道炎症性疾病, 病情反复,需终身治疗. 目前针对不同的分子通路, 已经开发出多种治疗IBD的新型生物制剂. 我们需要把患者疾病特点与药物特征相结合, 充分权衡风险与获益, 为IBD患者制定个体化的治疗方案.

文献来源: 容加梅, 罗娟, 黄奇, 缪应雷. 炎症性肠病治疗中生物制剂的个体化选择. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 893-900
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/893.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.893

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性、具有一定致残性的肠道炎性疾病[1,2], 可累及回肠、结肠、直肠甚至全消化道, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 传统治疗药物包括氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 但可能出现疗效不佳, 复发率高, 药物不良反应严重等情况[3]. 2020年美国胃肠病协会(AGA)发表的中-重度UC临床实践指南建议, 对于门诊的中-重度成人UC患者, 应尽早使用生物制剂, 而不是在5-氨基水杨酸(5-ASA)治疗不佳后再使用[4]. 因此临床实践中如何优化使用生物制剂, 获得更好的治疗结果, 是当前关注的热点. 面对当前众多的生物制剂, 我们应把患者疾病特点与药物特征相结合, 充分权衡风险利弊, 为患者制定个体化的治疗方案. 本文将对不同生物制剂的特点及其风险权衡做一综述, 旨在更好地为患者提供个体化治疗方案.

1 不同生物制剂的作用机制及临床应用

1.1 抗肿瘤坏死因子-α 抗肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)是参与IBD发病中异常免疫反应的一个关键中介因素, IBD的病情与肠黏膜中TNF-α的表达水平有关, 抗TNF-α药物可促进IBD的临床缓解及黏膜愈合, 已被临床广泛应用. 目前上市的抗TNF-α药物有以下四种.

1.1.1 英夫利西单抗: 英夫利西单抗(Infliximab, IFX)是一种人-鼠嵌合的(含25%鼠蛋白和75%人蛋白)单克隆抗体, 与TNF-α高亲和力结合后可中和其生物活性, 从根源上抑制TNF-α引起的免疫损伤和炎性反应, 促进肠道黏膜修复[5]. 诱导和维持治疗阶段均以5 mg/kg剂量静脉注射. 作为第一种获得美国FDA批准上市的抗TNF-α制剂, 英夫利西单抗被批准用于治疗中重度活动性CD、 瘘管型CD 和中重度活动性UC. 一项Meta分析统计结果显示[6], 单独使用英夫利昔单抗治疗组的临床缓解率(60.91%)、黏膜愈合率(38.10%)均明显高于对照组(分别为45.68%和25.54%). 2020年AGA指南推荐英夫利西单抗作为急性重症UC挽救治疗的一线药物, 且英夫利昔单抗是唯一适应症覆盖瘘管型CD的生物制剂[4].

IBD目前被认为是一种全身性疾病, 其病变不仅累及消化道, 而且可影响全身各个器官和组织, 高达50%的IBD患者至少有一种肠外表现[7]. 肠外表现会严重影响患者的生活质量甚至威胁生命. 临床已证实英夫利西单抗对持续性外周型关节炎、耐药的葡萄膜炎、复发和难治类型皮肤结节性红斑、坏疽性脓皮病有较好的疗效, 且目前该药对于IBD合并肠外表现中应用最多且疗效确切[8]. 国外有多种生物制剂用于儿童CD, 如英夫利西单抗、阿达木单抗等, 但目前国内获批在临床应用的仅有英夫利西单抗[9].

1.1.2 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab, ADA)是一种皮下注射、重组、全人免疫球蛋白G1单克隆抗体, 与人TNF具有较高的亲和力和特异性, 与可溶性人TNF-α结合并阻断其与细胞表面TNF受体p55和p75的相互作用, 从而有效地阻断TNF-α的致炎作用[10].

作为皮下注射使用的阿达木单抗, 具有高生物利用度和使用方便的优点, 且疗效持久稳定. 对于既往未接受过生物制剂的成人中重度UC门诊患者, 如果患者很重视自行注射的便利性, 阿达木单抗可能是一线生物疗法的合理替代方案[4]. 阿达木单抗较英夫利西单抗相比药物起效慢, 因此, 目前阿达木单抗并不作为急性重症UC患者首选生物制剂, 多用于对英夫利西单抗不耐受者或常规治疗效果差的患者. 在非头对头研究中, 在第8周阿达木单抗治疗UC患者黏膜愈合率高于安慰剂组, 使用阿达木单抗的UC患者有41%达到黏膜愈合, 而安慰剂组仅为31%[11].

CD患者接受阿达木单抗治疗1周后即可出现CRP改善, 4周时近一半患者(46.3%)达到临床缓解[12,13]. 有一项随访4年的研究结果表明, 大多数(56.5%)CD患者可长期维持临床缓解[14]. 其他分析结果也显示, 阿达木单抗长期使用可提高CD患者生活质量, 降低住院率和手术风险. 同样IBD合并肠外表现(例如关节炎、葡萄膜炎、坏疽性脓皮病)且传统治疗药物无效也可以作为首选[8].

1.1.3 戈利木单抗: 戈利木单抗(Golimumab, GOL)作为TNF-α抑制剂的新成员, 为一种高亲和力、可特异性结合TNF-α的全人源单抗, 靶向并中和可溶性的和跨膜活性形式的TNF-α, 阻止其与细胞表面的TNF-α受体结合, 从而拮抗TNF-α的生物学活性[15]. 虽然到目前为止戈利木单抗已开展过许多经典的诱导缓解研究试

验和维持缓解研究试验[16-18], 均证明能够诱导和维持传统治疗无效的中重度难治性UC的临床缓解和黏膜愈合, 也已被 FDA 批准用于中重度UC的治疗, 但目前在国内的应用还比较少, 缺乏长期安全性数据.

1.1.4 赛妥珠单抗: 赛妥珠单抗(Certolizumab pegol, CZP)是一种聚乙二醇人源化 Fab片段的抗TNF-α单克隆抗体. 其给药途径为皮下注射, 故无静脉输液反应, 给药方便. 赛妥珠单抗对于中重度活动性CD有显著的诱导缓解和维持缓解的作用, 诊断后尽早使用能够提高疗效. 赛妥珠单抗对英夫利昔单抗失去应答或不耐受的CD患者同样有效[19]. 但目前应用赛妥珠单抗治疗IBD及肠外表现的临床研究还比较少, 尚需要更多的研究来证明其有效性及安全性.

1.2 抗整合素抗体 淋巴细胞表面会表达一种信号蛋白, 称为“整合素”, 不同的整合素, 指引着不同的淋巴细胞前往不同的部位、器官. 由于α4β7整合素能特异性介导淋巴细胞向肠道聚集, 故开发了针对此整合素的药物. 目前临床应用于治疗IBD的抗整合素主要为维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ), 它是一种人源化IgG1单克隆抗体, 特异性结合α4β7整合素, 通过与MAdCAM-1相互作用, 从而精准选择性抑制肠道炎症, 不影响全身的正常免疫功能[20]. 诱导和维持治疗阶段均以300 mg剂量静脉滴注.

目前的临床指南推荐, 维得利珠单抗可作为治疗IBD的一线生物制剂, 也可用于治疗抗-TNF药物难治的患者[21,22]. 有研究表明, 使用维得利珠单抗治疗中重度UC, 在第52周临床缓解率可高达46.9%, 无激素临床缓解率高达44.6%[23]. 英夫利昔单抗治疗不佳的UC患者应用维得利珠单抗可以获得更好的治疗效果和更高的生存率[24], 因此, 维得利珠单抗可以作为英夫利昔单抗的替代方案. 一项探索维得利珠单抗治疗UC有效性和安全性的大型真实临床实践研究发现[25]: 维得利珠单抗可以有效达到UC的临床缓解和内镜缓解, 但之前使用过抗-TNF药物会显著影响维得利珠单抗的治疗效果. 2019年ACG指南[26]推荐维得利珠单抗可用于重症UC患者经诱导缓解后的维持治疗.

关于维得利珠单抗III期临床试验和7年长期随访的事后分析结果显示[27], CD患者早期接受维得利珠单抗治疗获益更大, 长期手术风险更低.维得利珠单抗疗效最好的对象是疾病早期、没有复杂并发症、且没有使用过其它生物制剂治疗的初治CD患者. 维得利珠单抗作为肠道选择性的生物制剂, 似乎对肠外表现的作用较少, 对于肠外表现的改善可能与其抑制了IBD疾病本身的活动性有关, 但缺少相关数据[28]. 目前还没有足够的证据推荐使用维得利珠单抗促进瘘管愈合.

1.3 抗白细胞介素 白细胞介素(interleukin, IL)作为一种细胞因子, 在调节组织炎症中发挥重要作用. 研究表明IL-12和IL-23在肠道急性炎症和慢性炎症中均发挥重要作用[29], 抑制二者的异常上调可改善肠道炎症状态. 为此目前针对此靶点研究了乌司奴单抗, 是首个全人源“双靶向”的IL-12和IL-23抑制剂.

乌司奴单抗(Ustekinumab, UST)是全球唯一获批治疗CD的抗IL-12/23的生物制剂. 2019年ECCO指南更新也推荐乌司奴单抗可作为CD患者传统治疗或抗TNF-α治疗不佳的生物制剂选择[30]. 近期发表的一项多中心回顾性研究表明, 乌司奴单抗可作为合并肛周病变的难治性CD的一种治疗方案, 但缺乏更多证据[31]. 也有研究表明, 乌司奴单抗可用于中-重度UC患者的诱导和维持缓解治疗[32].

目前对于生物制剂头对头的研究较少, 无法对各种生物制剂的疗效进行全面评价, 已有的诸多临床随机对照试验以安慰剂的疗效作为标准, 去间接比较不同药物对中-重度UC的疗效并进行排序. RCT结果[33]显示所有生物制剂在IBD治疗临床缓解和黏膜愈合率方面均优于安慰剂组或对照组. 但是由于缺乏头对头有效研究, 且各项研究的入选标准、设计及随访时间方面均存在差异, 所以不能直接对比各项生物制剂在IBD治疗中的疗效差异. 2019年发表在《新英格兰医学杂志》的临床IIIb期VARSITY研究, 是目前IBD生物制剂领域唯一的头对头有效研究, 比较了维得利珠单抗及阿达木单抗治疗中重度活动性UC患者的疗效, 结果显示维得利珠单抗的疗效显著优于阿达木单抗, 治疗1年的临床缓解率和黏膜愈合率均更高, 尤其是在之前未使用过任何生物制剂的患者中, 维得利珠单抗的疗效优势更加显著; 而在之前生物制剂治疗失败的患者中, 两种药物的应答率没有差异[34].

2 不同生物制剂的风险权衡

2.1 不良反应

2.1.1 病毒性肝炎和结核: 在活动性乙型肝炎患者中, 使用抗TNF-α药物可增加病毒复制, 导致肝功能损害甚至肝功能衰竭[35]. 专家建议IBD患者在接受抗TNF-α药物治疗前应进行乙肝病毒筛选, 如果检测到HBV复制, 应在生物制剂治疗前予以抗病毒治疗. 在英夫利昔单抗治疗的患者中, 结核病发生率较普通人群明显升高, 这与隐性结核感染被激活密切相关[36]. 因此 对潜伏性结核感染进行筛查对英夫利西治疗IBD具有重要意义. 国外多项报道不断强调英夫利西使用前需要进行结核筛查[37,38]. 目前对临床试验和上市后安全性监测数据表明, 使用维得利珠单抗并没有增加IBD患者结核感染的风险[39].

2.1.2 机会性感染: 由于生物制剂的免疫抑制作用, 导致其在治疗IBD患者时, 机体抵御外界病原菌入侵的能力减弱, 患者在治疗期间感染发生率增加. 在一项全国范围的队列研究中, 报告了使用TNF-α抑制剂的严重感染风险增加, 尽管仅对皮肤和软组织感染具有统计学意义[40].

一项基于队列研究的系统评价和荟萃分析显示[41], 在不同抗-TNF药物之间相比, 英夫利西单抗治疗UC患者的严重感染风险低于阿达木单抗(相对风险RR = 0.57, 95%CI: 0.33-0.97), 但两种TNF-α抑制剂治疗CD的严重感染风险相似(相对风险RR = 0.57, 95%CI: 0.33-0.97). 这项研究还观察到, 与免疫抑制剂相比, TNF-α抑制剂单药治疗的严重感染数据更高, 且TNF-α抑制剂+免疫抑制剂联合治疗的感染风险比TNF-α抑制剂单药治疗增加19%. 维得利珠单抗作为肠道选择性生物制剂, 作用于消化道, 基本不影响其它组织和器官, 不增加IBD患者感染或严重感染风险[42]

2.1.3 肿瘤: 研究表明[43], 无论用抗TNF-α单药, 还是联合治疗, 患者发生淋巴瘤的风险均高于未使用生物制剂者, 且联合治疗较单用抗TNF-α治疗患淋巴瘤风险更高. 同时抗TNF-α药物被发现会增加黑色素瘤的发生率[44], 也有非黑色素皮肤癌增加的一些证据, 有待进一步研究确认. 维得利珠单抗恶性肿瘤的发生率与总IBD群体中的发生率相似[45]. 对伴实体肿瘤、淋巴瘤、非黑色素瘤及黑色素瘤的IBD患者, 若既往使用的生物制剂为维得利珠单抗, 可继续使用, 无需停药[46]. GEMINI研究统计了维得利珠单抗长期安全性的情况, 结果显示全部病例没有出现感染、恶性肿瘤、输液相关反应等不良事件[47]. 但由于缺乏大型研究的证据, 未能充分评估维得利珠单抗的癌症风险, 但是2019年的美国克利夫兰诊所发表IBD的实用指南分析了现有主要治疗药物的安全性数据, 指出维得利珠单抗单抗安全性居于首位[48].

2020年9月, 《炎症性肠病杂志》发表了乌司奴单抗治疗炎症性肠病的安全性分析结果, 6项Ⅱ/Ⅲ期临床研究显示乌司奴单抗治疗IBD1年的安全性与安慰剂相当[49]. 由于上市时间不长或缺乏大型研究的证据, 目前乌司奴单抗的癌症风险尚不清楚.

2.1.4 其他不良反应: 过敏是英夫利昔单抗相对常见的不良反应, 急性过敏反应可出现呼吸短促和荨麻疹, 严重可能会导致过敏性休克. 迟发型过敏反应可出现肌痛、关节痛、发热、皮疹或类似的血清病样反应症状. 其他还可能出现输液反应、肝损伤、充血性心力衰竭、心悸等[50,51].

GEMINI研究中[47], 894名UC患者和1349名CD患者使用维得利珠单抗8年后, 分别有93%和96%的患者发生不良事件, 常见不良反应有关节痛、鼻咽炎、头痛. 有31%的UC和41%的CD患者报告了严重的不良事件, 常见的严重不良事件如疾病恶化、腹痛.

乌司奴单抗常见的药物不良反应包括感染、注射部位反应、CD恶化、腹痛、恶心、关节痛和头痛.

阿达木单抗导致的不良反应大多较轻微, 最常见的不良反应包括感染、注射部位反应、头痛和皮疹. 最严重的不良反应包括严重感染、神经系统反应和恶性肿瘤[52].

2.2 生殖

2.2.1 女性妊娠: IBD的发病高峰年龄在20-40岁, 与人类生育年龄有重合, 因此, 妊娠是IBD育龄期患者不可避免的一个重要问题. IBD女性妊娠不良结局往往与受孕时疾病活动度有关, 因此IBD女性患者应尽可能选择在缓解期受孕, 以尽量保证整个妊娠期疾病处于静止状态. 有Meta分析表明, 妊娠期间抗TNF-α药物不会增加不良妊娠结局、先天性异常、早产和低出生体重的风险[53]. 但ECCO共识建议在妊娠第22-24 wk停止TNF-α抑制剂治疗, 以尽量减少经胎盘转移的风险和其他未知的风险[54]. 妊娠晚期阿达木单抗胎盘通过率明显低于英夫利昔单抗, 因此妊娠期阿达木单抗治疗时间可适当延长, 以维持病情稳定[55]. 赛妥珠单抗在妊娠期间和哺乳期使用被认为是安全的[55]. 关于妊娠期间使用戈利木单抗的报道甚少.

一个关于IBD患者妊娠期间使用维得利珠单抗或乌司奴单抗的多中心队列研究结果显示[56], 与怀孕期间使用抗-TNF药物的患者相比, 使用维得利珠单抗或乌司奴单抗发生不良妊娠结局或新生儿结局的风险相似, 但仍需更多的证据支持. 因此, 妊娠期使用维得利珠单抗或乌司奴单抗仅在充分权衡妊娠患者的获益高于风险的前提下使用, 由于目前证据有限, 建议在妊娠期、哺乳期慎用.

2.2.2 男性生殖: 在对男性性功能、生殖激素和生育能力影响方面, 抗-TNF药物和维得利珠单抗未提示副作用. 值得一提的是, TNF-a在精子发生和睾丸稳态中起着重要作用, 至少对于被诊断为类风湿性关节炎的患者, 抗-TNF药物似乎对精子质量有积极的影响, 但仍需要进一步研究[57].

2.3 疫苗接种 由于缺乏疫苗接种知识、担心疫苗安全性等原因, IBD患者的疫苗接种率低于一般人群. 接受抗-TNF药物治疗的患者对灭活疫苗的起始和维持免疫反应均可能会减弱. 而与健康对照人群相比, 维得利珠单抗无论是单药治疗或与免疫抑制剂联合应用, 均不影响IBD患者对流感疫苗的反应[58]. 一项英国多中心队列研究证实[59], 使用英夫利西单抗治疗与SARS-CoV-2感染相关血清学免疫反应减弱存在相关性. 尽管SARS-CoV-2疑似和确诊感染率与维得利珠单抗相似, 但接受英夫利西

单抗治疗的患者中观察抗体免疫反应较低.

3 抗TNF-α治疗失败的挽救治疗

目前的一项研究表明[60], 在第一种抗TNF-α不耐受、原发无效或继发失效后, IBD患者可以选择第二种抗TNF-α药物治疗. 基于综合的考虑, 在临床实践中如果第二种抗TNF-α治疗失败, 通常不建议采用第三种抗TNF-α治疗的策略.

一项多中心回顾性队列研究显示[61], 维得利珠单抗和抗TNF-α药物在IBD二线生物制剂治疗时的持续治疗率和安全性方面没有明显差异. 因此对于第一种抗TNF-α药物失败的IBD患者, 治疗选择需要考虑其他因素, 例如价格、给药途径、个人特征等. 法国的一篇多中心回顾性研究比较了乌司奴单抗和维得利珠单抗在抗TNF-α治疗失败后的CD患者中的疗效, 结果显示, 第48周乌司奴单抗治疗的临床缓解率、无激素缓解率和药物留存率(54.4%、44.7%和71.5%)均显著高于维得利珠单抗(38.3%、34.0%和49.7%)[62]. 越来越多新证据提示, 抗TNF-α治疗失败后, 二线使用乌司奴单抗的临床疗效优于另一种抗-TNF药物和维得利珠单抗.

4 生物制剂治疗药物监测

治疗药物监测已成为个性化给药的重要工具, 尤其是基于观察到的血清药物浓度与治疗效果之间的关联治疗[63]. 在目前新的生物制剂的使用中, 治疗药物检测还处于起步阶段, 与抗TNF-α药物相比, 免疫抑制剂的使用不会影响维得利株的清除率、促使机体产生抗体或提高维得利株的疗效[64]. 基于目前所有维得利株单抗免疫原性的证据可知, 除非出现了应答丧失的情况, 常规测定抗维得利株抗体对于指导治疗无价值. 与维得利珠单抗相似, 在UNITI和UNIFI试验中, 抗乌司奴单抗的抗体非常罕见, 总发生率分别为2.3%和5.7%. 临床上乌司奴单抗剂量强化治疗在失去应答的患者中是否有用尚有争议[65].

5 总结与展望

随着生物制剂日新月异的发展, IBD患者有了更多的选择, 个体化治疗、达标治疗的呼声越来越高, 面对百花齐放的生物制剂, 需根据不同IBD个体权衡好风险和获益, 结合患者意愿选择最佳的生物制剂. 生物制剂中起效速度较快的英夫利昔单抗, 被推荐作为急性重症UC挽救治疗的一线药物. 对于CD并发肛瘘或合并肠外表现, 抗TNF-α药物临床疗效确切, 同时妊娠早期使用的安全性已得到肯定. 作为唯一的肠道选择性生物制剂, 疗效持久且安全等级居于IBD药物首位的维得利珠单抗是肿瘤患者和感染患者首先考虑的, 且被推荐作为中重度UC的一线治疗药物. 皮下给药的阿达木单抗和乌司奴单抗, 其便捷性会是许多患者的首选考虑. 目前随着更多治疗靶点被发现, 越来越多的生物制剂被研究, 患者和临床医生的选择性在增加. 但新型生物制剂的出现给患者和医师带来了希望的同时, 也对IBD治疗模式提出了挑战. 未来的研究方向, 是预测不同患者使用不同药物的疗效, 以获得更好的治疗结果. 加强对IBD发病机制和临床热点的研究, 将有助于未来IBD个体化精准治疗和新型治疗模式的开展.

6 参考文献

1 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]
2 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]
3 Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1728-1737 [PMID: 25684937 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1728]
4 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1450-1461 [PMID: 31945371 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006]
5 Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig Liver Dis* 2008; 40 Suppl 2: S225-S228 [PMID: 18598993 DOI: 10.1016/S1590-8658(08)60530-7]
6 张巧, 曾健, 周金秋, 蒙张敏, 黄晓丽, 甘华田. 中国炎症性肠病生物制剂使用现状的系统回顾和Meta分析. 临床内科杂志 2020; 37: 281-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.012]
7 Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1794-1800 [PMID: 26020601 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429]
8 Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254 [PMID: 26614685 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213]
9 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's

disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
10 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65 [PMID: 17241859 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041]
11 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
12 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33; quiz 591 [PMID: 16472588 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.030]
13 Sandborn WJ, Colombel JF, Panés J, Castillo M, Robinson AM, Zhou Q, Yang M, Thakkar R. Exploring the use of adalimumab for patients with moderate Crohn's disease: subanalyses from induction and maintenance trials. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 958-967 [PMID: 23517933 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.016]
14 Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236-1247 [PMID: 24134498 DOI: 10.1111/apt.12499]
15 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-279 [PMID: 18155297 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001]
16 Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Zhang H, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ; PURSUIT-IV study group. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 504-514 [PMID: 26119226 DOI: 10.1111/apt.13291]
17 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-5 [PMID: 23735746 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.048]
18 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.e1 [PMID: 23770005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010]
19 Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2013; 30: 541-553 [PMID: 23681504 DOI: 10.1007/s12325-013-0026-3]
20 Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 501-507 [PMID: 28276855 DOI: 10.1080/14740338.2017.1300251]
21 Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
22 Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology* 2015; 149: 238-245 [PMID: 26025078 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.036]
23 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
24 Favale A, Onali S, Caprioli F, Pugliese D, Armuzzi A, Macaluso FS, Orlando A, Viola A, Fries W, Rispo A, Castiglione F, Mocci G, Chicco F, Usai P, Calabrese E, Biancone L, Monteleone G, Fantini MC; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Comparative Efficacy of Vedolizumab and Adalimumab in Ulcerative Colitis Patients Previously Treated With Infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1805-1812 [PMID: 30931477 DOI: 10.1093/ibd/izz057]
25 Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, Chilukuri P, Koliani-Pace J, Winters A, Katta L, Shmidt E, Hirten R, Faleck D, Parikh MP, Whitehead D, Boland BS, Singh S, Sagi SV, Fischer M, Chang S, Barocas M, Luo M, Lasch K, Bohm M, Lukin D, Sultan K, Swaminath A, Hudesman D, Gupta N, Shen B, Kane S, Loftus EV, Siegel CA, Sands BE, Colombel JF, Sandborn WJ, Dulai PS. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1345 [PMID: 29946178 DOI: 10.1038/s41395-018-0162-0]
26 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384-413 [PMID: 30840605 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152]
27 Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Demuth D, Lasch K, Hahn KA, Lindner D, Patel H, Jairath V. Early Intervention With Vedolizumab on Longer Term Surgery Rates in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the GEMINI Phase 3 and Long-term Safety Programs. *J Crohns Colitis* 2020 [PMID: 32691844 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa153]
28 Shahidi N, Bressler B, Panaccione R. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 330-338 [PMID: 27134663 DOI: 10.1177/1756283X16635081]
29 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 185-196 [PMID: 30478416 DOI: 10.1038/s41575-018-0084-8]
30 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22 [PMID: 31711158 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180]
31 Chapuis-Biron C, Kirchgesner J, Pariente B, Bouhnik Y, Amiot A, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Allez M, Siproudhis L, Buisson A, Pineton de Chambrun G, Abitbol V, Nancey S, Caillo L, Plastaras L, Savoye G, Chanteloup E, Simon M, Dib N, Rajca S, Amil M, Parmentier AL, Peyrin-Biroulet L, Vuitton L; GETAID BioLAP Study Group. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1812-1820 [PMID: 33156100 DOI:

10.14309/ajg.0000000000000810]
32 Rowan CR, Boland K, Harewood GC. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 91 [PMID: 31875504 DOI: 10.1056/NEJMc1915042]
33 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 162-175 [PMID: 29205406 DOI: 10.1111/apt.14422]
34 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215-1226 [PMID: 31553834 DOI: 10.105/NEJMoa1905725]
35 戴张晗, 王天蓉, 郑青, 冉志华. 英夫利西单抗在HBV感染炎症性肠病患者中使用的安全性. 胃肠病学 2017; 22: 582-587 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.10.002]
36 Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16014-16019 [PMID: 25473153 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16014]
37 Cruz AT, Starke JR, Lobato MN. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 106-113 [PMID: 24299911 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000049]
38 Heilig CM, Feng PJ, Joloba ML, Johnson JL, Morgan K, Gitta P, Boom WH, Mayanja-Kizza H, Eisenach KD, Bozeman L, Goldberg SV. How we determined the most reliable solid medium for studying treatment of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2014; 94: 317-322 [PMID: 24661816 DOI: 10.1016/j.tube.2014.02.006]
39 Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, Wu DC. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2431-2441 [PMID: 30312414 DOI: 10.1093/ibd/izy153]
40 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, Andersson M, Jess T. Association between tumour necrosis factor-α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2809 [PMID: 26048617 DOI: 10.1136/bmj.h2809]
41 Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 69-81.e3 [PMID: 30876964 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.02.044]
42 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
43 Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686 [PMID: 29114832 DOI: 10.1001/jama.2017.16071]
44 Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 945-965 [PMID: 26294789 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv141]
45 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
46 Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 831-842 [PMID: 30312391 DOI: 10.1093/ibd/izy313]
47 Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens G, Rubin DT, Shafran I, Parfionovas A, Rogers R, Lirio RA, Vermeire S. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1353-1365 [PMID: 32876349 DOI: 10.1111/apt.16060]
48 Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 831-842 [PMID: 30312391 DOI: 10.1093/ibd/izy313]
49 Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C, Sands BE, Ghosh S. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2020 [PMID: 32964215 DOI: 10.1093/ibd/izaa236]
50 Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-811 [PMID: 12755552 DOI: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008]
51 Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-1324 [PMID: 12818276 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x]
52 Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD012804 [PMID: 31828765 DOI: 10.1002/14651858.CD012804.pub2]
53 Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 979-988 [PMID: 26755733 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv234]
54 van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillerat P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124 [PMID: 25602023 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju006]
55 Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, Högenauer C, Koch R, Hermann J, Studnicka-Benke A, Weger W, Puchner R, Dejaco C. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 29-44 [PMID: 30643992 DOI: 10.1007/s00508-019-1448-y]
56 Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M, Pineton de Chambrun G, Altwegg R, Gilletta C, Vuitton L, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Savoye G, Collins M, Goutorbe F, Brixi H, Bouguen G, Tavernier N, Boualit M, Amiot A, Abitbol V, Laharie D, Pariente B; PREGNANCY-GETAID study group. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 460-470 [PMID: 33345331 DOI: 10.1111/apt.16192]
57 Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, Te Winkel B. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring

outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 961-1001 [PMID: 32743663 DOI: 10.1093/humupd/dmaa022]
58 Caldera F, Ley D, Hayney MS, Farraye FA. Optimizing Immunization Strategies in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 123-133 [PMID: 32232388 DOI: 10.1093/ibd/izaa055]
59 Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, Chanchlani N, Butterworth J, Cooney R, Croft NM, Hart AL, Irving PM, Kok KB, Lamb CA, Limdi JK, Macdonald J, McGovern DP, Mehta SJ, Murray CD, Patel KV, Pollok RC, Raine T, Russell RK, Selinger CP, Smith PJ, Bowden J, McDonald TJ, Lees CW, Sebastian S, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut* 2021; 70: 865-875 [PMID: 33753421 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324388]
60 Casanova MJ, Chaparro M, Mínguez M, Ricart E, Taxonera C, García-López S, Guardiola J, López-San Román A, Iglesias E, Beltrán B, Sicilia B, Vera MI, Hinojosa J, Riestra S, Domènech E, Calvet X, Pérez-Calle JL, Martín-Arranz MD, Aldeguer X, Rivero M, Monfort D, Barrio J, Esteve M, Márquez L, Lorente R, García-Planella E, de Castro L, Bermejo F, Merino O, Rodríguez-Pérez A, Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, Alcaín G, Domínguez-Cajal M, Muñoz C, Gomollón F, Fernández-Salazar L, García-Sepulcre MF, Rodríguez-Lago I, Gutiérrez A, Argüelles-Arias F, Rodriguez C, Rodríguez GE, Bujanda L, Llaó J, Varela P, Ramos L, Huguet JM, Almela P, Romero P, Navarro-Llavat M, Abad Á, Ramírez-de la Piscina P, Lucendo AJ, Sesé E, Madrigal RE, Charro M, García-Herola A, Pajares R, Khorrami S, Gisbert JP. Effectiveness and Safety of the Sequential Use of a Second and Third Anti-TNF Agent in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Eneida Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 606-616 [PMID: 31504569 DOI: 10.1093/ibd/izz192]
61 Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C, Olén O, Montgomery S, Halfvarson J; SWIBREG Study Group. Drug survival of anti-TNF agents compared with vedolizumab as a second-line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 471-483 [PMID: 33340426 DOI: 10.1111/apt.16193]
62 Alric H, Amiot A, Kirchgesner J, Tréton X, Allez M, Bouhnik Y, Beaugerie L, Carbonnel F, Meyer A. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 948-957 [PMID: 32249966 DOI: 10.1111/apt.15706]
63 Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 837-848 [PMID: 31180729 DOI: 10.1080/1744666X.2019.1630273]
64 Hedin C, Halfvarson J. Should we use vedolizumab as mono or combo therapy in ulcerative colitis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 27-34 [PMID: 30060935 DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.002]
65 Alsoud D, Vermeire S, Verstockt B. Monitoring vedolizumab and ustekinumab drug levels in patients with inflammatory bowel disease: hype or hope? *Curr Opin Pharmacol* 2020; 55: 17-30 [PMID: 33039940 DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.002]

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 © 2021 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码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 901-907

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.901

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

文献综述 REVIEW

谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究

杨凤娟, 谭 宁, 张天禹, 程 潭

杨凤娟, 程潭, 桂林医学院基础医学院人体解剖学教研室 广西壮族自治区桂林市 541199

谭宁, 桂林医学院科学实验中心 桂林医学院基础医学院人体解剖学教研室 广西壮族自治区桂林市 541199

张天禹, 桂林医学院附属医院泌尿外科 广西壮族自治区桂林市 541004

杨凤娟, 研究方向为肿瘤代谢.

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目, No. 81360326、81360377; 广西自然科学基金重点项目, No. 2015GXNSFDA139027.

作者贡献分布: 本文综述由杨凤娟、张天禹以及谭宁完成; 程潭审校.

通讯作者: 程潭, 主治医师, 541199, 广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院基础医学院人体解剖学教研室. chengt2080@glmc.edu.cn

收稿日期: 2021-04-09
修回日期: 2021-05-18
接受日期: 2021-06-18
在线出版日期: 2021-08-08

Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells

Feng-Juan Yang, Ning Tan, Tian-Yu Zhang, Tan Cheng

Feng-Juan Yang, Tan Cheng, Department of Human Anatomy, Basic Medical College, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ning Tan, Scientific Experiment Center, Department of Human Anatomy, Basic Medical College Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Tian-Yu Zhang, Department of Urology, the Affiliated Hospital, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Regional Fund Project of National Natural Science Foundation of China, No. 81360326 and No. 81360377; Key Projects of Guangxi Natural Science Foundation, No. 2015GXNSFDA139027.

Corresponding author: Tan Cheng, PhD, Attending Physician, Department of Human Anatomy, Basic Medical College, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. chengt2080@glmc.edu.cn

Received: 2021-04-09
Revised: 2021-05-18
Accepted: 2021-06-18
Published online: 2021-08-08

Abstract

Ferroptosis is a type of iron-dependent lipid peroxidation and reactive oxygen species (ROS)-induced regulatory cell death discovered in recent years, which is accompanied by the increase of ROS level and the decrease of antioxidant system components, such as glutathione peroxidase in enzyme antioxidants and glutathione in non-enzyme antioxidants. Glutathione (GSH) is the predominant low-molecular-weight antioxidant with a ubiquitous distribution inside the cell, and its steady-state level depends on the absorption rate of amino acid precursors, enzyme activity, recovery of glutathione disulfide, and the balance between oxidation and reduction. At present, targeted glutathione metabolism has been used in cancer treatment widely. Compared with combination therapy, GSH depletion as a single treatment strategy has a significant effect. Therefore, further understanding of the role of GSH in ferroptosis will provide new ideas and directions for cancer treatment.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ferroptosis; Reactive oxygen species; Glutathione peroxidase; Glutathione

Citation: Yang FJ, Tan N, Zhang TY, Cheng Tan. Role of glutathione in ferroptosis of tumor cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 901-907
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/901.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.901

摘要

铁死亡是近年发现的一种铁依赖性脂质过氧化和活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的调节性细胞

死亡, 其发生过程中伴有ROS水平升高和抗氧化系统的下降--如酶抗氧化剂中谷胱甘肽过氧化物酶和非酶抗氧化剂中谷胱甘肽等. 谷胱甘肽是细胞内普遍存在的低分子量抗氧化剂, 其稳态水平依赖于所需氨基酸前体吸收速率、酶活性、谷胱甘肽二硫化物的回收以及氧化还原之间的平衡等. 目前, 靶向谷胱甘肽代谢已被广泛研究用于癌症治疗, 与组合疗法相比, 作为单一治疗策略的谷胱甘肽耗竭产生了显著的治疗效果. 因此, 深入认识谷胱甘肽在铁死亡发生过程中的作用, 将为癌症治疗提供新的思路和方向.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁死亡; 活性氧; 谷胱甘肽过氧化物酶; 谷胱甘肽

核心提要: 谷胱甘肽(glutathione, GSH)作为一种生物体内重要的抗氧化剂, 其靶向代谢也已被广泛研究用于癌症治疗, 进一步明确GSH在肿瘤细胞发生铁凋亡过程中的作用, 以其代谢的各个步骤为靶点制定具体的治疗策略, 将为肿瘤的治疗提供新的思路和方向.

文献来源: 杨凤娟, 谭宁, 张天禹, 程潭. 谷胱甘肽在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 901-907
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/901.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.901

0 引言

2003年, Dolma等[1]发现一种名为Erastin的新化合物, 其可能导致基因RAS突变的肿瘤细胞以不同于传统细胞凋亡的方式死亡. 2008年, Yang等[2]发现了RSL3和RSL5两种与Erastin具有相同作用的新化合物, 并确定这种新的细胞死亡可被铁螯合剂、去铁胺B甲烷磺酸盐和捕获过氧自由基的抗氧化剂维生素E所抑制, 证实这种形式的细胞死亡与细胞内铁和活性氧有关. 2012年, Stockwell实验室将由依赖于铁和脂质活性氧积累引起的细胞死亡类型命名为铁死亡[3].

根据该实验室最初的研究, 铁死亡在形态学、生化和遗传水平上明显不同于其他类型的调节性细胞死亡, 如凋亡、坏死和自噬等, 铁死亡的形态学特征是特异性的线粒体皱缩、膜密度增加、线粒体嵴减少或消失[3]; 细胞在发生铁死亡的同时还会释放信号分子(如HMGB1), 从而引起炎症反应; 铁死亡的生化特征主要有: (1)铁和活性氧的积累; (2)抑制胱氨酸谷氨酸逆向转运体(System Xc-)降低胱氨酸摄取、谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭与NADPH氧化增加; (3)MAPKs系统的激活等[2], 其中GSH耗竭在铁死亡的发生过程中起着至关重要的作用.

GSH化学名为三肽γ-L-谷氨酰-L-胱氨酰甘氨酸, 是人体内最丰富的内源性抗氧化剂, 约90%的GSH储存于细胞胞浆中, 其余10%位于线粒体、细胞核和内质网中[4]. GSH主要以三种形式存在, 分别为还原型GSH、谷胱甘肽二硫化物(glutathione disulphide, GSSG)和谷胱甘肽蛋白混合二硫化物. 生理情况下, 还原型GSH比氧化型GSH即GSSG丰富10-100倍, GSH/GSSG氧化还原偶联不仅决定生物系统中的氧化还原状态, 还有许多其他功能, 如影响细胞周期进程、细胞死亡、转录因子活性等[5].

在这篇综述中, 我们主要讨论了GSH的稳态调控, GSH在铁死亡发生过程中的作用, 以及以GSH为靶点诱导肿瘤细胞发生铁死亡, 为肿瘤的治疗提供一种新思路.

1 铁死亡的调控机制

胞膜脂上的多聚不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)链易被活性氧(reactive oxygen species, ROS)氧化, 形成脂质过氧化物, 在铁离子的介导下, 脂质过氧化物转变成有毒的脂质自由基(LO-), 导致细胞膜脂的多聚不饱和脂肪酸破碎[1], 引发细胞死亡. 铁死亡主要受铁代谢途径、System Xc-/GPX4途径和脂质代谢途径的共同调控.

1.1 铁代谢途径的调节 铁对几乎所有生物的生存都是必不可少的, 因为它是一系列生化过程的辅助因子, 包括氧气储存、氧化磷酸化和细胞增殖所需的酶反应, 铁也是脂质过氧化物的积累和铁死亡的发生所必需的元素之一[6]. 因此, 铁的输入、排出、储存和流通量都会影响铁死亡的发生. 当胞质中存在过量游离亚铁离子(Fe^{2+})时, 大量聚集的Fe^{2+}具有极强的氧化性, Fe^{2+}容易与H_2O_2发生Fenton反应产生ROS而导致脂质过氧化和铁死亡的发生[6]. 循环铁以Fe^{3+}依附在转铁蛋白的形式存在, Fe^{3+}通过膜上的转铁蛋白受体1 (transferrin receptor 1, TFR1)进入细胞, 然后定位于细胞内. 在核内体中, 铁还原酶将Fe^{3+}还原为Fe^{2+}. 最后, 二价金属转运体1 (Divalent metal transporter 1, DMT1, 也称为SLC11A2)介导铁离子从核内体释放到不稳定的细胞质铁池中, 多余的铁储存在铁蛋白轻链多肽(ferritin light chain, FTL)与铁蛋白重链多肽1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)组成的铁储存蛋白复合物中. 铁离子的出膜是由膜蛋白铁(也叫铁射流泵, 也称为SLC11A3)激动的, 其能将Fe^{2+}氧化成Fe^{3+}. 病理状态下, 通过研究铁死亡经典诱导剂Erastin作用于人类癌细胞, 热休克预处理和过表达热休克蛋白B1可抑制TFR1表达, 蛋白激酶C介导的铁代谢主要转录因子铁反应元件结合蛋白2被抑制, 显著增加FTL与FTH1表达, 降低细胞内亚铁离子浓度和脂质活性氧的产生; 而血红素氧合酶-1能够通过补充细胞内铁离子及产生活性氧, 加速Erastin诱导的铁死亡[7]. 这表明, 铁蛋白调控和铁代谢稳态可能成

表 1　与铁死亡调控相关的作用物质及作用靶点

调控途径	作用物质	作用靶点	调控效应	参考文献
铁代谢途径	HSPB1	抑制TFRI	抑制胞内铁, 抑制铁死亡	[7]
	蛋白激酶C	抑制IREB2	增加FTL、FTH1表达, 抑制铁死亡	
	血红素氧合酶–1	分解血红素	补充胞内铁, 诱导铁死亡	
System Xc–/GPX4通路	P53、Erastin、柳氮磺胺吡啶	抑制SLC7A11	GSH合成障碍, 诱导铁死亡	[7,8]
	RSL3	抑制GPX4	诱导铁死亡	[11]
	i–FSP1	抑制FSP1		
脂质代谢途径	Ferrostatin	抑制ROS	抑制铁死亡	[3,13]
	Vitamin E	抑制OH		

HSPB1: 热休克预处理和过表达热休克蛋白B1; FSP1: 铁死亡抑制蛋白1; ROS: 活性氧.

为铁死亡机制的重要调节点.

1.2 System Xc-/GPX4通路调节　科学研究表明胱氨酸谷氨酸逆向转运体System Xc-/GPX4通路是铁死亡主要的发生途径之一[2], 其中System Xc-对谷胱甘肽的合成至关重要. System Xc-是由机体细胞膜上SLC7A11和SLC3A2两个亚基组成的重要抗氧化体系, 可按1:1比例将细胞外胱氨酸摄取入胞内, 将谷氨酸排出至胞外, 胱氨酸进入细胞后被迅速还原成半胱氨酸, 参与胞内重要自由基清除剂GSH的合成[8]. 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPXs)家族有许多成员, 包括 GPX1-GPX8, 其中GPX4在铁死亡中扮演着更加重要的角色. GPX4作为哺乳动物中修复脂质细胞氧化损伤的硒蛋白, 通过将底物GSH转化为GSSG的同时将细胞内毒性脂质过氧化物还原为无毒脂醇醇(L-OH)或将游离的H_2O_2转化为水, 保护细胞膜结构及功能不受过氧化物的干扰及损害[9].

研究发现[8]p53可通过下调SLC7A11的表达从而抑制System Xc-吸收胱氨酸, 导致谷胱甘肽合成障碍, 谷胱甘肽又是GPXs发挥作用的必要辅助因子, 谷胱甘肽合成障碍将导致GPXs活性降低, 细胞抗过氧化能力降低, 脂质活性氧堆积, 引起细胞发生铁死亡; Erastin[7]、柳氮磺胺吡啶[8]等都是通过作用于System Xc-诱导细胞发生铁死亡. RSL3与Erastin都是铁死亡诱导剂, 两者均能引起脂质活性氧的上升, 但与Erastin的作用方式不同的是, RSL3能够直接抑制GPX4活性, 致细胞抗氧化能力下降, 脂质活性氧上升, 最终引起铁死亡[8].

1.3 脂质代谢途径调控　细胞膜或细胞器膜, 由于其富含多不饱和脂肪酸, 特别容易受到ROS损伤, 称为“脂质过氧化”, 脂质过氧化也是铁死亡发生所必须的元素之一. 脂氧合酶的活性可以催化含有PUFA的磷脂发生过氧化反应, 促进铁死亡发生. 基于CRISPR的遗传筛选确定了两种脂质代谢调节剂, 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3 (LPCAT3)和酰基辅酶A合成酶长链家族成员4 (ACSL4), 它们促进由GPX4抑制诱导的KBM7细胞发生铁死亡; 应用脂质组学研究, 含有花生四烯酸(C20:4)或其延长产物肾上腺酸(C22:4)的磷脂酰乙醇胺(PE)是脂质氧化作用并驱使细胞朝向铁死亡发生的关键磷脂, 而ACSL4和LPCAT3参与多不饱和脂肪酸的生物合成和重塑, 通过补充花生四烯酸或其他多不饱和脂肪酸的细胞表现出对铁死亡的高灵敏, 执行铁死亡发生的重要步骤[10]. 研究人员Doll和Bersuker等[11,12]发现线粒体凋亡诱导因子2能与脂质过氧化自由基清除剂—辅酶Q10协同作用抑制细胞铁死亡, 并将其更名为铁死亡抑制蛋白1 (ferroptosis-suppressor-protein 1, FSP1). 基于此, 研究发现[11] iF-SP1可在过表达FSP1的GPX4基因缺失细胞系中抑制FSP1活性并促进脂质过氧化反应对细胞造成损伤(表1). 经典的自由基清除剂他汀类药物-Ferrostatin以及脂质过氧化酶抑制剂-脂溶性抗氧化剂维生素E (Vitamin E)等均能通过影响脂质氧化过程实现对细胞发生铁死亡的调控[3,13]. 表1总结显示了与铁死亡调控相关的作用物质及作用靶点.

2 谷胱甘肽代谢平衡与铁死亡

在铁死亡涉及的System Xc-/GPX4通路中, System Xc-是参与GSH合成的重要转运体, GPX4通过催化GSH转化为GSSG发挥抗氧化作用, GSH处于该通路的中心. GSH作为体内重要的抗氧化剂, 可以清除ROS和活性氮, 也可以用作解毒剂发挥整合解毒作用. 一般内源性抗氧化系统包括: (1)酶抗氧化剂, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和硫氧还蛋白; 和(2)非酶抗氧化剂, 包括GSH、维生素或其类似物(维生素A、C和E; 辅酶Q10; 和类黄酮)、矿物质(硒和锌), 以及代谢产物(胆红素和褪黑素)等[14].

作为消除活性氧的非酶系抗氧化体系, 谷胱甘肽的代谢平衡与铁死亡的发生关系密切.谷胱甘肽的合成是由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸在胞浆中通过两种ATP依赖的酶反应进行的. 第一步(也是限制性的一步)是半

表 2　与谷胱甘肽代谢相关的抗癌药物及作用靶点

代表药物	作用靶点	药物作用直接靶点	作用癌症	参考文献
BSO	抑制GSH合成	GCL	乳腺癌	[23-25]
美法仑		与BSO协同作用	骨髓瘤	[27]
柳氮磺胺吡啶	降低GSH前体可用性	System Xc-	恶性胶质瘤	[7,8]
Erastin			结肠癌、遗传性平滑肉瘤、肾癌	[27]
2-AAPA	增加GSSG水平	GR	皮肤鳞癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌	[32]
NOV-002联合阿霉素、环磷酰胺		NOV-002: A formulation of GSSG	乳腺癌	[33]

BSO: 丁硫氨酸磺酰亚胺; GSH: 谷胱甘肽; GCL: γ-谷胺酰半胱氨酸连接酶; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; GR: 谷胱甘肽还原酶.

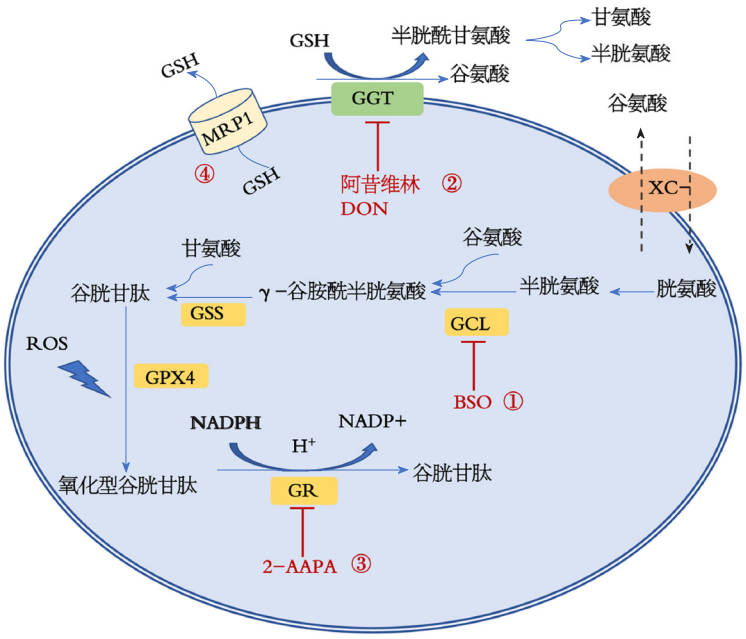


图 1　谷胱甘肽(glutathione, GSH)的代谢以及GSH稳态调控在肿瘤治疗中的应用[4]. 胱氨酸经System Xc-入胞后, 与谷氨酸及甘氨酸经过两步限制性反应生成GSH; GSH在GPX4的作用下生成谷胱甘肽二硫化物(glutathione disulphide, GSSG); GSSG在谷胱甘肽还原酶以及NADPH提供的H^+介导下转化为GSH. MRP1及GGT介导GSH的出胞及分解. 图中也显示了通过药物作用于GSH代谢的不同步骤, 研究GSH稳态调控在肿瘤治疗中的应用. GSH: 谷胱甘肽; MRP1: 多药耐药蛋白1; ROS: 活性氧; GCL: γ-谷胺酰半胱氨酸连接酶; GSS: 谷胱甘肽合成酶GGT: γ-谷胺酰转肽酶; GR: 谷胱甘肽还原酶; GPX4: GSH过氧化物酶4; GSSG: 氧化型谷胱甘肽. (1): 抑制GSH合成; (2): 降低GSH前体可用性; (3): 增加GSSG水平; (4): 促进GSH外排.

胱氨酸与谷氨酸结合形成γ-谷氨酰半胱氨酸, 该反应由γ-谷氨酰半胱氨酸连接酶(GCL)催化. 在第二个反应中, 谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSS)将甘氨酸添加到γ-谷氨酰半胱氨酸中并产生GSH. 半胱氨酸残基是GSH发挥还原作用的主要结构. 半胱氨酸残基的存在使得GSH被非酶自由基或ROS/RNs氧化为GSSG, 并由属于谷胱甘肽过氧化物酶家族的酶进行酶促氧化. GSSG的积累对细胞具有潜在的毒性, 因为它起着助氧化剂的作用, 与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP/NADPH)和硫氧还蛋白(Trx(SH)2/TrxSS)系统一起, GSH/GSSG氧化还原偶决定了生物系统的氧化还原状态[5], GSSG通过谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)迅速还原成GSH, 这一步需要由NADPH提供H^+, 而NADPH主要由戊糖磷酸途径(PPP)的氧化支链产生[5,15]. γ-谷氨酰转移酶(glutamyltransferase, GGT)是一种膜结合酶, 催化细胞外GSH的降解, 有利于合成细胞内GSH所需的组分谷氨酸和半胱氨酸. 该途径又称γ-谷氨酰循环, 是从头生物合成途径的一种替代途径, 在维持细胞内GSH和半胱氨酸方面起着重要作用. 特异性转运体可以将GSH降解产生的所有氨基酸带回细胞内(图1). 特别是System Xc-对于胱氨酸的摄取、半胱氨酸的氧化形式和用于GSH从头合成的限速底物是必不可少[8]. 最近, 已有新的酶已被证明在细胞质中降解GSH, 扩大GSH周转的复杂性[15].

适度的ROS水平可以通过激活信号通路来支持生存和增殖, 从而在应激性肿瘤微环境中促进肿瘤生长, 然而过量的ROS积累、适当的清除机制的失效或抗氧化剂的缺乏都会导致生物分子的严重损伤, 从而引发细胞死亡[16]. 过量的ROS能够与富含PUFA的质膜发生反

应, 在铁离子的介导下生成有毒性的脂质自由基, 诱导质膜破碎, 发生铁死亡. 由于ROS对肿瘤细胞起双重作用, GSH对氧化应激和癌症的发生和发展的影响也很复杂. 它在致癌物的清除和解毒中起着至关重要的作用[4], 而这一途径的改变可以对细胞存活产生深远影响, 另一方面, 研究表明[16]肿瘤细胞中GSH水平的升高能够及时清除过多的ROS, 避免细胞发生铁死亡, 保护骨髓癌、乳腺癌以及结肠癌细胞等, 使它们对几种化疗药物产生耐药性并促进肿瘤细胞发生远处转移.

3 癌症中的谷胱甘肽代谢调控

由于线粒体功能紊乱、代谢改变和频繁的基因突变, 癌细胞中ROS的产生显著增加, 导致大量氧化蛋白、DNA损伤和脂质的积累. 因此, 作为一种适应性反应, 癌细胞体内GSH水平也随之升高. GSH稳态取决于GSH合成限速酶活性、前体氨基酸吸收速率以及GSH/GSSG稳态平衡等.

NRF2是细胞对抗应激反应的关键调节器. 在细胞核中, NRF2与其它蛋白结合后能够促进靶抗氧化基因的转录, 其中包括GCL. GCL是一种由73kd催化亚基(GCLc)和31kd调节亚基(GCLm)组成的异二聚体[4]. GCLm空突变体小鼠细胞中GSH含量<25%, 但其存活率令人惊讶. 相反, GCLm的高表达被发现与乳腺癌的治疗抵抗有关. 此外, 在肉瘤、乳腺癌和淋巴瘤小鼠模型中, GCLm突变导致肿瘤发生延迟, 使GCLm成为对抗这些癌症化疗耐药的有效药物靶点[17]. 低氧诱导因子1通路在缺氧条件下激活GCL表达和GSH合成, 促进化疗后乳腺癌干细胞的聚集[18]. 在卵巢透明细胞癌中, 肝细胞核因子-1β是一种转录因子, 在器官发生中起重要作用, 在多种癌症类型中过表达, 研究显示[19]其能够调节GCL表达, 扩展了与氧化应激相关的谷胱甘肽合成因子的网络. GCL介导GSH合成的第一步, 其活性也受产物GSH的反馈抑制调节. GSS酶参与催化GSH从头合成的第二步, 不受GSH反馈抑制的调控. 然而, GSS活性在某些疾病条件下也很重要, 在某些疾病条件下, GSS酶活性降低会导致γ-谷氨酰半胱氨酸的积累, 可通过γ-谷氨酰环转移酶转化为5-氧代丙烷, 引起严重的溶血性贫血、代谢性酸中毒和中枢神经系统损伤[20]. 目前, GSS在癌症中的作用尚未被详细研究, 也很少有研究发现GSS活性的抑制剂和调节因子, 这仍然是一个活跃的研究领域, 有助于探索GSS作为癌细胞可能的治疗靶点.

除了从头合成外, 肿瘤细胞增加GSH含量的另一种方法是上调PPP[21]. GSSG通常在面临高水平氧化应激的肿瘤细胞中积累, 对细胞有潜在的毒性, 但癌细胞通常含有较高的GR活性, 使GSH维持还原状态, 该过程需要PPP氧化支链产生的NADPH提供H^+.

GGT催化细胞外GSH的降解, 有利于合成细胞内GSH所需的组分谷氨酸和半胱氨酸, GGT活性在几种肿瘤类型中上调, 其表达与乳腺癌和肾癌患者的治疗抵抗和不良预后相关. GSH在肿瘤微环境中的关键作用也正在显现, 特别是, 癌症相关的成纤维细胞(CAFs)显示, 以依赖谷胱甘肽的方式减少肿瘤细胞中基因毒性剂的积累, CAFs能够释放高水平的硫醇, 包括谷胱甘肽和半胱氨酸, 增加了肿瘤细胞内GSH水平, 抵消药物介导的氧化应激和凋亡反应[22].

4 谷胱甘肽稳态在肿瘤治疗中的应用

许多癌症类型, 包括肝、肺、乳腺和结肠癌, 显示出相对于正常组织的GSH水平升高,并利用GSH的解毒能力来抵消抗肿瘤药物的活性[4]. 因此, GSH系统引起了研究者的注意, 并提出了一些旨在减少细胞内GSH的策略, 以阻止肿瘤细胞的生长, 提高现有抗癌治疗的效率.

4.1 抑制GSH的合成 降低GSH水平最直接的策略是使用丁硫氨酸磺酰亚胺(L-buthionine-S, R-sulfoximine, BSO), BSO是GSH合成的第一步也是限制性一步所需的酶, 即GCL的不可逆抑制剂. 虽然BSO在抑制大多数癌细胞的增殖方面不是很有效, 但有研究表明[23]BSO降低了MMTV-PyMT小鼠的乳腺肿瘤负担, 并提高了常用抗癌药物顺铂和卡铂的疗效[24,25]. 由BSO引起的GSH耗竭引起了铁死亡, 诱导铁死亡可能至少部分解释了GSH耗竭与抗癌药物的协同作用, 并可能应用于规避某些肿瘤细胞典型的抗凋亡能力[22]. 美法仑是一种常用于治疗多发性骨髓瘤的烷基化剂[26], 在临床前的体内模型中, BSO增强了美法仑的功效. 目前, 已在一些癌症患者中进行了BSO和美法仑的组合治疗临床实验. 然而, BSO的半衰期短[3], 这需要延长输注时间以维持BSO稳定的血药浓度, 并且在某些临床研究中观察到白细胞减少症和血小板减少症的增加可能会限制BSO在临床治疗中的使用.

4.2 降低GSH前体的可用性 降低GSH水平的另一种方法是降低GSH前体的可用性[4]. 一个确定的靶点是胱氨酸谷氨酸逆向转运体System Xc-, 其抑制降低了胱氨酸的摄取, 因此降低了GSH水平[8]. Xc-抑制物柳氮磺吡啶在Ⅰ/Ⅱ期研究中用于治疗进展期恶性胶质瘤, 但由于缺乏反应和严重毒性, 该研究早就终止了[27]. 最近, 另一种Xc-抑制剂, Erastin, 被证明能增强结肠癌细胞系中凋亡诱导因子肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的作用[28]. Erastin还通过诱导铁死亡有效地杀死遗传性平滑肌瘤病和肾癌细胞, 其特征是富马酸水合酶(FH)失活[29]. 与BSO类似, 对胱氨酸输入的抑制激活了铁死亡, 并被认为有助于降低肺癌细胞对放疗的抵抗力[30]. GSH经GGT

降解后, 细胞也可获得GSH前体. GGT的许多抑制剂已被生产和测试, 如阿昔维林和6-重氮-5-氧代-去甲亮氨酸(DON), 但是因为毒性问题阻止了其在体内的使用[31].

4.3 增加GSSG水平 GSH可缓冲多种抗癌药物产生的氧化应激, 形成GSSG[32], 增加GSSG的细胞内浓度被认为是诱导肿瘤细胞死亡的一个好方法[4]. GSSG被GR迅速还原为GSH, 以防止GSSG的积累而导致氧化还原介导的细胞死亡[5]. 不可逆GR抑制剂2-AAPA的治疗使一些癌细胞系对X射线辐射敏感, 并与GSSG和总二硫化物的大量增加相关[32]. 抑制PPP的第一种酶, 即葡萄糖6磷酸脱氢酶, 增加体内的氧化应激水平, 阻止体内头颈部鳞状细胞的生长, 并使顺铂耐药细胞重新对其敏感[21]. 在一项Ⅱ期研究中[33], NOV-002还与阿霉素和环磷酰胺联合用于乳腺癌患者, 显示病理完全缓解率增加.

4.4 促进GSH的外排 细胞内GSH的稳态不仅由GSH的合成速率维持, 还由其通过质膜转运体的输出维持[15]. 因此, 促进GSH的外排可以降低GSH的含量, 使癌细胞对化疗敏感. ATP结合盒(ABC)-家族转运蛋白多药耐药蛋白1 (multidrug resistance protein 1, MRP1)在多种肿瘤类型中上调, 并与多药耐药相关, 它也负责GSH的外排[34]. 正如Dixon[35]研究小组最近所证实的那样, 表达高水平MRP1的细胞对促凋亡药物的敏感性较低, 但与此同时, 它们对促铁死亡药物的敏感性更高. 我们已经证明[36], 在营养缺乏的情况下, 癌细胞系通过MRP1使GSH外排增加, 从而调节自噬的激活. 限制热量摄入或断续禁食是目前备受关注的提高抗癌治疗效果的有效方案, 并取得了令人鼓舞的结果. 验证这种方法是否对MRP1水平高的肿瘤特别有效, 即这种肿瘤可能比MRP1水平低的肿瘤失去更多的GSH, 并且对氧化应激更敏感(表2: 总结显示了与谷胱甘肽代谢相关的抗癌药物及作用靶点).

5 结论

铁死亡作为新发现的调节性细胞死亡类型中的一种, 其机制是胞内氧化还原系统的失衡. 铁死亡已被证明与人类神经系统疾病的发生密切相关, 更在抑制某些肿瘤细胞的生长过程中发挥了关键作用. GSH作为一种生物体内重要的抗氧化剂, 人们早就知道它在癌细胞中的解毒反应, 其靶向代谢也已被广泛研究用于癌症治疗. 进一步明确GSH在肿瘤细胞发生铁死亡过程中的作用, 以其代谢的各个步骤为靶点制定具体的治疗策略, 将为肿瘤的治疗提供新的思路和方向.

6 参考文献

1 Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003; 3: 285-296 [PMID: 12676586 DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3]

2 Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol* 2008; 15: 234-245 [PMID: 18355723 DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010]

3 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]

4 Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR. Targeting Glutathione Metabolism: Partner in Crime in Anticancer Therapy. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31426306 DOI: 10.3390/nu11081926]

5 Hanschmann EM, Godoy JR, Berndt C, Hudemann C, Lillig CH. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins--molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 1539-1605 [PMID: 23397885 DOI: 10.1089/ars.2012.4599]

6 Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2195-2209 [PMID: 27048822 DOI: 10.1007/s00018-016-2194-1]

7 Manz DH, Blanchette NL, Paul BT, Torti FM, Torti SV. Iron and cancer: recent insights. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1368: 149-161 [PMID: 26890363 DOI: 10.1111/nyas.13008]

8 Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, Massie A, Smolders I, Methner A, Pergande M, Smith SB, Ganapathy V, Maher P. The cystine/glutamate antiporter system x(c)(-) in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 522-555 [PMID: 22667998 DOI: 10.1089/ars.2011.4391]

9 Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, Brown LM, Girotti AW, Cornish VW, Schreiber SL, Stockwell BR. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014; 156: 317-331 [PMID: 24439385 DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010]

10 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayır H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]

11 Doll S, Freitas FP, Shah R, Aldrovandi M, da Silva MC, Ingold I, Goya Grocin A, Xavier da Silva TN, Panzilius E, Scheel CH, Mourão A, Buday K, Sato M, Wanninger J, Vignane T, Mohana V, Rehberg M, Flatley A, Schepers A, Kurz A, White D, Sauer M, Sattler M, Tate EW, Schmitz W, Schulze A, O'Donnell V, Proneth B, Popowicz GM, Pratt DA, Angeli JPF, Conrad M. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 2019; 575: 693-698 [PMID: 31634899 DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0]

12 Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, Magtanong L, Ford B, Tang PH, Roberts MA, Tong B, Maimone TJ, Zoncu R, Bassik MC, Nomura DK, Dixon SJ, Olzmann JA. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature* 2019; 575: 688-692 [PMID: 31634900 DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2]

13 Angeli JPF, Shah R, Pratt DA, Conrad M. Ferroptosis Inhibition: Mechanisms and Opportunities. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38: 489-498 [PMID: 28363764 DOI: 10.1016/j.tips.2017.02.005]

14 Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol* 2015; 6: 183-197 [PMID: 26233704 DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.008]

15 Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione

metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134: 489-492 [PMID: 14988435 DOI: 10.1093/jn/134.3.489]
16 Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol* 2018; 217: 2291-2298 [PMID: 29915025 DOI: 10.1083/jcb.201804161]
17 Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med* 2009; 30: 42-59 [PMID: 18601945 DOI: 10.1016/j.mam.2008.05.005]
18 Lu H, Samanta D, Xiang L, Zhang H, Hu H, Chen I, Bullen JW, Semenza GL. Chemotherapy triggers HIF-1-dependent glutathione synthesis and copper chelation that induces the breast cancer stem cell phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E4600-E4609 [PMID: 26229077 DOI: 10.1073/pnas.1513433112]
19 Lopes-Coelho F, Gouveia-Fernandes S, Gonçalves LG, Nunes C, Faustino I, Silva F, Félix A, Pereira SA, Serpa J. HNF1β drives glutathione (GSH) synthesis underlying intrinsic carboplatin resistance of ovarian clear cell carcinoma (OCCC). *Tumour Biol* 2016; 37: 4813-4829 [PMID: 26520442 DOI: 10.1007/s13277-015-4290-5]
20 Ke HL, Lin J, Ye Y, Wu WJ, Lin HH, Wei H, Huang M, Chang DW, Dinney CP, Wu X. Genetic Variations in Glutathione Pathway Genes Predict Cancer Recurrence in Patients Treated with Transurethral Resection and Bacillus Calmette-Guerin Instillation for Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4104-4110 [PMID: 25851338 DOI: 10.1245/s10434-015-4431-5]
21 Li B, Qiu B, Lee DS, Walton ZE, Ochocki JD, Mathew LK, Mancuso A, Gade TP, Keith B, Nissim I, Simon MC. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. *Nature* 2014; 513: 251-255 [PMID: 25043030 DOI: 10.1038/nature13557]
22 Wang W, Kryczek I, Dostál L, Lin H, Tan L, Zhao L, Lu F, Wei S, Maj T, Peng D, He G, Vatan L, Szeliga W, Kuick R, Kotarski J, Tarkowski R, Dou Y, Rattan R, Munkarah A, Liu JR, Zou W. Effector T Cells Abrogate Stroma-Mediated Chemoresistance in Ovarian Cancer. *Cell* 2016; 165: 1092-1105 [PMID: 27133165 DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.009]
23 Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M, Gorrini C, Lee KC, Yung KY, Brenner D, Knobbe-Thomsen CB, Cox MA, Elia A, Berger T, Cescon DW, Adeoye A, Brüstle A, Molyneux SD, Mason JM, Li WY, Yamamoto K, Wakeham A, Berman HK, Khokha R, Done SJ, Kavanagh TJ, Lam CW, Mak TW. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell* 2015; 27: 211-222 [PMID: 25620030 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.019]
24 Rocha CR, Garcia CC, Vieira DB, Quinet A, de Andrade-Lima LC, Munford V, Belizário JE, Menck CF. Glutathione depletion sensitizes cisplatin- and temozolomide-resistant glioma cells in vitro and in vivo. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1727 [PMID: 25880094 DOI: 10.1038/cddis.2015.101]
25 Fath MA, Ahmad IM, Smith CJ, Spence J, Spitz DR. Enhancement of carboplatin-mediated lung cancer cell killing by simultaneous disruption of glutathione and thioredoxin metabolism. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6206-6217 [PMID: 21844013 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0736]
26 Tagde A, Singh H, Kang MH, Reynolds CP. The glutathione synthesis inhibitor buthionine sulfoximine synergistically enhanced melphalan activity against preclinical models of multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2014; 4: e229 [PMID: 25036800 DOI: 10.1038/bcj.2014.45]
27 Robe PA, Martin DH, Nguyen-Khac MT, Artesi M, Deprez M, Albert A, Vanbelle S, Califice S, Bredel M, Bours V. Early termination of ISRCTN45828668, a phase 1/2 prospective, randomized study of sulfasalazine for the treatment of progressing malignant gliomas in adults. *BMC Cancer* 2009; 9: 372 [PMID: 19840379 DOI: 10.1186/1471-2407-9-372]
28 Lee YS, Lee DH, Jeong SY, Park SH, Oh SC, Park YS, Yu J, Choudry HA, Bartlett DL, Lee YJ. Ferroptosis-inducing agents enhance TRAIL-induced apoptosis through upregulation of death receptor 5. *J Cell Biochem* 2019; 120: 928-939 [PMID: 30160785 DOI: 10.1002/jcb.27456]
29 Kerins MJ, Milligan J, Wohlschlegel JA, Ooi A. Fumarate hydratase inactivation in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer is synthetic lethal with ferroptosis induction. *Cancer Sci* 2018; 109: 2757-2766 [PMID: 29917289 DOI: 10.1111/cas.13701]
30 Pan X, Lin Z, Jiang D, Yu Y, Yang D, Zhou H, Zhan D, Liu S, Peng G, Chen Z, Yu Z. Erastin decreases radioresistance of NSCLC cells partially by inducing GPX4-mediated ferroptosis. *Oncol Lett* 2019; 17: 3001-3008 [PMID: 30854078 DOI: 10.3892/ol.2019.9888]
31 Joyce-Brady M, Hiratake J. Inhibiting Glutathione Metabolism in Lung Lining Fluid as a Strategy to Augment Antioxidant Defense. *Curr Enzym Inhib* 2011; 7: 71-78 [PMID: 22485086 DOI: 10.2174/157340811796575308]
32 Zhao Y, Seefeldt T, Chen W, Carlson L, Stoebner A, Hanson S, Foll R, Matthees DP, Palakurthi S, Guan X. Increase in thiol oxidative stress via glutathione reductase inhibition as a novel approach to enhance cancer sensitivity to X-ray irradiation. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 176-183 [PMID: 19397999 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.022]
33 Montero AJ, Diaz-Montero CM, Deutsch YE, Hurley J, Koniaris LG, Rumboldt T, Yasir S, Jorda M, Garret-Mayer E, Avisar E, Slingerland J, Silva O, Welsh C, Schuhwerk K, Seo P, Pegram MD, Glück S. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 215-223 [PMID: 22138748 DOI: 10.1007/s10549-011-1889-0]
34 Munoz M, Henderson M, Haber M, Norris M. Role of the MRP1/ABCC1 multidrug transporter protein in cancer. *IUBMB Life* 2007; 59: 752-757 [PMID: 18085475 DOI: 10.1080/15216540701736285]
35 Cao JY, Poddar A, Magtanong L, Lumb JH, Mileur TR, Reid MA, Dovey CM, Wang J, Locasale JW, Stone E, Cole SPC, Carette JE, Dixon SJ. A Genome-wide Haploid Genetic Screen Identifies Regulators of Glutathione Abundance and Ferroptosis Sensitivity. *Cell Rep* 2019; 26: 1544-1556.e8 [PMID: 30726737 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.043]
36 Desideri E, Filomeni G, Ciriolo MR. Glutathione participates in the modulation of starvation-induced autophagy in carcinoma cells. *Autophagy* 2012; 8: 1769-1781 [PMID: 22964495 DOI: 10.4161/auto.22037]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): 908-914

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i15.908

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

“医养结合–四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用

夏晨曦, 李兴兴, 郑 莹, 吴晨丹

夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹, 温岭市第一人民医院感染科 浙江省温岭市 317500

夏晨曦, 主管护师, 研究方向为感染科临床护理、护理管理.

作者贡献分布: 此课题由夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹设计; 研究过程由夏晨曦, 李兴兴操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吴晨丹提供; 数据分析由郑莹完成; 本论文写作由夏晨曦完成.

通讯作者: 夏晨曦, 主管护师, 317500, 浙江省温岭市城西街道川安南路333号, 温岭市第一人民医院感染科. shanhaohuanxin@163.com

收稿日期: 2021–04–12
修回日期: 2021–05–09
接受日期: 2021–05–24
在线出版日期: 2021–08–08

Application of whole-closed-loop nursing model of “integration of medical and nursing care-quaternary linkage” in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis

Chen-Xi Xia, Xing-Xing Li, Ying Zheng, Chen-Dan Wu

Chen-Xi Xia, Xing-Xing Li, Ying Zheng, Chen-Dan Wu, Department of Infectious Diseases, Wenling First People’s Hospital, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Chen-Xi Xia, Nurse in Charge, Department of Infectious Diseases, Wenling First People’s Hospital, No. 333 Chuan’an South Road, Chengxi Street, Wenling 317500, Zhejiang Province, China. shanhaohuanxin@163.com

Received: 2021-04-12
Revised: 2021-05-09
Accepted: 2021-05-24
Published online: 2021-08-08

Abstract

BACKGROUND

Due to the long course of decompensated hepatitis B liver cirrhosis and the shortage of hospital beds, most of such patients need to receive medical care at home or in the community or elderly care center after their condition is stable. Therefore, an integrated care model involving the hospital, community, family, and institution is essential to the recovery of patients.

AIM

To evaluate the effect of the whole- closed-loop nursing model of “integration of medical care and nursing care-quaternary linkage” in patients with decompensated hepatitis B liver cirrhosis.

METHODS

This study is a single-center, prospective, randomized controlled study. The subjects of the study were 100 decompensated patients with hepatitis B cirrhosis who were discharged from the hospital after completing the in-hospital treatment from July 2019 to July 2020. They were randomized into either a routine care group (50 cases) or a novel care group (50 cases). The routine group received routine continuation care, and the novel care group implemented the whole-closed-loop nursing model of “integration of medical care and nursing care-quaternary linkagents”. The medication compliance and complications of the two groups were recorded, and changes in emotional state, social support, disease uncertainty, quality of life, and self-management behavior were observed before and 3 mo after the intervention.

RESULTS

The overall medication compliance rate of the novel care group (98.00%) was significantly higher than that of the routine care group (84.00%), and the complication rate (10.00%) was significantly lower than that of the routine care group (26.00%) ($P < 0.05$). The scores of stress-anxiety, depression-frustration, confusion-confusion, anger-hostility, and fatigue-sluggishness on the Profile of Mood

States scale were lower, and the energy-vitality score was significantly higher in the novel care group than in the routine care group ($P < 0.05$). SSRS and WHOQOL-BREF scores as well as the scores of each dimension of the self-management behavior scale were significantly higher in the novel care group than in the routine care group, and the MUIS-A score was significantly lower than that of the routine care group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The whole-closed-loop nursing model of “integration of medical and nursing care-quaternary linkage” is highly feasible for decompensated patients with hepatitis B cirrhosis, and it is conducive to improving patient medication compliance, social support, mood state, and self-management behavior, reducing disease uncertainty, improving quality of life, and reducing complications.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B liver cirrhosis; Decompensation; Combination of medical and nursing care-quaternary linkage; Integrated care; Whole-closed-loop care model

Citation: Xia CX, Li XX, Zheng Y, Wu CD. Application of whole-closed-loop nursing model of “integration of medical and nursing care-quaternary linkage” in decompensated patients with hepatitis B liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(15): 908-914
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/908.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.908

摘要

背景

由于乙型肝炎肝硬化失代偿病程长、病情迁延难愈, 加之医院床位紧张, 大部分患者病情稳定后需在家庭、社区或养老机构接受医疗护理, 故做好医院-社区-居家-机构一体化的照护模式对患者的康复至关重要.

目的

评估“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用效果.

方法

本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究, 研究对象为2019-07/2020-07在本院完成院内治疗后正常出院的100例乙型肝炎肝硬化失代偿患者, 按照电脑随机数字表法分为两组. 常规组(50例)接受常规延续性护理, 护理组(50例)实施“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式. 统计两组用药依从性及并发症, 并观察干预前、干预3个月后情绪状态、社会支持、疾病不确定感、生活质量及自我管理行为的变化.

结果

护理组用药总依从性(98.00%)比常规组(84.00%)高, 并发症发生率(10.00%)比常规组(26.00%)低(P均<0.05); 护理组干预后简明心境问卷(profileof moodStates, POMS)量表中紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意及疲乏-迟钝评分均比常规组低, 精力-活力评分比常规组高(P均<0.05); 护理组干预后社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)、世界卫生组织生存质量测定量表简表(world health organization quality of life scale brief, WHOQOL-BREF)及自我管理行为量表各维度评分比常规组高, 疾病不确定感量表(mishel uncertainty in illness scale for adult, MUIS-A)评分比常规组低(P均<0.05).

结论

“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式用于乙型肝炎肝硬化失代偿患者中具有较高的可行性, 有利于提升患者用药依从性及社会支持度, 改善情绪状态、自我管理行为, 减轻疾病不确定感, 提高后续的生活质量, 减少并发症.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 失代偿; 医养结合-四元联动; 整合照护; 全流程闭环护理模式

核心提要: 本研究将“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式用于乙型肝炎肝硬化失代偿患者中, 发现该模式可改善患者生活质量、自我管理能力, 提升社会支持度、依从性, 减轻疾病不确定感, 具有一定推广性.

文献来源: 夏晨曦, 李兴兴, 郑莹, 吴晨丹. “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用. 世界华人消化杂志 2021; 29(15): 908-914
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i15/908.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i15.908

0 引言

肝硬化是一种主要由酒精性肝炎、病毒性肝炎、代谢障碍等基础疾病诱发的慢性进行性肝病, 其中乙型肝炎肝硬化较为常见. 患者发病早期多无明显症状, 肝功能尚可代偿, 但随着病情不断加重, 失代偿期患者处于高分解代谢状态, 肝脏出现弥漫性损伤、肝功能衰减, 并伴有门脉高压、腹腔积液等并发症[1,2]. 由于本病治疗周期长、病情迁延难愈, 医院床位难以满足患者长期住院需求, 当症状相对稳定后, 大部分患者选择出院居家康复. 但此阶段患者并发症多、病情变化快、对照顾者照护技能要求高, 加之一些医疗机构常忽略该类患者出

院后的持续管理, 导致患者再入院、病情加重等现象屡见不鲜[3]. 近年来, 国务院发布了一系列文件, 指出当前有限的医养服务资源、医疗卫生资源及相对独立的服务体系难以满足患者需求, 故如何为患者提供医养结合服务尤为迫切[4]. “医养结合-四元联动”是指依托“互联网+”信息平台, 根据患者需求合理调配医养资源, 建立医院、社区、家庭、机构四元联动的开放型资源共享机制, 推行整合照护与联动照护[5]. 国内有研究报道[6], “医养结合-四元联动”整合照护有助于提升晚期肝癌患者的社会支持, 减轻负性情绪, 但关于该模式对改善患者生活质量、自我管理行为等方面的效果尚不明确, 且未见关于该模式在乙型肝炎肝硬化中效果的报道. 乙型肝炎肝硬化养护机构是医院相关科室与患者间的重要桥梁, 若在此基础上开展全流程闭环护理模式, 可提升医养结合机构效率, 促进该模式良性健康发展, 且医养机构为护理人员配备必要的处置措施, 有助于提升其应急处理能力及观察能力, 进而为患者提供优质的医疗服务, 避免因突发上消化出血等事件而危及患者生命. 为进一步分析该照护模式的可行性及推广性, 本院与社区卫生服务中心合作, 将社会服务部作为枢纽关节点, 建立“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式, 重点探讨该照护模型对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者自我管理能力、治疗依从性、生活质量、并发症等的影响, 旨在为患者提供可靠的院外照护. 现总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2019-07/2020-07在本院完成院内治疗后正常出院的100例乙型肝炎肝硬化失代偿患者, 根据入院顺序进行编号, 采用电脑随机数字表法分为两组. 常规组50例, 男31例, 女19例; 年龄25-75岁, 平均(51.02±5.16)岁; 病程5-11年, 平均(8.65±2.25)年; 平均住院天数(30.26±5.16) d; Child评分: A级36例, B级14例; 文化程度: 初中及以下13例, 高中或中专23例, 大学及以上14例. 护理组50例, 男33例, 女17例; 年龄22-77岁, 平均(52.39±4.46)岁; 病程4-12年, 平均(9.03±1.21)年; 平均住院天数(32.03±4.16)d; Child评分: A级33例, B级17例; 文化程度: 初中及以下16例, 高中或中专22例, 大学及以上12例. 两组一般资料均衡性良好(P>0.05), 可对比.本研究符合《世界医学会赫尔辛基宣言》中相关要求, 并获得本医院伦理委员会批准开展.

入选标准 (1)纳入标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南》[7]、《肝硬化诊治指南》[8]中相关诊断标准, 且病情处于化失代偿期; 年龄>18岁; 住院天数>15 d; 病情稳定可出院; 意识清楚, 具有一定的理解能力及沟通能力; 长期居住于医疗所属辖区; 自愿签署知情同意书. (2)排除标准: 肝功能Child评分为C级; 伴有自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝病、肝肾综合征及原发性肝癌; 合并神经精神疾病, 如痴呆、抑郁症、癫痫等, 无法配合本研究; 伴有甲、丙、丁、戊型等病毒感染及重叠感染; 合并重要器官严重功能障碍; 妊娠期及哺乳期; 甲状腺功能疾病、风湿免疫性疾病、活动性消化道出血、肝性脑病.

1.2 方法

1.2.1 常规组: 常规组实施常规延续性护理, 即: (1)出院前3 d至出院日, 护理人员指导患者家属掌握合理用药、饮食方案; (2)出院后72 h内, 通过电话方式对患者进行2次随访, 确定初次上门随访时间, 并了解病情进展情况及出现的问题; 上门随访时, 示范相关护理技能, 解决院外护理中遇到的问题; 若患者转至养老院等机构, 则后续随访与机构直接联系.

1.2.2 护理组: 护理组开展“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式, 具体措施如下: (1)组织架构. ①构建社区服务部团队. 各社区成立由健康管理师、全科医生、家庭护士组成的社区服务部. 社区服务部负责全程维护患者的电子档案(联系方式、病情、治疗方案等), 并对患者开展并发症观察、肝功能等常规复查; 下设家庭护士1个办公室, 负责医养服务的线下实地转诊及线上信息传递的对接工作. ②医院. 为“医养结合-四元联动”提供综合性医疗支持, 医护人员负责患者的生活照顾及医疗护理. ③社区. 与周边养老机构及社区卫生服务中心签订协议, 形成医养结合协议运作模式, 建立慢性病管理、双向转诊绿色通道、疑难会诊、人员培训及业务指导等运行机制. ④机构. 以护养为主, 以医为辅, 院内分为居家、干部、舒缓及康复4个医养区. ⑤家庭. 家庭护士通过电话、微信媒介、上门等方式掌握患者的医疗护理需求, 并实施居家护理; (2)设计“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理平台. 建立信息化平台, 平台分为医护端与患者端, 由社区、机构、医院等相关人员帮助患者安装APP. 患者端可自行点击需要服务项目, 由社区服务部安排人员提供相应的护理服务. 医护端可通过推送疾病健康知识、各种评估量表全面评估患者病情, 动态了解其需求, 并通过评估结果对患者进行分级照护; (3)完善四元联动间转诊机制. ①患者上转. 社区居家乙型肝炎肝硬化失代偿患者需常规返院复查或进一步诊疗时, 社区卫生服务中心首诊后, 将病历信息通过APP平台远程上传至医院系统, 帮助患者进行网上预约检查及挂号、上传健康信息等, 并通过平台共享数字化检验、检查报告. ②患者下转. 当患者复查结束或在院内治疗后病情稳定后, 帮助患者办

表 1　两组用药依从性对比[n = 50, 例(%)]

分组	完全依从	部分依从	不依从	总依从
常规组	12(24.00)	30(60.00)	8(16.00)	42(84.00)
护理组	25(50.00)	24(48.00)	1(2.00)	49(98.00)
χ^2值				5.983
P值				0.031[a]

[a]采用Fisher精确检验.

理出院, 生成出院病历及电子档案. 社会服务部通过患者及家属、责任护士、主管医生就出院去向达成共识, 并将患者信息调入社区或机构界面, 即可进入连续性医疗护理模式; (4)医院资源整合. 在服务机构或社区活动室内, 由专科医护人员对患者、家属、照顾者进行技能培训, 包括家庭情感支持、运动锻炼、健康生活习惯、饮食管理、心理疏导及照顾者负担缓解等, 每次培训30 min, 1-2次/月; (5)全流程闭环护理模型. 以四元联动信息化平台为媒介, 以社会服务部为中心, 合理调配医养资源, 实现医院-社区-机构-家庭分层递进流转闭环. 见图1.

(1)用药依从性. 干预3个月后采用Morisky用药依从性量表评估用药依从性, 该量表涉及8个问题, 共8分, 得分8分、6-7分、＜6分分别为完全依从、部分依从、不依从, 该问卷的Cronbach's α系数为0.749.

(2)情绪状态. 简明心境问卷(concise mood questionnaire, POMS)包括6个维度, 即紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意、精力-活力、疲乏-迟钝, 每维度各5条目, 每条目0-4分, 除精力-活力维度外, 其余维度均为分值高、情绪差, 该问卷的Cronbach's α系数为0.934.

(3)社会支持. 社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)涉及3个维度, 即主观支持、客观支持、对社会支持的利用度, 共10个条目, 每条目0-4分, 总分40分, 社会支持度与分值呈正相关, 该问卷的Cronbach's α系数为0.89-0.94.

(4)疾病不确定感. 疾病不确定感成人量表(disease uncertainty scale, MUIS-A)共涉及信息缺乏性、复杂性、不明确性、不可预测性4个维度, 共33个条目, 每条目1-5分, 总分33-165分, 疾病不确定感与分值呈正相关, 该问卷的Cronbach's α系数为0.865.

(5)生活质量. 世界卫生组织生存质量测定简表(summary table of world health organization quality of life measurement, WHOQOL-BREF)涉及4个维度, 即心理领域、生理领域、环境领域及社会关系领域, 共24个项目, 每项目1-5分, 总分100分, 生活质量与分值呈正相关, 该问卷的Cronbach's α系数为0.88.

(6)自我管理能力. 参考王倩[9]等于2014年研制的肝硬化自我管理量表从病情监测管理、用药管理、日常生活管理及饮食管理4个维度24个条目评估患者自我管理能力, 每条目1-4分, 总分24-96分, 自我管理行为与分值呈正相关, 该问卷的Cronbach's α系数为0.832. 以上所有量表的评估时间均为干预前、干预3个月后.

(7)并发症. 观察患者是否出现上消化出血、电解质紊乱、感染、肝性脑

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件, 以mean±SD来表示计量资料, 组间、组内比较分别采用独立样本t、配对样本t检验; 计数资料用率来表示, 并用χ^2检验, 若最小格子期望值≤5, 则使用Fisher精确检验, a = 0.05, 当P<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 用药依从性 护理组用药总依从性(98.00%)比常规组(84.00%)高, 差异有统计学意义(P＜0.05). 见表1.

2.2 情绪状态 护理组干预前POMS量表各维度评分相比常规组, 差异无统计学意义; 护理组干预后POMS量表中紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意及疲乏-迟钝评分均比常规组低, 精力-活力评分比常规组高, 差异有统计学意义(P＜0.05). 见表2.

2.3 社会支持、疾病不确定感、生活质量 护理组干预前SSRS、MUIS-A、WHOQOL-BREF量表评分相比常规组, 差异无统计学意义; 护理组干预后SSRS、WHOQOL-BREF评分比常规组高, MUIS-A评分比常规组低, 差异有统计学意义(P＜0.05). 见表3.

2.4 自我管理 护理组干预前自我管理行为量表各维度评分相比常规组, 差异无统计学意义; 护理组干预后自我管理行为量表各维度评分比常规组高, 差异有统计学意义(P＜0.05). 见表4.

2.5 并发症 护理组并发症发生率(10.00%)比常规组(26.00%)低, 差异有统计学意义(P＜0.05). 见表5.

3 讨论

国外一项循证研究发现, 高质量的延续护理有助于实现居家护理、社区护理及院内护理的无缝转接, 提升患者

表 2　两组POMS量表评分对比(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	紧张-焦虑		抑郁-沮丧		迷惑-混乱		愤怒-敌意		精力-活力		疲乏-迟钝	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
常规组	8.35 ± 1.29	5.35 ± 0.85	6.28 ± 1.37	4.67 ± 0.97	8.03 ± 2.39	6.38 ± 1.46	7.96 ± 2.27	5.47 ± 1.37	8.65 ± 2.85	11.16 ± 1.03	9.03 ± 2.76	6.92 ± 1.13
护理组	8.21 ± 1.35	3.03 ± 0.67	6.36 ± 1.49	3.16 ± 0.67	8.26 ± 2.47	4.06 ± 1.57	8.13 ± 2.39	3.03 ± 1.09	8.36 ± 3.75	14.06 ± 2.09	9.43 ± 2.84	5.31 ± 0.86
t值	0.530	15.157	0.279	9.057	0.473	7.652	0.365	9.855	0.435	8.801	0.714	8.017
P值	0.597	0.000	0.781	0.000	0.637	0.000	0.716	0.000	0.665	0.000	0.477	0.000

POMS为简明心境问卷.

表 3　两组SSRS、MUIS-A、WHOQOL-BREF量表评分对比(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	SSRS		MUIS-A		WHOQOL-BREF	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
常规组	18.62 ± 4.06	26.64 ± 5.27	76.36 ± 6.74	60.24 ± 4.28	63.26 ± 5.29	75.29 ± 8.03
护理组	18.31 ± 3.97	30.06 ± 4.35	75.06 ± 5.96	46.39 ± 7.03	64.91 ± 6.03	80.38 ± 10.18
t值	0.386	3.539	1.022	11.899	1.454	2.776
P值	0.700	0.001	0.309	0.000	0.149	0.007

SSRS: 社会支持评定量表; MUIS-A: 疾病不确定感成人量表; WHOQOL-BREF: 世界卫生组织生存质量测定简表.

表 4　两组自我管理行为评分对比(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	日常生活管理		饮食管理		病情监测管理		用药管理	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
常规组	14.03 ± 3.34	18.34 ± 4.03	13.54 ± 2.67	18.35 ± 3.56	10.32 ± 2.85	14.38 ± 3.35	9.35 ± 1.72	13.38 ± 2.29
护理组	13.39 ± 4.02	20.39 ± 3.74	13.06 ± 2.88	20.37 ± 4.67	10.83 ± 3.19	18.06 ± 4.47	9.43 ± 2.03	16.68 ± 3.33
t值	0.866	2.637	0.864	2.432	0.843	4.658	0.213	5.774
P值	0.389	0.010	0.390	0.017	0.401	0.000	0.832	0.000

满意度, 降低再入院率[10]. 由于大部分乙型肝炎肝硬化失代偿患者后期需在家庭、社区或养老机构接受医疗护理, 故医院-社区-居家-机构一体化的照护模式, 即“医养结合-四元联动”联合照顾模型是未来延续护理服务的必然趋势, 也与我国医养结合服务的要求相符合[11]. 我院利用“互联网+”信息平台, 建立四元联动机制及完全各单元之间转诊机制, 以实现“以患者为中心”的全人全程照护模式.

“医养结合-四元联动”整合照护将医院、社区、家庭、机构作为独立的单元, 并进行深度协作联动, 建立四元联动的开放型资源共享机制, 以实现患者在不同区域范围之间的专科诊治、信息共享、双向转诊及延续照顾等医养结合照顾服务, 形成一个线上、线下的整合闭环医养服务[12,13]. 在闭环管理中, 以社会服务部为联动中心, 明确各单元医养服务内容、转诊流程及标准, 以实现优质资源共享、就诊检查便捷、医养服务同质及医养资源高效调配的目的. 高寅巳[14]等研究报道, 四元联动延续护理整合照护模式可明确各级医疗机构诊疗功能定位, 可提升患者与各机构间粘性, 且便捷了各单元中需要医疗服务的人群. 本研究中, 相比常规组, 护理组用药总依从性、自我管理行为评分较高, 并发症较低, 且POMS量表评分明显改善, 表明“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式有助于提升乙型肝炎肝硬化失代偿患者用药依从性及自我管理行为, 改善情绪状态, 减少并发症. 曹艳等[15]研究发现, 将医养结合整合照护模式用于老年慢性病患者中可改善患者生活质量及日常生活能力, 减轻焦虑、抑郁情绪, 与本研究部分结果相似. 根据我国照护及医疗卫生现状, “医养结合-四元联动”整合照护模式下, 医院主要负责提供综合性医疗支持, 并对机构、社区、家庭相关人员进行专业知识及照护技能的培训指导; 社区在医院指导下建立专业照护团队, 主要负责患者康复、照护指

表 5　两组并发症对比[n = 50, 例(%)]

分组	上消化出血	电解质紊乱	感染	肝性脑病	总发生
常规组	3(6.00)	4(8.00)	2(4.00)	4(8.00)	13(26.00)
护理组	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	5(10.00)
χ^2值					4.336
P值					0.037

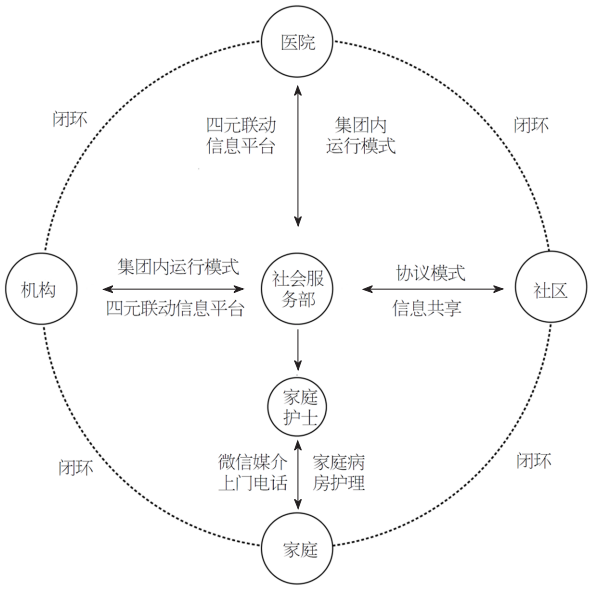


图 1　“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模型.

导及家庭随访等项目的开展; 机构以现有的养老院为主体, 可为患者提供日常照护及医疗服务; 家庭为患者提供长期常规化护理及基础性照料的主要力量, 可满足患者个性化需求[16]. 建立信息化平台及APP, 医护人员通过应用程序可动态掌握患者病情及心理变化, 及时更新电子档案, 督促康复计划实施, 可有效提升患者长期康复治疗及用药的依从性, 规范自我管理行为; 患者及家属可通过平台及APP直接向医护人员反馈信息, 享受延续护理服务, 进而形成社区、医院、家庭、机构信息的共享[17]. 此外, 完善四元联动之间的转诊机制, 可为患者开辟绿色通道, 提升诊疗效率及效果, 进而加快患者康复进程.

另外, 本研究结果显示, 护理组干预后SSRS、WHOQOL-BREF评分比常规组高, MUIS-A评分比常规组低, 可见“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式可提高患者社会支持度及生活质量, 减轻疾病不确定感. 分析原因在于, 相比医院-社区-家庭三元联动照护模式, 四元联动照护模型进一步纳入以养老院为代表的服务机构, 可充分补充家庭及社区照护资源的不足, 避免出现“照顾盲区”, 进而为患者提供更全面、更充分的照护支持[18]. 同时, 由专科医护人员定期为患者、家属、照顾者进行家庭情感支持、运动锻炼、健康生活习惯、饮食管理、心理疏导等方面的技能培训, 可在短时间内提升照顾者的照顾技能, 保障患者得到科学有效的照护及全面的社会支持, 进而稳定患者情绪, 保证身心均处于健康状态. 但本研究仍存在样本量低、样本来源单一、随访时间短及未统计患者再入院率等预后指标的不足, 故后期仍需扩大样本量及样本范围, 作进一步的前瞻性、多中心研究, 以证实本研究结论.

4　结论

综上所述, “医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式用于乙型肝炎肝硬化失代偿患者中具有较高的可行性, 有利于提升患者用药依从性及社会支持度, 改善情绪状态、自我管理行为, 减轻疾病不确定感, 提高后续的生活质量, 减少并发症; 此外, 该护理模式有助于进一步推进分级诊疗制度建设及“双向转诊、上下联动”模式的发展, 在为患者提供高质量医疗服务同时也提升了医院社会效益及社区服务能力. 前期已有研究证实, 该模式用于肝癌中具有较高可行性, 若针对乙型肝炎肝硬化失代偿、肝癌等的特色医养结合模式顺利建立, 自身免疫性肝病、脂肪肝等其他慢性肝病的患者可逐渐纳入该模式中, 以进一步扩展为针对有肝脏基础疾病的特色养护体系, 无疑是未来照护事业的重点探索方向.

文章亮点

实验背景

由于乙型肝炎肝硬化失代偿病程长、病情迁延难愈, 加之医院床位紧张, 大部分患者病情稳定后需在家庭、社区或养老机构接受医疗护理, 故做好医院-社区-居家-机构一体化的照护模式对患者的康复至关重要.

实验动机

本研究以乙型肝炎肝硬化失代偿患者为研究对象, 分析“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模

式用于该类患者中的可行性, 旨在为患者提供可靠的院外照护.

实验目标

评估“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式在乙型肝炎肝硬化失代偿患者中的应用效果.

实验方法

选择2019-07/2020-07在本院完成院内治疗后正常出院的100例乙型肝炎肝硬化失代偿患者, 按照电脑随机数字表法分为两组. 常规组接受常规延续性护理, 护理组实施“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式. 对比两组用药依从性、情绪状态、社会支持、疾病不确定感、生活质量、自我管理行为及并发症.

实验结果

护理组用药总依从性比常规组高, 并发症发生率比常规组低($P<0.05$); 护理组干预后POMS量表中紧张-焦虑、抑郁-沮丧、迷惑-混乱、愤怒-敌意及疲乏-迟钝评分均比常规组低, 精力-活力评分比常规组高($P<0.05$); 护理组干预后SSRS、WHOQOL-BREF及自我管理行为量表评分比常规组高, MUIS-A评分比常规组低($P<0.05$).

实验结论

针对乙型肝炎肝硬化失代偿患者实施“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式, 有利于提升患者用药依从性、社会支持度、生活质量及自我管理能力, 减轻疾病不确定感, 降低并发症发生率, 利于预后.

展望前景

“医养结合-四元联动”整合照护的全流程闭环护理模式有助于进一步推进分级诊疗制度建设及“双向转诊、上下联动”模式的发展, 进一步扩展为针对有肝脏基础疾病的特色养护体系, 是未来照护事业的重点探索方向.

5 参考文献

1 项艺, 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: 55-59 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i20.1048]

2 黄慧懿, 钱湘云, 陈璇, 季永香, 季媛. 赋能教育理念在乙型肝炎肝硬化失代偿患者健康教育中的应用. 中华现代护理杂志 2018; 24: 3527 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.29.012

3 陆柳雪, 韦素雨, 黄彩妹, 韦惠云, 黄莉, 许凤雯. 基于保护动机理论的延续性护理对肝硬化患者自我护理能力, 生存质量及再住院的影响. 广西医学 2020; 42: 126-129 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.19.29]

4 孙霞, 于兆丽, 薛雅卓, 张雪芹. 互联网+居家医养结合养老服务现状与服务需求研究. 护理研究 2020; 34: 318-321

5 Markle-Reid M, McAiney C, Ganann R, Fisher K, Gafni A, Gauthier AP, Heald-Taylor G, McElhaney J, Ploeg J, Urajnik DJ, Valaitis R, Whitmore C. Study protocol for a hospital-to-home transitional care intervention for older adults with multiple chronic conditions and depressive symptoms: a pragmatic effectiveness-implementation trial. *BMC Geriatr* 2020; 20: 240 [PMID: 32650732 DOI: 10.1186/s12877-020-01638-0]

6 白黎, 王小平, 梁红霞. 医养结合-四元联动整合照护在晚期肝癌患者院外护理中的应用. 中华现代护理杂志 2019; 25: 2870-2873 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.22.023]

7 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 国际流行病学传染病学杂志 2019; 46: 423-446

8 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.100 7-3418.2019.11.008]

9 王倩, 王燕, 高健, 韩剑童, 李雁平.肝硬化患者我管理行为量表的研制. 中华护理杂志 2014; 49: 1515-1520 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1 769.2014.12.023]

10 Health Quality Ontario. Continuity of care to optimize chronic disease management in the community setting: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013; 13: 1-41 [PMID: 24167540]

11 江琳, 潘琼, 卢根娣. 基于使用与满足理论的移动医疗终端平台在肝硬化患者延续护理中的应用. 护士进修杂志 2019; 34: 78-81

12 鲁婷. 全面护理干预对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及护理满意度的影响分析.实用心脑肺血管病杂志 2019; 27: 143-145

13 薛镭, 安娴, 王峥, 吴君毅. 健康老龄化背景下基层医疗机构对”医养结合”服务的支持性研究. 中国卫生经济 2019; 38: 56-58

14 高寅巳, 于卫华, 罗在琼, 朱以敏. 互联网+四元联动延续护理整合照护模式的实践探索. 护理实践与研究 2016; 13: 145-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2016.23.063]

15 曹艳, 晏燕, 鲁丽萍, 何瑾. “医养结合—罗伊适应”整合照护模式对老年慢性病患者应用效果探索. 卫生职业教育 2020; 38: 136-138

16 Naylor MD, Aiken LH, Kurtzman ET, Olds DM, Hirschman KB. The care span: The importance of transitional care in achieving health reform. *Health Aff (Millwood)* 2011; 30: 746-754 [PMID: 21471497 DOI: 10.1377/hlthaff.2011.0041]

17 袁丽, 张燕凌, 冯青峰, 淮瑾, 郭艳芳, 李伊敬. 四元联动模式在军队糖尿病病人延续护理中的应用. 护理研究 2018; 32: 155-158

18 杨海苓, 王萍, 侯文秀, 栾晓嵘. 医院-社区-家庭三元联动延续护理平台的设计及应用.中华护理杂志 2016; 51: 1133-1137 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2016.09.026]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年8月8日; 29(15): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *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, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2021 年 8 月 28 日　　第 29 卷　　第 16 期　　(Volume 29 Number 16)



16/2021

《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 16>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年八月二十八日 第二十九卷 第十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年8月28日 第29卷 第16期 (总第684期)

述评

915 药物性肝损伤研究现状与进展
池肇春

基础研究

926 龙胆苦苷通过调控miR-34c-5p/XBP1轴抑制作胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的分子机制研究
周为东, 徐镇杰, 黄乙文
934 HBV 1.3倍基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株的筛选及鉴定
邱华, 林栋毅, 李锦源

临床研究

945 基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式在肠易激综合征患者护理中的应用研究
刘水姣, 徐卫芳, 李青松, 周剑宇
952 幽门螺旋杆菌感染与结直肠腺瘤复发的相关性分析
任建峰, 冯平, 张其胜, 靖大道

文献综述

960 上消化道胶囊内镜现状及研究进展
闫婧爽, 闫斌, 孟科
966 血氧水平依赖的磁共振功能成像在肝硬化轻微肝性脑病中的研究进展
刘子衿, 丁惠国

临床实践

972 左半结肠水交换结肠镜检查比较常规注气结肠镜检查的临床效果分析
冷芳, 叶长根, 戴华梅, 胡娜, 朱晓佳, 方军, 向阳, 杨力

消　　息

944　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
959　《世界华人消化杂志》参考文献要求
965　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
971　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

喻春钊, 南京医科大学第二附属医院普外科主任医师, 教授, 科技处处长, 博士生导师. 江苏省第一批医疗卫生拔尖人才, 江苏省十二五“兴卫工程”、十三五“强卫工程”医学重点人才, 江苏省六大高峰重点人才, 江苏省333工程第二层次中青年领军人才. 《世界华人消华杂志》、《中华普通外科文献杂志》、《中国肿瘤外科杂志》、《中华疝和腹壁外科杂志》、《中华结直肠疾病电子杂志》等杂志编委. 主持或参与国家自然科学基金、国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项、江苏省科技厅省级重点研发专项计划等项目多项. 在国际国内著名期刊发表有影响力论著50余篇, 获得专利5项.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 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 2021-08-28
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
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 16 August 28, 2021

EDITORIAL

915 Research status and progress of drug induced liver injury
Chi ZC

BASIC RESEARCH

926 Gentiopicroside inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-34c-5p/XBP1 axis
Zhou WD, Xu ZJ, Kui YW
934 Screening and identification of dominant monoclonal HepG2 cell strain with 1.3-fold HBV genome
Qiu H, Lin DY, Li JY

CLINICAL RESEARCH

945 Application of low FODMAP diet-based holistic nursing model combined with moxibustion in patients with irritable bowel syndrome
Liu SJ, Xu WF, Li QS, Zhou JY
952 Correlation between *Helicobacter pylori* infection and recurrence of colorectal adenoma
Ren JF, Feng P, Zhang QS, Jing DD

REVIEW

960 Current status and future developments of upper gastrointestinal tract capsule endoscopy
Yan JS, Yan B, Meng K
966 Progress in research of blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy
Liu ZJ, Ding HG

CLINICAL PRACTICE

972 Clinical effects of left-colon water exchange colonoscopy *vs* conventional air-insufflation colonoscopy
Leng F, Ye CG, Dai HM, Hu N, Zhu XJ, Fang J, Xiang Y, Yang L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 16 August 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Zhao Yu, Professor, PhD Supervisor, Chief Physician and Director of Science and Technology Division of the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, No.121 Jiangjiayuan Road, Gulou District, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. 1184618631@qq.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yu-Jie Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 28, 2021

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

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 915-925

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.915

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

述评 EDITORIAL

药物性肝损伤研究现状与进展

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, 主要从事肝病的临床研究.

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. czchow123@163.com

收稿日期: 2021-03-20
修回日期: 2021-04-14
接受日期: 2021-05-11
在线出版日期: 2021-08-28

Research status and progress of drug induced liver injury

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. czchow123@163.com

Received: 2021-03-20
Revised: 2021-04-14
Accepted: 2021-05-11
Published online: 2021-08-28

Abstract

The incidence rate of drug-induced liver injury has been high with the extensive use of drugs and the development and application of new drugs. The pathogenesis of drug-induced liver injury is not fully understood, so there is no significant breakthrough in its treatment. The diagnosis of drug-induced liver injury still depends on drug history, clinical manifestations, imaging, biochemical tests, and liver biopsy. This article reviews the recent progress in the understanding of the incidence rate, classification, risk factors, and serum markers of drug-induced liver injury.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver injury; Incidence rate; Risk factors; Diagnosis

Citation: Chi ZC. Research status and progress of drug induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 915-925
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/915.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.915

摘要

随着药物的大量使用, 加之新的药物又不断开发与应用, 药物性肝损伤的发病率一直居高不下. 有关药物性肝损伤的发病机制目前尚未完全明了, 因此, 在治疗上也无重大突破. 药物性肝损伤的诊断仍依靠用药史、临床、影像检查、生化检测和肝活检. 本文旨在对药物性肝损伤的发病率与分类、发病风险因素、血清标志物的近年进展进行介绍与评述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损伤; 发病率; 发病风险因素; 诊断

核心提要: 特异性药物性肝损伤(drug-induced liver injury, IDILI)是一种罕见但可能危及生命的事件, 其原因是药物在通常的治疗剂量下, 在大多数接受治疗的患者中不会引起任何肝损伤的生化或临床证据. IDILI最常见的临床表型是“急性肝炎”、“混合性肝细胞胆汁淤积性肝炎”和“胆汁淤积性肝炎”, 这些都是通过临床、生化和组织学特征来区分的. 抗微生物药、草药和膳食补充剂现在是药物性肝损伤中最常涉及的原因. 现已有几个量表被用来描述IDILI事件的严重性. 但目前尚无可靠的方法来准确预测IDILI事件的过程. 在临床试验中, “金

标准”的肝脏安全信号是“海氏病例”的发生. 迄今为止, 药物性肝损伤在诊断(对乙酰氨基酚-半胱氨酸蛋白加合物)、预测(遗传生物标记物)和预后(microRNA-122、高迁移率族蛋白盒1、角蛋白-18、谷氨酸脱氢酶、线粒体DNA)的生物标记物的鉴定方面取得了进展. 其中许多生物标志物也提供了机制上的见解. 在治疗上近年无重大突破.

文献来源: 池肇春. 药物性肝损伤研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 915-925
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/915.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.915

0 引言

药物是人类为预防、诊断或治疗疾病, 或为改善生理功能和提高健康水平. 随着用药种类增多, 又常常缺乏正规的用药方法, 因此由药物引起的不良反应的发生率居高不下. 药物性肝损伤如此常见, 追究其原因除药物质量低劣外, 不合理用药是主要原因, 包括药物的滥用、误用、患者及其家属的医药素质知识水平低等. 此外还有缺乏科学管理、医德医风等社会问题. 因此加强药物管理, 提高用药的安全性, 减少不良反应的发生率势在必行. 鉴于上述原因有必要对近几年药物性肝损伤的现状和进展作一介绍和评述, 为我国做好药物性肝损伤的防治搭建一个学习平台.

1 发病率、分类

我国药物不良反应发生率约占住院患者的10%-30%. 目前人类正暴露于6万种以上化学物质的威胁下, 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)约占黄疸住院患者的2%-5%, 占所谓“急性肝炎”住院患者的10%, 占老年肝病的20%. 尽管临床上药物性肝损伤屡见不鲜, 但尚未引起人们和临床医师足够和广泛的重视. 根据《国家药品不良反应监测年度报告(2020年)》化学药品占83.0%、中药占13.4%、生物制品占1.1%、无法分类者占2.5%, 其中严重不良反应占10.6%. 不良反应事件中, 累及器官系统排名前3位依次为胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、疾病及给药部位各种反应. 在欧美国家DILI约占急性肝功能衰竭病因 的30%-40%, 而在美国36%的DILI为非类固醇类抗炎药引起. 据统计, 药物消化道的不良反应占全部药物不良反应的20%-40%, 药物性肝损伤的发生率仅次于皮肤、黏膜损害和药物热. 2007年年底中华医学会中华肝脏病学分会成立了药物性肝病学组, 这为我国药物性肝损伤的防治提供了组织和技术保证[1].

药物性肝损伤占肠胃内科医生所见急性肝损伤的<1%, 是美国和欧洲急性肝衰竭最常见的原因[2]. 占美国所有急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)病例的一半以上. 根据法国和冰岛的调查, DILI的年发病率约为每10万居民14至19人[3]. DILI也是药物开发中化合物消耗的主要原因之一, 也是药物撤回、限制和项目终止的两个最常见的原因之一. 事实上很难确定DILI的真正发病率. 尽管人们对肝毒性的认识不断提高, 而且毒性较低的替代品也越来越多, 但随着处方数量和可用药物范围的增加, 肝药物反应的绝对频率似乎并未降低[4,5].

根据药物不良反应的临床药理作用的关系将药物性肝损伤分为: (1)A型不良反应(内源性肝毒素, DILI): 主要是由于药理作用过强所致, 通常与剂量有关, 可以预测停药或减量后症状很快减轻或消失, 在人群中的发生率虽高, 但死亡率低; (2)B型不良反应(特异的肝毒素, 特异性药物性肝损伤, IDILI): 是与正常药理应用完全无关的异常反应, 与剂量无关, 一般难以预测, 常规毒理学筛查难以发现, 但死亡率高. 大多数导致ALF引起的DILI病例是由于过量使用醋氨酚, 而醋氨酚被认为是一种“内在的”肝毒素. 药物所致的内在肝毒性表现为对肝细胞的直接化学损伤、较短的潜伏期和明显的剂量依赖性反应. 内源性肝毒素如果他们接受了足够的过量,虽然毒性反应的阈值可以显示出明显的个体间的差异. 但也会导致几乎所有患者的肝脏损伤.

特异的(不可预测的)药物性肝损伤(idiosyncratic drug induced liver injury, IDILI)是肝病学家面临的最具挑战性的肝脏疾病之一, 因为临床上使用了大量的药物, 可用的草药和膳食补充剂具有潜在的肝毒性, 这种疾病表现出多种临床和病理表型的能力以及目前缺乏特定的生物标志物. 这使得药物性肝损伤的诊断是一个不确定的过程, 因此, 需要对病情有高度的认识, 并仔细排除肝病的其他病因, 以取得正确的诊断. 特异性肝毒性可能是严重的, 导致特别严重的各种急性肝功能衰竭, 目前还没有有效的治疗方法[6]. IDILI只在极少数接受治疗的个体中引起重大的DILI, 发生率通常不到1/10000. 虽然罕见, 然而IDILI事件有很大的肝衰竭风险. 虽然似乎需要一个剂量阈值来诱发IDILI, 但在大多数接受治疗的患者中, 过量通常不会产生肝脏毒性[5]. 从治疗开始到IDILI发作, 往往有较长的潜伏期.

2 风险因素

2.1 宿主依赖性危险因素

2.1.1年龄: 据报道, 严重药物不良反应(severe adverse drug reaction, ADRs)的发生率随着年龄的增长而上升. 老年人中很大一部分ADRs与剂量有关, 可能是由于年龄增长与药物清除障碍有关. 老年人也被认为是DILI的一个一

般风险因素. 事实上, 从DILI大型前瞻性登记处获得的数据, 不要认为年龄越大是一个普遍的危险因素. 在西班牙DILI登记处, 46%的DILI患者在发病时≥60岁, 美国DILI报告16.6%的DILI患者为65岁或以上[5]. 然而, 冰岛一项基于人口的研究数据显示, DILI发病率随着年龄的增长而明显增加, 其中15-29岁患者的发病率为9/100000, 70岁以上患者的发病率为41/100000. 年龄对DILI感染发生率的影响与药物使用的增加是平行的, 这表明年龄本身可能不会增加DILI感染的风险, 而是老年人通常服用更多的药物所致.

然而, 年龄似乎影响了由特定病原体引起的DILI感染的风险. 回顾性数据库评估, 在美国, 377名接受异烟肼治疗的成年人发现, 35-49岁患者的肝毒性病例几乎是25-34岁患者的两倍, 50岁以上患者的肝毒性病例几乎是25-34岁患者的5倍. 有人推测, 改变的药代动力学和/或累积的线粒体功能损害可能是老年患者异烟肼相关肝损伤的发生率更高的原因[7]. 相反, 年轻似乎是丙戊酸钠诱发DILI的危险因素, 10岁以下儿童发生DILI的风险更高, 2岁以下儿童发生致命性结局的风险最高, 可能是由于与药物代谢的差异和血浆蛋白结合的减少有关.

除易感性外, 年龄似乎对DILI表型也有影响, 年轻患者更常发生肝细胞损伤, 而老年患者更容易发生胆汁淤积型损伤. 此外, 年龄越大, 发生持续性/慢性肝脏生化异常的DILI风险越高, 这可能是由于年龄越大, 组织修复功能下降所致[8,9].

2.1.2 *种族*: 种族对个体药物反应的影响主要归因于不同种族人群中单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNPs)的差异. 最近的一项对列研究报告了不同种族人群中导致DILI的药物有显著差异. 在非裔美国人中, 甲氧苄啶/磺胺甲恶唑、甲基多巴和苯妥英钠更常是DILI的病因, 而在高加索人中, 阿莫西林-克拉维酸盐是一种明显较高比例的病原体[10]. 尽管这些变异可能与遗传因素有关, 但同样, 这些药物的适应证等因素也与此有关, 因为处方模式的变化可以解释不同人群之间的差异. 相反, 非裔美国人发生严重皮肤反应的频率明显高于白人, 在控制选定的协变量后, 住院率、肝移植率或肝相关死亡率也明显高于白人.

对研究药物代谢酶(drug-metabolising enzyme, DME)多态性与抗结核治疗药物性肝损伤(TBC-DIL)风险的候选基因研究结果的meta分析显示, N-乙酰基转移酶2 (N-Acetyltransferase 2, NAT2)和DILI的单核苷酸多态性及1116例DILI(定义可变)和2655名对照者慢乙酰基转移酶2(NAT2)基因型与东亚和中东血统人群患DILI的风险增加有关, 但在高加索人中未发现相关性. 相反, 最近一项涉及印度抗TBC (antituberculosis) DILI病例和药物暴露对照组的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)未发现质疑NAT2基因型在确定DILI易感性中的作用的全基因组显著信号[11]. 然而, 考虑到后一项研究涉及大量表现为黄疸和腹泻的患者因急性肝衰竭而导致死亡或肝移植, NAT2基因型可能主要影响发病的初始步骤. 因此, 在单纯肝酶升高的人群中, 它仍可能与DILI有关.

此外, 某一特定族裔群体中危险等位基因的次要等位基因频率可能解释了不同群体对某种药物继发于DILI的易感性的一些差异. HLA-DRB1*15:02等位基因仅在0.7%的高加索人群中流行, 而在南亚人群中流行率为13%-18%. 最近的一份报告已经确定HLA-DRB1*15:02-DQB1*06:01是南亚裔个体中阿莫西林-克拉维酸盐相关性暴发性肝衰竭需要肝移植的潜在危险因素. 药物性肝损伤是抗结核药物治疗的并发症, 特别是在含异烟肼的治疗方案中. 为了调查遗传危险因素, Kaliyaperumal等进行了一项全基因组关联研究(GWAS), 涉及抗结核DILI病例(55名印度人和70名欧洲人)和对照组(1199名印度人和10397名欧洲人). 大多数病例采用标准抗结核药物方案治疗, 均接受异烟肼治疗. 推测单核苷酸多态性和HLA基因型, 并对GWAS和候选基因基因型进行跨种族Meta分析. GWAS只在欧洲人身上发现了一个显著的关联(Rs117491755). HLA中HLA-B*52: 01有显着性差异. N-乙酰转移酶2 (NAT 2)的频率较低(OR为0.69, 95%CI为0.57-0.83, $P = 0.01$). NAT 2*6和NAT 2*7以NAT 2*6和/或NAT 2*7的纯合子为主(OR = 1.89, 95%CI: 0.84-4.22, $P = 0.004$). 结果认为HLA基因型对结核病药物相关性DILI的贡献很小, NAT 2的贡献是复杂的, 但与以前的研究结果一致, NAT 2*5与NAT 2*6和NAT 2*7的代谢效应存在差异[12].

2.1.3 *慢性肝病*: 慢性肝病可能与代谢减少和药物清除有关的假设没有强有力的证据支持. 对酒精性肝病和代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的研究发现, 不同DME活性的诱导、下调或无变化的结果不一致[13], 这些变异中的一些可能是由所研究的个体的不同程度的肝损伤所解释的, 而另一些则是由于所使用的方法所造成的, 然而, 还不能概括对于慢性肝病中肝功能对药物处置的影响. 最近一项涉及379名(包括128名慢性病毒性肝炎患者)接受抗结核(TBC)治疗的回顾性研究发现HCV本身或与HBV结合与DILI的发病率增加有关[14]. 研究还表明, HIV感染可使抗TBC DILI的风险增加4倍, 与HCV合并感染可使该风险增加14倍.

慢性肝病患者(16%)的死亡率明显高于无肝病患者(5.2%). 在107名慢性肝病患者(包括58名接受抗TBC治疗

的肝硬化患者)队列中, 17%的患者经历过DILI, 其中24%患有慢性肝炎, 15%患有代偿性肝硬化[15].

2.2 药物依赖性危险因素

2.2.1 剂量和肝药物代谢: 药物剂量在内源性DILI中起着至关重要的作用, DILI发生在服用过量药物的患者身上, 例如对乙酰氨基酚肝毒性. 在推荐的每日剂量药物治疗后出现特异性DILI的事实最初导致人们相信特异性DILI是一种剂量无关的反应. 1999年, Uetrecht强调了这样一个事实: 每天服用10 mg或更少的药物是很少的, 与特异性DILI的高发病率有关. 药物剂量在特异性DILI中起作用的观点首次在向瑞典药物不良反应咨询委员会报告的598例瑞典DILI病例的研究中得到证实, 发现77%的病例涉及剂量≥50 mg/天的病原体. 此后, 西班牙DILI登记处和冰岛DILI全国性研究证实了推荐剂量≥50 mg/天的病原体占优势, 在这两个队列中, 这些病原体分别占77%和88%, 也就是说, 今天大部分的药物需要>50 mg/天的剂量才能达到预期的效果. 因此, 很难确定DILI的特异性是否与高剂量有关, 或者DILI病例的高识别率是否是由于推荐剂量大于50 mg/天的药物(例如抗生素)导致的.

然而, 现在假设剂量实际上在特异性DILI中起作用, 需要超过某种形式的阈剂量才能发生反应. 然而, 这种阈值剂量可能因个体而异[16]. 这一点在DILI案例中得到了证明, 即患者对初始较低浓度的药物有耐受性, 但当需要增加剂量(仍在推荐的每日剂量范围内)以获得更好的药理作用时, 会出现DILI. 此外, 研究发现, 由每日剂量≥50 mg 的病原体诱发的DILI的潜伏期明显短于服用低剂量药物诱发的DILI[17].

除了剂量, 肝脏药物代谢被认为影响药物的肝毒性潜力. 大多数药物都需要某种形式的生物转化才能被消除, 而且通常还需要生产活性药物成分. 这一过程通常需要形成反应性代谢物, 这些代谢物可导致共价结合的半抗原和/或易感细胞环境中的细胞应激, 从而引发或共同刺激产生适应性免疫应答的发展, 从而导致DILI. 药物代谢特征与肝毒性潜在性之间的关系已有报道. 一项对美国207种广泛使用的口服药物的分析发现, 肝代谢显著(>50%)的药物有更高的ALT升高和肝衰竭的报告频率. 此外, 发现具有显著肝脏代谢和每日剂量>50 mg的药物具有显著更大的肝毒性风险[18].

2.2.2 亲脂性: 众所周知, 亲脂性(通常以辛醇-水分配系数的对数来衡量)会影响各种药物相关方面, 如药效、药代动力学和毒性, 具有较高亲脂性的药物似乎增加了靶外结合, 并增加了引起一般毒性事件的可能性. 亲脂性与每日剂量相结合, 被称为“二元法则”, 被认为反映了药物的潜在肝毒性. 亲脂性是化合物优先在非极性脂介质中分配, 而不在水相中分配的一种趋势. 它对药物的其他属性具有重要的决定作用. Log P为化合物油水分配系数P的对数值, 指未解离的分子在油相与水相的分配平衡. 在化合物的所有分子均以中性形式存在的pH条件下, 其在一种有机相(例如辛醇)和一种水相(例如缓冲液)中分配系数的对数即为Log P. 高亲脂性(LogP >3)和每日剂量(>100 mg)与DILI风险增加有关, 根据对美国164种已批准药物的分析, 推测较高的亲脂性可促进药物进入肝细胞和随后的肝代谢, 从而增加活性代谢物的数量, 可能会增加DILI的风险[19]. 亲脂性药物通常需要肝的代谢, 因此, LogP可能只是广泛生物转化和肝脏暴露于活性代谢物的替代物. 最近对5个公开药物数据集的LogP、每日剂量和肝脏代谢程度的分析发现, 亲脂性和肝脏代谢都是DILI的个体风险因素, 当与剂量结合考虑时, 风险增加[20]. 二元法则作为肝毒性预测工具,在支持药物研究和开发方面的潜在适用性已在慢性丙型肝炎病毒感染的直接作用抗病毒药物上得到证实[21].

2.2.3 反应性代谢物与氧化应激: 反应性代谢物是已知的DILI发病的危险因素. 在药物开发过程中, 通过共价蛋白结合体外人体肝脏模型评估反应性代谢物的形成. 反应性中间体在反应性上表现出很大的差异, 这反映了它们与蛋白质或其他分子结合的速度和选择性有关. 共价结合的可能后果是: (1)改变靶蛋白的功能或位置; (2)形成新抗原; 或(3)没有副作用或临床影响. 例如, 如果只有很少的蛋白质被修饰. 由于活性代谢物可以改变细胞蛋白质的功能和结构, 因此被列为DILI的一个重要危险因素. 除了它们的直接毒性作用外, 反应性代谢物被认为是特异性DILI发病的第一步, 因为共价结合的蛋白质形成免疫原性半抗原, 可触发下游免疫反应发生[22].

据Liver Tox数据库估计, 2000例接受治疗的患者中约有1例出现急性肝损伤. 形成反应性代谢物的肝毒性药物包括非甾体抗炎药(NSAID)双氯芬酸布洛芬和萘普生、对乙酰氨基酚、托卡彭、奈法唑酮、扎鲁司特、三苯氧胺、氟他胺, 胺碘喹、磺胺甲恶唑、异烟肼、特比萘芬、非氨酸、氟烷和卡马西平. 另一份报告导致DILI的前10名药物依次为: 阿莫西林克拉维酸盐、氟氯西林、阿托伐他汀、双硫仑、双氯芬酸、辛伐他汀、卡马西平、布洛芬、红霉素和合成代谢类固醇. 在这10种药物中, 阿莫西林克拉维酸盐的DILI病例数最高, 合成代谢类固醇的病例数最低[23].

毒素直接作用于肝细胞可引起氧化性细胞器应激, 如内质网和线粒体应激, 导致细胞凋亡或坏死. 对乙酰氨基酚的肝毒性代谢物乙酰苯醌亚胺(acetylbenzoquinone imine, NAPQI)氧化蛋白质巯基并产

生活性氧(reactive oxygen, ROS). NAPQI和ROS损伤线粒体DNA, 激活氨基末端激酶(N-terminal kinase, JNK)信号通路, 进一步放大线粒体ROS的产生, 导致线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开放. MPT的开放导致ATP合成所需的线粒体膜电位崩溃, 并导致膜间蛋白的释放, 从而引发坏死细胞死亡[24].

2.2.4 线粒体危害: 线粒体毒性的例子是氟脲(fialuridine), 一种引起微泡性脂肪肝和急性肝衰竭的核苷类似物. Fialuridine导致线粒体DNA缺失, 慢性乙型肝炎患者出现体重减轻、黄疸, 胰腺炎和乳酸酸中毒. 微泡性脂肪变性也见于胺碘酮、丙戊酸钠、四环素和各种抗病毒核苷类似物, 其特征是线粒体数量减少. 患者表现为低血糖、高氨血症和乳酸酸中毒, 但ALT水平仅轻度升高[25]. 丙戊酸钠抑制线粒体β-氧化脂肪酸和线粒体呼吸链, 从而减少氧化磷酸化和消耗细胞内ATP水平. 这也会导致产生过量的活性氧, 从而导致进一步的细胞损伤.

Aleo等人研究了美国食品与药物管理局(FDA)的肝毒性知识库(liver toxicity knowledge base, LTKB)中包含的72种化合物对线粒体呼吸的影响以及对人类 胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)转运活动的抑制. LTKB将可能引起DILI的药物被归类为: (1)大多数DILI相关药物(盒装警告或从实验室撤回; (2)较少涉及DILI的药物(标签中提到DILI风险)和(3)不涉及DILI的药物(标签中没有DILI指征)[26]. 通过结合临床研究的因果关系评估和药物标签信息来改进DILI分类, 以提高其准确性[27]. 具有双重线粒体和BSEP抑制剂的效力, 其与更严重的人类DILI高度相关, 并且人对高度血浆药物浓度(highest plasma drug concentration, C_{max})更敏感[26].

3 诊断

肝损伤的表型按R值分类, 定义为谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)/ULN: ALP/ULN比值. ≥5的R值提示肝细胞损伤、≤2提示胆汁淤积性损伤和2-5提示为混合型损伤[28]. 药物性肝损伤(DILI)诊断检查流程图见图1.

3.1 传统生化标记 近半个世纪以来, 临床和临床中常用于检测和管理药物性肝损伤的血清标志物是丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素(total bilirubin, TBIL). 丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)存在于肝细胞内, 在急性药物性肝损伤事件中, 血清ALT和AST水平的升高与肝细胞死亡和释放的速率密切相关. 血清ALP升高通常表示对胆管膜或胆管上皮细胞的损伤. TBIL水平升高可反映肝脏功能损害或胆红素生成(溶血)或加工改变. 然而, 这些传统的血清标志物存在着一些缺陷. 这些标记物中没有一种是完全针对肝脏损伤的, 也没有提供对损伤模式的深刻理解. 此外, 当肝细胞损伤已经发生时, ALT、AST等细胞损伤生物标志物被释放到循环中, 因此, 在肝细胞损伤出现之前, 这些生物标志物不能被用来鉴别药物性肝损伤的潜在作用. 此外, 血清ALT/AST的升高可能发生在药物治疗期间, 这些药物不会对进行性肝损伤造成很大或任何风险(例如他汀类、肝素和胆碱). 即使药物能够引起进展性和临床上重要的肝损伤, 大多数药物引起的血清ALT和AST升高仍能得到控制解决[3].

Hy's法则是评估肝脏特定实验室参数时的基本经验法则, 即当药物性肝损伤出现血清ALT>3×ULN, 且血清TBIL>2×ULN升高时, 通常提示预后不良. 经实践认识到血清ALT和AST在新药物候选药物临床试验中评估肝脏安全性的局限性, 2009年美国食品与药物管理局(FDA)指南将“Hy's法则”案例定义为最准确地预测到药物可能导致急性肝衰竭. 药物性肝损伤的国际登记处证实, 由于药物导致的肝细胞性黄疸患者至少有10%的机会发展为肝衰竭[2,29]. 根据2014年由FDA/药物评价与研究中心(CDER)主办的DILI专题讨论会, 大会主席Senior谈到新药肝脏安全性评估与挑战时指出: (1)肝损伤的严重程度不能仅依靠ALT水平确定, 对于非常少见的事件, 受试者操作特征曲线经常失败; (2)DILI不能仅通过血液生化检测或肝活检来进行诊断, 而是要求掌握相关详尽的临床信息; (3)目前还没有一种生物标志物足够特异.

假设血清TBIL升高是由于肝细胞大量丧失而导致肝功能全面丧失所致. 值得注意的是, 在一个真正的Hy's法则案例中, 血清ALT和TBIL的联合升高并不是预测严重肝损伤可能性的生物标志物, 而是证明在这一课题中发生了严重和潜在威胁生命的肝损伤的生物标记物.

解释Hy's法则案例的一个挑战是, 药物可能会导致血清TBIL升高, 原因不是全面的(整体的)肝功能障碍的损害. 其原因包括溶血(血红素负荷增加)、药物对转运胆红素的摄取或流出蛋白的抑制, 或抑制与胆红素结合的主要肝细胞酶(hepatocyte enzyme that conjugates bilirubin, UGT1A1). 最近, 定量系统药理学已被应用于评估一种药物对肝脏暴露的估计, 以及药物对抑制转运蛋白和UGT1A1的量化效应. 离体系统这一方法提高了对药物引起的血清TBIL升高的认识和预测, 而不是由于全面的肝功能障碍所致[29].

最近也有人提出, 在急性药物性肝损伤事件中死亡的肝细胞百分比可以通过血清ALT的连续测量来评估[30]. 这是基于这样的观点, 即每个肝细胞都含有一定数量的ALT, 而ALT在细胞死亡期间是被动释放的. 因此, 血清ALT与时间曲线下的面积应与丢失的肝细胞数量相对

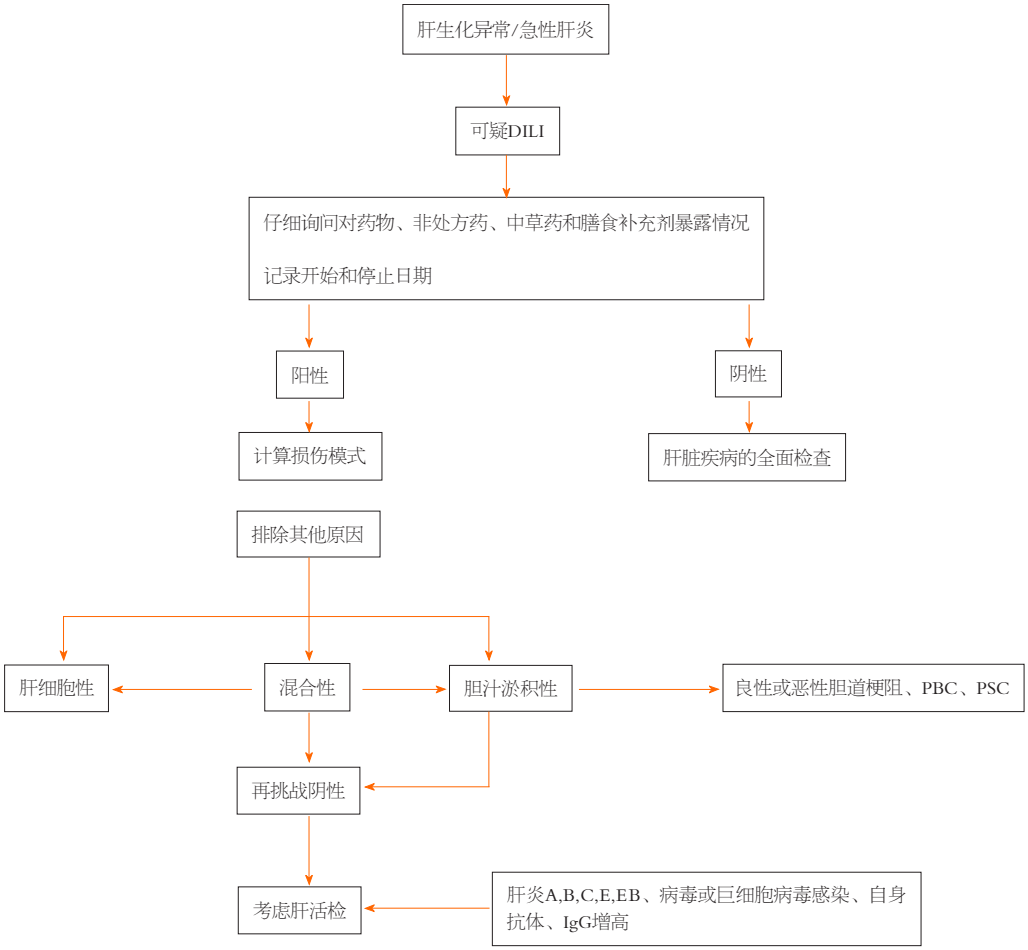


图 1　药物性肝损伤诊断检查流程. DILI: 药物性肝损伤.

应. 此外, 还提出用这种方法估算肝细胞丢失量, 可以根据聚集肝功能的隐含损失来预测血清胆红素升高的幅度. 动物的肝切除研究表明, 在血清TBIL升高到足以引起黄疸之前, 必须有超过70%的肝细胞丢失. 然而, 在急性药物性肝损伤事件中, 在可能不会发生细胞死亡的部分肝细胞中, 功能将受到损害. 将这一现象纳入丙氨酸氨基转移酶(ALT)的肝细胞丢失估计值的支持性数据, 可能是几十年前对因醋氨酚过量而发生肝损伤的患者进行的一项肝活检研究. 根据本研究提供的数据, 可以得出结论: 40%以上的肝细胞必须在血清TBIL升高到大于2×ULN之前死亡. 根据一系列的血清ALT值估计, 每个受试者的肝细胞丢失率均小于40%[31]. 模型的结论是, 血清TBIL的升高并不仅仅是由于肝细胞毒性所致. 如果系统药理学方法表明药物对转运体和/或酶的抑制可能导致血清TBIL的升高, 这一结论将得到进一步的支持. 这些方法有可能完善对潜在的Hy's定律案例的解释[29]. 用连续血清ALT值来评估肝细胞丢失百分比, 认为大多数ALT进入循环是肝细胞随着ALT含量的释放而死亡的结果. 这种情况很可能发生在严重的药物性肝损伤事件中, 但血清ALT的大幅升高也可能是由于肌肉疾病或损伤引起的[32].

3.2 新的药物性肝损伤生物标志物

3.2.1 凋亡指数: 最近提出了一种基于血清生物标志物的凋亡指数(apoptotic index, AI)来估计凋亡和坏死在肝损伤中的相对贡献. AI为半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶(caspase)裂解角蛋白18 (caspase cleaved keratin 18, ccK 18)与总角蛋白18 (K18)的比值, K18包括全长K18和caspase裂解片段. K18是一种I型中间丝, 存在于上皮细胞中, 为细胞提供结构支持. 细胞凋亡早期, K18被caspase切割, 形成稳定的蛋白片段(ccK 18), 并释放到循环中. 坏死时, 全长K18被动释放入循环, 但有少量ccK 18反应释放. 现已研究在醋氨酚诱导的肝损伤(acetaminophen-induced liver injury, AILI)中检测血中K18或ccK 18浓度的质谱(小鼠)或免疫分析(针对人类), 以确定它们是否与肝脏中发生的坏死程度和凋亡程度相关. 研究发现在小鼠中, ccK 18水平的升高与caspase 3的表达密切相关, 与caspase 3的处理、DNA断裂和凋亡肝细胞的出现密切相关. 此外, 还发现ccK 18与K18的比值反映了肝脏从混合凋亡/坏死

向主要坏死损伤的时间依赖性转变. 还注意到, 在醋氨酚诱导的肝损伤(AILI), 在ALT水平显著上升之前, K18和ccK 18的水平都有很大的提高[33]. 这些数据表明, 至少在临床前模型中, 量化K18和ccK 18既可以早期发现肝细胞死亡, 也可以定量估计肝细胞凋亡与坏死的相对数量. 由于K18并不局限于肝起源的上皮细胞, 因此利用它本身作为药物性肝损伤生物标记物可能会有问题. miR-122或谷氨酸脱氢酶(GLDH)/K18的比值可能允许这样的结论, 但这一点尚未得到调查.

血清K18和ccK 18的定量也是在药物性肝损伤临床背景下进行的. 与ALT相比, 这两种方法对肝损伤的检测都具有更高的敏感性[34]. 血清K18和ccK 18也有可能作为预测肝衰竭和死亡的生物标志物[35]. 在这些调查中, 在符合国王学院标准(King's College Criteria, KCC)的患者中, K18和ccK 18的水平都显著高于未达到这些标准的患者(KCC), KCC是一种预测AILI肝衰竭的模型. AI的估计显示, 与未发生KCC的患者相比, KCC患者的值更低(坏死更多). 这些结果与坏死性肝损伤相对于凋亡损伤更为严重和危险的观点是一致的[36].

然而, 应当指出, 在使用商业上可获得的ELISAs时, 计算人工智能可能是一项挑战. 在癌症患者血清中进行的实验证据表明, 当K18和ccK 18水平较低, 这一比率可能并不有用. 因此, 建议只有在K18和ccK 18的值都超过某些背景阈值时才能进行人工智能[37]. 当K18水平较低时, 测量的ccK 18水平可能会超过测量的总K18水平, 原因是由于非特定背景结合水平的增加所致. 同样, 这也支持这样的观点, 即只有当值高于特定的背景级别时, 以及当K18水平超过ccK 18水平时, 才能计算AI. 当需要计算AI时ELISA制造商推荐使用较早版本的K18 ELISA(M65)®. 最后, 这些ELISAs目前还不适用于啮齿类动物.

3.2.2 谷氨酸脱氢酶: 谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH)是一种位于线粒体基质中的酶, 参与氨基酸的氧化和尿素的产生. 这种蛋白主要表达在肝脏的中心周区, 但在肾脏和大脑中也有较低水平的GLDH表达. 在最近对啮齿动物进行的一项AILI研究中, 发现GLDH在识别肝细胞坏死方面略优于ALT, 并显示出与损伤严重程度之间的相关性[38]. 同样, 在一项狗的研究中, 血清GLDH水平与ALT水平相比, 在研究终止时能更准确地反映组织学观察到的肝损伤的缺失. 一项临床研究表明血清GLDH与ALT水平有很强的相关性, 表明GLDH对多种病因所致肝损害患者的肝损伤有较高的诊断能力[39]. 提示由于GLDH的半衰期短于ALT的半衰期(分别为~16小时和~47小时), 血清GLDH水平能更准确地反映肝脏损伤的进展.

GLDH向血清中的释放可能是线粒体毒性的信号, 可能是肝损伤的机制之一. 这一观点源于这样一个事实, 即如果发生坏死而不导致线粒体毒性, 则可通过离心(“线粒体后上清液”)从新鲜血清中去除释放的完整线粒体. 利用这一技术, AILI小鼠的研究中证明了GLDH作为线粒体损伤生物标志物的证据, 该研究检测了从或速尿诱导的肝脏毒性所获得的线粒体后上清液中GLDH的含量[40]. 虽然这两种毒物引起的中心周区坏死和血清丙氨酸氨基转移酶峰值升高的模式相似, 但仅在AILI线粒体后血清上清液中GLDH水平显著升高, 而速尿处理小鼠未见明显升高. 这与对乙酰氨基酚已知的线粒体毒性和速尿所致线粒体毒性的缺乏相一致, 提示在药物性肝损伤期间分析线粒体后上清液中的GLDH升高可能是由于多种药物所致[3].

3.2.3 miR-122: MicroRNAs是一种小而非编码的RNA, 有助于转录后基因的调控. 这些物种的一个吸引人的特点是它们在生物液体中的高度稳定性. MicroRNA-122是由肝细胞特异性表达的, 它占肝脏miRNA总量的70%, 有可能成为药物性肝损伤生物标记物的理想候选物, 因为ALT等传统生物标志物并不完全是肝脏特异性的[41].

在AILI小鼠中, miR-122在血浆中的含量很高, 同时在肝组织中减少. 此外, 与丙氨酸氨基转移酶(ALT)相比, 循环中的miR-122水平在早期和低剂量对乙酰氨基酚(APAP)后均升高. 在临床上, 多次药物性肝损伤研究表明, 循环中的miR-122水平在ALT升高之前就会升高[34,42]. 在另一项研究中, 急性肝损伤患者血清miR-122水平升高, 而健康对照组和服用过量醋氨酚但未发生肝损伤的患者则未见升高. 研究表明miR-122的血清半衰期比ALT短, 因此能够更准确地反映持续肝损伤的程度[43].

在从成人和儿童获得的临床醋氨酚诱导的肝损伤(AILI)数据集中也进行了大量的miRNA分析研究. 在所有的研究中, miR-122是循环中最高水平的miRNAs之一. 有趣的是, 在一项涉及评估AILI和缺血性肝损伤的研究中, 两种损伤类型的miRNAs分布有明显的差异[44].

尽管人们对miR-122作为肝损伤敏感和特异的生物标志物有很大的兴趣, 但最近的一些观察表明, miR-122的肝细胞释放可能受到调控, 而不仅仅是反映肝细胞死亡过程中的被动释放. 例如, 最近在大鼠身上进行的一项研究表明, 与对照组相比, 对乙酰氨基酚治疗后2小时, 大鼠血浆miR-122水平显著降低[45]. 血清miR-122水平随肝坏死的发生而升高. 此外, 最近有报道说, miR-122是在急性肝反应期间释放出来的, 可能是由于慢性炎症状态下经常观察到的贫血而向肾脏移动有关[46]. miR-122也被发现在健康志愿者身上有很大程度的内部和内部变异. 这种多变性在一定程度上促使预测性案例测试联盟(PSTC)

剥夺了miR-122作为药物性肝损伤生物标记物的优势, 而GLDH具有较低的学科间和内部变异性为其优点.

3.3 特异性药物性肝损伤的生化标记预测 现在看来, 许多甚至是大多数的IDILI反应都是由肝脏的适应性免疫攻击引起的. 这就要求人体的免疫系统将肝脏看作是外来的, 这可能是药物诱导的肝细胞表面Ⅰ类HLA分子所产生的新抗原的结果. 然而, 仅仅提出新的抗原并不足以引起肝脏的适应性免疫攻击. 这被认为需要激活天然免疫细胞, 特别是肝脏中的库普弗细胞. 这就需要药物诱导释放损伤相关的分子模式, 即抑制, 从而启动天然免疫细胞的激活[47]. 如果是这样的话, 在没有损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern molecules, DAMPs)释放的情况下, 血清ALT升高和(或)缺乏天然免疫细胞的激活应意味着肝脏不会发生适应性免疫攻击. 因此, 人们一直在积极寻找肝细胞释放出的适当的DAMPs, 以及能够检测肝脏中先天免疫细胞活化的生物标志物. 迄今为止, 高迁移率组1 (HMGB 1)及其各种翻译后修改形式在这方面得到了最广泛的关注.

为了引起肝脏的适应性免疫攻击, 认为药物必须引起肝细胞应激或死亡, 导致肝细胞损伤相关分子模式的释放, 进而激活天然免疫细胞, 尤其是肝脏中的库普弗细胞. 激活的天然免疫细胞释放细胞因子和趋化因子, 将炎症细胞引入肝脏, 这一过程被认为是针对肝脏的适应性免疫攻击的先决条件.

3.3.1 高迁移率族组1: 高迁移率族组1 (high mobility group box 1, HMGB 1)这种无处不在的核蛋白主要发挥DNA结合和转录调节的作用; 然而, 它也可以积极地分泌到细胞外环境中. 有证据表明, HMGB 1是被动地从受损或死亡的肝细胞中释放到循环中的, 并且可以起到DAMP的作用, 引发免疫反应[48]. 这一功能似乎是由HMGB 1中特定残基的氧化还原状态介导的. 在这些残基处完全或部分减少的HMGB 1亚型在坏死时释放, 并促进先天免疫细胞趋化和细胞因子的释放. 相反, 在这些关键部位被完全氧化的HMGB 1是由凋亡细胞释放的, 并不引起先天免疫反应.

重要的是, HMGB 1也可以在一个需要关键赖氨酸残基高度乙酰化的过程中积极分泌. 当在药物性肝损伤事件中在血清中检测到时, 大多数高乙酰化HMGB 1被认为是由先天免疫细胞释放的, 这意味着受到DAMPs的激活; 然而, 肝细胞也被证明在某些条件下分泌这种异型.

非临床和临床研究都表明HMGB 1是AILI的敏感生物标志物. 小鼠血清HMGB 1明显早于ALT升高, 并以较快的速度回归基线, 与肝坏死的组织病理学观察密切相关[33]. 与坏死细胞渗出HMGB 1促进免疫细胞炎症和HMGB 1活性释放的观点一致, 血清中高乙酰化HMGB 1的升高与肝内炎性细胞的出现同时发生. 此外, 在最近的一项小鼠研究中, 用一种嵌合的人源化抗HMGB 1抗体减轻了对乙酰氨基酚所致的肝脏损伤, 支持了该蛋白在药物性肝损伤因该药物所致的进展中的作用[49].

在临床醋氨酚诱导的肝损伤(AILI)研究中, HMGB 1对肝毒性检测的敏感性高于ALT[42]. 在一项研究中, 从ALT水平仍在正常范围内的患者在提交时收集了测量结果. 在这些样本中, HMGB 1的总水平仅在后来发生肝损伤的患者中显著升高. 在第二项研究中, 高乙酰化HMGB 1只在死亡或需要肝移植的AILI患者中观察到, 与那些自发存活的患者相比, 表明这种形式的HMGB 1可能是AILI预后不良的预后因素[50]. 虽然总HMGB 1可以通过免疫测定来量化, 但目前还没有能够解释不同异构体的抗体, 因此需要质谱来测定HMGB 1的翻译后状态. 然而, 在上述AILI研究中, 总HMGB 1的测定也被证明是药物性肝损伤的一个敏感的生物标记物.

3.3.2 外显子是真核生物基因的一部分: 外显子(expressed region, Exons)是最后出现在成熟RNA中的基因序列, 又称表达序列. 如前所述, 肝细胞坏死时可释放DAMPs, 并启动肝内先天免疫细胞的激活, 这被认为是必要的, 但不足以引发肝脏的适应性免疫攻击. 然而, 有越来越多的证据表明, 肝细胞坏死并不一定是需要释放DAMP和最终启动肝脏适应性免疫攻击的先决条件. 例如, 在ximelagatran(希美加群, 一种口服凝血酶抑制剂)、lumiracoxib (一种新型,选择性的COX-2抑制剂)和lapatinib[拉帕替尼, 是一个靶向Her2和EGFR的小分子的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)]的临床试验中, 观察到较强的HLA相关性, 血清ALT升高相对较小. 此外, 在因抗生素异烟肼引起的IDILI病例中, 在血清ALT升高之前, 患者血液中已经发现了药物反应性T细胞. 这些观察表明, 血清ALT的轻度升高并不一定反映药物直接引起的肝细胞坏死, 而会引发适应性免疫攻击, 而最初的肝细胞死亡是由适应性免疫攻击介导的. 在没有肝细胞死亡的情况下, 可以触发对肝脏的适应性免疫攻击, 这与乙肝感染是一致的. 乙型肝炎病毒不是细胞溶解, 而是产生肝脏特异性的适应性免疫攻击, 导致肝细胞坏死和临床疾病[51]. 最近的数据表明, 在没有细胞死亡的情况下, 这些DAMPs可能会通过药物诱导的肝细胞应激而在肝细胞外小体中传播[45]. 观察还表明, 与对照肝细胞释放的外显子相比, 用醋氨酚亚毒性剂量的醋氨酚处理肝细胞释放的外显子对单核细胞的激活更大. 这是合理的, 应当强调, 但没有死亡的肝细胞释放DAMPs (可能是新抗原), 在外显子, 然后移动和激活先天免疫细胞. 这是一个重要的研究领域, 因为, 由于肝内皮细胞的多孔窗, 肝源性外显子可以进入血液循环, 并有可能作为血液生物标

志物. 因此, 从外周血中分离出外显子, 并对HMGB 1等HMGB1进行分析, 可能是早期预测进展和临床重要的药物性肝损伤电位的生物标记物[3].

3.4 基因测定 研究人肝毒性时已经发现了危险等位基因的存在, 这些等位基因对药物性肝损伤的易感性的风险比要高得多. HLA等位基因检测具有较高的阴性预测价值, 因此, 由于药物的特殊性, 已被用于排除DILI. 当病人服用一种以上的肝毒性药物时, 基因检测的高阴性预测价值已被用于鉴别DILI的正确药物. 纳入基因测试可以改善DILI因果关系评估工具的性能特征[52]. 长期以来, 人类基因组中个体间的变异一直被认为是导致药物反应和药物不良反应敏感性差异的原因之一.

3.4.1 基因检测在临床诊断中的应用: 诊断DILI的“基因测试”的表现通常被描述为根据病例对照研究计算的敏感性和特异性, 这些研究旨在识别风险等位基因. 大多数与DILI相关的HLA等位基因具有极高的阴性预测值(>0.95). 因此, 当明确诊断的重要性时, 它们可以用来排除由特定药物引起的肝脏不良反应. 这将允许继续有效的药物治疗, 并提请注意一种非典型的可治疗情况的表现, 如自身免疫性肝炎, 在没有经典的自身抗体模式的情况下, 有缓解和复发的过程. 基因测试的高阴性预测值可用于在病人接触过两种可能导致DILI的药物时, 识别DILI的正确药物. 在最近的一份报告中, 一位患有胆汁淤积性肝炎的患者暴露于氟西林和雄激素合成类固醇, 缺乏Hla-B*5701等位基因被用来排除氟氯西林作为冒犯剂, DILI被认为是合成类固醇[53]. 另一种在黄疸临床评估过程中有效利用基因检测的类似临床情况, 在急性肝损伤的研究中, 临床医生正在使用基因检测作为诊断工具, 其中, 药物所致的DILI是鉴别诊断之一. 对怀疑DILI的事件进行因果关系评估是一个具有挑战性的过程, 在特定情况下纳入基因测试可能会提高诸如Roussel Uclaf因果关系评估方法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)等因果关系评估工具的一致性和准确性[54].

3.4.2 药物遗传学的未来: 迄今为止的调查已经证实, 一些常见的基因变异与DILI密切相关. 然而, 肝毒性遗传因素的基础知识还不足以使其在临床上得到广泛的应用. 较罕见的基因变异对DILI的影响可能要大得多; 由于其受检测方法的限制, 全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)无法检测到这些变异. 全基因组测序技术涉及可挖掘整个人类基因组对药物不良反应的遗传贡献; 这些进展有望大大增加可与基因分型相联系或可使诊断不良反应的检出率增加.

在过去的十年里, 对影响DILI易感性的非遗传因素的认识也有了很大的提高. 例如, 如果接触氟氯西林的每万人中就有一人患上了DILI, 那么携带氟氯西林的人患上DILI的风险就Hla-B*5701等位基因为1/500, 同时携带危险等位基因的65岁以上人群的估计风险上升到1/100. 因此, 将影响DILI发展风险的lumiracoxib(罗美昔布, COX-2抑制剂)与药物有关的、遗传的和非遗传的宿主因素结合在一起进行分析, 与单独使用的遗传测试相比, 性能特征有了很大的改善[55]. 因此, 增加了集成算法的临床适用性. 也从而提高了DILI的检出率.

4 结语

深入研究DILI的发病机制, 为治疗提供更多新途径, 开展更多的非创伤性新血清标记物和基因检测的研究, 这将是今后DILI防治的努力方向与期待.

5 参考文献

1 池肇春. 药物性肝病. 北京: 军事医学科学出版社 2010: 1-15
2 Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, Serrano J, Lee WM, Chalasani N, Stolz A, Davern T, Talwakar JA; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014; 147: 96-108.e4 [PMID: 24681128 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045]
3 Church RJ, Watkins PB. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury. *Liver Int* 2017; 37: 1582-1590 [PMID: 28386997 DOI: 10.1111/liv.13441]
4 Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419-1425, 1425.e1-3; quiz e19-20 [PMID: 23419359 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006]
5 Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148: 1340-52.e7 [PMID: 25754159 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006]
6 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative:. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222-1261 [PMID: 30926241 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014]
7 Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 678-687 [PMID: 24783247 DOI: 10.1111/jgh.12516]
8 Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, González-Jimenez A, Sanabria-Cabrera JA, Moreno I, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Navarro JM, Barriocanal AM, Montane E, Hallal H, Blanco S, Soriano G, Roman EM, Gómez-Dominguez E, Castiella A, Zapata EM, Jimenez-Perez M, Moreno JM, Aldea-Perona A, Hernández-Guerra M, Prieto M, Zoubek ME, Kaplowitz N, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish DILI registry. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016; 65: 532-542 [PMID: 27184533 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.003]
9 Fontana RJ, Hayashi PH, Barnhart H, Kleiner DE, Reddy KR, Chalasani N, Lee WM, Stolz A, Phillips T, Serrano J, Watkins PB; DILIN Investigators. Persistent liver biochemistry abnormalities

are more common in older patients and those with cholestatic drug induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1450-1459 [PMID: 26346867 DOI: 10.1038/ajg.2015.283]
10 Chalasani N, Reddy KRK, Fontana RJ, Barnhart H, Gu J, Hayashi PH, Ahmad J, Stolz A, Navarro V, Hoofnagle JH. Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury in African-Americans Is Associated With Greater Morbidity and Mortality Compared to Caucasians. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1382-1388 [PMID: 28762375 DOI: 10.1038/ajg.2017.215]
11 Nicoletti P, Devarbhavi H, Goel A, Venkatesan R, Eapen CE, Grove JI, Zafer S, Bjornsson E, Lucena MI, Andrade RJ, Pirmohamed M, Wadelius M, Larrey D, Maitland-van der Zee AH, Ibanez L, Watkins PB, Daly AK, Aithal GP. Genetic Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury Due to Isoniazid-Containing Antituberculosis Drug Regimens. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109: 1125-1135 [PMID: 33135175 DOI: 10.1002/cpt.2100]
12 Kaliyaperumal K, Grove JI, Delahay RM, Griffiths WJH, Duckworth A, Aithal GP. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): Molecular biology to clinical applications. *J Hepatol* 2018; 69: 948-957 [PMID: 29792895 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.013]
13 Merrell MD, Cherrington NJ. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Rev* 2011; 43: 317-334 [PMID: 21612324 DOI: 10.3109/03602532.2011.577781]
14 Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Jung WT, Lee OJ, Hong JW, You HS, Cho HC. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 50 [PMID: 26833347 DOI: 10.1186/s12879-016-1344-2]
15 Park WB, Kim W, Lee KL, Yim JJ, Kim M, Jung YJ, Kim NJ, Kim DH, Kim YJ, Yoon JH, Oh MD, Lee HS. Antituberculosis drug-induced liver injury in chronic hepatitis and cirrhosis. *J Infect* 2010; 61: 323-329 [PMID: 20670648 DOI: 10.1016/j.jinf.2010.07.009]
16 Han D, Dara L, Win S, Than TA, Yuan L, Abbasi SQ, Liu ZX, Kaplowitz N. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 243-253 [PMID: 23453390 DOI: 10.1016/j.tips.2013.01.009]
17 Vuppalanchi R, Gotur R, Reddy KR, Fontana RJ, Ghabril M, Kosinski AS, Gu J, Serrano J, Chalasani N. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1550-1555 [PMID: 24362054 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.016]
18 Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010; 51: 615-620 [PMID: 19839004 DOI: 10.1002/hep.23317]
19 Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol* 2015; 63: 503-514 [PMID: 25912521 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.016]
20 McEuen K, Borlak J, Tong W, Chen M. Associations of Drug Lipophilicity and Extent of Metabolism with Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28640208 DOI: 10.3390/ijms18071335]
21 Mishra P, Chen M. Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C: Can Drug Properties Signal Potential for Liver Injury? *Gastroenterology* 2017; 152: 1270-1274 [PMID: 28327365 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.012]
22 Weaver RJ, Betts C, Blomme EAG, Gerets HHJ, Gjervig Jensen K, Hewitt PG, Juhila S, Labbe G, Liguori MJ, Mesens N, Ogese MO, Persson M, Snoeys J, Stevens JL, Walker T, Park BK. Test systems in drug discovery for hazard identification and risk assessment of human drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13: 767-782 [PMID: 28604124 DOI: 10.1080/17425255.2017.1341489]
23 Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 1169-1187 [PMID: 30354694 DOI: 10.1080/17425255.2018.1539077]
24 Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28486401 DOI: 10.3390/ijms18051018]
25 Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 202-211 [PMID: 21386809 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.22]
26 Chen M, Vijay V, Shi Q, Liu Z, Fang H, Tong W. FDA-approved drug labeling for the study of drug-induced liver injury. *Drug Discov Today* 2011; 16: 697-703 [PMID: 21624500 DOI: 10.1016/j.drudis.2011.05.007]
27 Funk C, Ponelle C, Scheuermann G, Pantze M. Cholestatic potential of troglitazone as a possible factor contributing to troglitazone-induced hepatotoxicity: in vivo and in vitro interaction at the canalicular bile salt export pump (Bsep) in the rat. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 627-635 [PMID: 11179459]
28 Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal GP. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017; 66: 1154-1164 [PMID: 28341748 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313369]
29 Yang K, Battista C, Woodhead JL, Stahl SH, Mettetal JT, Watkins PB, Siler SQ, Howell BA. Systems pharmacology modeling of drug-induced hyperbilirubinemia: Differentiating hepatotoxicity and inhibition of enzymes/transporters. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 501-509 [PMID: 28074467 DOI: 10.1002/cpt.619]
30 Howell BA, Siler SQ, Shoda LK, Yang Y, Woodhead JL, Watkins PB. A mechanistic model of drug-induced liver injury AIDS the interpretation of elevated liver transaminase levels in a phase I clinical trial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2014; 3: e98 [PMID: 24500662 DOI: 10.1038/psp.2013.74]
31 Longo DM, Generaux GT, Howell BA, Siler SQ, Antoine DJ, Button D, Caggiano A, Eisen A, Iaci J, Stanulis R, Parry T, Mosedale M, Watkins PB. Refining Liver Safety Risk Assessment: Application of Mechanistic Modeling and Serum Biomarkers to Cimaglermin Alfa (GGF2) Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 961-969 [PMID: 28419467 DOI: 10.1002/cpt.711]
32 McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, Kang PB. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011; 127: e132-e136 [PMID: 21149430 DOI: 10.1542/peds.2010-0929]
33 Antoine DJ, Williams DP, Kipar A, Jenkins RE, Regan SL, Sathish JG, Kitteringham NR, Park BK. High-mobility group box-1 protein and keratin-18, circulating serum proteins informative of acetaminophen-induced necrosis and apoptosis in vivo. *Toxicol Sci* 2009; 112: 521-531 [PMID: 19783637 DOI: 10.1093/toxsci/kfp235]
34 Thulin P, Nordahl G, Gry M, Yimer G, Aklillu E, Makonnen E, Aderaye G, Lindquist L, Mattsson CM, Ekblom B, Antoine DJ, Park BK, Linder S, Harrill AH, Watkins PB, Glinghammar B, Schuppe-Koistinen I. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver Int* 2014; 34: 367-378 [PMID: 24118944 DOI: 10.1111/liv.12322]
35 Rutherford A, King LY, Hynan LS, Vedvyas C, Lin W, Lee WM, Chung RT; ALF Study Group. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012; 143: 1237-1243 [PMID: 22885329 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.113]
36 Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, Sowa JP, Kassalik M, Gieseler RK, Saner F, Paul A, Trautwein C, Gerken G, Canbay

A. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol* 2010; 53: 639-647 [PMID: 20630612 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.029]
37 Linder S, Olofsson MH, Herrmann R, Ulukaya E. Utilization of cytokeratin-based biomarkers for pharmacodynamic studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 353-359 [PMID: 20370591 DOI: 10.1586/erm.10.14]
38 Thulin P, Hornby RJ, Auli M, Nordahl G, Antoine DJ, Starkey Lewis P, Goldring CE, Park BK, Prats N, Glinghammar B, Schuppe-Koistinen I. A longitudinal assessment of miR-122 and GLDH as biomarkers of drug-induced liver injury in the rat. *Biomarkers* 2017; 22: 461-469 [PMID: 27978773 DOI: 10.1080/1354750X.2016.1269131]
39 Schomaker S, Warner R, Bock J, Johnson K, Potter D, Van Winkle J, Aubrecht J. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects. *Toxicol Sci* 2013; 132: 276-283 [PMID: 23339181 DOI: 10.1093/toxsci/kft009]
40 McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *J Clin Invest* 2012; 122: 1574-1583 [PMID: 22378043 DOI: 10.1172/JCI59755]
41 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol* 2002; 12: 735-739 [PMID: 12007417 DOI: 10.1016/s0960-9822(02)00809-6]
42 Dear JW, Antoine DJ, Starkey-Lewis P, Goldring CE, Park BK. Early detection of paracetamol toxicity using circulating liver microRNA and markers of cell necrosis. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 904-905 [PMID: 23879521 DOI: 10.1111/bcp.12214]
43 Harrill AH, Eaddy JS, Rose K, Cullen JM, Ramanathan L, Wanaski S, Collins S, Ho Y, Watkins PB, Lecluyse EL. Liver biomarker and in vitro assessment confirm the hepatic origin of aminotransferase elevations lacking histopathological correlate in beagle dogs treated with GABAA receptor antagonist NP260. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 277: 131-137 [PMID: 24699182 DOI: 10.1016/j.taap.2014.03.015]
44 Ward J, Kanchagar C, Veksler-Lublinsky I, Lee RC, McGill MR, Jaeschke H, Curry SC, Ambros VR. Circulating microRNA profiles in human patients with acetaminophen hepatotoxicity or ischemic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12169-12174 [PMID: 25092309 DOI: 10.1073/pnas.1412608111]
45 Holman NS, Mosedale M, Wolf KK, LeCluyse EL, Watkins PB. Subtoxic Alterations in Hepatocyte-Derived Exosomes: An Early Step in Drug-Induced Liver Injury? *Toxicol Sci* 2016; 151: 365-375 [PMID: 26962055 DOI: 10.1093/toxsci/kfw047]
46 Rivkin M, Simerzin A, Zorde-Khvalevsky E, Chai C, Yuval JB, Rosenberg N, Harari-Steinfeld R, Schneider R, Amir G, Condiotti R, Heikenwalder M, Weber A, Schramm C, Wege H, Kluwe J, Galun E, Giladi H. Inflammation-Induced Expression and Secretion of MicroRNA 122 Leads to Reduced Blood Levels of Kidney-Derived Erythropoietin and Anemia. *Gastroenterology* 2016; 151: 999-1010.e3 [PMID: 27477940 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.031]
47 Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 469-480 [PMID: 27861792 DOI: 10.1002/cpt.564]
48 Huebener P, Pradere JP, Hernandez C, Gwak GY, Caviglia JM, Mu X, Loike JD, Schwabe RF. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 539-550 [PMID: 25562324 DOI: 10.1172/JCI76887]
49 Lundbäck P, Lea JD, Sowinska A, Ottosson L, Fürst CM, Steen J, Aulin C, Clarke JI, Kipar A, Klevenvall L, Yang H, Palmblad K, Park BK, Tracey KJ, Blom AM, Andersson U, Antoine DJ, Erlandsson Harris H. A novel high mobility group box 1 neutralizing chimeric antibody attenuates drug-induced liver injury and postinjury inflammation in mice. *Hepatology* 2016; 64: 1699-1710 [PMID: 27474782 DOI: 10.1002/hep.28736]
50 Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, Williams DP, McGill MR, Sharpe MR, Craig DG, Simpson KJ, Jaeschke H, Park BK. RETRACTED: Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *J Hepatol* 2012; 56: 1070-1079 [PMID: 22266604 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.019]
51 Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58: 258-266 [PMID: 20116937 DOI: 10.1016/j.patbio.2009.11.001]
52 Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015; 35: 1801-1808 [PMID: 25809692 DOI: 10.1111/liv.12836]
53 El Sherrif Y, Potts JR, Howard MR, Barnardo A, Cairns S, Knisely AS, Verma S. Hepatotoxicity from anabolic androgenic steroids marketed as dietary supplements: contribution from ATP8B1/ABCB11 mutations? *Liver Int* 2013; 33: 1266-1270 [PMID: 23750872 DOI: 10.1111/liv.12216]
54 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-815 [PMID: 21544079 DOI: 10.1038/clpt.2011.58]
55 Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 139-150 [PMID: 21263458 DOI: 10.1038/nrrheum.2010.214]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 926-933

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.926

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

基础研究 BASIC RESEARCH

龙胆苦苷通过调控miR-34c-5p/XBP1轴抑制作胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的分子机制研究

周为东, 徐镇杰, 黄乙文

周为东, 徐镇杰, 黄乙文, 中国科学院大学宁波华美医院(宁波市第二医院)消化内科 浙江省宁波市 315010

周为东, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为胃癌基础.

作者贡献分布: 此课题由周为东、徐镇杰、黄乙文设计; 研究过程由周为东、徐镇杰、黄乙文操作完成; 研究所用新试剂及分析工具本论文写作由周为东完成.

通讯作者: 周为东, 主治医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 中国科学院大学宁波华美医院(宁波市第二医院)消化内科. 1277592537@qq.com

收稿日期: 2021-04-22
修回日期: 2021-05-24
接受日期: 2021-07-07
在线出版日期: 2021-08-28

Gentiopicroside inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer HGC-27 cells by regulating miR-34c-5p/XBP1 axis

Wei-Dong Zhou, Zhen-Jie Xu, Yi-Wen Kui

Wei-Dong Zhou, Zhen-Jie Xu, Yi-Wen Kui, Department of Gastroenterology, Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences (Ningbo No. 2 Hospital), Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Dong Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences (Ningbo No. 2 Hospital), No. 41 Xibei Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 1277592537@qq.com

Received: 2021-04-22
Revised: 2021-05-24
Accepted: 2021-07-07
Published online: 2021-08-28

Abstract

BACKGROUND

Gentiopicroside (GPS) is a monomer compound of iridoid glycoside, which can inhibit the malignant behavior of lung cancer and ovarian cancer cells, but it is unknown whether it can inhibit the malignant behavior of gastric cancer cells. We hypothesized that GPS could inhibit the malignant behavior of gastric cancer cells by regulating the microRNA-34c-5p(miR-34c-5p)/X-box binding protein-1 (XBP1) axis.

AIM

To explore the effect of GPS on the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells HGC-27 and the possible mechanism.

METHODS

HGC-27 cells were cultured *in vitro* and divided into a control group, low-, medium-, and high-dose GPS groups (6, 30, and 150 μg/mL, respectively), a miR-34c-5p group, a miR-NC group, a 150 μg/mL GPS + anti-miR-34c-5p group, and a 150 μg/mL GPS + anti-miR-NC group. Cell counting kit-8 (CCK-8) method was used to detect cell proliferation; cell migration and invasion were detected by Transwell assay; real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression of miR-34c-5p. The expression of XBP1 protein in cells was detected by Western blot. The dual luciferase reporter gene assay was used to verify the targeted relationship between miR-34c-5p and XBP1.

RESULTS

Compared with the control group, the cell viability, the number of migrated cells, the number of invaded cells, and the expression of XBP1 protein in the GPS groups (6, 30, and 150 μg/mL) were significantly reduced ($P < 0.05$), but the expression of miR-34c-5p was significantly increased ($P < 0.05$). The cell viability, the number of migrated cells, the number of invaded cells, and the expression of XBP1 protein in the miR-34c-5p group were significantly lower than those in the control group and miR-NC group ($P < 0.05$). miR-34c-5p could regulate the expression of XBP1.

Compared with the 150 μg/mL GPS group or 150 μg/mL GPS + anti-miR-NC group, the viability of HGC-27 cells, the number of migrated cells, the number of invaded cells, and the expression of XBP1 protein in the 150 μg/mL GPS + anti-miR-34c-5p group were significantly increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Gentiopicroside inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells *via* mechanisms that may be related to the regulation of the miR-34c-5p/XBP1 axis.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gentiopicroside; Gastric cancer; miR-34c-5p; Cell proliferation; Migration; Invasion

Citation: Zhou WD, Xu ZJ, Kui YW. Gentiopicroside inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-34c-5p/XBP1 axis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 926-933
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/926.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.926

摘要

背景

龙胆苦苷(gentiopicroside, GPS)属于环烯醚萜苷类单体化合物, 可抑制肺癌和卵巢癌等肿瘤细胞的恶性行为,但其能否抑制胃癌细胞恶性行为还未知. 本研究假设GPS能够通过调控微小RNA-34c-5p(microRNA-34c-5p, miR-34c-5p)/X盒结合蛋白1(X-box binding protein-1, XBP1)轴抑制胃癌细胞恶性行为.

目的

探讨GPS对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响及可能机制.

方法

体外培养HGC-27细胞, 分为对照组、不同剂量(6、30、150 μg/mL)GPS组、miR-34c-5p组、miR-NC组、150 μg/mL GPS+anti-miR-34c-5p组和150 μg/mL GPS+anti-miR-NC组, 细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)法检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移和侵袭, 实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测细胞中miR-34c-5p表达, 蛋白质印迹法检测细胞中XBP1蛋白表达. 双荧光素酶报告基因实验验证miR-34c-5p和XBP1靶向调控关系.

结果

与对照组比较, 不同剂量(6、30、150 μg/mL)GPS组HGC-27细胞活性、迁移数和侵袭数及细胞中XBP1蛋白表达均降低($P<0.05$), miR-34c-5p表达升高($P<0.05$). miR-34c-5p组HGC-27细胞活性、迁移数和侵袭数及细胞中XBP1蛋白表达均低于对照组和miR-NC组($P<0.05$). miR-34c-5p靶向负调控XBP1. 与150 μg/mL GPS组或150 μg/mL GPS+anti-miR-NC组比较, 150 μg/mL GPS+anti-miR-34c-5p组HGC-27细胞活性、迁移数和侵袭数及细胞中XBP1蛋白表达均升高($P<0.05$).

结论

龙胆苦苷可抑制胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭, 其作用机制可能调控miR-34c-5p/XBP1轴有关.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 龙胆苦苷; 胃癌; miR-34c-5p; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 龙胆苦苷可能通过上调细胞中微小RNA-34c-5p(microRNA-34c-5p, miR-34c-5p)进而抑制X盒结合蛋白1(X-box binding protein-1, XBP1)的表达来阻碍胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭.

文献来源: 周为东, 徐镇杰, 贾乙文. 龙胆苦苷通过调控miR-34c-5p/XBP1轴抑制作胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的分子机制研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 926-933
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/926.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.926

0 引言

胃癌发病率呈增长趋势, 严重威胁人类生命健康[1]. 目前, 胃癌的治疗缺乏有效的药物. 龙胆苦苷(gentiopicroside, GPS)主要存在于龙胆草、秦艽等龙胆科龙胆属植物中, 属于环烯醚萜苷类单体化合物, 具有治疗风湿、抗肝损伤及抗炎等功效[2,3]. 研究显示, 龙胆苦苷还发挥一定的抗肿瘤作用. 钟春蕾等[4]研究显示, 龙胆苦苷可抑制非小细胞肺癌A549细胞分泌炎症因子及细胞侵袭和上皮间质转化, 发挥抗肺癌作用. 陈杰等[5]研究显示, 龙胆苦苷对卵巢癌SKOV3细胞氧化应激和细胞凋亡起促进作用, 其可能通过抑制Nrf2通路发挥抗卵巢癌作用. 然而, 龙胆苦苷对胃癌的影响尚未见报道.

微小RNA-34c-5p(microRNA-34c-5p, miR-34c-5p)属于微小RNA(microRNA, miRNA), 其在在结肠癌[6]、骨肉瘤[7]和鼻咽癌[8]等肿瘤中表达降低, 上调miR-34c-5p表达能够抑制肿瘤细胞的恶性表型, 进而对肿瘤的发展进程起抑制作用. 有报道称, miR-34c-5p在紫杉醇耐药的胃癌细胞中表达下调, 过表达miR-34c-5p可增加对紫杉醇耐药的胃癌细胞的化学敏感性[9]. 然而, miR-34c-5p对胃癌细胞恶性表型的影响还未知. Starbase靶基因预测软件显

示, X盒结合蛋白1(X-box binding protein-1, XBP1)可能是miR-34c-5p的靶基因. XBP1是有一种转录调节因子, 参与细胞内质网应激, 可促进肿瘤细胞细胞活性. 有报道称, XBP1在胃癌组织中表达升高, 敲减其表达可降低胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力[10]. 因此, 本研究主要观察了龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响, 并基于miR-34c-5p/XBP1轴探讨了龙胆苦苷影响HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制, 以期为其用于胃癌的治疗提供一定的实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 HGC-27细胞系, 中国科学院上海细胞库; 龙胆苦苷, 纯度>98%, 成都普菲德生物技术有限公司; RPMI 1640培养液、细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)试剂盒、双荧光素酶活性检测试剂盒和二喹啉甲酸(bicinchoninicacid, BCA)蛋白检测试剂盒, 北京索莱宝; Lipofectamine™ 2000试剂盒, 美国Invitrogen公司; miR-34c-5p抑制剂(anti-miR-34c-5p)和阴性对照序列(anti-miR-NC)、miR-34c-5p模拟物(mimics)和模拟对照序列(miR-NC), 上海吉玛制药技术; 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS), 杭州四季青; RNA抽提试剂盒、逆转录试剂盒和PCR试剂盒, 大连宝生物; 兔抗人XBP1和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体, 美国Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染: 复苏HGC-27细胞, 加含10% FBS的RPMI 1640培养液培养. 取对数期HGC-27细胞接种至6孔板中(2.5×10^5个/孔), 培养12 h后, 弃培养基. 用Lipofectamine™ 2000脂质体法, 分别转染miR-34c-5p mimics、miR-NC、anti-miR-34c-5p和anti-miR-NC至HGC-27细胞. 转染6 h后, 更换为含10% FBS的RPMI 1640培养液, 再培养24 h, 收集细胞, 实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测细胞中miR-34c-5p表达验证转染效果, 并用于后续实验.

1.2.2 细胞分组处理: HGC-27细胞分为对照组和不同剂量(6、30、150 μg/mL)GPS组, 其中对照组细胞用含10% FBS的RPMI 1640培养液培养, 不同剂量(6、30、150 μg/mL)GPS组细胞分别用含6、30、150 μg/mL[11]GPS和10% FBS的RPMI 1640培养液培养. 转染miR-34c-5p、miR-NC的HGC-27细胞处理同对照组, 分别记为miR-34c-5p组、miR-NC组. 转染anti-miR-34c-5p和anti-miR-NC的HGC-27细胞处理同150 μg/mL GPS组, 分别记为150 μg/mL GPS+anti-miR-34c-5p组和150 μg/mL GPS+anti-miR-NC组.

1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖: 将HGC-27细胞及转染miR-34c-5p mimics、miR-NC、anti-miR-34c-5p和anti-miR-NC的HGC-27细胞均接种至96孔板中(2.5×10^4个/孔), 培养4 h后, 弃培养液, 按1.2.2分组处理. 培养一定时间(24 h、48 h和72 h)后, 加10 μL CCK-8. 孵育2 h, 酶标仪(λ=450 nm)测光密度(optical density, OD)值.

1.2.4 Transwell检测细胞迁移和侵袭: 将HGC-27细胞及转染miR-34c-5p mimics、miR-NC、anti-miR-34c-5p和anti-miR-NC的HGC-27细胞均接种至6孔板中(1.0×10^5个/孔), 培养4 h后, 弃培养液, 按1.2.2分组处理. 培养24 h后, 收集各组细胞. 迁移实验: 将Transwell小室置于24孔板中, 将收集的各组细胞悬液分别加至上室(5.0×10^4个/孔), 下室加500 μL培养液. 培养24 h后, 弃培养液, 用多聚甲醛固定、结晶紫染色后, 显微镜观察, 计数. 侵袭实验: 在Transwell小室上室铺适量厚度的基质胶, 晾干后, 加各组细胞悬液(5.0×10^4个/孔), 后续操作同迁移实验.

1.2.5 RT-qPCR检测细胞中miR-34c-5p表达: 将HGC-27细胞及转miR-34c-5p mimics、miR-NC、anti-miR-34c-5p和anti-miR-NC的HGC-27细胞均接种至6孔板中(1.0×10^5个/孔), 培养4 h后, 弃培养液, 按1.2.2分组处理. 培养24 h后, 用miRNA抽提试剂盒提取细胞中总RNA. 经转录后, 行PCR扩增. 引物序列: miR-34c-5p上游5'-GCTGCTGTAGGCAGTGTAGTTAG-3', 下游5'-CTCAACTGGTGTCGTGGAGTC-3'; U6上游5'-CTCGCTTCGGCAGCAA-3', 下游5'-AACGCTTCACGAATTGCGT-3'. $2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算miR-34c-5p相对U6的表达量.

1.2.6 蛋白质印迹法检测XBP1蛋白表达: 将HGC-27细胞及转miR-34c-5p mimics、miR-NC、anti-miR-34c-5p和anti-miR-NC的HGC-27细胞均接种至6孔板中(1.0×10^5个/孔), 培养4 h后, 弃培养液, 按1.2.2分组处理. 培养24 h后, 用RIPA试剂提取细胞中总蛋白, 并用BCA试剂盒对蛋白样品定量. 然后电泳、转膜及封闭后, 分别于XBP1(1:500)和GAPDH(1:1000)一抗孵育液4 ℃孵育过夜, 洗膜后, 再于山羊抗兔二抗(1:2000)孵育液中37 ℃孵育1 h. 加显影液避光显影, 拍照, Image J软件进行灰度分析, 以XBP1与GAPDH灰度值的比值表示XBP1表达量.

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验: 将HGC-27细胞接种至6孔板中(2.5×10^5个/孔), 培养12 h后, 弃培养液. 用Lipofectamine™ 2000脂质体法, 分别共转染WT-XBP1与miR-34c-5p mimics、WT-XBP1与miR-NC、MUT-XBP1与miR-34c-5p mimics、或MUT-XBP1与miR-NC至HGC-27细胞. 转染6 h后, 更换为含10% FBS的RPMI 1640培养液, 再培养24 h, 收集细胞, 加裂解液进行裂解. 离心(3500 r/min、10 min)后, 取上清, 检测荧光素酶活性.

统计学处理 SPSS 22.0软件分析实验数据. 计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 两组间比较行独立样本*t*检验; 多组间比较用单因素方差分析, 进一步两组间比较用*LSD-t*检验. 以*P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27增殖的影响 与对照组比较, 胃癌细胞HGC-27经不同剂量(6、30、150 μg/mL)龙胆苦苷干预后, 细胞活性明显降低(*P*<0.05), 且呈剂量依赖性(图1).

2.2 龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27迁移和侵袭的影响 与对照组比较, 胃癌细胞HGC-27经不同剂量(6、30、150 μg/mL)龙胆苦苷干预后, 细胞迁移数和侵袭数均明显降低(*P*<0.05), 且呈剂量依赖性(图2).

2.3 龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27中miR-34c-5p和XBP1蛋白表达的影响 与对照组比较, 胃癌细胞HGC-27经不同剂量(6、30、150 μg/mL)龙胆苦苷干预后, 细胞中miR-34c-5p表达升高(*P*<0.05), XBP1蛋白表达明显降低(*P*<0.05), 且呈剂量依赖性(图3).

2.4 过表达miR-34c-5p对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响 与对照组或miR-NC组比较, miR-34c-5p组HGC-27细胞中miR-34c-5p表达明显升高(*P*<0.05), 表明过表达miR-34c-5p的HGC-27细胞构建成功. miR-34c-5p组胃癌细胞HGC-27活性、迁移数和侵袭数均明显低于对照组或miR-NC组(*P*<0.05)(图4).

2.5 miR-34c-5p靶向负调控XBP1 Starbase靶基因在线软件预测显示的miR-34c-5p与XBP1的结合位点见图5A. 双荧光素酶报告基因实验结果显示, miR-34c-5p与WT-XBP1共转染后的胃癌细胞HGC-27荧光素酶活性显著降低(*P*<0.05), 而与MUT-XBP1共转染后的胃癌细胞HGC-27荧光素酶活性无明显变化(*P*>0.05), 提示miR-34c-5p可与XBP1靶向结合(图5B). 与对照组或miR-NC组比较, miR-34c-5p组胃癌细胞HGC-27中XBP1蛋白表达降低(*P*<0.05)(图5C).

2.6 敲减miR-34c-5p降低龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响 与转染anti-miR-NC的胃癌细胞HGC-27比较, 转染anti-miR-34c-5p的胃癌细胞HGC-27中miR-34c-5p表达明显降低(*P*<0.05), 表明敲减miR-34c-5p的HGC-27细胞构建成功; 与150 μg/mL GPS组或150 μg/mL GPS+anti-miR-NC组比较, 150 μg/mL GPS+anti-miR-34c-5p组胃癌细胞HGC-27活性、迁移数和侵袭数及细胞中XBP1蛋白表达均明显升高(*P*<0.05), 表明敲减miR-34c-5p可降低龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭及XBP1蛋白表达的抑制作用(图6).

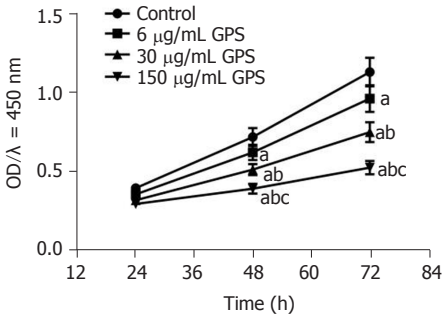


图 1 龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27增殖的影响. 与对照组比较, [a]*P*<0.05; 与6 μg/mL GPS组比较, [b]*P*<0.05; 与30 μg/mL GPS组比较, [b]*P*<0.05.

3 讨论

近年来, 中草药或天然植物及其活性成分在肿瘤治疗中的作用备受关注. 龙胆苦苷是龙胆草、秦艽等龙胆科龙胆属植物的主要活性成分, 具有多种药理活性. 研究显示, 龙胆苦苷可抑制肝癌细胞增殖, 并阻滞肝癌细胞的细胞周期进程[12]; 龙胆苦苷可阻碍人上皮性卵巢癌HO8910细胞增殖和迁移, 并促进HO8910细胞凋亡, 其可能通过激活P38丝裂原活化蛋白激酶M信号通路发挥作用[13]. 本研究将不同剂量(6、30、150 μg/mL)的龙胆苦苷作用于胃癌细胞HGC-27, 首次探究了龙胆苦苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 结果显示, 龙胆苦苷可呈剂量依赖性降低胃癌细胞HGC-27的增殖、迁移和侵袭能力, 提示其具有治疗胃癌的潜在价值.

miRNA是一类小分子非编码RNA, 其可靶向靶基因的表达参与调控肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等恶性表型, 为肿瘤的治疗提供了分子靶点[14]. 研究显示, miR-34c-5p在骨肉瘤组织和细胞中表达降低, 过表达miR-34c-5p可通过靶向抑制脂筏标记蛋白-2(flotillin-2, FLOT2)削弱骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 是骨肉瘤治疗的潜在分子靶点[15]. 本研究通过将miR-34c-5p模拟物转染至胃癌细胞HGC-27中, 观察了过表达miR-34c-5p对HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 结果显示, 过表达miR-34c-5p可显著降低HGC-27细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 提示miR-34c-5p也可能成为胃癌治疗的分子靶点. 本研究结果还显示, 龙胆苦苷可呈剂量依赖性促进胃癌细胞中miR-34c-5p的表达, 而敲减miR-34c-5p降低了龙胆苦苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用, 提示龙胆苦苷可能通过上调细胞中miR-34c-5p表达来抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

为了进一步探究龙胆苦苷可能通过上调细胞中miR-34c-5p表达来抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的

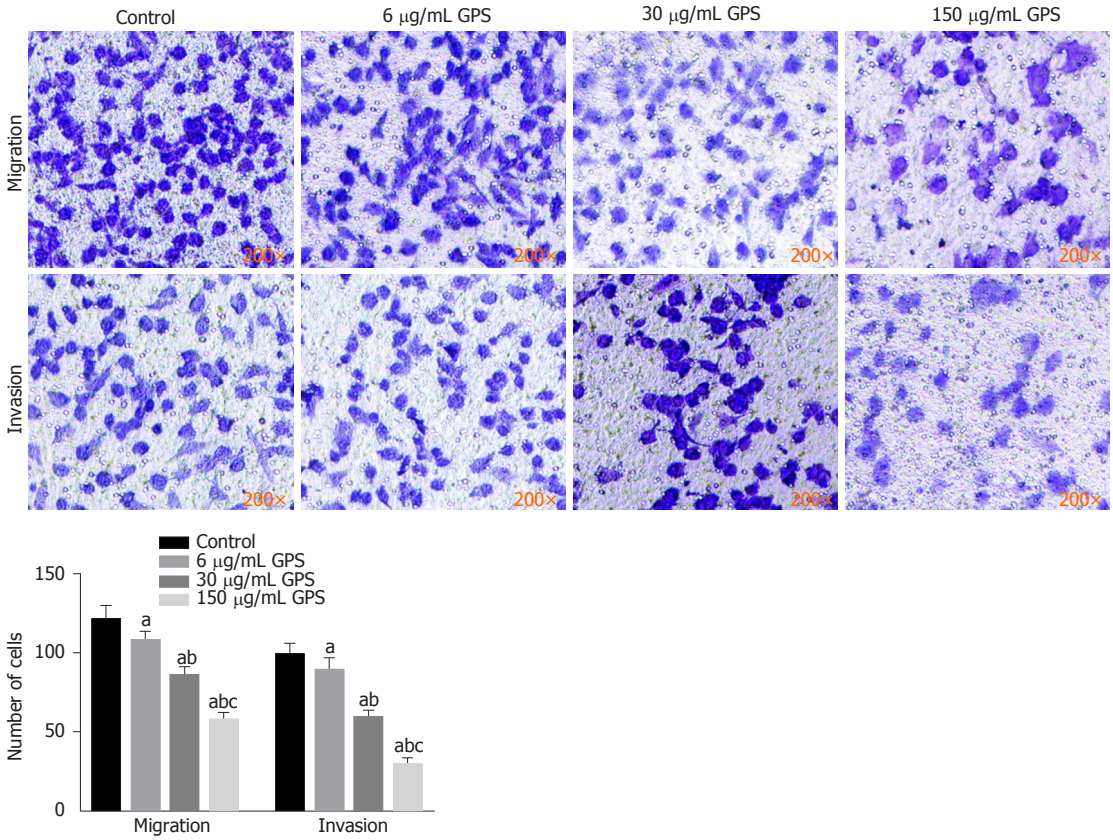


图 2　龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27迁移和侵袭的影响. 与对照组比较, $^{a}P<0.05$; 与6 μg/mL GPS组比较, $^{b}P<0.05$; 与30 μg/mL GPS组比较, $^{b}P<0.05$.

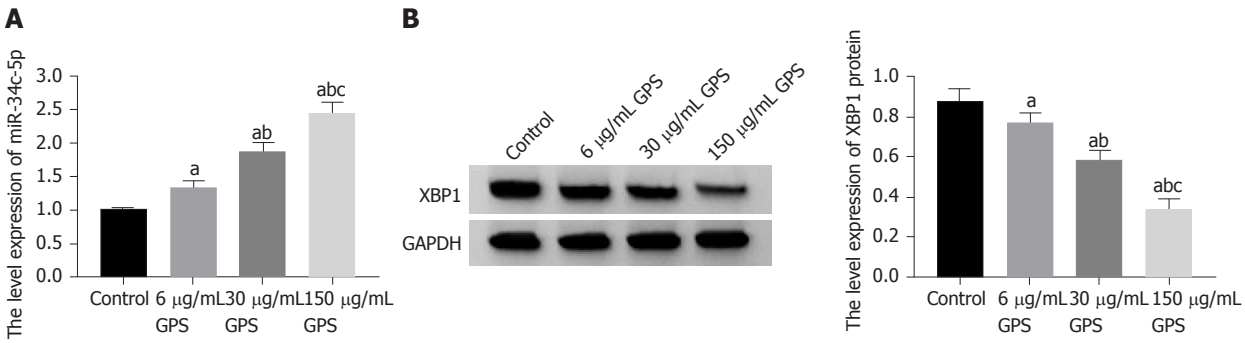


图 3　龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27中miR-34c-5p和XBP1蛋白表达的影响. A: 龙胆苦苷对HGC-27细胞中miR-34c-5p表达的影响; B: 龙胆苦苷对HGC-27细胞中XBP1蛋白表达的影响. 与对照组比较, $^{a}P<0.05$; 与6 μg/mL GPS组比较, $^{b}P<0.05$; 与30 μg/mL GPS组比较, $^{b}P<0.05$.

分子机制, 本研究证实了XBP1是miR-34c-5p的靶基因, 且过表达miR-34c-5p抑制胃癌细胞中XBP1蛋白表达. XBP1参与调控细胞增殖、凋亡、转移及耐药, 其过度表达可导致肿瘤发生及促进肿瘤进展[16]. 本研究结果还显示, 龙胆苦苷可抑制胃癌细胞中XBP1蛋白表达, 而敲减miR-34c-5p降低龙胆苦苷对胃癌细胞中XBP1蛋白表达的抑制作用, 进一步提示龙胆苦苷可能通过调控miR-34c-5p/XBP1轴来影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

4 结论

综上, 龙胆苦苷对胃癌细胞HGC-27的增殖、迁移和侵袭具有一定的抑制作用, 其作用机制可能与上调细胞中miR-34c-5p表达进而抑制XBP1蛋白表达有关, 具有治疗胃癌的潜在价值. 但本研究仅通过体外单细胞进行了探究, 还需要增加细胞种类及进一步通过裸鼠移植瘤实验在体内验证龙胆苦苷对胃癌发生发展的影响和机制.

文章亮点

实验背景

胃癌发病隐匿, 治疗疗效不佳, 寻找用于胃癌治疗的药物尤为重要. 龙胆苦苷(gentiopicroside, GPS)具有抗肝

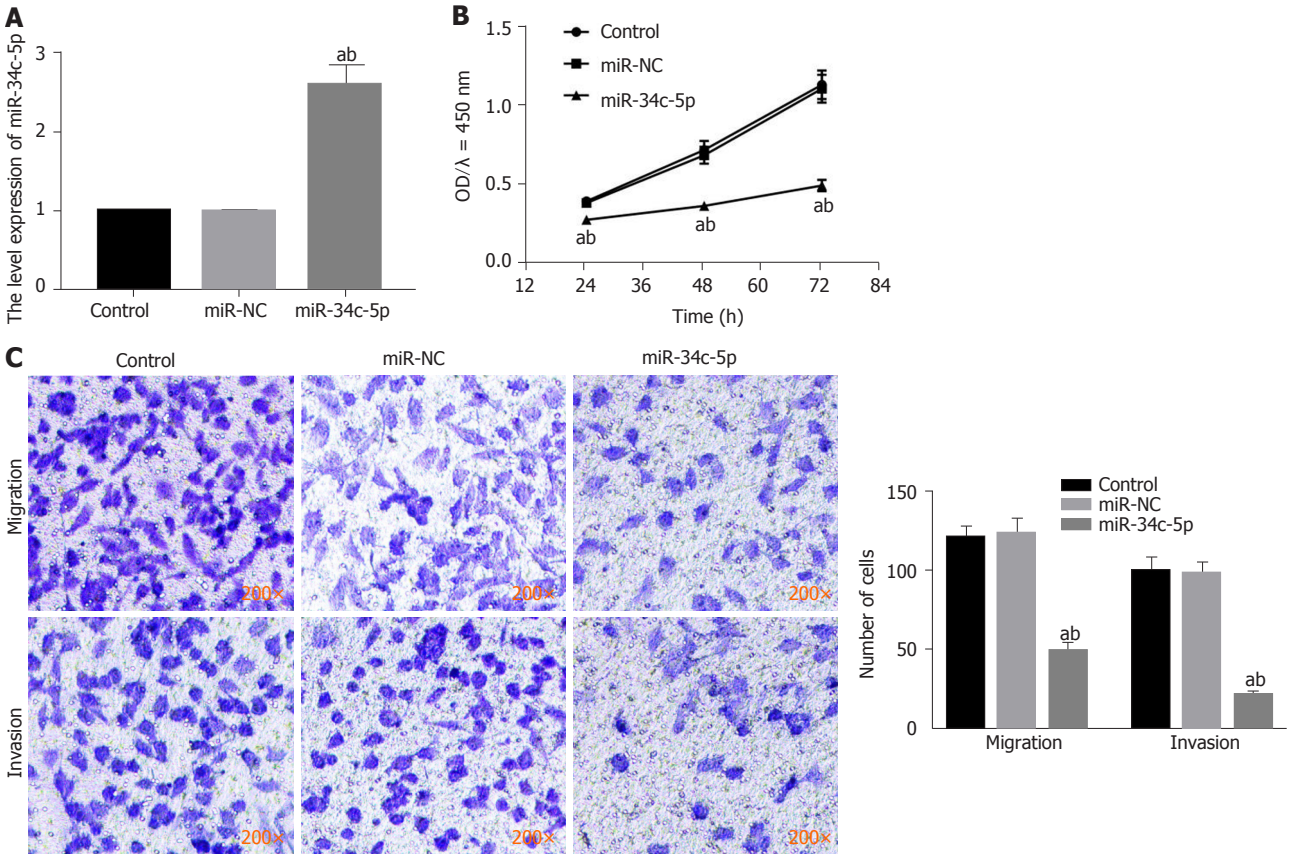


图 4　过表达miR-34c-5p对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响. A: miR-34c-5p mimics转染效果验证; B: 过表达miR-34c-5p对HGC-27细胞增殖的影响; C: 过表达miR-34c-5p对HGC-27细胞迁移和侵袭的影响. 与对照组比较, $^{a}P<0.05$; 与miR-NC组比较, $^{b}P<0.05$.

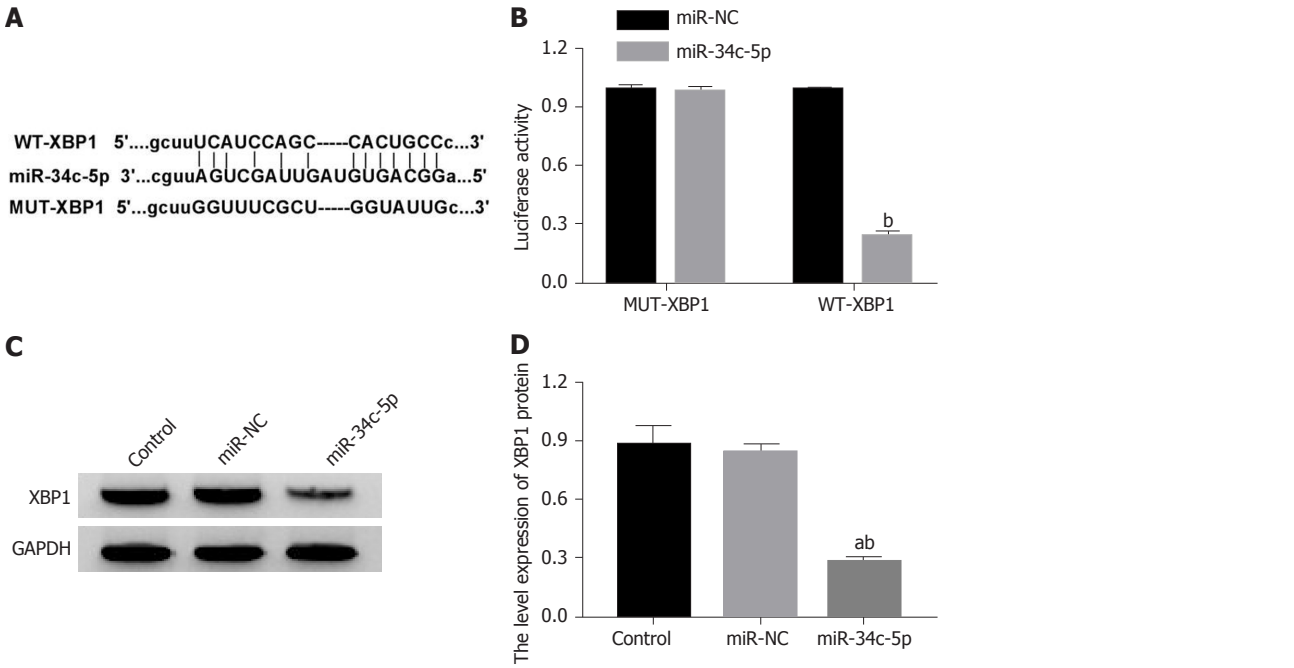


图 5　miR-34c-5p靶向负调控XBP1. A: miR-34c-5p与XBP1的结合位点; B: 荧光素酶活性检测结果; C: 过表达miR-34c-5p对HGC-27细胞中XBP1蛋白表达的影响. 与对照组比较, $^{a}P<0.05$; 与miR-NC组比较, $^{b}P<0.05$.

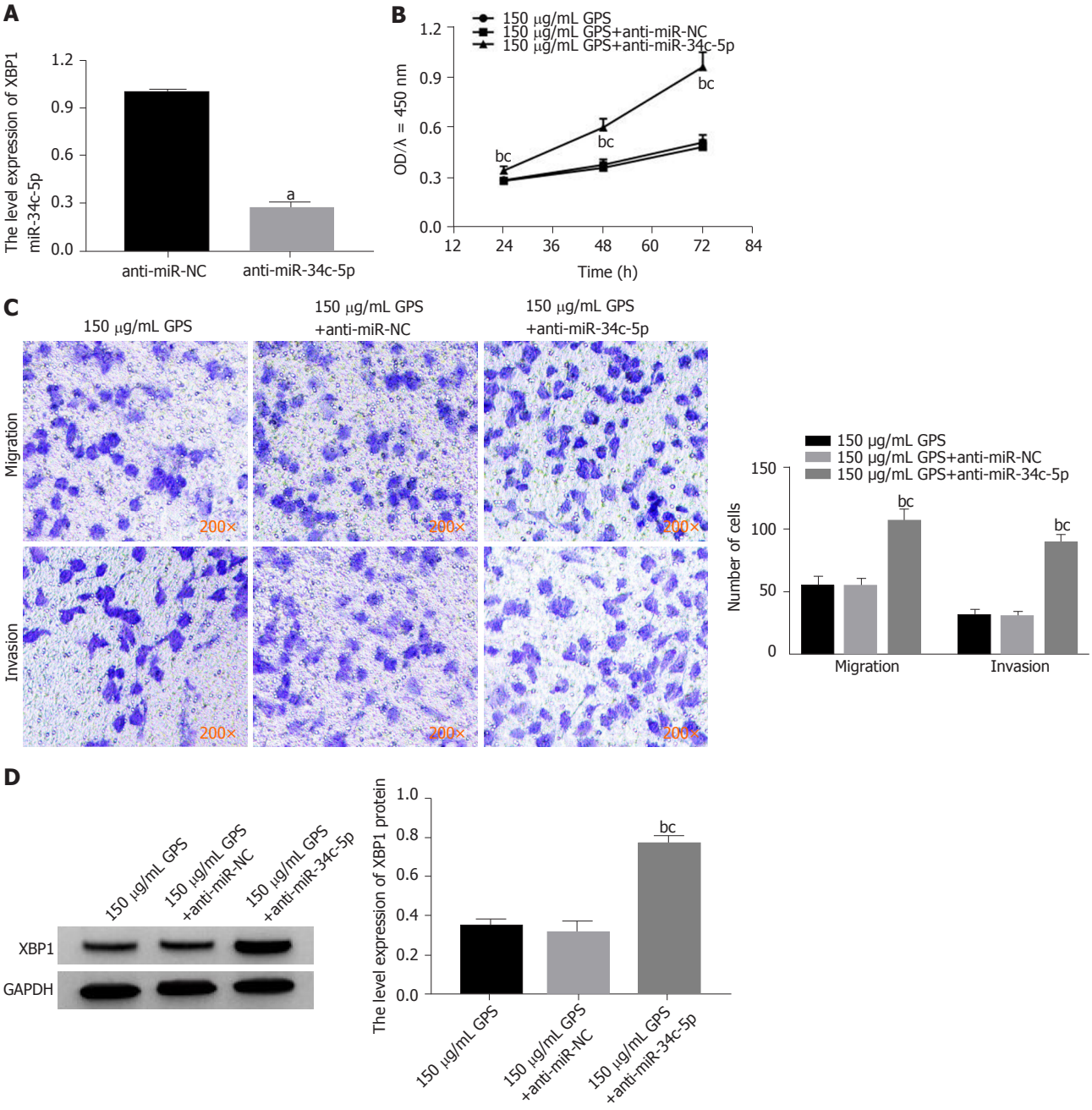


图 6　敲减miR-34c-5p降低龙胆苦苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及XBP1蛋白表达的影响. A: anti-miR-34c-5p转染效果验证; B: 龙胆苦苷对敲减miR-34c-5p的HGC-27细胞增殖的影响; C: 龙胆苦苷对敲减miR-34c-5p的HGC-27细胞迁移和侵袭的影响; D: 龙胆苦苷对敲减miR-34c-5p的HGC-27细胞中XBP1蛋白表达的影响. 与anti-miR-NC组比较比较, $^{a}P<0.05$; 与150 μg/mL GPS组比较, $^{b}P<0.05$; 与150 μg/mL GPS+anti-miR-NC组比较, $^{c}P<0.05$.

癌、肺癌和卵巢癌功效, 但其能否发挥抗胃癌作用还未知. 本研究探究GPS对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响及可能机制, 为其用于胃癌的治疗提供一定的实验依据.

实验动机

观察GPS对胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭的影响及其能否通过调控微小RNA-34c-5p(microRNA-34c-5p, miR-34c-5p)/X盒结合蛋白1(X-box binding protein-1, XBP1)轴发挥作用, 以探究GPS是否具有抗胃癌作用及其可能的机制.

实验目标

本研究主要是为了明确GPS能否通过调控miR-34c-5p/XBP1轴影响胃癌细胞HGC-27的增殖、迁移和侵袭能力, 并进一步通过裸鼠移植瘤实验在体内验证GPS对胃癌发生发展的影响, 以期为胃癌治疗药物的研发提供新途径.

实验方法

本研究采用细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)法、Transwell、实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)、蛋白质印迹法依次检测了细胞增殖、迁移和侵袭、细胞中miR-34c-5p表达、XBP1蛋白表达. 此外, 用双荧光素酶报告基因实验验证了miR-34c-5p和XBP1靶向调控关系.

实验结果

本实验结果表明, 一定浓度的GPS可降低胃癌细胞HGC-27的增殖、迁移和侵袭能力, 其作用机制可能与上调细胞中miR-34c-5p表达进而抑制XBP1表达有关.

实验结论

本研究首次发现, GPS可在一定程度上抑制胃癌细胞HGC-27增殖、迁移和侵袭, 且作用机制与调控miR-34c-5p/XBP1轴有关, 具有治疗胃癌的潜在价值.

展望前景

本研究仅通体外细胞实验进行了初步探究, 尚需进一步在体内验证GPS对胃癌发生发展的影响和机制. 通过探究GPS对胃癌发生发展的影响可能为胃癌治疗药物的研发提供新途径.

5 参考文献

1 Wang Z, Liu Q, Huang P, Cai G. miR-299-3p suppresses cell progression and induces apoptosis by downregulating PAX3 in gastric cancer. *Open Life Sci* 2021; 16: 266-276 [PMID: 33817318 DOI: 10.1515/biol-2021-0022]

2 武俊紫, 杨斌, 宋波, 姚政, 陈文慧. 龙胆苦苷对非酒精性脂肪肝病大鼠AMPK信号通路的调节作用. 中草药 2018; 49: 197-203 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.21.027]

3 谢小倩, 李贺, 王亚乐, 刘晶晶, 万志杰, 罗沙沙, 赵则月, 李晓天. 龙胆苦苷对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 66-71 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200403]

4 钟春蕾, 黄国涛, 杨洋, 申思, 张志强. 龙胆苦苷对非小细胞肺癌的炎症因子水平及上皮间质转化的影响 广东药科大学学报 2021; 37: 96-101 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2020092303]

5 陈杰, 佟玲, 朱亦峰. 龙胆苦苷对卵巢癌细胞株SKOV3氧化应激损伤和细胞凋亡的影响及机制研究. 医学分子生物学杂志 2019; 16: 126-131 [DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2019.02.005]

6 Wan Y, Shen A, Qi F, Chu J, Cai Q, Sferra TJ, Peng J, Chen Y. Pien Tze Huang inhibits the proliferation of colorectal cancer cells by increasing the expression of miR-34c-5p. *Exp Ther Med* 2017; 14: 3901-3907 [PMID: 29042999 DOI: 10.3892/etm.2017.4972]

7 Shen Y, Xu J, Pan X, Zhang Y, Weng Y, Zhou D, He S. LncRNA KCNQ1OT1 sponges miR-34c-5p to promote osteosarcoma growth via ALDOA enhanced aerobic glycolysis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 278 [PMID: 32332718 DOI: 10.1038/s41419-020-2485-1]

8 Xu X, Yan H, Zhang L, Liu J, Huang Y, Cheng H. Up-regulation of miR-34c-5p inhibits nasopharyngeal carcinoma cells by mediating NOTCH1. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32458967 DOI: 10.1042/BSR20200302]

9 Wu H, Huang M, Lu M, Zhu W, Shu Y, Cao P, Liu P. Regulation of microtubule-associated protein tau (MAPT) by miR-34c-5p determines the chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1159-1171 [PMID: 23423488 DOI: 10.1007/s00280-013-2108-y]

10 杜磊. X盒结合蛋白1在胃癌中的表达及其对胃癌生物学行为的调控机制. 第二军医大学 2015 [DOI: 10.7666/d.Y2813144]

11 孟松, 周耀柱, 马永超, 徐松涛, 金少举. 龙胆苦苷对人胰腺癌细胞PANC-1凋亡及IL-6/JAK2/STAT3信号通路的影响. 中国药房 2020; 31: 1836-1841 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.08]

12 赵忠伟, 韩鹏. 龙胆苦苷对人肝癌HepG2细胞的抑制作用. 中国老年学杂志 2016; 36: 6082-6083 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.24.016]

13 高天勤, 李欣, 董圣军, 程春雷, 史荣军, 贾龙, 王健, 刘宝辉. 龙胆苦苷对人上皮性卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移的影响及机制. 山东医药 2019; 59: 22-25 [DOI: 10.3969/j.issn. 1002-266X.2019.11.006]

14 Kang J, Huang X, Dong W, Zhu X, Li M, Cui N. MicroRNA-1269b inhibits gastric cancer development through regulating methyltransferase-like 3 (METTL3). *Bioengineered* 2021; 12: 1150-1160 [PMID: 33818282 DOI: 10.1080/21655979.2021.1909951]

15 Wang Y, Wang X, Tang J, Su X, Miao Y. The study of mechanism of miR-34c-5p targeting FLOT2 to regulate proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 3559-3568 [PMID: 31446795 DOI: 10.1080/21691401.2019.1640714]

16 Shi W, Chen Z, Li L, Liu H, Zhang R, Cheng Q, Xu D, Wu L. Unravel the molecular mechanism of XBP1 in regulating the biology of cancer cells. *J Cancer* 2019; 10: 2035-2046 [PMID: 31205564 DOI: 10.7150/jca.29421]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 934-944

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.934

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

基础研究 BASIC RESEARCH

HBV 1.3倍基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株的筛选及鉴定

邱 华, 林栋毅, 李锦源

邱华, 林栋毅, 李锦源, 广西医科大学附属肿瘤医院 广西壮族自治区 南宁市 530021

邱华, 教授, 研究方向为HBV感染相关肝癌、肝硬化的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, No.81860889、No.81660827; 中国博士后科学基金面上项目, No.2019M653312; 广西自然科学基金面上项目, No.2020GXNSFAA297113; 第二批广西高层次骨干人才培养139计划(桂卫科教发[2018]22号); 广西科技厅重点研发项目, No.2017AB45166.

作者贡献分布: 此课题由邱华设计; 研究过程由邱华、林栋毅及李锦源操作完成; 数据分析由邱华, 林栋毅完成; 本论文写作由邱华、林栋毅完成.

通讯作者: 邱华, 教授, 博士, 博士后, 530021, 广西省南宁市青秀区河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院. qiuhua8899@163.com

收稿日期: 2021-05-28
修回日期: 2021-06-16
接受日期: 2021-07-07
在线出版日期: 2021-08-28

Screening and identification of dominant monoclonal HepG2 cell strain with 1.3-fold HBV genome

Hua Qiu, Dong-Yi Lin, Jin-Yuan Li

Hua Qiu, Dong-Yi Lin , Jin-Yuan Li, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation Project, No.81660827 and No. 81860889; China Postdoctoral Foundation Science Foundation Project, No. 2019M653312; Guangxi Natural Science Foundation Project, No. 2020GXNSFAA297113; Guangxi Medical High-level Backbone Personnel Training "139" Program (Gui Wei Science and Education Development [2018]22); Guangxi Key Research and Development Program, No. 2017AB45166.

Corresponding author: Hua Qiu, Professor, Doctor, Postdoctoral Fellow, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, No. 71 Hedi Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. qiuhua8899@163.com

Received: 2021-05-28
Revised: 2021-06-16
Accepted: 2021-07-07
Published online: 2021-08-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatitis B virus (HBV) infection model *in vitro* is the basis for studying HBV life cycle and pathogenesis and for drug screening. With the clinical anti-HBV therapy entering the new trend of "functional cure" and "complete cure", there is an urgent need for cell models that can stably simulate the transcription mechanism of covalently closed circular DNA (cccDNA) and the role of hepatitis B virus X protein (HBx). The 1.3-fold HBV genome contains all the biological information of HBV. It can start the transcription process by its own promoter, support the formation of cccDNA, and complete viral replication, which is closest to the life cycle of HBV *in vivo*. Lentivirus transfection is a technology that takes lentivirus as vector and introduces foreign molecules such as DNA and RNA into eukaryotic cells, which can form stable transfection.

AIM

To construct a HepG2 cell model with 1.3-fold HBV genome by lentivirus transfection technology, and to screen and identify the dominant monoclonal strain that can stably and efficiently express HBV biomarkers.

METHODS

A lentiviral plasmid containing 1.3-fold HBV genome information was constructed, and the recombinant lentivirus culture was used to infect HepG2 cells at the optimal multiplicity of infection (MOI). Blasticidin (BSD) was used to select HepG2 cell strains (1.3-fold HBV-HepG2) stably integrating the 1.3-fold HBV genome, and

then the HBV in the cell model was identified by PCR. HepG2 cells stably carrying the 1.3-fold HBV genome were cultured and nine candidate positive monoclones were selected. The flanking sequences of each monoclonal cell were sequenced to determine the insertion position of the corresponding HBV genome in the genome of HepG2 cells. The most dominant monoclones were selected according to the expression levels of HBsAg and HBeAg. The expression levels and stability of HBsAg, HBeAg, HBx, cccDNA, and HBV DNA in HepG2 cells stably carrying the 1.3-fold HBV genome were compared.

RESULTS

The lentiviral plasmid plenti-bsd-1.3-fold HBV was used to infect HepG2 cells at an MOI of 30. After 72 h, BSD (final concentration 1 μg/mL) was added for screening. After 15-20 d of continuous culture, stable 1.3-fold HBV-HepG2 cell line was obtained. HBV DNA sequence was then identified by PCR. Among the nine selected candidate positive monoclones, A14, in which the 1.3-fold HBV genome was inserted into the HepG2 genome at 1:166461695-166461715 (named HepGA14), had the highest expression levels of HBsAg and HBeAg at 24.28 IU/mL and 39.62 NCU/mL, respectively. HepGA14 can stably and highly express HBV biomarkers. Compared with HepG2.2.15 cell line, the expression levels of HBx and cccDNA in Hepga14 dominant monoclonal line in 1-20 passages were significantly higher ($P < 0.05$).

CONCLUSION

We have successfully constructed and screened HepGA14, a dominant monoclonal HepG cell strain with HBV 1.3-fold genome, which lays a good foundation for further research of HBV-host relationship and pathogenesis as well as for drug screening.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; 1.3-fold genome; Stably transfected; Cell model; Dominant monoclonal

Citation: Qiu H, Lin DY, Li JY. Screening and identification of dominant monoclonal HepG2 cell strain with 1.3-fold HBV genome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 934-944
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/934.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.934

摘要

背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)体外感染模型是开展HBV生命周期、致病机理、药物筛选等研究的基础. 随着临床抗HBV治疗进入“功能性治愈”“完全治愈”新时代的趋势, 对能稳定模拟共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA)转录机制, 乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)致病机理的细胞模型的需求日益迫切. HBV1.3倍(1.3-fold HBV)全基因组包含了全部HBV生物信息, 能依赖自身启动子启动转录过程, 支持cccDNA形成和完整病毒复制, 最接近于HBV体内感染状态下的生命周期. 慢病毒转染是一种以慢病毒为载体, 将外源分子如DNA, RNA等导入真核细胞的技术, 可形成稳定转染.

目的

采用慢病毒转染技术构建HBV 1.3倍基因组HepG2稳转细胞模型, 筛选并鉴定出能稳定、高效表达HBV生物标志物的优势单克隆株.

方法

构建含1.3-fold HBV基因组信息的慢病毒质粒并包装慢病毒; 以最佳感染复数(MOI)值将1.3-fold HBV慢病毒液侵染靶细胞HepG2, 以抗生素杀稻瘟菌素(blasticidin, BSD)最佳筛选剂量筛选出稳定整合1.3-fold HBV基因的HepG2细胞系(1.3-fold HBV-HepG2), 继而采用PCR法鉴定该细胞模型中的HBV DNA序列. 将1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞进行培养并挑选出9株候选阳性单克隆, 通过测序各单克隆细胞的侧翼序列, 以确定9株候选阳性单克隆相应的基因组在HepG2细胞基因组中的插入位置, 再根据各候选单克隆株表达HBsAg、HBeAg的水平, 筛选出最优势单克隆株. 将该优势单克隆株与HepG2.2.15细胞株分别持续培养20代, 比较这两种细胞株表达HBsAg、HBeAg、HBx、cccDNA、HBV DNA等标志物的水平及稳定性.

结果

(1)将慢病毒pLenti-BSD-1.3-fold HBV以MOI = 30的参数侵染HepG2细胞, 72 h后加入BSD抗生素(终浓度1 μg/mL)进行筛选, 连续培养15-20 d后, 获得1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞系, PCR鉴定出HBV DNA序列; (2)在挑选出的9株候选阳性单克隆中, 编号A14的细胞株(命名为HepGA14)的HBsAg、HBeAg表达水平最高, 分别为24.28 IU/mL、39.62 NCU/mL, 其插入HepG2基因组位置为1:166461695-166461715, 确定为优势单克隆株; (3)与HepG2.2.15细胞株比较, HepGA14优势单克隆株1-20代能稳定、高表达HBsAg、HBeAg、HBx、HBV DNA、cccDNA, 差异均具有统计学意义($P<0.05$).

结论

成功构建并筛选出1.3-fold HBV基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株HepGA14, 这为后续开展HBV-宿主关系、发病机制及药物筛选等奠定良好的基础.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 1.3倍基因组; 稳转; 细胞模型; 优势单克隆

核心提要: 成功构建并筛选出乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)1.3倍基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株HepGA14, 其能稳定、高效地表达共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA)、乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)、HBVDNA、HBsAg、HBeAg等生物标志物, 有望在研制乙肝“治愈”药物及探索HBV相关疾病发病机制等领域发挥积极作用.

文献来源: 邱华, 林栋毅, 李锦源. HBV 1.3倍基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株的筛选及鉴定. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 934-944

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/934.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.934

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染仍是全球重要的公共卫生问题, 每年将近100万人死于HBV感染相关的肝硬化、肝癌及肝衰竭等疾病, 而中国作为世界上HBV感染者最多的国家, 防控压力尤为沉重. HBV体外感染与复制模型是研究HBV生活史、致病机理、传染途径的重要工具, 并在HBV相关肝硬化和肝癌的发病机制探索、治疗靶点发现和候选药物筛选等方面发挥关键性作用[1]. 因此, 构建一种高效、稳定、经济、可重复性的HBV体外细胞模型具有重要的意义. 而对于HBV体外复制模型来说, 目前主要是通过各种病毒载体递送系统, 将HBV基因组转染到肝癌细胞系的Huh7和HepG2细胞内构建而成, 如HepG2.2.15、HepAD38、HepDE19等. 本课题组前期采用重组腺病毒转染技术构建了HBV全基因组1.3倍体HepG2瞬染细胞模型, 该模型在感染第2天即可分别在上清液和细胞内中检测出HBV DNA、共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA)、HBsAg及HBeAg等标志物的表达, 在4-6 d达到峰值水平, 7 d之后逐渐下降[2]. 但由于该模型HBV DNA不是整合到HepG2细胞的基因组中, 因此其表达HBV生物标志物是不稳定的, 且随着时间延长其表达活性会自然衰减, 每次使用时都需重新构建. 有鉴于此, 本项目组拟采用重组慢病毒转染技术, 构建并筛选出HBV1.3倍(1.3-fold HBV)基因组HepG2稳转细胞模型的优势单克隆株, 以更好服务于HBV感染相关疾病的发病机制及治疗药物研究.

1 材料和方法

1.1 材料 HepG2细胞、HepG2.2.15细胞、293A细胞、293T细胞购自中国科学院上海细胞生物研究所; DH5α感受态细胞购自北京全式金生物技术有限公司; 包装质粒Packaging Mix购自江苏百奥生物技术有限公司; 0.05% Trypsin购自上海玉博生物科技有限公司; DMEM培养基购自美国HyClone公司; 慢病毒骨架载体pLenti-BSD载体购自上海诺百生物科技有限公司; 胎牛血清购自法国Biowest公司; Opti-MEM 购自美国GIBCO公司; Trizol Reagent、荧光染料SYBR Green Ⅰ、oligo dT/Random primer/特异性引物、逆转录酶SuperScriptⅢReverse Transcriptase、Platinum Taq DNA Polymerase、100mM dNTPs、DEPC H_2O购自美国invitrogen公司; Rnase Inhibitor购自加拿大Fermentas公司; HBsAg、HBeAg检测试剂盒购自郑州安图生物股份有限公司(批号: 20191103). CO_2培养箱、生物安全柜、高速冷冻离心机购自上海力康生物医疗科技控股有限公司; 荧光显微镜购自日本Olympus公司; 荧光定量PCR仪购自美国Bio Rad公司. 基因序列、PCR引物合成、测序由上海诺百生物科技有限公司完成.

1.2 方法 本研究严格遵循《中华人民共和国生物安全法》中“病原微生物实验室生物安全”的相关法律规定进行管理与操作.

1.2.1 1.3-fold HBV基因组慢病毒质粒构建: (1)1.3-fold HBV基因组序列扩增: 通过NCBI检索, 查出HBV全基因组序列(NC_003977.2), 并确定1.3-fold HBV基因组序列(图1). 按照序列设计oligo, 全基因合成1.3-fold HBV的序列, 将1.3-fold HBV序列插入到慢病毒骨架载体pLenti-BSD的ClaI和MluI切点之间, 获得慢病毒载体pLenti-BSD-1.3-fold HBV(图2). 根据实验要求设计In-fusion引物, 引物5’端引物重组必需的序列, 上游引物(F): AATTCAAAATTTTATCGATcTCGAGttcaatctaagcaggct, 下游引物(R): TTACTAACCGGTACGCGTgcggccGCgatctcgtactgaagg. 扩增体系: 10×PCR Buffer 5 μL、dNTP 5 μL、Mg^{2+} 3 μL、Primer F/R 1.5 μL、模板1 μL、KOD 1 μL, 加水至50 μL. 扩增条件: 94 ℃ 15 s、58 ℃ 30 s, 28个循环. 扩增产物通过0.8%琼脂糖凝胶电泳鉴定, PCR产物记为 1.3-fold HBV(PCR); (2)1.3-fold HBV PCR产物回收以及In-fusion连接: pLenti-BSD质粒在37 ℃进行双酶切, 酶切条件: pLenti-BSD 2 μg、10×Buffer T 5 μL、SalI 2 μL、BglII 2 μL, 加水至50 μL. 酶切产物经0.8%琼脂糖凝胶电泳, 切胶回收, 回收产物记为pLenti-BSD(ClaI/MluI). pLenti-BSD(ClaI/MluI)和1.3-fold HBV DNA(PCR)通过In-fusion连接, 连接产物记为



图 1　1.3-fold HBV基因组序列. NC_003977.2 [Hepatitis B virus (strain ayw) genome]Map(从1075bp处沿顺时针方向开始1.3倍序列, 黄色标记片段cccDNA1为重复序列). 1.3-fold HBV: 1.3倍乙型肝炎病毒.

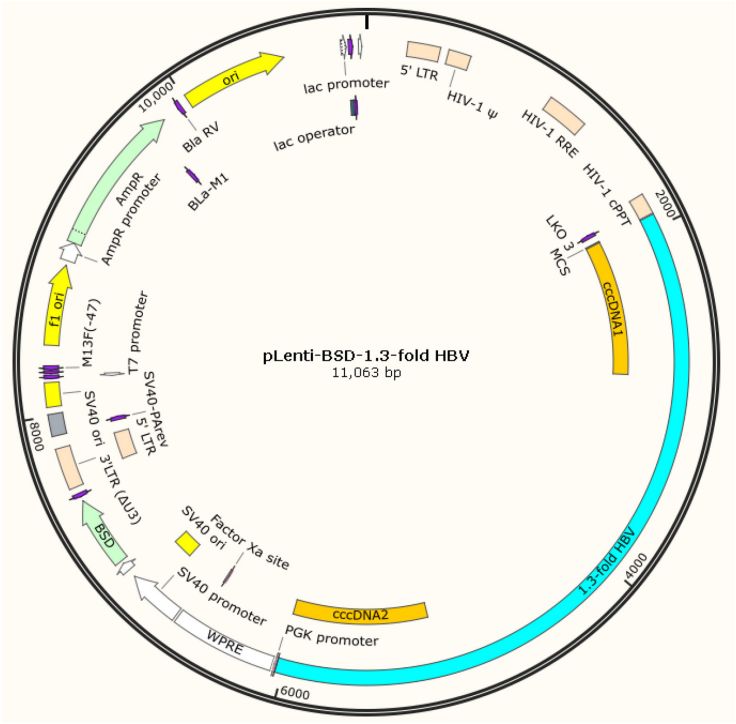


图 2　pLenti-BSD-1.3-fold HBV慢病毒载体示意图. 蓝色标记片段为1.3-fold HBV序列; 黄色标记片段cccDNA1与cccDNA2为重复序列; 绿色标记片段为抗性筛选基因序列. BSD: 稻瘟菌素; 1.3-fold HBV: 1.3倍乙型肝炎病毒; cccDNA: 共价闭合环状DNA分子.

pLenti-BSD-1.3-fold HBV. 连接体系: 5×CE II Buffer 4 μL、pLenti-BSD(ClaI/MluI)50 ng、HBV DNA 1.3P(PCR)150 ng、Exnase® II 2 μL, 加入至20 μL, 混匀. 连接条件: 37 ℃反应30 min后, 立即将反应管置于冰水浴中冷却; (3)pLenti-BSD-1.3-fold HBV重组质粒鉴定: pLenti-BSD-1.3-fold HBV连接产物转化DH5α感受态细胞, 37 ℃过夜培

养, 挑取阳性克隆经PCR鉴定, 根据1.3-fold HBV序列设计特异性引物(F: CTCGTGGTGGACTTCTCTC; R: CAGCAGGATGAAGAGGAA)进行PCR扩增, 扩增产物大小为166bp; 同时设置阴性对照(dd H_2O作为模板)和阳性对照(PCR扩增1.3-fold HBV); PCR反应体系和反应条件参照1.2.1.1; (4)pLenti-BSD-1.3-fold HBV慢病毒包装及滴度测定:将慢病毒载体pLenti-BSD-1.3-fold HBV和包装质粒(packaging mix)共转染293T细胞, 包装病毒, 收集病毒原液, 超速离心浓缩, 浓缩后的慢病毒侵染293A细胞, 48 h后qPCR测定慢病毒活性滴度[2]. qPCR反应体系: 10×PCR buffer 1 μL、Mg^{2+} 0.4 μL、dNTPs 0.2 μL、Primer F/R 0.5 μL、Probe(FAM)0.25 μL、Taq酶0.1 μL、Template 1 μL、Total volume 10 μL; qPCR反应条件: 95 ℃10 s、60 ℃30 s, 40个循环.

1.2.2 HBV 1.3倍基因组慢病毒质粒侵染HepG2细胞及筛选: (1)慢病毒载体pLenti-BSD-1.3-fold HBV侵染HepG2最佳MOI值: 培养靶细胞HepG2至状态良好, 处于对数生长期; 细胞用0.05%胰酶消化, 用含8 μg/mL polybrene的完全培养液重悬细胞, 细胞计数后, 按照每孔第2天细胞密度60%-70%的细胞数量进行接种于96孔板的每个孔中, 设置1个复孔(病毒滴度设1复孔); 培养过夜, 观察细胞生长状态. 进行GFP荧光慢病毒侵染实验; 取出已知滴度的阴性对照病毒液, 冰上融化, 根据设计的MOI测定范围, 以及细胞接种量, 计算每孔所需要病毒量, 按照不同感染复数(multiplication of infection, MOI), 慢病毒MOI = 0、2、5、10、30、60、120、240, 向每孔加入病毒液. 在37 ℃, 5%的CO_2培养箱培养6 h后, 更换为完全培养液后继续培养至24 h-96 h; 荧光显微镜下观察细胞生长情况和荧光比率, 确定最佳MOI, 并拍摄每个MOI下的白光和荧光视野下的照片; (2)1.3-fold HBV DNA慢病毒侵染HepG2细胞及抗生素筛选:培养靶细胞HepG2至状态良好, 处于对数生长期; 细胞用0.05%胰酶消化, 用完全培养基悬浮成单细胞悬液, 细胞计数后, 按照5×10^5个细胞接种于12孔板的每个孔中; 感染培养基预先配制完全培养基+8 μg/mL ploybrene; 培养孔换上新配制的感染培养基, 添加1 mL培养基, 按照MOI测定值的病毒液侵染靶细胞, 混匀后置于5%的CO_2的培养箱中培养4-6 h, 更换新鲜的完全培养基, 继续培养24 h-72 h, 根据细胞状态进行抗生素筛选(梯度分为0, 2 μg/mL, 4 μg/mL, 6 μg/mL, 8 μg/mL, 10 μg/mL); 完全培养基中加入合适量的抗生素进行筛选, 筛选期间每天观察细胞状态, 抗生素筛选周期视细胞状态而定, 筛选成功的稳转细胞按照常规培养并冻存; (3)1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞的PCR鉴定: 抽提1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞和HepG2细胞的基因组DNA, 根据1.3-fold HBV序列设计特异性引物(F: CTCGTGGTGGACTTCTCTC; R: CAGCAGGATGAAGAGGAA)进行PCR扩增, 扩增产物大小为166 bp; PCR反应体系和反应条件参照1.2.1.1.

1.2.3 1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞优势单克隆株的筛选及鉴定: (1)1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞候选阳性单克隆的筛选: ①铺板培养: 取1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞株消化重悬计数, 以每孔1个细胞量调整细胞密度, 接种到96孔板中, 2周后显微镜下观察已长出的单克隆细胞团, 收集单克隆细胞上清并消化扩培到24孔板中, 24孔板长满再扩培到6孔板中, 依次扩大培养. 再取扩增后的稳转单克隆株分批次铺板培养并挑选, 第一批单克隆依次命名为A1、A2、A3等, 第二批单克隆依次命名为B1、B2、B3等, 依此类推. ②初筛: 所有单克隆株均收集细胞上清, 利用HBsAg和HBeAg检测试剂盒, 分别检测HBsAg、HBeAg表达水平, 初步筛选出阳性单克隆株, 进行后续实验. ③复筛: 源于初筛的阳性单克隆株以同一细胞数铺板, 培养3 d后收集细胞上清, 再根据HBsAg、HBeAg的表达水平, 筛选出9株候选阳性单克隆株, 进入后续靶基因插入位置测序及表达活性等实验; (2)检测9株候选阳性单克隆1.3-fold HBV基因组整合进HepG2基因组位置: 通过测序9株候选阳性单克隆细胞株的侧翼序列, 以确定其相应的基因组插入HepG2细胞基因组的位置. 培养候选的9株阳性单克隆株至1×10^6以上, 分别抽提基因组DNA; 用XspI对基因组DNA进行酶切, 将酶切后的产物与NdeI切开的pUC57-Amp载体进行连接反应, 针对连接产物, 进行巢式PCR扩增, 第一轮所用的引物F: gttccgcagtatggatcggc, R: cgatcgccctttcccaacagt; 第二轮所用的引物F: gaggagccgaaaaggttcca, R: cagcctgaatggcgaatgg. 针对巢式PCR产物, 进行Sanger测序(使用cagcctgaatggcgaatgg为测序引物)将测序获得的序列信息, 与人基因组数据库进行Blast比对, 可找出相应的基因组位置信息; (3)筛选出1.3-fold HBV-HepG2稳转优势单克隆株: 收集9株候选阳性单克隆株细胞上清, 分别检测上清中HBsAg、HBeAg水平, 筛选出表达量及稳定性最优的单克隆, 作为优势单克隆株, 培养备用; (4)检测优势单克隆株与HepG2.2.15各代HBsAg、HBeAg表达水平与稳定性: 取1.3-fold HBV-HepG2稳转优势单克隆株和HepG2.2.15细胞株, 各连续培养20代, 分别收集第1代、第2代、第3代、第4代、第5代、第10代、第15代、第20代的细胞上清, 检测细胞株上清中HBsAg、HBeAg水平; (5)检测优势单克隆株与HepG2.2.15各代乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)、cccDNA、HBV DNA的表达水平及稳定性: 分别收集两种细胞株, 连续培养后, 收集第1代、第2代、第

表 1　9株候选阳性单克隆细胞的侧翼序列对应的基因组插入位置

单克隆编号	基因组定位	核心序列信息
A4	6:950537–950557	aaaaaaagcacgcaaatttttgtgctgggaaacattagaacttaagactttcttacacttcctctgtggtttagtctttgtggtagt ttgggaagatggagtcatataattcttttcacttttgagggatgctgtaga
A14	1:166461695–166461715	ttcataaaactgtagtaataaatattcctttctctttggtctttgaaagagtttgagatgaattggctttaattcttcaaatgtttgat agaacttgccaaagaagtcatttggtcttgggctttccatcttgggaggt
A23	13:36028711–36028732	cttcctcgtttcctttgccttgcttcctcccgccctccaggctgtttcttggcctgggaaatgctcat
B4	18:65485740–65485760	caaaggtgttattgattttaatagattttcatatattacaaagtcattgatgtagtctgtgaatttcattataatacatcaaacatgtt acaggtatagtcttatactaagttggcaattcatagctaacac
B8	4:98253463–98253488	accatctcttccaaagtcttgtgaaataggtatatgtgttttatgagtggtcttttaggcaaaaataaagtacaattgatccttgaa caacacaaggttgaatgtcatgggtccacatatacctggatgggtccacatatacctgagataattgactgcttatgttatcag taatgtcaacaagtaagctat
B17	13:21513207–21513227	tgaaacagtctcttttcgtagatggcattgtctctgtagaaactcccaggaaatctgcaaaaaaaaaatcacaaaacaaaaca aagcttctagaactaataattgattttaggaaggtgactaggtacaagaa
B22	12:1947817–1947837	gccccattcctttcattcttcctcaaacatgtttccttcttttgtagtctcgctatgttgctcaggctggtcttgaactcctggcctc aagcaatgctcccaccttggcttcccaaagtgctgggattacaggcgtgagcagccactgtgcccggccaacatggaacct ttttaaaaatgttgtactaattgagaccactgtcttttaagtaggataagacaaccgcagaagg
B23	13:99716126–99716148	cttgagcccagcctgagcaacatagcgagaccttgtctctaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
B27	X:81891372–81891396	aatagacaaatcaatttccaaagtgtctactttggtaagagcagagtatttctcctttcatagtgaaagtaagccaatgtaatcc acctgccacgaggta

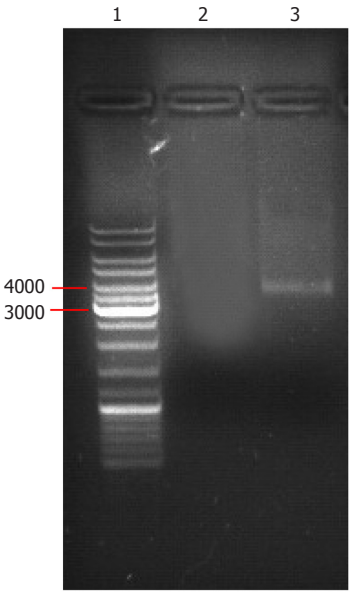


图 3　PCR鉴定1.3–fold HBV基因组扩增产物. 1: Marker; 2: NC对照; 3: 1.3–fold HBV基因组相关PCR产物. 1.3–fold HBV: 1.3倍乙型肝炎病毒.

3代、第4代、第5代、第10代、第15代、第20代的细胞, 抽提RNA和DNA; 采用qPCR检测HBx mRNA、cccDNA、HBV DNA的表达水平. HBx的检测引物为F: tctgtgccttctcatctgc, R: tcggtcgttgacattgctg, cccDNA的检测引物为F: ctccccgtctgtgccttct, R: gccccaaagccacccaag, HBV DNA的检测引物为F: ctcgtggtggacttctctc, R: cagcaggatgaagaggaa, 以18S rDNA为内参, 检测引

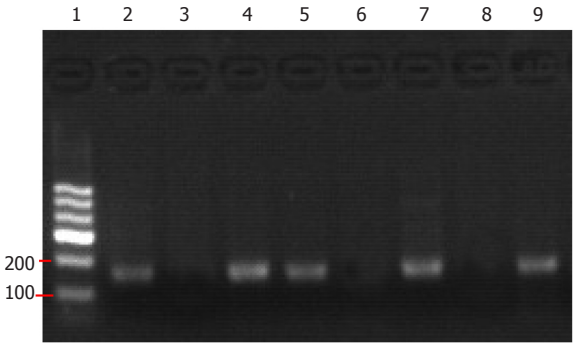


图 4　PCR鉴定pLenti–BSD–1.3–fold HBV. 1: Marker; 2–7: pLenti–BSD–1.3–fold HBV基因组相关转化子; 8: 阴性对照; 9: 阳性对照(PCR扩增1.3–fold HBV). BSD: 稻瘟菌素; 1.3–fold HBV: 1.3倍乙型肝炎病毒.

物为引物F: GAATTGACGGAAGGGCACCAC, R: AAGAACGGCCATGCACCACCA. 实验组与对照组中基因的倍数关系以$2^{-\Delta\Delta Ct}$表示 . 参考前期反应体系[2]: 2×SYBR Green PCR Master Mix 10 μL、Primer F/R 1 μL、模板 1 μL、RNase-free H_2O 5 μL; PCR反应条件: 95 ℃ 30 s、60 ℃ 30 s、72 ℃ 30 s, 40个循环. 检测过程中以HepG2.2.15细胞为阳性对照. 细胞按50%密度铺6孔板(每组细胞数一致, 约2E+6/孔), 培养3 d后收集细胞并检测.

统计学处理 应用软件SPSS 22.0进行统计分析, 所有实验均重复3次, 符合正态分布的计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 两组间比较用独立样本*t*检验. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注)表示.

表 2　各候选阳性单克隆细胞上清HBsAg、HBeAg的表达水平比较

序号	样品	HBsAg浓度(IU/mL)	HBeAg浓度(NCU/mL)
1	A4	2.57	36.20
2	A14	24.28	39.62
3	A23	7.68	26.71
4	B4	14.64	10.10
5	B8	11.21	31.16
6	B17	1.02	26.03
7	B22	6.64	33.82
8	B23	13.02	27.76
9	B27	18.88	39.75

表 3　HepGA14优势克隆株和HepG2.2.15株各代细胞上清HBsAg、HBeAg的表达水平比较

代数	HBsAg浓度(IU/mL)		HBeAg浓度(NCU/mL)	
	HepGA14	HepG2.2.15	HepGA14	HepG2.2.15
第1代	24.98	29.87	36.30	26.50
第2代	24.70	29.61	37.53	26.58
第3代	25.01	28.83	35.47	26.65
第4代	24.02	29.26	36.38	26.20
第5代	24.38	29.98	36.92	27.69
第10代	25.49	27.61	37.93	25.02
第15代	26.20	24.38	38.89	22.68
第20代	26.89	21.51	39.26	19.27

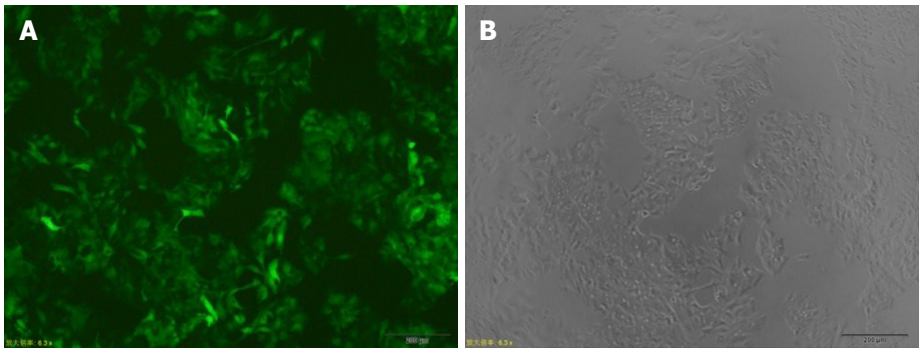


图 5　MOI = 30时, 慢病毒侵染HepG2细胞的感染效率(× 100). A: 绿光; B: 白光.

2 结果

2.1 1.3-fold HBV基因组序列扩增 1.3-fold HBV基因组扩增产物经0.8%琼脂糖凝胶电泳, 在4100 bp处可见清晰的条带, 其大小与理论大小一致(图3).

2.2 pLenti-BSD-1.3-fold HBV基因组重组质粒鉴定 扩增产物经0.8%琼脂糖凝胶电泳鉴定, 鉴定条带约为166 bp, 符合预期条带大小(图4).

2.3 慢病毒滴度及侵染HepG2细胞的最佳MOI值测定 浓缩后的慢病毒侵染HepG2细胞, 48 h后抽提细胞基因组. 测定病毒滴度为1.28×10^{8} TU/mL. MOI = 30时, 综合分析细胞阳性比例达到80%以上, 细胞状态较好, 满足后续实验要求(图5).

2.4 1.3-fold HBV慢病毒侵染HepG2细胞及抗生素筛选 HepG2细胞抗生素最佳筛选剂量为1 μg/mL, 筛选时间为10 d. 将慢病毒载体pLenti-BSD-1.3-fold HBV以MOI = 30的参数侵染HepG2细胞, 72 h后加入BSD抗生素(终浓度1 μg/mL)进行筛选, 连续培养15-20 d后, 获得1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞系(图6).

2.5 1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞的PCR鉴定 从1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞中扩增出预期的HBV DNA序列

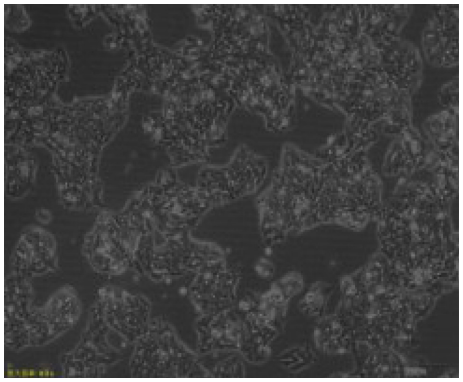


图 6　1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞形态图. 1.3-fold HBV: 1.3倍乙型肝炎病毒.

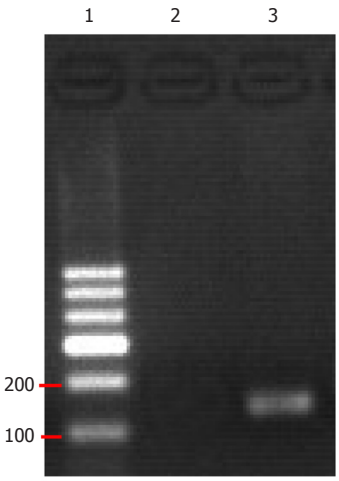


图 7　1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞的PCR鉴定. 1: Marker; 2: HepG2细胞(阴性对照细胞); 3: 1.3-fold HBV-HepG2稳转细胞. 1.3-fold HBV: 1.3倍乙型肝炎病毒.

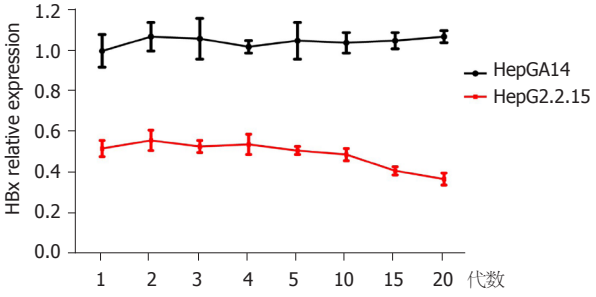


图 8　HepGA14和HepG2.2.15各代HBx相对表达量比较. 与HepG2.2.15组比较, P<0.05. HBx: 乙型肝炎病毒X蛋白.

(约166bp), 符合预期(图7).

2.6 各候选阳性单克隆细胞的侧翼序列对应的基因组插入位置 表1.

2.7 各候选阳性单克隆细胞上清HBsAg、HBeAg的表达水平 由表2可知, 1.3-fold HBV DNA-HepG2稳转细胞单克隆A14的HBsAg、HBeAg表达水平最高, 分别为24.28 IU/mL、39.62 NCU/mL, 确定为优势单克隆株, 并命名为HepGA14, 可用于后续实验(表2).

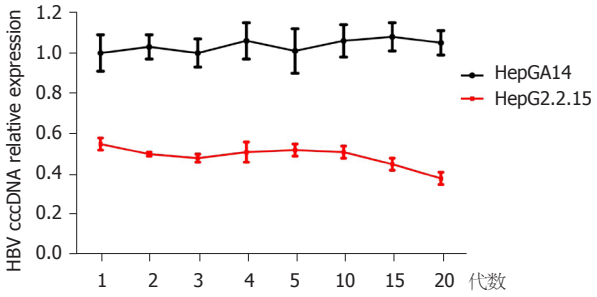


图 9　HepGA14和HepG2.2.15各代cccDNA相对表达量比较. 与HepG2.2.15组比较, P<0.05. cccDNA: 共价闭合环状DNA分子.

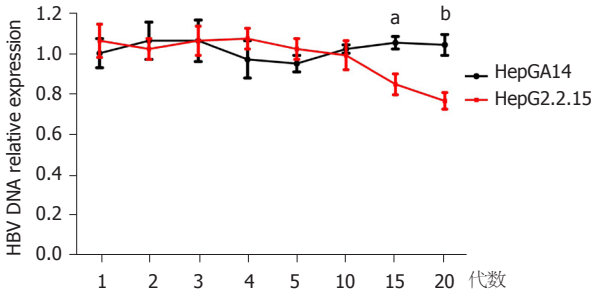


图 10　HepGA14和HepG2.2.15各代HBV DNA相对表达量比较. 与HepG2.2.15组比较, $^{a,b}P$<0.05. HBV: 乙型肝炎病毒.

2.8 HepGA14优势单克隆株和HepG2.2.15株各代细胞上清HBsAg、HBeAg的表达水平及稳定性 由表3可知, HepGA14优势克隆株培养的第1-20代HBsAg、HBeAg浓度均较稳定, 而HepG2.2.15株培养的第1-20代HBsAg、HBeAg浓度呈逐渐降低趋势(表3).

2.9 HepGA14优势单克隆株和HepG2.2.15株各代细胞内HBx、HBV DNA、cccDNA表达水平及稳定性 HepGA14优势单克隆株培养1-20代的HBx、HBV DNA、cccDNA相对表达水平均较稳定, 而HepG2.2.15株HBx、HBV DNA、cccDNA相对表达水平随着传代数的增加, 逐渐降低. HepGA14组各代HBx、cccDNA相对表达水平均高于HepG2.2.15组, 差异均具有统计学意义(P<0.05)(图8、图9). HepG2.2.15组的HBV DNA相对表达水平从第15、20代显著下降, 与同代HepGA14比较, 差异具有统计学意义(P<0.05)(图10).

3 讨论

HBV是一种是嗜肝病毒属小包膜DNA病毒, 由于其具有严格的种属限制性及组织亲嗜性, 宿主范围狭窄, 只能感染人和少数灵长类动物(如黑猩猩)[3]. 因此支持HBV感染和复制的体外细胞模型就成了研究HBV生命周期、病毒-宿主相互作用、致病机理及新型抗病毒药物等的重要工具[4]. 根据研究目的、感染途径等不同又分

为可直接感染HBV的细胞模型和依赖基因工程技术所建立的重组细胞系模型2类. 对于直接感染HBV的细胞模型, 由于人类原代肝细胞、胚胎肝细胞保留了肝细胞的重要细胞学特性, 自然条件下允许HBV穿入和完整复制, 能模拟最接近HBV体内感染的真实过程及状态, 相当长时间内占据着HBV感染模型的主要位置[5]. 但这类细胞模型都具有细胞来源有限, 体外培养技术要求较高且不能连续扩增, 生命周期短暂, HBV易感性迅速降低, 不同捐赠者之间个体差异较大等缺点, 因此只适合于对HBV感染早期阶段研究[6]. HepaRG细胞是唯一可直接感染HBV的肝癌细胞系, 增殖能力较强, 但是感染效率较低且操作复杂, 在诱导分化数周后才可被感染[7]. 近年来, 随着钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(sodium-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)的发现, 使肝癌细胞系通过外源表达NTCP直接感染HBV成为了可能[8]. NTCP是多次跨膜的胆汁酸转运蛋白, 特异性地在肝细胞膜表面表达, 能与HBV病毒外膜蛋白pre-S1区域特异性结合. HepG2、HuH7等传代细胞系由于缺乏内源性NTCP表达, 故在正常培养条件下不能支持HBV感染, 但在其中外源性表达NTCP可恢复其HBV易感性. 以HepG2-NTCP、HuH7-NTCP为代表的新型HBV感染细胞模型, 为针对HBV生命周期早期阶段的研究提供了新选择[9]. 但该类模型与体内感染相比, 感染是短暂的, 所产生的子代病毒不能有效地在细胞间传播, 从而限制了其作为HBV病毒源的研究应用, 且只有少量cccDNA可被检测到.

同时, 为解决研究HBV生命周期中后阶段自然史、筛选抑制HBV转录与复制药物及获得稳定细胞培养源性HBV病毒颗粒等需要, 科学家们采用基因工程技术建立了系列整合HBV基因组, 能持续扩增, 高效、稳定表达HBV标志物的稳转细胞模型. 1987年, Sells等[10]通过将首尾相连的2倍HBV基因组整合进入HepG2细胞, 从而构建成能稳定表达乙肝病毒颗粒的HepG2.2.15细胞系. 该细胞系中HBV可持续复制, 并能检测到共价闭合环状DNA分子(cccDNA)和松弛环状 DNA(rcDNA)的产生; 能产生一定量的病毒感染颗粒, 将其注射到黑猩猩体内可以诱发显著的肝炎症状[11]. 该模型已被广泛用于HBV基础生物学问题研究, 为早期抗HBV药物的发展做出了重要贡献, 但该模型存在病毒复制活性弱、cccDNA表达水平较低等不足, 且随着培养代数增多, HBV主要抗原(HBsAg、HBeAg)表达量会逐渐降低, 更难以满足以cccDNA等为目标新型抗病毒药物研发的需要. 针对HepG2.2.15存在的问题, 学者们将1.1倍的HBV全基因组整合入HepG2细胞, 成功构建了HepAD38细胞模型. 该模型HBV的产生受四环素严格调控, 当培养基中含有四环素时由于抑制了前基因组RNA(pregenomic RNA, pgRNA)的合成, 而无法合成HBV, 去除培养基中四环素后, 细胞立即表达pgRNA、cccDNA和HBV DNA等标志物; 同时HepAD38产生HBV DNA、cccDNA等的量比HepG2.2.15大幅增加[12]. 但HepAD38对四环素敏感的巨细胞病毒(CMV)启动子, 与自然感染条件下, HBV通过内源启动子作用下转录、复制的机制是不同的[13]. 进一步, 针对HepAD38存在的问题, 科学家们提出了1.3-fold HBV基因组的解决方案: 在HBV1.1倍上游加入其自身启动子形成的, 使其依赖自身启动子启动转录, 这样可以充分反映病毒株的自身复制情况, 便于研究HBV复制和转录调节的全过程. 如HepAD79、HepG2-H1.3整合了1.3倍的HBV全基因组, 表达完全靠HBV自身启动子, 更接近于病毒自然状态, 支持cccDNA形成和完整病毒复制, 但上述模型的病毒产量较低, 不能满足以降解、清除cccDNA为靶点的新型抗病毒药物研发的需要[14].

本项目组在前人基础上, 采用慢病毒质粒技术将1.3倍的HBV全基因组整合入HepG2细胞基因组中, 构建HBV 1.3倍HepG2稳转细胞模型. 由于慢病毒将靶基因插入目标细胞基因组中的位置是随机的, 而不同的目标细胞基因插入位置, 由于自身转录活性的差异, 会对靶基因HBV的表达水平产生较大影响, 故需进行优势株的筛选. 本项目组以构建成功的HBV 1.3倍HepG2稳转细胞模型为基础, 按照以下研究步骤: 分批次挑选、扩增单克隆株→初筛出阳性单克隆株→复筛出9株候选阳性单克隆株→检测9株候选阳性单克隆株的基因组插入HepG2基因组的位置→检测9株候选阳性单克隆株表达HBsAg、HBeAg的活性及稳定性→选出最优势单克隆株→与HepG2.2.15比较该优势单克隆株表达HBVDNA、cccDNA、HBx、HBsAg、HBeAg等生物标志物的活性及稳定性, 从而进一步筛选并鉴定出1.3-fold HBV基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株. 结果表明, 在挑选出的9株候选阳性单克隆中以A14插入HepG2基因组位置为1:166461695-166461715(命名为HepGA14)的HBsAg、HBeAg表达水平最高, 分别为24.28 IU/mL、39.62 NCU/mL, 初步确定为优势单克隆株. 以HepG2.2.15细胞株为对照, 进一步检测HepGA14优势单克隆株1-20代表达HBx、cccDNA、HBVDNA的水平, 结果表明HepGA14能高效、稳定地表达HBV生物标志物, 差异具有统计学意义(P<0.05). HepGA14有望为以HBx为功能蛋白的肝纤维化启动机制、肝细胞癌发病机制、HBx-免疫系统跨细胞竞争机制等前沿研究奠定基础; 为以cccDNA为靶点的新型HBV“治愈”药物的研发提供有力的工具, 具有积极的应用价值.

4 结论

综上, 所筛选出的优势单克隆株HepGA14在表达

cccDNA、HBx、HBVDNA、HBsAg、HBeAg等标志物的稳定性及生物活性上, 与常规的HepG2.2.15细胞株比较, 具有明显的优势, 其有望在新型HBV“治愈”药物及致病机制等领域发挥积极作用.

文章亮点

实验背景

慢性乙型肝炎的抗病毒治疗已进入到要实现“临床性治愈”“完全治愈”的新时代. 已知共价闭合环状DNA分子(covalently closed circularDNA, cccDNA)、乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)是导致乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染慢性化和难以治愈的关键物质基础. 但目前尚缺乏能稳定、高效表达上述标志物的体外细胞模型, 从而严重限制了以“治愈”为目标的药物筛选及机制探索. 本研究拟采用慢病毒转染技术, 以HepG2细胞为载体, 构建并筛选出能稳定、高效表达cccDNA、HBx等生物标志物的优势单克隆株, 以期为以cccDNA为靶点的新型HBV“治愈”药物研发, 以HBx为功能蛋白的肝纤维化启动机制、肝细胞癌发病机制、HBx-免疫系统跨细胞竞争机制等探索提供新的研究工具.

实验动机

本研究的主题是筛选出HBV1.3倍(1.3-fold HBV)基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株, 并鉴定出该优势单克隆株的HBV基因组整合入HepG2靶细胞的基因组位置, 及其在表达HBeAg、HBeAg、HBVDNA、cccDNA、HBx等标志物上的稳定性与活性.

实验目标

本研究的主要目标是筛选并鉴定出能稳定、高效表达cccDNA、HBx等标志物的1.3-fold HBV全基因组HepG2稳转细胞模型优势单克隆株, 为“治愈”乙肝药物的研制及HBV相关疾病发病机制的探索奠定基础.

实验方法

本研究以最佳MOI值将1.3-fold HBV慢病毒液侵染靶细胞HepG2, 以抗生素BSD最佳筛选剂量筛选出稳定整合1.3-fold HBV基因的HepG2细胞系, 1.3-fold HBV基因组扩增产物使用0.8%琼脂糖凝胶电泳检测, Sanger测序鉴定各候选阳性单克隆细胞的侧翼序列对应的基因组插入位置, ELISA法检测HBsAg、HBeAg含量, PCR法检测HBVDNA、cccDNA、HBx表达水平.

实验结果

本研究成功筛选出1株能稳定、高效地表达HBsAg、HBeAg、HBVDNA、HBx、cccDNA标志物的优势单克隆株, 命名为HepGA14, 经鉴定其入HepG2基因组位置为1:166461695-166461715.

实验结论

本研究构建并筛选出了1株能稳定、高效表达HBV生物标志物的优势单克隆株, 将在乙肝“治愈”药物的研制及肝硬化、肝癌、肝衰竭发病机制的研究上有较广阔的应用价值.

展望前景

本研究只观察了连续培养20代范围内HepGA14的表达规律, 对其长期传代(>100代)后的表达稳定性及活性仍有待持续观察. 本项目组下一步, 将对于1.3倍HBV基因组插入HepG2后对宿主本身的细胞形态、功能及活性的影响; 对HepGA14转录出的产物是否具有与体内感染相一致的再感染性及致病功能; 对干扰素、核苷(酸)类似物及中药等抗病毒药物的应答敏感性等进行深入研究, 从而为实现攻克HBV做出积极贡献.

5 参考文献

1 Hu J, Lin YY, Chen PJ, Watashi K, Wakita T. Cell and Animal Models for Studying Hepatitis B Virus Infection and Drug Development. *Gastroenterology* 2019; 156: 338-354 [PMID: 30243619 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.093]

2 邱华, 高月求, 毛德文, 周振华, 龙富立, 王明刚. HBV全基因组1.3倍体HepG2细胞模型的构建与表达.临床肝胆病杂志2017; 33: 668-673 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.04.014]

3 Dandri M, Lütgehetmann M, Petersen J. Experimental models and therapeutic approaches for HBV. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 7-21 [PMID: 22898798 DOI: 10.1007/s00281-012-0335-7]

4 Allweiss L, Dandri M. Experimental in vitro and in vivo models for the study of human hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2016; 64: S17-S31 [PMID: 27084033 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.012]

5 Ramboer E, De Craene B, De Kock J, Vanhaecke T, Berx G, Rogiers V, Vinken M. Strategies for immortalization of primary hepatocytes. *J Hepatol* 2014; 61: 925-943 [PMID: 24911463 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.046]

6 Wilkening S, Stahl F, Bader A. Comparison of primary human hepatocytes and hepatoma cell line Hepg2 with regard to their biotransformation properties. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1035-1042 [PMID: 12867492 DOI: 10.1124/dmd.31.8.1035]

7 Andersson TB, Kanebratt KP, Kenna JG. The HepaRG cell line: a unique in vitro tool for understanding drug metabolism and toxicology in human. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 909-920 [PMID: 22568886 DOI: 10.1517/17425255.2012.685159]

8 Yan H, Liu Y, Sui J, Li W. NTCP opens the door for hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 2015; 121: 24-30 [PMID: 26071008 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.002]

9 Sun Y, Qi Y, Peng B, Li W. NTCP-Reconstituted In Vitro HBV Infection System. *Methods Mol Biol* 2017; 1540: 1-14 [PMID: 27975303 DOI: 10.1007/978-1-4939-6700-1_1]

10 Sells MA, Chen ML, Acs G. Production of hepatitis B virus particles in Hep G2 cells transfected with cloned hepatitis B virus DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1005-1009 [PMID: 3029758 DOI: 10.1073/pnas.84.4.1005]

11 Acs G, Sells MA, Purcell RH, Price P, Engle R, Shapiro M, Popper H. Hepatitis B virus produced by transfected Hep G2 cells causes hepatitis in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 4641-

4644 [PMID: 2885842 DOI: 10.1073/pnas.84.13.4641]
12 Priyambada SA, Misaki R, Okamoto T, Okamoto Y, Ohashi T, Ueda K, Matsuura Y, Fujiyama K. Cell surface N-glycan alteration in HepAD38 cell lines expressing Hepatitis B virus. *Virus Res* 2017; 238: 101-109 [PMID: 28645725 DOI: 10.1016/j.virusres.2017.06.003]
13 Ladner SK, Otto MJ, Barker CS, Zaifert K, Wang GH, Guo JT, Seeger C, King RW. Inducible expression of human hepatitis B virus (HBV) in stably transfected hepatoblastoma cells: a novel system for screening potential inhibitors of HBV replication. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1715-1720 [PMID: 9257747 DOI: 10.1128/AAC.41.8.1715]
14 Ying C, De Clercq E, Neyts J. Selective inhibition of hepatitis B virus replication by RNA interference. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 482-484 [PMID: 12951075 DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.08.021]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 945-951

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.945

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式在肠易激综合征患者护理中的应用研究

刘水姣, 徐卫芳, 李青松, 周剑宇

刘水姣, 台州市中心医院(台州学院附属医院)消化内分泌科 浙江省台州市 318000

徐卫芳, 台州市中心医院(台州学院附属医院)骨科 浙江省台州市 318000

李青松, 台州市中心医院(台州学院附属医院)消化内科 浙江省台州市 318000

周剑宇, 台州市中心医院(台州学院附属医院)超声科 浙江省台州市 318000

刘水姣, 护师, 研究方向为消化内分泌科.

基金项目: 台州市科技局项目, No. 20YWB45.

作者贡献分布: 刘水姣, 徐卫芳, 李青松, 周剑宇共同完成了课题的设计、操作、数据分析及论文的写作.

通讯作者: 周剑宇, 主治医师, 318000, 台州市椒江区经济开发区东海大道999号, 台州市中心医院(台州学院附属医院)超声科.
panliao127@163.com

收稿日期: 2021-02-05
修回日期: 2021-03-10
接受日期: 2021-06-28
在线出版日期: 2021-08-28

Application of low FODMAP diet-based holistic nursing model combined with moxibustion in patients with irritable bowel syndrome

Shui-Jiao Liu, Wei-Fang Xu, Qing-Song Li, Jian-Yu Zhou

Shui-Jiao Liu, Department of Gastroenterology and Endocrinology, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Wei-Fang Xu, Department of Orthopedics, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Qing-Song Li, Department of Gastroenterology, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Jian-Yu Zhou, Department of Ultrasound, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Supported by: Taizhou Science and Technology Bureau Project, No. 20YWB45.

Corresponding author: Jian-Yu Zhou, Attending Physician, Department of Ultrasound, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), No. 999, Donghai Avenue, Economic Development Zone, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. panliao127@163.com

Received: 2021-02-05
Revised: 2021-03-10
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-08-28

Abstract

BACKGROUND

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disease. Although traditional diet therapy can relieve clinical symptoms, it has little effect in improving the quality of life and intestinal function. In recent years, studies have found that short-chain carbohydrates that are difficult to absorb, such as oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAP), can increase the amount of fluid in the intestinal cavity and the production of intestinal gas, and induce intestinal barrier dysfunction, which exacerbates the symptoms of IBS. Thus, restricting FODMAP intake is particularly important in alleviating the condition of IBS. This study explored the feasibility of the holistic nursing model based on low FODMAP diet combined with moxibustion in the care of IBS patients, with an aim to find an effective of nursing care model, improve the quality of life of patients, and reduce the severity of IBS.

AIM
To analyze the application effect of the holistic nursing model based on low FODMAP diet combined with moxibustion in the care of patients with IBS.

METHODS
We selected 100 patients with IBS who were treated at our hospital from September 2018 to June 2020. The patients were randomly divided into either a control group (50 cases) to receive classic IBS diet guidance and routine care, or a study group to receive the holistic nursing model based on low FODMAP diet combined with moxibustion. Main symptom scores, IBS severity scale (IBS-SSS) scores, IBS-related quality of life scale (IBS-QOL) scores, Bristol stool trait scale scores, serum Brain-gut peptide levels [vasoactive intestinal peptide (VIP), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and substance P (SP)], and changes in main intestinal flora species were compared between the two groups.

RESULTS
The main symptom scores, IBS-SSS scores, and Bristol stool trait scale scores of the study group after intervention were lower than those of the control group, and the BS-QOL scores were higher than those of the control group ($P < 0.05$). Serum levels of VIP, 5-HT, and SP in the study group after intervention were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The numbers of bifidobacteria, lactobacilli, and *E. coli* in the study group after intervention were comparable to those of the control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION
The holistic nursing model based on low FODMAP diet combined with moxibustion is feasible in the care of IBS patients, and it can reduce clinical symptoms, improve quality of life, and regulate serum brain-gut peptide levels, with no significant impact on main intestinal flora species.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; FODMAP diet; Moxibustion; Holistic nursing

Citation: Liu SJ, Xu WF, Li QS, Zhou JY. Application of low FODMAP diet-based holistic nursing model combined with moxibustion in patients with irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 945-951
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/945.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.945

摘要
背景
由于肠易激综合征腹泻型(irritable bowel syndrome diarrhea type, IBS-D)严重影响患者生活质量, 常规饮食指导及常规护理效果不佳, 因此寻找一种安全有效的护理模式对于缓解病情, 提升患者生活质量具有重要意义.

目的
分析基于低可发酵低聚糖, 二糖, 单糖, 多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, FODMAP)饮食联合灸法的整体护理模式在IBS-D患者护理中的应用效果.

方法
选择2018-09/2020-06我院住院部收治的100例IBS-D患者, 按随机数表法分组, 对照组(50例)接受经典肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)饮食指导与常规护理, 研究组实施基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式. 观察两组干预前后主要症状评分、IBS病情严重程度量表(IBS-SSS)评分、IBS相关生活质量量表(IBS-QOL)评分、Bristol粪便性状量表评分、血清脑肠肽水平[血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine , 5-HT)、P物质(substance P, SP)]、肠道主要菌群变化.

结果
研究组干预后主要症状评分、IBS-SSS评分、Bristol粪便性状量表评分比对照组低, BS-QOL评分比对照组高($P<0.05$); 研究组干预后血清VIP、5-HT、SP水平比对照组低($P<0.05$); 研究组干预后双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌数量相比对照组, 差异无统计学意义. 研究组饮食总依从率(96.00%)比对照组(82.00%)高($P<0.05$).

结论
基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式在IBS-D患者护理中具有一定可行性, 可减轻临床症状, 提升饮食依从性, 改善生活质量, 调节血清脑肠肽水平, 且对肠道主要菌群无明显影响.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; FODMAP饮食; 灸法; 整体护理

核心提要: 本研究发现基于低聚糖, 二糖, 单糖, 多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, FODMAP)饮食联合灸法的整体护理模式, 可有效改善肠易激综合征腹泻型(irritable bowel syndrome diarrhea type, IBS-D)患者临床症状, 提升生活质量, 具有临床推广意义.

文献来源: 刘水姣, 徐卫芳, 李青松, 周剑宇. 基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式在肠易激综合征患者护理中的应用研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 945-951
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/945.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.945

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹胀、腹痛、大便性状及排便习惯改变为主要临床症状的胃肠道功能紊乱性疾病, 症状持续存在或间歇发作, 尤其是肠易激综合征腹泻型(irritable bowel syndrome diarrhea type, IBS-D), 大便次数增加、腹泻频繁, 对患者日常生活及工作均产生严重影响[1,2]. 以往临床针对IBS-D常实施处方药物(解痉药、抗抑郁药、5-HT3受体拮抗剂、促分泌等药物)、非处方药物(益生菌、止泻剂、薄荷油等)治疗, 前者存在不良反应, 后者疗效不明显, 故积极探讨一种高效安全的整体性对策尤为重要[3,4]. 近年来, 饮食干预、社会心理学治疗、生活方式改变等非药物治疗已逐渐被临床医师作为一种治疗方式[5]. 研究发现, 良好的肠内营养有利于保持肠道微生态平衡, 改善机体营养状况及免疫功能, 维持肠黏膜的免疫屏障功能及生物功能[6]. 低聚糖, 二糖, 单糖, 多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, FODMAP)是指易发酵的短链碳水化合物, 而限制FODMAP饮食可有效缓解病情, 但目前关于低FODMAP饮食疗法的长期疗效、具体作用机制及潜在风险尚存在争议[7]. 本研究就基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式在IBS-D患者护理中的应用效果进行如下分析.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-09/2020-06我院住院部收治的100例IBS患者, 按随机数表法分组.对照组50例, 男28例, 女22例; 年龄25-59岁, 平均(37.12±4.39)岁; 病程6 mo-3年, 平均病程(1.39±0.42)年.研究组50例, 男27例, 女23例; 年龄22-56岁, 平均(36.13±3.75)岁; 病程7 mo-3年, 平均病程(1.42±0.51)年. 两组一般资料差异无统计学意义, 可对比.

入选标准: (1)纳入标准: 符合《2020年中国肠易激综合征专家共识意见》[8]中诊断标准, 且为腹泻型; 症状≥6 mo; 自愿签署知情同意书; (2)排除标准: 长期使用调节肠功能或促胃肠动力药物治疗; 疑似为痢疾、肿瘤或慢性非特异性溃疡性结肠炎; 合并心脑血管系统、消化系统或呼吸系统等严重原发性疾病; 既往有肛门直肠手术或腹部手术史; 伴有甲状腺功能亢进、糖尿病等影响消化道功能的全身性疾病; 妊娠期或哺乳期; 过敏体质; 乳糖等食物不耐受; 素食主义; 严重偏食.

1.2 方法

1.2.1 分组方法: 按照随机数表法将两组进行分组, 具体步骤: 首先将调查总体单位进行统一编号并充分混合, 再按规定抽样的起点和规定的抽样顺序依次从随机号码表上抽取样本单位号码进行录取.

1.2.2 干预方法: 对照组: 对照组接受经典IBS饮食指导与常规护理: (1)经典IBS饮食指导. 基于目前IBS指南拟定, 提供饮食指导手册1本, 详细介绍疾病和饮食的相关性, 养成健康的饮食习惯, 避免茶、咖啡、酒精及饮料、豆浆、牛奶、口香糖, 少吃辛辣、油腻食物, 不要过饱或过饥, 不要暴饮暴食, 一日三餐定时定量. 对于腹泻型为主的IBS患者, 减少煎炸食物摄入, 避免过量食用甜牛奶、海鲜等易导致腹泻的食物, 同时应限制可引发肠胀气的食物. 对于便秘型IBS患者, 指导患者多食用粗粮等高纤维素食物, 并嘱托其养成定期排便的习惯; (2)常规护理. 密切观察病情, 包括腹泻次数、时间、性质等, 指导患者改变以往错误的排便习惯, 并养成良好的作息时间, 进行适当的体育锻炼; 引导患者改变排便习惯, 防止恶性循环, 以利于病情的缓解; 针对出院患者进行饮食、用药等相关健康指导.

研究组: 研究组实施基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式: (1)低FODMAP饮食. 在专业医生指导下实施低FODMAP饮食, 建议患者使用一种低FODMAP食物替代高FODMAP食物, 如橙子替代苹果、燕麦面包替代蛋糕、豆浆替代牛奶等. 为患者发放一份常见低FODMAP、高FODMAP食物的表格(表1), 以指导患者合理饮食; (2)艾灸. 取中脘、天枢(双)、气海、神阙穴4个穴位, 采用温和灸, 将华佗牌清艾条点燃后进行艾灸, 使穴位体表温度控制在46 ℃左右, 1次/d, 每次每个穴位艾灸30 min, 6次/wk, 共治疗4 wk; (3)艾灸时护理配合. 取舒适的体位, 距穴位表面2-3 cm处进行艾灸, 避免因距离太近而烧伤皮肤; 若艾灸后患者皮肤处出现小疱, 可使用消毒针头将其穿破, 液体放出后使用水溶性颠覆进行消毒, 并用消毒纱布固定; 注意防止艾炷滚翻、艾火脱落, 以免引起烧伤; (4)心理干预. 受社会、疾病困扰、家庭等因素影响, 大部分IBS患者会出现不同程度的负性情绪, 故护理人员需结合患者实际病情、家庭情况、生活经历及文化程度等制定人性化心理护理方案, 鼓励患者多与家人、朋友交流, 释放压力; 鼓励其适当阅读书籍、观看欣赏放松的影视节目或播放舒缓的音乐放松身心; (5)认知干预. 鼓励患者通过阅读书籍、播放音乐、欣赏电影等形式, 放松身心; 为患者讲解IBS发病机制、因素、治疗方案、预后、不良反应等相关知识, 纠正患者及家属以往错误认知, 帮助患者建立正确的疾病认知; (5)生活指导. 鼓励患者适当参加体育锻炼, 增加膈肌、腹肌运动, 以提升免疫力、加快胃肠蠕动; 忌熬夜、吸烟、喝酒等, 保证睡眠质量; 教导患者注意个人如厕环境改善, 由于长期便秘患者如厕时间较正常人群有所不同, 选择适合患者适应的厕位, 蹲厕或坐厕均可, 只要患者适应即可, 这样可以提高

表 1 低FODMAP饮食推荐表

种类	低FODMAP(可食用)	高FODMAP(禁止或限制食用)
蔬菜	豆芽、胡萝卜、绿豆、芹菜、竹笋、橄榄、姜、白菜、茄子、红辣椒、甘薯、菠菜、南瓜、土豆、莴苣、海带、芋头、生菜	卷心菜、西兰花、青葱、秋葵、茴香、甜菜根、韭菜、菜花、大蒜、豇豆、蘑菇、扁豆、菜豆、蚕豆
水果	橙子、杨桃、香蕉、火龙果、柑橘、蓝莓、哈密瓜、葡萄、柠檬、榴莲、木瓜、百香果、菠萝、甜瓜、猕猴桃、蔓越莓、桑葚、草莓	西瓜、芒果、枸杞、柿子、梨、苹果、水果罐头、石榴、桃子、荔枝、番茄汁、樱桃、龙眼、李子、油桃、牛油果
肉类	未深加工肉类, 如羊肉、鱼、鸡肉、牛肉	香肠等高FODMAP食物添加的肉类
谷物	高粱、小米、燕麦、杏仁、藜麦、大米糕、小米糕、玉米、土豆粉、榛子仁、燕麦面包等无麸质面点	面条、包子、馒头、煎饼、披萨、蛋糕、大麦及其制品、黑麦及其制品、腰果、开心果
蛋奶制品	鸡蛋、无乳糖酸奶、无乳糖牛奶、豆浆、米浆、燕麦奶	绵羊或山羊奶、干酪、奶酪、酸奶、冰淇淋、牛奶
其他	酱油、芥末酱、醋、蜂蜜替代品	木糖醇、山梨糖醇、沙拉酱、麦芽糖醇、甘露醇、低聚果糖、酸辣酱、菊粉

FODMAP: 聚糖, 二糖, 单糖, 多元醇.

患者如厕的舒适度, 有利于培养良好的排便习惯; (6)出院指导. 组建QQ群、微信群或建立公众号, 定期推送相关信息, 对患者的饮食、运动、生活等方面进行指导. 两组出院后4 wk回院复诊, 对各项观察指标进行评估.

1.3 观察指标 (1)主要症状评分. 参考《中药新药临床研究指导原则》[9]中对干预前、干预后(出院后4 wk)主要症状进行评估, 大便次数: 大便正常为0分, 大便次数3-4次/d为2分, 大便次数5-6次/d为4分, 大便次数＞6次/d为6分. 腹胀: 无肠胀气为0分, 轻度肠胀气为2分, 中度肠胀气为4分, 重度肠胀气为6分. 腹痛及腹部不适: 无腹胀或腹部不适为0分, 轻度腹胀或腹部不适为2分, 中度腹胀或腹部不适为4分, 重度腹胀或腹部不适为6分. 排便紧迫感: 无紧迫感为0分, 轻度紧迫感为2分, 中度紧迫感为4分, 重度紧迫感为6分. 黏液: 无为0分, 有为1分; (2)IBS-SSS量表包括腹痛频率、腹痛程度、排便满意度、腹胀程度、对生活的影响5个部分, 每部分满分100分, 总分500分, 分值低症状轻. IBS-QOL量表包括身体形象、健康担心、干扰活动、烦躁不安、食品避免、社会反应、人际关系等8个变量34个项目, 每项目1-5分, 总分170分, 分值高生活质量高.Bristol粪便性状量表评分, 大便正常为0分, 大便有水样、分散团块状为1分, 大便无固体成分、糊状便为2分, 水样便为3分. 3个量表评估时间为干预前、干预后(出院后4 wk); (3)血清脑肠肽水平. 采集干预前、干预后(出院后4 wk)患者3 mL空腹静脉血, 离心取上清液, 通过酶联免疫吸附法测定血清血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、P物质(substance P, SP)水平; (4)肠道菌群. 采集干预前、干预后(出院后4 wk)患者2-5 g粪便标本, 低温冷藏待测, 使用绝对定量法测定粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌活菌数量; (5)饮食依从性. 采用本院自拟调查问卷对患者出院后4 wk的饮食依从性进行评估, 按时按量进餐, 遵医嘱严格控制饮食为完全依从; 营养均衡, 饮食控制合理为基本依从; 并未遵医嘱合理控制饮食为不依从. 完全依从+基本依从 = 总依从.

统计学处理 采用SPSS 24.0统计分析软件, 以mean±SD来表示计量资料, 组间、组内比较分别采用独立样本t、配对样本t检验; 计数资料用率来表示, 并用χ^2检验, a = 0.05, 当P<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 主要症状评分 研究组干预后大便次数、腹痛或腹部不适、排便紧迫感、腹胀及黏液症状评分比对照组低(P＜0.05), 表2.

2.2 IBS-SSS、IBS-QOL、Bristol粪便性状量表评分 研究组干预后IBS-SSS、IBristol粪便性状量表评分比对照组低, BS-QOL评分比对照组高(P＜0.05), 表3.

2.3 血清脑肠肽水平 研究组干预后血清VIP、5-HT、SP水平比对照组低(P＜0.05), 表4.

2.4 肠道主要菌群 研究组干预后双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌数量相比对照组, 差异无统计学意义, 表5.

2.5 饮食依从性 研究组饮食总依从率(96.00%)比对照组(82.00%)高(P＜0.05), 表6.

3 讨论

IBS-D的具体作用机制尚未阐明, 多认为与内脏高敏感性、肠道动力异常、肠道感染、肠道菌群失调、脑-肠轴功能失调等诸多因素相关, 其中饮食习惯及饮食因素在IBS-D发病中发挥关键作用[10,11]. 但由于我国饮食习惯多样、饮食结构相对复杂, 且饮食因素不易控制, 故国

表 2　两组主要症状评分对比(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	大便次数		腹痛或腹部不适		排便紧迫感		腹胀		黏液	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	4.52 ± 1.02	2.15 ± 0.86	4.43 ± 0.98	2.03 ± 0.75	4.19 ± 0.97	2.75 ± 0.74	4.18 ± 1.27	2.54 ± 0.87	0.86 ± 0.13	0.41 ± 0.09
研究组	4.39 ± 1.13	1.16 ± 0.97	4.38 ± 0.87	0.86 ± 0.24	4.13 ± 0.99	1.13 ± 0.46	4.22 ± 1.24	1.08 ± 0.55	0.85 ± 0.16	0.23 ± 0.07
t值	0.604	5.400	0.270	10.506	0.306	9.268	0.159	10.236	0.343	11.163
P值	0.547	0.000	0.788	0.000	0.760	0.000	0.874	0.000	0.732	0.000

表 3　两组IBS-SSS、IBS-QOL、Bristol粪便性状量表评分对比(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	IBS-SSS		IBS-QOL		Bristol粪便性状量表评分	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	331.32 ± 28.86	216.74 ± 21.16	68.16 ± 7.26	74.43 ± 8.25	2.53 ± 0.43	1.65 ± 0.44
研究组	332.75 ± 27.74	152.76 ± 18.56	67.76 ± 8.02	82.34 ± 9.13	2.61 ± 0.37	0.97 ± 0.32
t值	0.253	16.073	0.262	4.545	0.997	8.838
P值	0.801	0.000	0.794	0.000	0.321	0.000

IBS-SSS: IBS病情严重程度量表; IBS-QOL: IBS相关生活质量量表; Bristol:粪便性状量表.

表 4　两组血清脑肠肽水平对比(n = 50, mean ± SD, ng/mL)

分组	VIP		5-HT		SP	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	0.34 ± 0.12	0.24 ± 0.11	96.32 ± 10.02	84.26 ± 8.12	109.53 ± 10.46	96.31 ± 8.85
研究组	0.33 ± 0.14	0.18 ± 0.07	95.57 ± 9.97	51.76 ± 6.37	108.86 ± 11.54	51.46 ± 4.37
t值	0.384	3.254	0.375	22.268	0.304	32.131
P值	0.702	0.002	0.708	0.000	0.762	0.000

5-HT: 5-羟色胺; VIP: 血管活性肠肽; SP: P物质.

表 5　两组肠道主要菌群对比(n = 50, mean ± SD, lg cfu/g)

分组	双歧杆菌		乳酸杆菌		大肠杆菌	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	8.59 ± 1.13	8.43 ± 1.08	6.32 ± 0.98	6.21 ± 0.76	8.66 ± 1.17	8.43 ± 1.03
研究组	8.42 ± 1.29	8.21 ± 1.27	6.29 ± 0.97	6.19 ± 0.85	8.62 ± 1.22	8.13 ± 0.97
t值	0.701	0.933	0.154	0.124	0.167	1.499
P值	0.485	0.353	0.878	0.902	0.868	0.137

内关于基于饮食疗法的整体性对策在IBS-D中应用效果的报道较少.

本研究结果发现, 相比对照组, 研究组干预后主要症状评分、IBS-SSS评分、Bristol粪便性状量表评分较低, IBS-QOL评分及饮食依从性较高, 表明基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式可有效促使IBS患者临床症状缓解, 改善生活质量, 提高饮食依从性. 分析原因与低FODMAP饮食、灸法的以下几点作用机制相关: (1)低FODMAP饮食可改善肠道屏障功能. FODMAP饮食可改变肠道微生物群落, 下调肠道炎症痛阈, 而低FODMAP可调控黏膜屏障、促炎因子水平及天然免疫功能, 促进消化道症状减轻或消失[12]; (2)低FODMAP饮食可调节激素分泌. 脑肠肽是脑-肠轴双向调控的介质, 可调节内脏感觉及胃肠动力, 且具有胃肠

表 6　两组饮食依从性对比[n = 50, 例(%)]

分组	完全依从	基本依从	不依从	总依从
对照组	14(28.00)	27(54.00)	1(2.33)	41(82.00)
研究组	20(40.00)	28(56.00)	2(4.00)	48(96.00)
χ^2值				5.005
P值				0.025

功能信息与中枢情感双向传递作用. SP可增加胃肠动力, 促进腺体分泌, 提升血管渗透性; VIP可舒张肠道平滑肌, 二者均可刺激结肠及小肠分泌电解质、水; 5-HT与其受体相结合可增高内脏敏感性、提升肠道运动功能. 本研究中, 研究组干预后血清VIP、5-HT、SP水平比对照组低, 可见低FODMAP饮食可通过调节脑肠肽激素分泌而减轻患者肠外或肠内表现; (3)低FODMAP饮食可影响小肠液体分泌. FODMAP饮食具有难吸收、难消化的特点, 在小肠内可产生渗透性负荷, 促进肠道动力, 增多肠腔内液体, 而低FODMAP饮食可降低肠腔内液体分泌, 进而预防渗透性腹泻发生[13,14]; (4)低FODMAP饮食可减少结肠产气. FODMAP达到近端结肠及远端小肠后会被细菌发酵, 产生二氧化碳、氢气等气体对内脏敏感性及肠道动力发挥作用, 诱发小肠动力或回盲部动力异常. 而低FODMAP饮食可减少肠腔内容物, 预防结肠发酵产气, 降低结直肠传入神经的兴奋性, 缓解IBS-D症状; (5)艾灸通过燃烧产生热量, 使局部皮肤温度上升, 加快局部血液流动, 扩张血管, 降低炎症水肿程度, 进而达到纠正机体代谢紊乱、提升免疫功能、改善血液循环及脏腑功能的目的. 中脘穴为任脉之奇穴, 《针灸集成·痢疾》曰: "水痢不止: 中脘针, 神效." 指此穴是营卫气血之源, 对人体上部运行的气血有汇集和指挥下行的作用[15]. 动物试验研究发现, 艾灸该穴位可增加表皮生长因子含量, 降低血浆及组织中胃泌素含量及胃蛋白酶活性, 抑制胃酸分泌, 进而保护胃黏膜[16]. 天枢穴为足阳明胃经穴位, 《针灸大全》中记载, 天枢可治疗"泄泻不止, 里急后重"、"脐腹胀满, 气不消化"、"赤白痢疾, 腹中冷痛"等. 杨玲等[17]在一项动物研究中发现, 艾灸预处理天枢穴可降低大鼠结肠黏膜结构损伤程度, 提升小肠吸收功能及肠道局部免疫功能, 其机制可能与下调TLR4/TRIF信号通路相关分子的蛋白表达有关. 气海穴具有固本止泻、补气培元、调经固精功效. 神阙穴与诸经百脉相通, 具有调运肠胃气机、疏通经络功效, 艾灸神阙穴可改善神经功能, 抑制小肠内容物的推进速度进而发挥止泻作用[18].

FODMAP是细菌发酵的底物, 在维持结肠上皮细胞的形态功能及大肠的正常功能中具有重要作用. Staudacher[19]等研究发现, 低FODMAP饮食对IBS-D患者肠道菌群总数无明显影响, 但易降低双歧杆菌比例及浓度. Halmos等[20]研究发现, 相比高FODMAP饮食, 低FODMAP饮食易降低产气荚膜杆菌数量.本研究发现, 研究组干预后双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌数量相比对照组未见明显差异, 表明基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式对IBS患者的肠道菌群无明显影响, 与上述研究结论不一致, 其原因可能与艾灸调节肠道益生菌、调控胶质细胞源性神经营养因子/磷脂酰基醇3-激酶/蛋白激酶B信号转导通路、激活补体的C-3旁路途径参与协同抗菌等相关.

4 结论

综上所述, 基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式在IBS-D患者护理中具有一定可行性, 可减轻临床症状, 改善生活质量, 调节血清脑肠肽水平, 且对肠道主要菌群无明显影响.

文章亮点

实验背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床比较常见的一种胃肠道功能紊乱性疾病, 严重影响患者生活质量. 目前, 临床常采用处方药物及非处方药物治疗, 但整体疗效不佳. 因此, 如何有效治疗及干预IBS是临床工作中的重点.

实验动机

寻找一种IBS高效安全的整体性护理对策, 有利于缓解临床症状, 提升患者生活质量.

实验目标

通过观察基于低聚糖, 二糖, 单糖, 多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, FODMAP)饮食联合灸法的整体护理模式在肠易激综合征腹泻型(irritable bowel syndrome diarrhea type, IBS-D)患者护理中的应用效果, 为临床有效护理IBS-D患者提供参考.

实验方法

将100例IBS患者, 按随机数表法分为两组, 各50例. 分别给予常规护理及基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式. 比较两组主要症状评分、病情严重程度、生活质量评分、血清脑肠肽水平及肠道主要菌群变化等.

实验结果

研究组干预后主要症状评分、IBS-SSS评分、Bristol粪便性状量表评分、血清VIP、5-HT、SP水平比对照组低, BS-QOL评分比对照组高($P<0.05$); 研究组饮食总依从率比对照组高($P<0.05$).

实验结论

基于低FODMAP饮食联合灸法的整体护理模式可有效减轻IBS患者临床症状, 提升饮食依从性, 改善生活质量, 调节血清脑肠肽水平.

展望前景

IBS严重影响患者生活质量, 特别是IBS-D, 本研究对如何有效护理该类患者提供了一个选择.

5 参考文献

1 庞苏滨, 叶杰阳, 郑芳秀. 积极心理学护理模式联合膳食调节在治疗便秘型肠易激综合征患者中的应用. 中国实用护理杂志 2019; 35: 2412-2417 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2019.31.003]
2 朱虹, 郭婷, 吴莹. 体质辨识干预在腹泻型肠易激综合征患者延续性护理中的应用. 中国医刊 2018; 53: 108-110 [DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2018.09.028]
3 Liu J, Chey WD, Haller E, Eswaran S. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. *Annu Rev Med* 2020; 71: 303-314 [PMID: 31986083 DOI: 10.1146/annurev-med-050218-013625]
4 赵艳, 王英娟, 刘静. 积极心理学干预结合膳食调节对便秘型肠易激综合征患者的影响. 现代医学 2019; 47: 133-138
5 Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, Ibraim SB, Roume H, Levenez F, Pons N, Maziers N, Lomer MC, Ehrlich SD, Irving PM, Whelan K. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 158: 176-188.e7 [PMID: 31586453 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.024]
6 周锋, 郑培奋, 斯彩娟, 束龙, 何巧娜. 谷氨酰胺强化的低FODMAP饮食在老年腹泻型肠易激综合征治疗中的应用. 中国慢性病预防与控制 2018; 26: 850-853 [DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2018.11.013]
7 Patcharatrakul T, Juntrapirat A, Lakananurak N, Gonlachanvit S. Effect of Structural Individual Low-FODMAP Dietary Advice vs. Brief Advice on a Commonly Recommended Diet on IBS Symptoms and Intestinal Gas Production. *Nutrients* 2019; 11: 2856 [PMID: 31766497 DOI: 10.3390/nu11122856]
8 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. 中华消化杂志 2020; 40: 803-818 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660]
9 国家中医药管理局.中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社 2002; 139-143
10 Paduano D, Cingolani A, Tanda E, Usai P. Effect of Three Diets (Low-FODMAP, Gluten-free and Balanced) on Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Health-Related Quality of Life. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31336747 DOI: 10.3390/nu11071566]
11 唐雯, 秦谦, 陈东风, 蒋宝泉. 重庆地区消化内科医师对IBS新诊断标准及FODMAP饮食知晓情况调查. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 70-74 [DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2018.01.016]
12 郑沁薇, 郝微微, 邵兰君, 史佳宁, 张阳阳. 低FODMAPs饮食对IBD患者胃肠功能紊乱影响的研究进展. 胃肠病学 2017; 3: 61-63
13 Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet* 2018; 31: 239-255 [PMID: 29336079 DOI: 10.1111/jhn.12530]
14 张灵, 丁雨, 林琳. 低FODMAP饮食在炎症性肠病患者中的应用-益处和风险.胃肠病学 2019; 24: 43-46
15 苏冬梅, 李树斌, 白桦.神阙穴隔姜隔药灸治疗腹泻型肠易激综合征30例临床观察. 世界中医药 2017; 12: 1141-1143 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.05.046]
16 毛文姣. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征40例临床研究. 江苏中医药 2019; 51: 63-65
17 杨玲, 黄艳, 黄任佳, 马晓芃, 马喆, 刘雅楠, 郑寒丹, 朱毅, 刘慧荣, 王照钦.艾灸预处理天枢穴对溃疡性结肠炎大鼠结肠TLR4/TRIF信号通路调节作用的研究. 上海针灸杂志 2019; 38: 5-12 [DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2019.08.0819]
18 王茜, 陈侃俊, 余安胜. 针灸治疗肝郁脾虚型肠易激综合征疗效及机制探讨.中国中西医结合消化杂志 2019; 27: 520-524
19 Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518 [PMID: 22739368 DOI: 10.3945/jn.112.159285]
20 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100 [PMID: 25016597 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 952-959

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.952

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

幽门螺旋杆菌感染与结直肠腺瘤复发的相关性分析

任建峰, 冯 平, 张其胜, 靖大道

任建峰, 冯平, 张其胜, 同济大学附属上海第四人民医院消化科 上海市 200434

靖大道, 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海市 200080

任建峰, 主治医师, 研究方向为胃肠道肿瘤.

作者贡献分布: 此课题由任建峰、张其胜及靖大道设计; 研究过程由任建峰、冯平、张其胜及靖大道操作完成; 数据由任建峰及冯平收集; 数据分析由任建峰、冯平、张其胜及靖大道完成; 本论文写作由任建峰及靖大道完成.

通讯作者: 靖大道, 主任医师, 200080, 上海市虹口区武进路85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: 2021–04–30
修回日期: 2021–05–18
接受日期: 2021–06–28
在线出版日期: 2021–08–28

Correlation between *Helicobacter pylori* infection and recurrence of colorectal adenoma

Jian-Feng Ren, Ping Feng, Qi-Sheng Zhang, Da-Dao Jing

Jian-Feng Ren, Ping Feng, Qi-Sheng Zhang, Department of Gastroenterology, Shanghai Fourth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200434, China

Da-Dao Jing, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Da-Dao Jing, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, No. 85 Wujin Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. dadaojing@126.com

Received: 2021-04-30
Revised: 2021-05-18
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-08-28

Abstract

BACKGROUND

Colorectal adenoma (CRA) is a precancerous lesion of colorectal cancer. Early resection and prevention of its recurrence are effective measures to prevent the development of colorectal cancer. However, CRA is prone to relapse after removal. Some studies have shown that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is one of the causes of CRA. This study aimed to analyze the influence of *H. pylori* infection and *H. pylori* eradication on CRA recurrence.

AIM

To investigate the risk factors for recurrence of CRA after surgery, especially the effect of *H. pylori* infection on the recurrence of CRA.

METHODS

Both outpatients and inpatients with CRA confirmed by colonoscopy and pathology were collected at our hospital, and they were divided into either group A (*H. pylori* negative group) or B (*H. pylori* positive group) according to the results of ^{13}C-urea breath test (^{13}C-UBT). The patients in group B were then randomly divided into two groups: C (*H. pylori* eradicated) and D (*H. pylori* non-eradicated). One year after polypectomy, the patients were reexamined by colonoscopy and ^{13}C-urea breath test. According to the results of follow-up colonoscopy, the general data of patients with and without recurrence were compared, and the risk factors for CRA recurrence were analyzed by Logistic regression.

RESULTS

A total of 733 patients with colonic adenomatous polyps were enrolled in this study. There were no significant differences in patients' general information, preoperative polyp size, polyp number, pathological type, or surgical method among the groups ($P > 0.05$). One year after

polypectomy, the recurrence rate of polyps in group B was significantly higher than that in group A (23.02% *vs* 15.79%, $P < 0.05$), and the recurrence rate of polyps in group C was significantly lower than that in group D (17.37% *vs* 28.36%, $P < 0.05$). Male gender, body mass index ≥ 25 kg/m^2, the number of colonic polyps ≥ 3, the size of colonic polyp ≥ 20 mm, and *H. pylori* infection were identified to be risk factors for recurrent colonic polyps ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that *H. pylori* infection was an independent risk factor for recurrent colonic polyps (odds ratio [OR] = 1.556, $P < 0.05$), while *H. pylori* eradication was negatively correlated with the recurrence of colonic polyps (OR = 0.509, $P < 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori infection may increase the risk of recurrence of adenomatous colonic polyps, and *H. pylori* eradication can reduce their recurrence.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal adenoma; *H. pylori* infection; *H. pylori* eradication; Polypectomy; Polyp recurrence

Citation: Ren JF, Feng P, Zhang QS, Jing DD. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and recurrence of colorectal adenoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 952-959
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/952.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.952

摘要

背景

结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的癌前病变, 早期切除及预防其复发是预防结肠癌的有效措施. 但腺瘤切除后容易复发, 有研究显示幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染是CRA发生原因之一, 本研究拟分析*H. pylori*感染及根除*H. pylori*对CRA复发的影响.

目的

探讨CRA术后复发的危险因素, 尤其是*H. pylori*感染对CRA复发的影响.

方法

收集本院门诊及病房行肠镜检查并病理证实为CRA的病例, 根据^{13}C呼气试验结果, 将其分为A组(*H. pylori*阴性组)和B组(*H. pylori*阳性组); B组病例再随机分成两组: C组根除*H. pylori*, D组未根除*H. pylori*. 1年后复查肠镜及呼气试验, 根据随访肠镜的结果, 比较息肉复发病例和未复发病例的一般资料, 并对CRA复发的危险因素进行Logistic回归分析.

结果

共有733例CRA患者纳入本研究, 各组中患者的一般资料以及术前息肉的大小、数目、病理类型及手术方式等均无显著差异($P>0.05$). 术后1年复查, *H. pylori*感染组(B组)患者息肉复发率显著高于A组(23.02% *vs* 15.79%, $P<0.05$); 而根除*H. pylori*后的C组息肉复发率则显著低于未根除的D组(17.37% *vs* 28.36%, $P<0.05$). 在息肉复发的所有危险因素中, 男性患者、BMI≥25 kg/m^2, 息肉个数≥3枚、息肉大小≥20 mm及*H. pylori*感染等因素存在统计学差异($P<0.05$); Logistic回归分析显示, *H. pylori*感染是息肉复发的独立危险因素(OR = 1.556, $P<0.05$), 而根除*H. pylori*与息肉的复发呈负相关性(OR = 0.509, $P<0.05$).

结论

*H. pylori*感染会增加CRA的复发, 是CRA术后复发的独立危险因素, 根除*H. pylori*后能显著降低CRA的复发.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠腺瘤; 幽门螺旋杆菌感染; 根除幽门螺旋杆菌感染; 息肉切除; 息肉复发

核心提要: 结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的前驱病变, 切除CRA及预防CRA的复发是减少CRC生的关键. 而幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染是CRA复发的危险因素, 根除*H. pylori*可以减少CRA的复发, 是所有危险因素中相对可控的一个因素. 从而为临床上提供一种新的预防CRA复发的方法.

文献来源: 任建峰, 冯平, 张其胜, 靖大道. 幽门螺旋杆菌感染与结直肠腺瘤复发的相关性分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 952-959
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/952.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.952

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内女性第二大和男性第三大常见的癌症, 它也是全球第四大致命癌症[1]. 据报道, 2018年共有180万人被诊断为结直肠癌, 其中约88.1万人死亡[2]. 基于结肠息肉-腺瘤-癌序列这一概念, 结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)被认为是CRC的前驱病变. 因此, 强烈建议内镜下切除以预防CRC的发生[3]. 一些研究表明肠息肉切除可以降低CRC的发生率, 从而提高患者的生存期[4,5]. 然而, 仍有相当比例的结直肠息肉在切除术后1年左右复发, 是肠息肉患者术后

的主要担忧[6]. 因此, 需要明确与息肉复发相关的危险因素, 以改善肠息肉患者的预后, 降低CRC的发生率.

目前有研究[7,8]显示幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染与结肠息肉的发生关系密切, 可能与*H. pylori*增加胃泌素的释放、改变胃肠道微环境等相关. 但关于*H. pylori*感染与结肠息肉的复发以及*H. pylori*根除治疗后与结肠息肉复发的相关性研究相对较少. 本研究通过分析*H. pylori*感染情况对CRA复发的影响, 以期为临床上CRA术后复发的预防、甚至CRC的预防提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2018-01/2020-12至上海市第四人民医院行肠镜检查, 并经病理证实为CRA的患者. 所有入选患者必须同时满足以下3项: (1)年龄在16-75岁, 具有完全民事行为能力者; (2)肠镜及病理组织学检查确诊为CRA, 并同意行肠息肉摘除术及^{13}碳-尿素呼气试验(^{13}C-UBT)检查的患者; (3)同意进行定期肠镜复查及^{13}C-UBT检查, 并签订知情同意书者. 排除标准: (1)心、肺、肝、肾、脑等明显器官功能障碍者; (2)有肠道恶性肿瘤病史者; (3)炎症性肠病患者; (4)有家族遗传性息肉病、P-J综合征及家族遗传性结直肠肿瘤病史者; (5)有严重免疫功能缺陷及出血性疾病者; (6)近期有服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、抗生素、抗凝剂、抗血小板制剂者. 在实施排除标准后, 共有733例患者入选. 所有患者均签署书面知情同意书, 并经院伦理委员会批准同意.

1.2 方法 所有入组的患者均由经验丰富的消化内镜医生行肠镜下结肠息肉摘除术, 并进行^{13}C尿素呼气试验(^{13}C-UBT). 根据^{13}C-UBT结果, 将患者分为*H. pylori*阴性组(A组)和*H. pylori*阳性组(B组). B组患者又随机分成两组: *H. pylori*根除组(C组), 应用经典的四联疗法(PPI+铋剂+2种抗生素)根除*H. pylori*, 疗程2 wk; *H. pylori*未根除组(D组), 未行*H. pylori*治疗或*H. pylori*根除失败者. 在息肉切除术后12 mo, 所有患者进行肠镜复查. 根据肠镜复查结果, 比较肠息肉复发患者和未复发患者的一般情况, 包括年龄、性别、吸烟(每天至少吸烟1支, 连续吸烟1年以上; 长期吸烟者戒烟短于半年者)、饮酒(饮酒折合酒精量: 男性≥140 g/wk; 女性≥70 g/wk)、便秘(每周排便次数少于3次, 伴排便困难、粪便干结或需要通便药协助通便)、糖尿病、高血压、BMI、息肉数量、息肉大小、手术方法[包括高频电切除、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜下粘膜剥离术(endoscopic mucosal dissection, ESD)]、组织学类型、*H. pylori*感染等. 并进一步分析在B组患者中, 根除*H. pylori*与息肉复发的关系.

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析, 计数资料以例数及率(%)表示, 组间比较采用χ^2检验; 计量数据以mean±SD表示, 比较两组均数差异采用Student's *t*-test检验; 息肉复发危险因素采用Logistic回归分析, 以P<0.05为有统计学意义.

2 结果

2.1 CRA患者的一般资料比较 共有733例CRA患者纳入本研究, 其中A组(*H. pylori*阴性组)342例(平均年龄62.57±6.24岁, 男:女 = 1.11:1), B组(*H. pylori*阳性组)391例(平均年龄62.65±6.53岁, 男:女 = 1.31:1). 根据*H. pylori*根除情况, B组中有190例纳入C组(*H. pylori*根除组, 平均年龄63.28±6.41岁, 男:女 = 1.26:1), 201例纳入D组(*H. pylori*未根除组, 平均年龄62.06±6.61岁, 男:女 = 1.36:1). 比较各组患者的年龄、性别、BMI、生活习惯(吸烟、饮酒、便秘)等, 以及息肉的基本情况(息肉大小、数量、手术方法、病理类型)等, 两组患者无统计学差异, P均>0.05(表1).

2.2 *H. pylori*感染对CRA术后复发的影响 CRA术后12 mo复查肠镜, *H. pylori*阴性的A组和*H. pylori*阳性的B组中分别有54例和90例患者腺瘤复发, 其复发率分别为15.79%和23.02%. 统计分析显示A组患者息肉复发率显著低于B组, P<0.05, 提示*H. pylori*感染与CRA术后复发有一定关系.

为进一步明确CRA术后复发的相关危险因素, 分别将A组、B组中复发病例和未复发病例的相关资料进行单因素分析, 结果显示患者性别、息肉个数≥3枚、息肉大小≥20 mm、BMI≥25 kg/m^2、*H. pylori*感染存在统计学差异, P<0.05. 而在年龄、吸烟、饮酒、便秘、高血压、糖尿病、息肉的病理类型、手术方法等无统计学差异, P>0.05(表2). 将在息肉复发的单因素分析中有统计学意义的因素纳入Logistic分析, 结果发现患者的性别、息肉个数、息肉大小、BMI、*H. pylori*感染为息肉复发的独立危险因素, 其中*H. pylori*感染与息肉复发的相关性OR = 1.556, 95%CI为1.055-2.294, P<0.05(表3).

2.3 根除*H. pylori*对CRA术后复发的影响 为进一步观察根除*H. pylori*对CRA术后复发的影响, 将*H. pylori*阳性组B组分为*H. pylori*根除的C组和*H. pylori*未根除的D组, 术后1年复查肠镜, C组和D组中分别有33例和57例患者腺瘤复发, 其复发率分别为17.37%和28.36%. 统计分析显示D组患者息肉复发率显著高于C组, P<0.05, 而A组与C组比较(15.79% *vs* 17.37%, P>0.05), 息肉复发率无明显差异. 进一步证实根除*H. pylori*与CRA术后复发密切关系.

进一步对*H. pylori*阳性患者CRA的相关危险因素进行分析. 发现男性、肠息肉个数≥3枚、肠息肉大小

表 1 各组患者的一般资料比较

	A组(*H. pylori*阴性组)	B组(*H. pylori*阳性组)	
		C组 (*H. pylori*根除组)	D组 (*H. pylori*未根除组)
总病例数	342	190	201
年龄(岁)	62.57 ± 6.24	63.28 ± 6.41	62.06 ± 6.61
性别(男: 女)	1.11:1	1.26:1	1.36:1
BMI≥25 kg/m^2(%)	47(13.74)	28(14.74)	37(18.41)
吸烟(%)	74(21.51)	38(20.00)	43(21.39)
饮酒(%)	77(22.51)	34(17.89)	37(18.41)
便秘(%)	70(20.47)	28(14.74)	38(18.91)
糖尿病(%)	58(16.96)	41(21.58)	35(17.41)
高血压(%)	84(24.56)	48(25.26)	44(21.89)
数量(个)			
1(%)	87(25.44)	39(20.53)	42(20.89)
2(%)	151(44.15)	76(40.00)	92(45.77)
≥3(%)	104(30.41)	75(39.47)	67(33.33)
大小(mm)			
<10(%)	69(20.17)	48(25.26)	36(17.91)
10–20(%)	199(58.19)	91(47.89)	112(55.72)
>20(%)	74(21.64)	51(26.84)	53(26.37)
病理类型			
管状腺瘤(%)	154(45.03)	81(42.63)	87(43.28)
绒毛状腺瘤(%)	148(43.27)	87(47.79)	89(44.29)
锯齿状腺瘤(%)	40(11.70)	22(11.58)	25(12.44)
切除方法			
高频电切除(%)	86(25.15)	46(24.21)	55(27.36)
内镜下黏膜切除术EMR(%)	187(54.68)	112(58.95)	104(51.74)
内镜下粘膜剥离术ESD(%)	69(20.17)	32(16.84)	42(20.89)

H. pylori: 幽门螺旋杆菌; CRA: 结直肠腺瘤; BMI: 体重指数.

≥20 mm、BMI≥25 kg/m^2、*H. pylori*根除存在统计学差异, P<0.05. 而其他因素无统计学差异(表4). 将在单因素分析中有统计学意义的因素纳入Logistic分析, 结果发现患者的性别、息肉个数、息肉大小、BMI为息肉复发的独立危险因素, 而根除*H. pylori*与息肉复发呈负相关, OR = 0.509, 95%CI为0.307-0.842, P<0.05(表5).

3 讨论

目前世界卫生组织将结肠息肉分为四种类型:腺瘤性、炎性、增生性和错构性息肉[9], 在2016年中国结直肠癌预防共识意见[10]中指出: 结直肠癌的主要癌前疾病为结直肠腺瘤, 占全部结直肠癌癌前疾病的85%-90%(甚至更高), 内镜下摘除腺瘤可预防75%的结直肠癌, 但结直肠息肉摘除术后的再复发率高, 是预防结直肠癌的关键问题. 在结肠息肉的发生上, 有许多研究[11,12]认为与年龄、性别、吸烟、饮酒、便秘、高血压、糖尿病、肥胖以及一些不良等生活饮食习惯等相关. 但在息肉的复发上, 目前研究[13,14]主要认为与肥胖、高脂血症、性别、年龄、息肉大小、数量、病理类型等相关, 而与吸烟、饮酒、高血压、糖尿病等因素相关性较小. 一项Meta分析[15]表明, BMI每增长5 kg/m^{2}可使结直肠腺瘤风险提高约20%, 且结果与研究纳入的受试者种族差异、地域分布、研究设计、性别等均无明确的相关性. Sonnenberg等[16]分析了156000名患者*H. pylori*感染与结肠肿瘤之间的关系, 这是目前最大的病例对照研究, 患者在同一天接受胃肠镜检查及病理检查, 结果显示*H. pylori*感染的患者结肠腺瘤发生率更高, 且这种风险与腺瘤大小、数量等相关. *H. pylori*感染与腺瘤性肠息肉的发生关系密切, 但关于*H. pylori*感染及根除*H. pylori*与肠息肉复发的关系研究相对较少. 本研究结果显示*H. pylori*阳性组结直肠腺瘤术后1年的复发率(23.02%)显著高于*H. pylori*阴性组(15.79%). 而且*H. pylori*阳性患者在根除*H. pylori*后, 其腺瘤的术后1年复发率也显著降低, 接近于初始的*H. pylori*阴性组(17.37% *vs* 15.79%). 对各组复发病例的多因素及二元回归分析也显示*H. pylori*感染是息肉复发的独立危险因素. 这进一步表明*H. pylori*感染可增加结直肠

表 2　CRA复发相关危险因素单因素分析

	复发	未复发	χ^2	*P*
总病例数	144	589		
年龄(岁)	62.68 ± 6.43	62.60 ± 6.39		0.889
性别(男:女)	1.94:1	1.09:1	8.962	0.003
BMI≥25 kg/m^2(%)	36(25.00)	76(13.90)	13.080	0.000
吸烟(%)	33(30.55)	122(18.84)	0.337	0.562
饮酒(%)	28(19.44)	120(20.37)	0.062	0.803
便秘(%)	31(21.53)	105(17.83)	1.049	0.306
糖尿病(%)	21(52.08)	113(19.16)	1.640	0.200
高血压(%)	40(27.78)	136(23.09)	1.394	0.238
数量(个)			21.722	0.000
1(%)	25(17.36)	143(24.28)	3.134	0.077
2(%)	47(35.64)	272(46.18)	8.632	0.003
≥3(%)	72(20.00)	174(29.54)	21.720	0.000
大小(mm)			9.335	0.009
<10(%)	25(17.36)	128(21.73)	1.338	0.247
10–20(%)	70(48.61)	332(56.37)	2.810	0.094
>20(%)	49(34.03)	129(21.90)	9.254	0.002
病理类型			2.022	0.364
管状腺瘤(%)	56(38.89)	266(45.16)	1.848	0.174
绒毛状腺瘤(%)	68(47.22)	256(43.46)	0.663	0.416
锯齿状腺瘤(%)	20(13.89)	67(11.38)	0.699	0.403
切除方法			3.636	0.162
高频电切除(%)	33(22.92)	154(26.15)	0.635	0.426
内镜下黏膜切除术EMR(%)	89(61.80)	314(53.31)	3.373	0.066
内镜下粘膜剥离术ESD(%)	22(15.28)	121(20.54)	2.043	0.153
*H. pylori*感染	90(62.5)	301(51.10)	6.038	0.014

H. pylori: 幽门螺旋杆菌; CRA: 结直肠腺瘤; BMI: 体重指数.

表 3　CRA复发相关危险因素二元Logistic回归分析

因素	OR	95%CI	*P*
性别	1.657	1.118–2.455	0.012
BMI	1.678	1.047–2.689	0.031
息肉数量≥3个	2.361	1.594–3.498	0.000
息肉大小≥20 mm	1.997	1.309–3.046	0.001
*H. pylori*感染	1.556	1.055–2.294	0.026

H. pylori: 幽门螺旋杆菌; CRA: 结直肠腺瘤; BMI: 体重指数.

腺瘤性息肉的术后复发, 根除*H. pylori*则有可能减低肠腺瘤的术后复发.

*H. pylori*是一种普遍存在的人类病原体, 感染全球约50%的人口和高达80%的发展中国家[17]. 被世界卫生组织国际癌症研究机构列为胃癌的I类致癌物[18], 并参与胃外靶器官的肿瘤发生, 如肺癌、肝细胞癌等[19]. 也有许多研究发现*H. pylori*与结直肠腺瘤的发生相关, 但关于*H. pylori*感染增加结直肠腺瘤发病风险的机制尚不明确, 其可能的机制包括: (1)*H. pylori*诱导的高胃泌素血症, 胃泌素可通过促进肿瘤细胞增殖、调节抗凋亡基因、诱导抑癌基因突变等多种机制参与结直肠肿瘤的发生发展, 并在动物模型中增加结直肠癌的发病率[20,21]. 除了自身的作用, 胃泌素还诱导环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 而COX-2及其产物与多种恶性肿瘤的发生相关; (2)幽门螺杆菌感染可上调基质金属蛋白酶的表达[22], 这可能不仅参与结直肠腺瘤息肉癌的发生, 也参

表 4 *H. pylori*阳性患者CRA复发相关危险因素分析

	复发	未复发	χ^2	*P*
病例数	90	301		
年龄(岁)	61.69±6.69	62.94±6.47		0.110
性别(男:女)	2:1	1.17:1	4.659	0.031
BMI≥25 kg/m^2(%)	24(26.67)	41(13.62)	8.507	0.004
吸烟(%)	21(23.33)	60(19.93)	0.488	0.485
饮酒(%)	16(17.78)	55(18.27)	0.011	0.915
便秘(%)	17(18.89)	49(16.28)	0.336	0.878
糖尿病(%)	18(21.11)	58(19.27)	0.024	0.878
高血压(%)	23(25.55)	69(22.92)	0.267	0.606
数量(个)			7.958	0.019
1(%)	10(11.11)	71(23.59)	6.567	0.010
2(%)	39(43.33)	129(42.86)	0.006	0.936
≥3(%)	41(45.55)	101(33.55)	4.314	0.038
大小\(mm)			10.846	0.004
<10(%)	9(10.00)	75(24.92)	9.140	0.003
10–20(%)	49(54.44)	154(51.16)	0.299	0.585
>20(%)	32(3555)	72(23.92)	4.804	0.028
病理类型			3.373	0.185
管状腺瘤(%)	32(32.55)	136(45.18)	2.260	0.105
绒毛状腺瘤(%)	48(53.33)	128(42.52)	3.270	0.071
锯齿状腺瘤(%)	10(11.11)	37(12.29)	0.091	0.762
切除方法			1.713	0.425
高频电切除(%)	21(23.33)	80(26.58)	0.381	0.537
内镜下黏膜切除术EMR(%)	55(61.11)	161(53.49)	1.628	0.202
内镜下粘膜剥离术ESD(%)	14(15.55)	60(19.93)	0.865	0.352
根除*H. pylori*	33(36.67)	157(52.16)	6.657	0.010

H. pylori: 幽门螺旋杆菌; CRA: 结直肠腺瘤; BMI: 体重指数.

表 5 *H. pylori*阳性患者中CRA复发相关危险因素二元Logistic回归分析

因素	OR	95%CI	*P*
性别	1.885	1125–3.158	0.016
BMI	2.058	1.128–3.753	0.019
息肉数量≥3个	2.319	1.338–4.020	0.003
息肉大小≥20 mm	2.460	1.368–4.421	0.003
根除*H. pylori*	0.509	0.307–0.842	0.009

H. pylori: 幽门螺旋杆菌; CRA: 结直肠腺瘤; BMI: 体重指数.

与结直肠肿瘤的侵袭和转移级联的启动[23]; (3)幽门螺旋杆菌和结肠黏膜之间存在一系列潜在的致瘤作用, 包括炎症反应的诱导和延续、肠道菌群的改变、毒素和/或激素介质的释放, 这些可能有助于肿瘤的形成[24]; (4)与基因突变相关: 相关研究[25,26]表明: *H. pylori*感染可能导致某些基因突变, 引起结肠黏膜异常增生, 导致结直肠息肉发生.

结直肠腺瘤的发生、发展有许多因素参与. 本研究同时对肠息肉患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、息肉的大小、数量、病理类型、息肉的切除方式等相关因素进行了单因素分析, 研究结果表明, 性别、肥胖、息肉的大小和数量是影响结直肠腺瘤性息肉复发的主要因素, 而*H. pylori*感染是影响结直肠腺瘤术后复发的独立危险因素, 根除*H. pylori*治疗后能降低腺瘤性结肠息肉的复发. 结直肠癌有较长的癌前阶段, 在腺瘤发展成为肿瘤之前均有机会进行干预. 根

据本研究结果, 建议肠息肉病人常规筛查呼气试验, 若阳性建议根除*H. pylori*以减少息肉的复发. 同时建议*H. pylori*阳性的患者行肠镜检查, 对提高结直肠腺瘤甚至结直肠癌的早期诊断率具有一定意义.

4 结论

本研究也存在一定不足, 首先随访时间相对较短, 无法观察到所有复发病例, 对于肥胖患者, 未进一步行血糖、血脂、腹围等检测. 本研究仅仅是一个统计学上的关系, 对于*H. pylori*引起腺瘤性肠息肉复发的分子机制不明确. 下一步将对这些患者做进一步的跟踪随访, 进一步阐明*H. pylori*感染与肠息肉发生以及复发的关系.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全世界最常见恶性肿瘤之一, 而结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)是CRC的前驱病变, 多数CRC由CRA发展而来, 故降低CRA的发生及复发是预防CRC的关键. 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染是CRA发生的危险因素, 是一个相对容易控制的危险因素. 但其与CRA切除术后复发相关的研究相对较少.

实验动机

内镜下切除CRA是预防CRC的重要手段, 但有相当比例的CRA在切除术后1年左右复发, 是患者术后的主要担忧. 因此, 需要明确与息肉复发相关的危险因素, 以改善肠息肉患者的预后, 降低CRA的发生.

实验目标

通过分析幽门螺旋杆菌感染与CRA复发的关系, 明确幽门螺旋杆菌感染会增加CRA复发的危险性, 而根除幽门螺旋杆菌感染可以降低CRA的复发, 从而为临床上提供一种新的预防CRA复发的方法. 同时建议幽门螺旋杆菌感染的患者行肠镜检查, 对提高CRA甚至CRC的早期诊断率具有一定意义.

实验方法

本研究通过对CRA复发的危险因素, 包括年龄、性别、吸烟、饮酒、便秘、糖尿病、高血压、BMI、息肉数量、息肉大小、手术方法、组织学类型、*H. pylori*感染等进行单因素分析, 对有统计学差异的单因素进一步行Logistic分析, 明确*H. pylori*感染对CRA术后复发的影响.

实验结果

通过本研究分析发现, 幽门螺旋杆菌感染是CRA术后复发的一个独立危险因素, 而根除幽门螺旋杆菌感染可降低CRA术后的复发, 为临床上降低CRA甚至CRC的发生发展提供一种新的思路.

实验结论

通过本研究发现, 幽门螺旋杆菌感染是CRA术后复发的危险因素, 而根除幽门螺旋杆菌感染可降低CRA术后的复发.

展望前景

本研究随访时间相对较短, 且仅仅是一个统计学上的关系, 对于*H. pylori*引起腺瘤性肠息肉复发的分子机制不明确. 下一步将对这些患者做进一步的跟踪随访, 分析在更长的时间段内*H. pylori*与腺瘤性肠息肉复发的关系.

5 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 145-164 [PMID: 32133645 DOI: 10.3322/caac.21601]

2 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]

3 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]

4 Bonnington SN, Rutter MD. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1925-1934 [PMID: 26877600 DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.1925]

5 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]

6 Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, Crobach AS, Becx MC, Crobach WF, van Haastert M, Ten Hove WR, Kleibeuker JH, Meijssen MA, Nagengast FM, Rijk MC, Salemans JM, Stronkhorst A, Tuynman HA, Vecht J, Verhulst ML, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Walinga H, Weinhardt OK, Westerveld D, Witte AM, Wolters HJ, Cats A, Veenendaal RA, Morreau H, Vasen HF. Randomized Comparison of Surveillance Intervals in Familial Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4188-4193 [PMID: 26527788 DOI: 10.1200/JCO.2015.62.2035]

7 Yang W, Yang X. Association between Helicobacter pylori Infection and Colorectal Adenomatous Polyps. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 7480620 [PMID: 31929786 DOI: 10.1155/2019/7480620]

8 Huang L, Wu L, Qiao Q, Fang L. Correlation between Colon Polyps and Metabolic Syndrome and HP Infection Status. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 3916154 [PMID: 31281348 DOI: 10.1155/2019/3916154]

9 Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, Jover R, Schmiegel W, Lambert R, Pox C; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Colonoscopic surveillance following adenoma removal.

Endoscopy 2012; 44 Suppl 3: SE151-SE163 [PMID: 23012119 DOI: 10.1055/s-0032-1309821]
10 房静远, 时永全, 陈荣昭, 李景南, 盛建秋. 中国结直肠癌预防共识意见(2016年, 上海). 胃肠病学 2016; 21: 668-686 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.11.006]
11 Kumar A, Kim M, Lukin DJ. Helicobacter pylori is associated with increased risk of serrated colonic polyps: Analysis of serrated polyp risk factors. *Indian J Gastroenterol* 2018; 37: 235-242 [PMID: 29876742 DOI: 10.1007/s12664-018-0855-8]
12 Pan J, Cen L, Xu L, Miao M, Li Y, Yu C, Shen Z. Prevalence and risk factors for colorectal polyps in a Chinese population: a retrospective study. *Sci Rep* 2020; 10: 6974 [PMID: 32332839 DOI: 10.1038/s41598-020-63827-6]
13 Hao Y, Wang Y, Qi M, He X, Zhu Y, Hong J. Risk Factors for Recurrent Colorectal Polyps. *Gut Liver* 2020; 14: 399-411 [PMID: 31547641 DOI: 10.5009/gnl19097]
14 Komeda Y, Watanabe T, Sakurai T, Kono M, Okamoto K, Nagai T, Takenaka M, Hagiwara S, Matsui S, Nishida N, Tsuji N, Kashida H, Kudo M. Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1502-1512 [PMID: 30948913 DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1502]
15 Ben Q, An W, Jiang Y, Zhan X, Du Y, Cai QC, Gao J, Li Z. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 142: 762-772 [PMID: 22245665 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.050]
16 Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
17 Moayyedi P, Hunt RH. Helicobacter pylori public health implications. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1: 67-72 [PMID: 15347308 DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00250.x]
18 Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, Ranzi ML, Biguzzi E, Beccari G, Clerici E, de Franchis R. High prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 605-607 [PMID: 9451672 DOI: 10.1097/00004836-199712000-00011]
19 Brim H, Zahaf M, Laiyemo AO, Nouraie M, Pérez-Pérez GI, Smoot DT, Lee E, Razjouyan H, Ashktorab H. Gastric Helicobacter pylori infection associates with an increased risk of colorectal polyps in African Americans. *BMC Cancer* 2014; 14: 296 [PMID: 24774100 DOI: 10.1186/1471-2407-14-296]
20 Chueca E, Lanas A, Piazuelo E. Role of gastrin-peptides in Barrett's and colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6560-6570 [PMID: 23236230 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6560]
21 Singh P, Sarkar S, Kantara C, Maxwell C. Progastrin Peptides Increase the Risk of Developing Colonic Tumors: Impact on Colonic Stem Cells. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012; 8: 277-289 [PMID: 23226720 DOI: 10.1007/s11888-012-0144-3]
22 Yeh YC, Sheu BS, Cheng HC, Wang YL, Yang HB, Wu JJ. Elevated serum matrix metalloproteinase-3 and -7 in H. pylori-related gastric cancer can be biomarkers correlating with a poor survival. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1649-1657 [PMID: 19690958 DOI: 10.1007/s10620-009-0926-x]
23 Groblewska M, Mroczko B, Gryko M, Kędra B, Szmitkowski M. Matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 2 in the diagnosis of colorectal adenoma and cancer patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48: 564-571 [PMID: 21478099 DOI: 10.2478/v10042-010-0076-1]
24 Papastergiou V, Karatapanis S, Georgopoulos SD. Helicobacter pylori and colorectal neoplasia: Is there a causal link? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 649-658 [PMID: 26811614 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.649]
25 Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1706-1719.e5 [PMID: 27211501 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.01]
26 Markowski AR, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8883-8891 [PMID: 27833379 DOI: 10.3748/wjg.v22.i40.8883]

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 © 2021 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码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 960-965

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.960

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

文献综述 REVIEW

上消化道胶囊内镜现状及研究进展

闫婧爽, 闫 斌, 孟 科

闫婧爽, 闫斌, 孟科, 解放军总医院第一医学中心消化内科医学部 北京市 100853

闫婧爽, 南开大学医学院 天津市 300071

闫婧爽, 博士生, 研究方向为消化内镜机器人和肠道微生态.

基金项目: 国家重点研发计划, No. 2019YFC0120303.

作者贡献分布: 本文综述由闫婧爽完成; 闫斌及孟科审校.

通讯作者: 孟科, 主治医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院第一医学中心消化内科医学部. mengke301@126.com

收稿日期: 2021-03-16
修回日期: 2021-06-23
接受日期: 2021-06-28
在线出版日期: 2021-08-28

Current status and future developments of upper gastrointestinal tract capsule endoscopy

Jing-Shuang Yan, Bin Yan, Ke Meng

Jing-Shuang Yan, Bin Yan, Ke Meng, Department of Gastroenterology and Hepatology, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Jing-Shuang Yan, School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Supported by: National key R&D Program of China, No. 2019YFC0120303.

Corresponding author: Ke Meng, Attending Doctor, Department of Gastroenterology and Hepatology, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, No. 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. mengke301@126.com

Received: 2021-03-16
Revised: 2021-06-23
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-08-28

Abstract

Capsule endoscopy has been widely used for the diagnosis of small bowel diseases due to its safety, noninvasiveness, and acceptability. Despite the potential benefits of capsule endoscopy, there are obvious challenges to capsule endoscopy application in the upper gastrointestinal tract, due to the fast transit speed in the esophagus and large space of the gastric cavity. With the development of innovative technologies, such as magnetic navigation and tethered capsule endoscopy, the indications for capsule endoscopy have recently been expanded. Various capsule endoscopes have been applied to clinical practice, and several state-of-the-art research-oriented designs and devices provide hope for further use in the diagnosis of upper gastrointestinal diseases. In this review, we will summarize the current status and future developments of upper gastrointestinal tract capsule endoscopy.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal tract; Capsule endoscopy; Diagnosis

Citation: Yan JS, Yan B, Meng K. Current status and future developments of upper gastrointestinal tract capsule endoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 960-965
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/960.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.960

摘要

胶囊内镜是一种安全、无创、人群接受度高的消化道疾病诊断系统, 目前已广泛用于小肠疾病的诊断. 由于食管通过速度快, 胃腔空间大, 导致胶囊内镜在上消化道中的应用面临巨大挑战. 目前随着磁导航技术、系线胶囊技术等工程技术的发展, 胶囊内镜逐步拓展了在上消化道疾病诊断中的应用. 有多款

上消化道胶囊内镜已应用于临床, 同时有更多的胶囊内镜新兴技术正处于研发阶段, 为改善胶囊内镜在上消化道疾病诊断中的作用提供了新的希望, 本文就用于上消化道的胶囊内镜现状及研究进展做一综述.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 上消化道; 胶囊内镜; 诊断

核心提要: 胶囊内镜作为无创性的内镜检查在临床上应用广泛, 磁控胶囊内镜、系线胶囊内镜、胶囊显微内镜等各类新型胶囊内镜的研发和使用拓展了其在上消化道疾病诊断中的应用, 为上消化道疾病普查提供了一定的便利.

文献来源: 闫婧爽, 闫斌, 孟科. 上消化道胶囊内镜现状及研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 960-965
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/960.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.960

0 引言

我国是消化道恶性肿瘤的高发国家, 近些年消化道恶性肿瘤发病率、患病率呈现逐渐增长趋势[1]. 上消化道内镜检查是目前筛查和诊断上消化道肿瘤的首选检查手段, 但是传统的胃镜检查作为一种侵入式检查, 会对患者造成明显的不适感, 且存在心脑血管等重要脏器功能障碍、交叉感染等风险, 从而降低了患者的接受度, 限制了其在人群中的广泛应用. 虽然麻醉下的无痛胃镜检查可以消除检查过程中的不适感, 但同时也增加了麻醉相关不良事件的风险, 极大的限制了其在高龄、危重患者中的应用[2]. 胶囊内镜作为一种无创、便携、可视化的消化道检查方法, 自2000年首次报道以来[3], 已经取得了长足的进步, 目前小肠胶囊内镜已经成为诊断小肠疾病的主要手段. 由于食管通过速度较快, 胃腔空间大, 胃蠕动干扰等因素限制了胶囊内镜在上消化道中的应用, 但随着技术的进步, 多种专为上消化道设计的胶囊内镜系统逐渐开始应用于临床. 本文就上消化道胶囊内镜系统的应用现状和研究进展作一综述.

1 上消化道胶囊内镜临床应用现状

目前已应用于临床的上消化道胶囊内镜系统有以色列Given Imaging公司的食管胶囊内镜系列(PillCam ESO, PillCam ESO2)[4,5]、中国安翰科技有限公司的ANKON磁控胶囊内镜系统[6]、日本奥林巴斯公司和德国西门子公司联合开发的MGCE胶囊内镜系统[7]、韩国Intromedic公司的MiroCam-Navi胶囊内镜[8]和中国资福医疗科技有限公司的大圣磁控胶囊式内窥镜系统[9](表1).

PillCam ESO胶囊内镜系列: 是以色列Given Imaging公司研发的一种双摄像头无线食管胶囊内镜系统, 该胶囊内镜系统于2004年通过美国食品药品监督管理局批准应用于临床[10]. PillCam ESO胶囊内镜系统主要由三部分组成: 可吞服的食管胶囊(胶囊长26 mm, 直径11 mm, 图像采集速度14帧/秒), 数据记录仪和图像工作站. 该胶囊内镜系统在诊断胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、食管静脉曲张、门脉高压性胃病方面可替代传统上消化道内镜检查[11-13], 但也有研究表明其对巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)、食管鳞状细胞癌的诊断仅具有中等敏感性和特异性, 无法替代传统上消化道内镜作为高风险人群的首选筛查方法[14-16]. 2007年研发的第二代食管胶囊内镜PillCam ESO2简化了摄入程序, 同时提高了内镜的整体可视化, 提高了BE、食管炎、上消化道出血的检出率[17], 联合使用智能分光染色技术(fujinon intelligent chromoendoscopy, FICE)能够提高表浅型食管癌的检出率[18].

ANKON磁控胶囊内镜系统: 该胶囊内镜系统由中国安翰科技有限公司研发[6,19], 2003年获得中国国家食品药品监督管理局批准上市. 该系统由内镜胶囊、机械臂式永磁体、数据记录仪和计算机工作站四部分组成, 并配有实时观察和控制软件(ESNavi软件, 安翰科技有限公司). 胶囊长27 mm, 直径11.8 mm, 视角为140°, 图像摄取速度2帧/秒. 多项临床研究结果显示该胶囊内镜系统具有较高的诊断准确性, 患者依从性好, 可用于人群胃部疾病的筛查, 并可作为高风险人群筛查的首选[6,20-22]. 该胶囊内镜系统的第二代产品在控制方式、帧频、视野、图像分辨率和电池寿命等方面进行了技术改进, 具有更高的自适应帧率(8帧/秒), 更好的图像分辨率(720×720像素), 更广的视野(150°), 更长的电池寿命(>12小时)以及抗干扰无线数据传输等特点. 显著改善了上消化道黏膜的可视化, 提高了食管和十二指肠乳头的显示清晰度, 使得磁控胶囊内镜更好地诊断上消化道疾病成为可能[23].

MGCE胶囊内镜系统: 是日本奥林巴斯医疗系统公司和德国西门子医疗集团共同开发的一款用于胃部检查的磁导航胶囊内窥镜系统(magnetically guided capsule endoscope, MGCE), 该系统主要包括奥林巴斯公司研发的内镜胶囊和西门子公司研发的磁性引导设备[24]. 胶囊长31 mm, 直径11 mm, 具有两个电荷耦合器件(charge coupled device, CCD)图像传感器, 图像摄取速度为4帧/秒, 通过射频信号实时传输. 引导系统使用非常低的磁场(<100 mT), 避免了磁性发热的风险. 一项纳入了189例患者的前瞻性临床研究显示, 该胶囊内镜系统对胃部疾病的诊断准确性达90.5%, 且具有较高的患者依从性[25].

表 1 目前已用于临床的上消化道胶囊内窥镜系统

内镜系统	生产商	国家	胶囊大小(mm)	拍摄帧率(帧/秒)	视野范围	信号传导
PillCam ESO系列	Given Imaging	以色列	11.0×26.0	14–18	169°	射频
MiroCam–Navi	Intromedic	韩国	11.0×24.0	3	170°	电场传播
EndoCapsule	Olympus & Siemens	日本&德国	11.0×31.0	4	145°	射频
ANKON磁控胶囊内镜	安翰	中国	11.8×27.0	2	140°	射频
大圣磁控胶囊式内窥镜	资福	中国	12.0×27.0	4	136°	射频

MiroCam-Navi胶囊内镜系统: 韩国Intromedic公司的MiroCam-Navi胶囊内窥镜是一款磁辅助胶囊内镜, 由实时监控器、数据接收器、外部手持永磁体和内镜胶囊四部分组成. MiroCam-Navi胶囊长24 mm, 直径11 mm, 重4.2 g, 视野范围170°, 图像摄取速度3帧/秒, 分辨率为320×320像素. 操作者使用锤状的外部手持永磁体控制胶囊在体内的拍摄方向, 并通过“电场传播(electric-field propagation)”的方式将信号传输至数据接收器[8]. 临床试验[26]显示MiroCam-Navi胶囊内镜系统具有高度的可视性和良好的控制性, 患者依从性较传统胃镜检查更好, 可用于BE、食管静脉曲张、急性上消化道出血的筛查和评估[27,28], 但在食管、胃食管连接部、胃底和十二指肠球部的观察视野仍逊色于传统胃镜[27,29].

大圣磁控胶囊式内窥镜系统: 这是中国深圳资福医疗科技有限公司研发的一款“站卧双体位”磁控胶囊内镜系统(standing-type magnetically guided capsule endoscopy, SMCE), 由内镜胶囊、胶囊激活装置、图像工作站和立式磁控装置四部分组成. 胶囊长27 mm, 直径12 mm, 采用微距拍摄和图像无线传输技术, 胶囊观察距离为0-50 mm, 视野范围为136°. 该系统采用站卧双体位检查模式, 可满足不同受检者的需求, 检查过程中受检者无需佩戴信号接收装置, 无束缚感, 体验更舒适. 一项纳入161名患者的临床试验结果显示, SMCE与传统胃镜相比, 对胃部疾病诊断一致性达94.41%, 对于轻度糜烂的诊断优于传统胃镜. 但SMCE检查时间较长(24 min *vs* 7 min), 仅适用于观察胃部, 暂不适用于食管和十二指肠的检查[9].

2 上消化道胶囊内镜研究进展

外置电源磁控胶囊内镜: 台北医科大学连吉时和刘志文团队[30,31]设计了一款用于上消化道检查的新型磁导航胶囊内镜系统, 该系统的内镜胶囊无内置电池, 其电源通过连接胶囊的一根长150 cm, 直径1 mm的电缆提供. 外接电源的设计使该胶囊内镜系统拥有较小体积(25.5 mm×9.9 mm)的同时拥有更高的图像采集速度(30帧/秒)和更高的图像分辨率(680×480像素). 2017年一项纳入10名志愿者的临床试验证实了该胶囊内镜系统具有良好的安全性、可控性和耐受性, 其对食管、胃和十二指肠检查的整体完成率分别为100%、85.2%和86.1%. 但该系统对上消化道病变的诊断有效性和准确性还需要进一步的临床随机对照研究验证[30].

螺旋桨驱动无线胶囊内镜: Tortora等[32]于2009年设计了一款用于胃部检查的微型螺旋桨驱动胶囊内镜. 胶囊长30 mm, 直径15 mm, 由无线微控制器、电池、四个电机和螺旋桨、外壳组成. 四个螺旋桨系统能够驱动胶囊在液体环境中实现主动运动, 内窥镜医师可以通过操纵杆和图形用户界面对胶囊进行远程控制. 该团队于2014年对胶囊内窥镜系统进行了改进, 集成了运动系统、远程操控系统、视觉系统和实时视频传输系统[33]. 其二代胶囊长32 mm, 直径22 mm, 配有CMOS相机以30帧/秒速度获取图像. 这种低成本(<100欧元)、操作简单的胶囊内镜在胃部疾病诊断方面有很大利用前景, 但目前该胶囊内镜系统仍需要进一步的动物实验和临床研究对其可控性、安全性和有效性进行验证.

磁驱动软胶囊内窥镜: 2012年Yim等[34]研发了一款用于诊断和治疗胃部疾病的磁驱动软胶囊内窥镜(magnetically actuated soft capsule endoscope, MASCE), 该胶囊内镜系统由两个嵌入式内部永磁体和一个大型外部磁体进行远程驱动. 不同于传统胶囊内镜, MASCE具有三个新颖的特征: (1)外部主体由柔软的软聚氨酯弹性体制成, 使设备更安全且侵入性更小; (2)外部磁体可以驱动其在轴向上主动变形, 从而提供额外的自由度, 实现各种高级功能, 例如轴向位置控制, 药物释放[35], 药物注射或活检[36]; (3)通过在胃壁表面滚动实现三维导航[37]. 医生可通过外部永磁体控制胶囊锚定在胃的特定部位, 利用外磁体扭矩提供连续、稳定的移动.

系线胶囊内镜(string-capsule endoscopy, SCE): 2003年Neu等[38]首次使用系线胶囊内镜进行临床实验, 将长为100 cm的丝线系于Given Imaging 公司生产的M2A胶囊内镜上. 患者吞服系线胶囊后以每3-4 min释放1-2 cm的速度释放系线, 当系线吞服超过60 cm时缓慢回拉. 系线胶囊内镜能清楚拍摄齿状线的图像, 在BE、食管静脉曲张

的诊断和评估吞咽困难方面安全有效[39-41]. 但该SCE的局限性在于: (1)系线造成患者不适; (2)分泌物和吞服用水造成的气泡干扰图像; (3)视野距离有限(<30 mm), 无法观察到食管远距离的高清图像. 2009年廖专教授团队[42]改良了系线胶囊内镜, 设计了一个带透明薄乳胶套的系线胶囊内镜(sleeve string capsule endoscopy, SSCE), 将胶囊装在乳胶套筒内, 用一根细线连接到套筒的尾端. 线和乳胶套均为一次性使用, 操作完成后立即丢弃. 纳入2例健康志愿者和8例有食管症状患者的临床研究表明SSCE在应用过程中均没有乳胶套及丝线脱落或断裂, 摄取图像质量高, 在食管病变的诊断精确度与传统胃镜无差异. 为使系线胶囊内镜在完成食管检查后进一步进行胃、小肠等部位的检查, 廖专教授团队于2018年将SSCE改进为可拆式线控胶囊内镜(detachable string magnetically controlled capsule endoscopy, DS-MCE)[43]. DS-MCE即将一个半包裹式的透明薄乳胶套包裹在胶囊表面, 末端与一根长度为80 cm的空心线相连, 空心线的另一端可与注射器相连. 当食管检查完成后, 通过注射器向空心线内注入空气, 乳胶套与胶囊即可分离. 该技术不仅满足胶囊在食管部分的可控性, 胶囊与系线分离后可继续对胃、小肠进行检查, 同时避免了取出胶囊的不适. 临床对照实验显示, 在上消化道的检查方面, 尤其食道, DS-MCE比普通磁导航胶囊内镜效果更佳[44].

系线胶囊显微内镜(tethered capsule endomicroscopy, TCE): Ray等[45,46]将光学频域成像技术(optical frequency domain imaging, OFDI)与系线胶囊内镜相结合, 开发出一种新型系线胶囊显微内镜(TCE). 患者吞服后胶囊可沿途对消化道管壁进行3D成像, 获得30 μm(横向)×7 μm(轴向)分辨率的横断面显微图像, 最终重建成上消化道管壁完整3D视图. 胶囊被连接到一根系线上, 能够定位和取回, 设备回收消毒后可循环使用, 纳入38人的临床研究显示TCE对BE患者的观察率为90.3%. TCE可用于BE、食管恶性肿瘤等疾病的筛查[46], 其检查时间短(小于5 min、无需镇静、可床旁使用的特性有利于在基层医疗保健实践中广泛开展[47].

3 结论

综上所述, 胶囊内镜因其便携性强、安全性高、患者适应性强、观察范围广等诸多特性在临床应用广泛, 但受限于胶囊内镜体积和电池电量, 其依然存在分辨率低、图像摄取速度慢、无法取活检等不足, 在食管疾病、上消化道早癌的筛查和诊断方面仍无法完全替代传统电子胃镜检查.

工程技术的不断革新缩短着胶囊内镜临床应用的局限性, 同时随着人工智能技术的快速发展, 计算机辅助诊断技术也逐渐应用于胶囊内镜的图像识别和病变鉴别诊断中, 未来有望减轻内镜医生的工作负担, 并有效提高胶囊内镜阅片效率和诊断准确性. 胶囊内镜磁控导航和三维重建技术有望重建消化道模型, 在疾病的定位、复杂手术建模及方案制定方面有着潜在研发及应用价值. 现阶段, 胶囊内镜仍局限于疾病观察和诊断方面, 未来的研究发展方向应逐渐向内镜操作和治疗迈进. 目前基于胶囊内镜的细针穿刺抽吸活检、给药系统等研究仍需要技术层面的改进优化及大规模临床试验进行验证. 新一代治疗胶囊内镜有望实现胶囊内镜下的药物精准释放、支架置入, 甚至局灶病变的切除等复杂操作. 期待随着工程技术的发展和大数据时代人工智能技术的引入, 上消化道胶囊内镜进一步向高清化、智能化、多功能化方向发展, 从而带来上消化道疾病诊疗的新革命.

4 参考文献

1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀琰, 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.0225-3766.2019.01.005]
2 李兆申, 邓小明, 孙涛, 杜奕奇, 李金宝. 中国消化内镜诊疗镇静/麻醉的专家共识意见. 中华消化杂志 2014; 34: 505-512
3 Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417 [PMID: 10839527 DOI: 10.1038/35013140]
4 Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, Suissa A, Eisen GM. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1083-1089 [PMID: 15569110 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02206.x]
5 Gralnek IM, Adler SN, Yassin K, Koslowsky B, Metzger Y, Eliakim R. Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy: initial evaluation of the PillCam ESO 2. *Endoscopy* 2008; 40: 275-279 [PMID: 18389444 DOI: 10.1055/s-2007-995645]
6 Liao Z, Hou X, Lin-Hu EQ, Sheng JQ, Ge ZZ, Jiang B, Hou XH, Liu JY, Li Z, Huang QY, Zhao XJ, Li N, Gao YJ, Zhang Y, Zhou JQ, Wang XY, Liu J, Xie XP, Yang CM, Liu HL, Sun XT, Zou WB, Li ZS. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1266-1273.e1 [PMID: 27211503 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.013]
7 Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo SE, Tajiri H. Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videoendoscope. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 373-381 [PMID: 22154417 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.030]
8 Kim TS, Song SY, Jung H, Kim J, Yoon ES. Micro capsule endoscope for gastro intestinal tract. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 2823-2826 [PMID: 18002582 DOI: 10.1109/iembs.2007.4352916]
9 Lai HS, Wang XK, Cai JQ, Zhao XM, Han ZL, Zhang J, Chen ZY, Lin ZZ, Zhou PH, Hu B, Li AM, Liu SD. Standing-type magnetically guided capsule endoscopy versus gastroscopy for gastric examination: multicenter blinded comparative trial. *Dig Endosc* 2020; 32: 557-564 [PMID: 31483889 DOI: 10.1111/den.13520]
10 Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Liu J, Shah R,

Somogyi L, Tierney W, Song LM, Petersen BT; Technology Assessment Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 539-545 [PMID: 16564850 DOI: 10.1016/j.gie.2006.01.014]

11 Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, Adler SN, Jacob H, Cave DR, Sachdev R, Mitty RD, Hartmann D, Schilling D, Riemann JF, Bar-Meir S, Bardan E, Fennerty B, Eisen G, Faigel D, Lewis BS, Fleischer DE. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 572-578 [PMID: 16000923 DOI: 10.1097/01.mcg.0000170764.29202.24]

12 Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, Schwartz J, Faigel D, Rondonotti E, Villa F, Weizman E, Yassin K, deFranchis R. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. *Endoscopy* 2006; 38: 31-35 [PMID: 16429352 DOI: 10.1055/s-2005-921189]

13 White CM, Kilgore ML. PillCam ESO versus esophagogastroduodenoscopy in esophageal variceal screening: A decision analysis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 975-981 [PMID: 19661814 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a7ed09]

14 Lin OS, Schembre DB, Mergener K, Spaulding W, Lomah N, Ayub K, Brandabur JJ, Bredfeldt J, Drennan F, Gluck M, Jiranek GC, McCormick SE, Patterson D, Kozarek RA. Blinded comparison of esophageal capsule endoscopy versus conventional endoscopy for a diagnosis of Barrett's esophagus in patients with chronic gastroesophageal reflux. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 577-583 [PMID: 17324414 DOI: 10.1016/j.gie.2006.06.035]

15 Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1533-1539 [PMID: 19491867 DOI: 10.1038/ajg.2009.86]

16 Heresbach D, Leray E, d'Halluin PN, Cholet F, Lapalus MG, Gaudric M, Ben Soussan E, Gaudin JL, Vahedi K, Quentin V, Filoche B, Saurin JC, Chaussade S, Ponchon T. Diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy versus conventional upper digestive endoscopy for suspected esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2010; 42: 93-97 [PMID: 20140825 DOI: 10.1055/s-0029-1243856]

17 Gutkin E, Shalomov A, Hussain SA, Kim SH, Cortes R, Gray S, Judeh H, Pollack S, Rubin M. Pillcam ESO(®) is more accurate than clinical scoring systems in risk stratifying emergency room patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 193-198 [PMID: 23634183 DOI: 10.1177/1756283x13481020]

18 Oka A, Amano Y, Kusunoki R, Tada Y, Tamagawa Y, Ohara S, Moriyama I, Yuki T, Ishihara S, Kinoshita Y. Superficial esophageal cancer observed with the PillCam ESO 2 in combination with the flexible spectral imaging color enhancement system. *Dig Endosc* 2011; 23: 195-196 [PMID: 21429029 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01058.x]

19 Liao Z, Zou W, Li ZS. Clinical application of magnetically controlled capsule gastroscopy in gastric disease diagnosis: recent advances. *Sci China Life Sci* 2018; 61: 1304-1309 [PMID: 30367341 DOI: 10.1007/s11427-018-9353-5]

20 Hu J, Wang S, Ma W, Pan D, Sun S. Magnetically controlled capsule endoscopy as the first-line examination for high-risk patients for the standard gastroscopy: a preliminary study. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 934-937 [PMID: 31328998 DOI: 10.1080/00365521.2019.1638446]

21 Zhang S, Sun T, Xie Y, Yu C, Jin S, Yu J, Mao H. Clinical Efficiency and Safety of Magnetic-Controlled Capsule Endoscopy for Gastric Diseases in Aging Patients: Our Preliminary Experience. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2911-2922 [PMID: 31032524 DOI: 10.1007/s10620-019-05631-5]

22 Qian YY, Zhu SG, Hou X, Zhou W, An W, Su XJ, McAlindon ME, Li ZS, Liao Z. Preliminary study of magnetically controlled capsule gastroscopy for diagnosing superficial gastric neoplasia. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1041-1046 [PMID: 29779696 DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.013]

23 Jiang B, Qian YY, Pan J, Jiang X, Wang YC, Zhu JH, Zou WB, Zhou W, Li ZS, Liao Z. Second-generation magnetically controlled capsule gastroscopy with improved image resolution and frame rate: a randomized controlled clinical trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1379-1387 [PMID: 31981648 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.027]

24 Rey JF, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Pangtay I, Hibi T, Kudo S, Tajiri H. Feasibility of stomach exploration with a guided capsule endoscope. *Endoscopy* 2010; 42: 541-545 [PMID: 20593331 DOI: 10.1055/s-0030-1255521]

25 Denzer UW, Rösch T, Hoytat B, Abdel-Hamid M, Hebuterne X, Vanbiervielt G, Filippi J, Ogata H, Hosoe N, Ohtsuka K, Ogata N, Ikeda K, Aihara H, Kudo SE, Tajiri H, Treszl A, Wegscheider K, Greff M, Rey JF. Magnetically guided capsule versus conventional gastroscopy for upper abdominal complaints: a prospective blinded study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 101-107 [PMID: 24618504 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000110]

26 Hale MF, Rahman I, Drew K, Sidhu R, Riley SA, Patel P, McAlindon ME. Magnetically steerable gastric capsule endoscopy is equivalent to flexible endoscopy in the detection of markers in an excised porcine stomach model: results of a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 650-653 [PMID: 25625696 DOI: 10.1055/s-0034-1391329]

27 Ching HL, Hale MF, Sidhu R, Beg S, Ragunath K, McAlindon ME. Magnetically assisted capsule endoscopy in suspected acute upper GI bleeding versus esophagogastroduodenoscopy in detecting focal lesions. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 430-439 [PMID: 31082392 DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.248]

28 Beg S, Card T, Warburton S, Rahman I, Wilkes E, White J, Ragunath K. Diagnosis of Barrett's esophagus and esophageal varices using a magnetically assisted capsule endoscopy system. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 773-781.e1 [PMID: 31678203 DOI: 10.1016/j.gie.2019.10.031]

29 Rahman I, Pioche M, Shim CS, Lee SP, Sung IK, Saurin JC, Patel P. Magnetic-assisted capsule endoscopy in the upper GI tract by using a novel navigation system (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 889-895.e1 [PMID: 26405045 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.015]

30 Lien GS, Wu MS, Chen CN, Liu CW, Suk FM. Feasibility and safety of a novel magnetic-assisted capsule endoscope system in a preliminary examination for upper gastrointestinal tract. *Surg Endosc* 2018; 32: 1937-1944 [PMID: 29071416 DOI: 10.1007/s00464-017-5887-0]

31 Lien GS, Liu CW, Jiang JA, Chuang CL, Teng MT. Magnetic control system targeted for capsule endoscopic operations in the stomach--design, fabrication, and in vitro and ex vivo evaluations. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59: 2068-2079 [PMID: 22581127 DOI: 10.1109/tbme.2012.2198061]

32 Tortora G, Valdastri P, Susilo E, Menciassi A, Dario P, Rieber F, Schurr MO. Propeller-based wireless device for active capsular endoscopy in the gastric district. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2009; 18: 280-290 [PMID: 19707936 DOI: 10.1080/13645700903201167]

33 De Falco I, Tortora G, Dario P, Menciassi A. An integrated system for wireless capsule endoscopy in a liquid-distended stomach. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014; 61: 794-804 [PMID: 24216631 DOI: 10.1109/tbme.2013.2290018]

34 Yim S, Sitti M. Design and rolling locomotion of a magnetically actuated soft capsule endoscope. *IEEE Trans Robot* 2012; 28: 183-194 [DOI: 10.1109/TRO.2011.2163861]

35 Yim S, Goyal K, Sitti M. Magnetically Actuated Soft Capsule With the Multimodal Drug Release Function. *IEEE ASME Trans Mechatron* 2013; 18: 1413-1418 [PMID: 25378896 DOI: 10.1109/tmech.2012.2235077]
36 Son D, Gilbert H, Sitti M. Magnetically Actuated Soft Capsule Endoscope for Fine-Needle Biopsy. *Soft Robot* 2020; 7: 10-21 [PMID: 31418640 DOI: 10.1089/soro.2018.0171]
37 Yim S, Sitti M. 3-D Localization Method for a Magnetically Actuated Soft Capsule Endoscope and Its Applications. *IEEE Trans Robot* 2013; 29: 1139-1151 [PMID: 25383064 DOI: 10.1109/tro.2013.2266754]
38 Neu B, Wettschureck E, Rösch T. Is esophageal capsule endoscopy feasible? Results of a pilot. *Endoscopy* 2003; 35: 957-961 [PMID: 14606020 DOI: 10.1055/s-2003-43488]
39 Ramirez FC, Shaukat MS, Young MA, Johnson DA, Akins R. Feasibility and safety of string, wireless capsule endoscopy in the diagnosis of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 741-746 [PMID: 15855985 DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00322-6]
40 Ramirez FC, Hakim S, Tharalson EM, Shaukat MS, Akins R. Feasibility and safety of string wireless capsule endoscopy in the diagnosis of esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1065-1071 [PMID: 15842580 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41037.x]
41 Gilani N, Stipho S, Shaukat MS, Akins R, Ramirez FC. The yield and safety of string capsule endoscopy in patients with dysphagia. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1091-1095 [PMID: 18028926 DOI: 10.1016/j.gie.2007.04.034]
42 Liao Z, Gao R, Xu C, Xu DF, Li ZS. Sleeve string capsule endoscopy for real-time viewing of the esophagus: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 201-209 [PMID: 19286182 DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.043]
43 Chen YZ, Pan J, Luo YY, Jiang X, Zou WB, Qian YY, Zhou W, Liu X, Li ZS, Liao Z. Detachable string magnetically controlled capsule endoscopy for complete viewing of the esophagus and stomach. *Endoscopy* 2019; 51: 360-364 [PMID: 30822803 DOI: 10.1055/a-0856-6845]
44 Song J, Bai T, Zhang L, Xiang XL, Xie XP, Hou XH. Better view by detachable string magnetically controlled capsule endoscopy for esophageal observation: a retrospective comparative study. *Dis Esophagus* 2020; 33 [PMID: 32008045 DOI: 10.1093/dote/doz104]
45 Ray K. Endoscopy: Tethered capsule endomicroscopy of the oesophagus--an easy pill to swallow. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 129 [PMID: 23358395 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.15]
46 Gora MJ, Sauk JS, Carruth RW, Gallagher KA, Suter MJ, Nishioka NS, Kava LE, Rosenberg M, Bouma BE, Tearney GJ. Tethered capsule endomicroscopy enables less invasive imaging of gastrointestinal tract microstructure. *Nat Med* 2013; 19: 238-240 [PMID: 23314056 DOI: 10.1038/nm.3052]
47 Gora MJ, Simmons LH, Quénéhervé L, Grant CN, Carruth RW, Lu W, Tiernan A, Dong J, Walker-Corkery B, Soomro A, Rosenberg M, Metlay JP, Tearney GJ. Tethered capsule endomicroscopy: from bench to bedside at a primary care practice. *J Biomed Opt* 2016; 21: 104001 [PMID: 27689919 DOI: 10.1117/1.Jbo.21.10.104001]

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 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 966-971

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.966

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

文献综述 REVIEW

血氧水平依赖的磁共振功能成像在肝硬化轻微肝性脑病中的研究进展

刘子衿, 丁惠国

刘子衿, 丁惠国, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心, 北京市 100069

刘子衿, 住院医师, 首都医科大学附属北京佑安医院消化内科学在读博士研究生, 研究方向为肝脏病学.

基金项目: 病毒性肝炎和艾滋病等重大传染病防治专项, No. 2017ZX10203202-004.

作者贡献分布: 刘子衿负责文献复习、数据分析及论文写作; 丁惠国负责设计、数据分析及对论文修改, 对最终稿负责.

通讯作者: 丁惠国, 教授, 博士研究生导师, 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肝病消化中心. dinhghuiguo@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2021-04-22
修回日期: 2021-05-25
接受日期: 2021-07-07
在线出版日期: 2021-08-28

Progress in research of blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy

Zi-Jin Liu, Hui-Guo Ding

Zi-Jin Liu, Hui-Guo Ding, Department of Gastroenterology and Hepatology, Capital Medical University Affiliated with Beijing Youan Hospital, Beijing 100069, China

Supported by: The State Key Projects Specialized on Infectious Diseases, No. 2017ZX10203202-004.

Corresponding author: Hui-Guo Ding, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Capital Medical University Affiliated with Beijing Youan Hospital, No. 8 Youanmenwai Street, Fengtai District, Beijing 100069, China. dinhghuiguo@ccmu.edu.cn

Received: 2021-04-22
Revised: 2021-05-25
Accepted: 2021-07-07
Published online: 2021-08-28

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome that develops in patients with cirrhosis or other severe liver diseases. The incidence of minimal hepatic encephalopathy (MHE) is high, and MHE is often misdiagnosed because of its subclinical manifestations. MHE significantly reduces patients' quality of life and its prognosis is poor. Blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) has been used to explore the brain functional changes and to further understand pathophysiological mechanisms of brain disease. This article focuses on the progress in the research of BOLD-fMRI in cirrhotic patients with MHE with regard to its principles, categories, and post-processing algorithms.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimal hepatic encephalopathy; Cirrhosis; Blood oxygen level dependent; Functional MRI

Citation: Liu ZJ, Ding HG. Progress in research of blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 966-971
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/966.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.966

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种由肝硬化或严重肝功能障碍所致的神经精神异常综合症, 与大脑功能变化有密切关系, 肝硬化等严重肝功能障碍患者, 轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy,

MHE)发生率高, 无明显的临床表现和特异性标志物而被漏诊或误诊. 但是MHE患者的生活与工作质量显著下降, 也影响其预后. 血氧水平依赖的功能核磁共振成像已被用于脑功能的评估及研究HE的脑功能变化. 本文概述功能磁共振成像的原理、种类及静息状态功能磁共振成像的后处理算法在肝硬化MHE中的研究进展.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 轻微肝性脑病; 肝硬化; 血氧水平依赖; 功能磁共振成像

核心提要: 肝硬化轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)发生率高, 影响患者的生活和工作质量及预后. 由于无明显的临床表现和缺乏特异性诊断标志物, MHE常常被漏诊或误诊. 血氧水平依赖功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)可以显示大脑不同功能区的血氧变化, 评估脑功能及认知功能, 为临床肝硬化MHE的早期诊断和治疗效果评价提供了重要的影像学标志物.

文献来源: 刘子衿, 丁惠国. 血氧水平依赖的磁共振功能成像在肝硬化轻微肝性脑病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 966-971
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/966.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.966

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由肝硬化或严重肝功能障碍或门体分流(portosystemic shunts, PSS)引起的脑功能障碍, 表现为从无明显临床症状到昏迷的神经和精神异常的综合症[1]. 经典的肝性脑病按West-Haven标准分为0-4级[2], 被多个国家最新指南推荐应用. 2011年氨代谢委员会提出了“轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)”的概念[3]. 肝性脑病起病隐匿, 进展缓慢且的发病机制一直未被完全阐明, 近年来神经影像学在揭示HE的神经病理机制中起着重要作用. 例如, ^{11}C(R)-PK11195正电子发射断层扫描在HE患者体内绘制大脑“周围苯二氮卓结合位点”, 为神经系统炎症学说提供了有力佐证[4]. 随着先进而敏感的MRI技术的出现, 目前认为肝性脑病的发生可能与轻度脑水肿及神经元丢失相关[5]. 近年来, 血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)功能磁共振成像(functional MRI, fMRI), 特别是静息状态下功能磁共振成像(resting-state fMRI, rs-fMRI)为阐明神经认知功能障碍和HE、MHE的脑功能改变提供了重要的影像组学标志物. 本文概述fMRI在HE、MHE诊断中的研究进展.

1 BOLD-fMRI的成像原理

BOLD-fMRI是一种安全、无创、无辐射、可重复的测定脑功能的方法, 广泛地应用于神经外科术前规划、神经或精神疾病和神经科学的临床研究. 这种成像技术依赖于脱氧血红蛋白含量的变化, 脱氧血红蛋白可以充当内源性顺磁造影剂. 当大脑产生额外的神经冲动或者其他信号传递过程, 其局部能量需求增加, 而大脑耗氧量却没有相应的增加, 从而导致毛细血管和静脉脱氧血红蛋白含量下降, 顺磁性脱氧血红蛋白含量降低应该会增强静脉血管和周围组织的MRI信号[6]. 目前, 肝性脑病BOLD-fMRI成像包括任务状态fMRI(task-related fMRI, tr-fMRI)及rs-fMRI.

2 任务状态下的BOLD-fMRI成像

tr-fMRI将患者被试置于MRI机器的磁体中, 以受控的方式持续施加各种刺激, 如视觉或运动刺激, 进而收集局部神经细胞活动信息. Zhang等[7]利用经典Stroop任务(色字一致性实验)发现MHE患者前扣带回—前额叶—顶叶—梭状回脑注意网络异常, 使这些激活的脑功能区失去正常动态平衡, 推测这可能是引起MHE患者注意控制障碍的神经生理基础. 临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)是一种心理物理学检测, 受试者观看一个初始恒定的光源, 并被要求检测和指示从稳定光源到闪烁光源的明显转变, 即CFF. Zafiris等[8]利用这项测试发现, MHE患者右下顶叶皮层中与判断相关的BOLD激活降低, 对心理生理相互作用的分析表明MHE患者的神经相互作用受损, 特别是右下顶叶皮层与枕旁皮层、顶内沟、前扣带皮层、右前额叶皮层、内侧颞叶和外侧皮质V5区之间的相互作用. Liao等人[9]结合韦氏记忆量表及fMRI发现MHE患者存在空间工作记忆的弱化, 且在完成量表的过程中双侧前额叶皮层、双侧运动前区、辅助运动区和双侧顶叶区激活程度较正常人减低, 提示这些区域可能是导致空间工作记忆功能障碍的病理基础. McPhail等人[10]通过视觉运动任务进行全脑容量和功能磁共振成像, 评估MHE药物治疗效果, 结果显示MHE患者认知药物研究评分和肝性脑病心理测量评分均有显著提高. 这种认知改善伴随着后扣带皮层和腹侧前额叶皮层的BOLD激活的改变, 这两个区域构成了大脑结构和代谢核心的一部分. 尽管上述研究有一定新发现, 但范围限制于小部分MHE患者, 因为即使对于MHE患者, 与任务相关的fMRI检测也是相当困难的, 其完成度难以准确无误的控制, 这限制了这项技术的进一步推广.

3 静息状态下的BOLD-fMRI成像

在静息状态BOLD-fMRI研究中, 患者不需要执行特定的刺激任务或做出反应, 仅要求在持续几分钟的核磁共振扫描中闭上眼睛, 保持头部不动, 不要想任何特别的事情. 静息状态BOLD-fMRI在临床应用中更广泛, 适合于

HE、MHE的神经病理机制研究和纵向研究, 是最主要的fMRI. 尽管静息状态BOLD-fMRI数据采集比较简单, 但数据分析比较复杂, 需要经过各种数据后处理算法, 包括: 如独立分量分析(independent component analysis, ICA)、基于种子的相关性分析(seed-based correlation analysis, SCA)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)分析、全脑网络分析(whole-brain network analysis)和小世界网络(small world-network). 目前进行静息状态BOLD-fMRI研究的两种最流行的技术是ICA和SCA.

3.1 独立分量分析 众所周知, 静息状态下左右大脑运动皮层以及参与运动的大部分大脑区域之间是同步的, 这种同步活动随后又发现存在除了运动系统之外的大脑多个系统, 称之为静息状态网络(resting state networks, RSN), 包括默认模式网络、感觉运动网络、听觉网络等. RSN由解剖学上分离但功能上连接的区域组成, 这些区域表现出高水平的相关活动, 具有相似的BOLD信号模式. 利用独立分量分析(independent component analysis, ICA)算法可以提取静息状态大脑网络, 并研究大脑不同区域的连接和活动是否存在相关性. 在这些RSN中, 与HE相关报道最多的是默认模式网络(default mode network, DMN). Chen等人[11]比较了既往明显肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)(West-Haven分级2-4)发作、现有MHE患者及健康对照者, 静息状态下的BOLD-fMRI成像, 应用ICA来分析DMN. 发现楔前叶、后扣带皮层和左侧额叶内侧回的功能性连接(functional connectivity, FC)表现出显著性差异. 从对照组、既往HE和现有MHE患者观察到两个区域FC逐渐减少, 而之前有OHE的患者在这两个区域FC明显减少. 在肝硬化患者中, 楔前叶的FC与MHE的经典测试—数字符号测试(digit-symbol test, DST)及模块设计试验(block design test, BDT)存在显著相关性. 除了默认模式网络外, Qi等人[12]利用ICA分析识别MHE患者静息状态网络包括: 背侧注意网络、默认模式网络、视觉网络、听觉网络、感觉运动网络、自我参照网络. 他们发现, 与健康对照组相比, MHE患者背部注意网络的功能连通性明显下降, 默认模式网络、听觉网络和视觉网络的功能连通性有的增加, 有的则显著减少. 额中、内侧回、顶下小叶以及扣带回/楔前叶的前部和后部, 在额中、内侧回、顶下小叶以及扣带回/楔前叶的前部后部的FC与患者血氨水平及MHE的经典诊断实验如字连接实验(number connecting test, NCT)及DST得分之间存在相关性. Jiang等人[13]发现, 肝硬化患者主要表现为默认模式网络与认知控制网络之间的动态功能连接(dynamic functional connectivity, dFC); 感觉运动网络与皮层下的连接明显减弱. 肝硬化患者心理测量肝性脑病评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)与分数时间/驻留时间显著相关. 他们认为dFC异常可能是肝硬化神经认知损害的潜在机制. 上述研究均提示, 肝硬化HE、MHE是一种与内在大脑网络中断有关的神经系统疾病. ICA方法在避免先验空间假设和种子噪声方面有一些优势, 并且能够同时比较多个分布体素中活动的一致性, 然而ICA分解是通过迭代优化算法得到的, 具有一定程度的逐次可变性, 因此重复性较差. 除此之外, ICA降维和模型阶次选择的过程具有一定的随机性及非平稳性.

3.2 SCA SCA已用于研究HE患者的脑FC变化. Yang的团队[14]发现, HE患者执行控制网络种子(右背外侧前额叶皮层)和几个区域包括右额中下回、左额下回、双侧上下顶叶、双侧中下颞回、右额内侧回的FC显著减少. DMN种子(后扣带皮层)和几个区域包括双边内侧额叶脑回、双侧前扣带皮层、双侧额上回、双侧楔前叶、左侧上缘板回、左侧颞中回FC显著减少. 在显著网络种子(右岛前叶)和右侧脉上回之间FC显著减少, 且在经典的Stroop任务中, 执行控制网络及显著网络中的FC强度与患者的表现呈负相关. Lin等人[15]通过种子的相关分析确定海马连接网络, 通过体素形态测量方法对结构图像进行预处理并测量海马体积, 结果发现与对照组相比, MHE患者表现出双侧海马体积显著降低. MHE患者双侧海马连通性网络的平均FC强度明显降低. 特别地, MHE患者表现出包括左海马到双侧后扣带回和左角回的FC减少. MHE患者右侧海马和双侧内侧额叶皮质之间的FC也呈下降趋势, 结果具有统计学意义, 肝硬化患者双侧海马FC强度与PHES结果呈正相关. Tsai等人[16]通过使用前扣带背侧皮层和背外侧前额叶皮层的两个种子计算认知控制网络(cognitive control network, CCN)内的FC, 他们发现HE患者双侧枕叶外侧皮质和右侧枕叶外侧及楔前叶皮质的FC较无HE的肝硬化患者低, 从健康对照到无HE的肝硬化到隐匿性肝性脑病(covert hepatic encephalopathy, CHE)患者, CCN内左侧中央前回的FC逐渐减少, 结果具有统计学差异, 且PHES结果与认知控制网络的FC呈正相关, 血氨、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子-α与认知控制网络的FC呈负相关. 以上研究通过基于种子的相关性分析, 对大脑不同静态网络的功能性连接与MHE患者经典神经心里测试结果进行了相关性分析, 从而证实了大脑的异常连接与肝性脑病认知功能障碍有关, 而血氨和促炎细胞因子可能参与了异常连接的发生. 这种方法的主要优势是直截了当的显示了与种子体素功能最强的区域功能网络, 它的缺点是研究的RSN可能受到其他RSN的影响, 同时残留的头部运动效应或扫描仪诱导的伪影也可能影响结果.

3.3 局部一致性 ReHo基于肯德尔和谐系数(Kendall's coefficient of concordance), 认为重要的大脑活动更可能在集群中发生, 而不是在单个体素中. Zhang等人[17]比较了MHE、OHE患者及健康对照在慢波-5(0.010-0.027 Hz)、慢波-4(0.027-0.073 Hz)和慢波-3(0.073-0.198 Hz)频段的ReHo, 并分析各频段ReH异常值与神经心理评分和血氨水平的关系, 以确定各区带的ReHo差异是否可以可以对三组受试者进行鉴别诊断. 结果提示各频段的ReHO异常与血氨水平和神经心理评分均呈正相关, 尤以左顶下叶为甚. 模式分类分析显示, 低慢-5、慢-4和高慢-3频段的ReHo差异可对三组进行鉴别诊断. 与常规分析相比, 慢-4波段的ReHo特征具有更高的分类准确率(89%). Lin等人[18]发现, 肝硬化合并明显肝性脑病患者左中央扣带、双侧颞上带、左眶额下带、右胼胝体、左额下回、左中央后带、左颞下回、左舌区ReHo明显降低, 右额上、右颞下、右尾状突起和小脑ReHo明显升高. OHE组存活患者与死亡患者右侧颞上叶、左侧小脑脚区ReHo值存在明显差异, 格拉斯哥昏迷评分与左侧小脑脚ReHo增加相关. Sun的团队[19]发现, 健康对照与肝硬化合并MHE与肝硬化不合并MHE三组间视觉网络、背侧注意网络、躯体运动网络、额顶叶控制网络和丘脑ReHo存在明显差异, 且MHE患者病程与右侧梭状回平均ReHo值增加呈正相关, MHE患者右侧额叶ReHo值与病程呈正相关, 与PHES评分呈正相关. 这些研究证明了静息状态BOLD-fMRI与ReHo分析的可行性, 并提供关于HE患者认知变化的病理生理机制的信息, 未来通过ReHo方法诊断MHE创造了可能性. 然而, 这种方法本质上是局部的, 对不同功能簇之间的空间分布不敏感, 很难描述RSN的空间分布特性.

3.4 低频振幅 ALFF指数由给定的低频BOLD时间过程的功率谱的平方进行平均计算, 与功能连通性分析等其他算法相比, 低频振幅具有直接反映自发活动幅度或强度的优点. Cheng等人[20]比较肝硬化患者肝移植前后的ALFF值, 并对ALFF变化与静脉血氨水平及神经心理测试进行相关性分析, 结果提示, 肝硬化患者肝移植术后早期视觉相关区域(左侧舌回和距状核)、感觉运动相关区域(左侧中央后回和扣带回)以及默认模式网络(双侧楔前叶和左侧顶下小叶)的ALFF均恢复正常, 颞叶和额叶的ALFF增加的情况在术后早期有所改善. ALFF下降持续存在于右侧辅助运动区、顶下小叶和距骨侧. 右侧楔前叶的ALFF变化与NCT-A变化呈负相关, 提示肝移植手术能改善肝性脑病自发性脑活动, 改善相关认知测试结果. Chen等人[21]通过检测fMRI信号中的ALFF来测量自发脑活动, 以PHES为金标准诊断MHE, 研究区域ALFF对MHE诊断准确率为80.6%(敏感度为81.3%, 特异度为80.0%). 其中双侧额叶内侧/前扣带回、扣带回/楔前叶、左侧中央前回和中央后回、右侧舌回、额中回、顶下小叶等6个研究区是最具区分性的特征, 肝硬化患者研究区区内的ALFF值与PHES呈正相关. Zhong等人[22]发现, 与健康对照组相比, MHE患者双侧内侧前额叶皮层、左侧额上回、右侧中央前回、额下回左盖部、左侧直回、双侧楔前叶、右侧小脑后叶ALFF明显降低. 前额叶皮层是空间工作记忆的集成和处理中心, 具有对外界信息的注意、抑制、编码、集成、存储、提取和处理功能, 额叶ALFF下降和反映了大脑自发活动的减少, 这可能导致脑功能障碍, 导致MHE患者注意力分散、记忆力下降、反应迟缓等认知缺陷. 总而言之, ALFF中可能存在与大脑认知功能有密切关系的诊断信息, 这种技术由此可以为ReHo、ICA等方法提供有效补充.

3.5 全脑功能网络分析 人类大脑高级活动的完成需要大脑各区域的配合, 因为大脑各区域都有自己的功能, 它们共同形成一个有机的网络, 才能有意义. 因此, 从整体角度观察HE患者的功能连通性具有一定的意义. 全脑功能连接分析可以提供一个平台, 来研究功能连接和信息集成如何与人类行为相关, 以及这种组织在疾病中可能会发生怎样的改变. Chen等人[23]利用90个脑区域的阈值函数相关矩阵构建全脑功能网络. 对大脑网络的拓扑特性, 包括小世界性、网络效率和节点效率进行了检验. 与对照组相比, 之前曾有OHE发作的肝硬化患者聚类系数和局部效率显著降低. 之前曾有OHE发作肝硬化患者双侧内侧额上回和右侧中央后回的节点效率降低, 双侧扣带前/扣带旁回和右侧顶叶上回的节点效率升高. 其聚类系数和局部效率值与PHES结果显着相关. 作者认为肝硬化导致脑功能网络效率的降低, 而这可能因先前的OHE发作而加重. Zhan等人[24]发现, MHE患者默认模式网络区域(如双侧扣带回、额叶内侧皮质和角回)与躯体感觉网络区域和语言网络区域之间的FC显著降低, 默认模式子网络内的FC与PHES结果之间的相关性. 他们认为默认模式网络功能障碍可能是MHE病理生理学的基础, HE是一种与固有的大脑网络中断有关的神经疾病.

3.6 小世界网络 Hsu等人[25]利用小世界拓扑分析研究肝硬化患者神经元连通性的异常.发现 在HE患者中, 功能连通性网络的局部和全局拓扑效率显著中断, 具有异常小世界性质. 区域特征的改变, 包括节点效率和节点强度, 主要发生在关联区、初级区和边缘或旁边缘区. 血氨水平也与本地网络特性的改变显著相关. 这项研究认为, 大脑静息状态fMRI网络拓扑结构的改变与HE严重程度有关. 局灶性或弥漫性的损伤扰乱了脑功能网络, 进而改变了整个脑网络的整体拓扑结构和效率. 这些发现为HE、MHE患者大脑功能改变的神经病理学机制提

供了新的见解.

4 静息状态下的BOLD-fMRI成像与其他MRI技术的多模型

一些研究者还结合静息态fMRI和其他MRI技术(如弥散张量成像或基于体素的形态测量术)进行了多模型研究, 以提供结构和功能信息. Chen等[26]结合静息状态下的BOLD-fMRI扫描和MRI弥散张量成像技术对乙肝肝硬化合并MHE患者进行研究, 他们应用体素镜像同形连通性(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)的技术计算对称半球间体素之间的功能连通性, 应用弥散张量成像测量胼胝体的平均扩散率(mean diffusivity, MD)和各向异性(fractional anisotropy, FA). 他们发现与对照组相比, MHE患者在额内侧回、额帽上回、扣带回前回、顶下小叶、中央后回、舌回和枕中回出现区域性VMHC下降. MHE患者胼胝体膝部、胼胝体压部FA值明显降低, 而胼胝体膝部MD值明显升高. Pearson相关分析显示, 扣带回前回/额回内侧VMHC与胼胝体膝部FA/MD值相关. 胼胝体具有沟通人类大脑左右半球的功能, 这些发现可能提示MHE的半球间存在协调异常, 并可能为HE相关机制提供新的证据. Bajaj等人[27]进行了包括DTI和静息状态fMRI的多模式MRI研究, 以评估基于视频游戏的康复计划对隐匿性肝性脑病(包括MHE及West-Haven分级0-1)的治疗效果. 发现涉及胼胝体、内囊和皮质脊髓束的部分的径向弥散率增加, 与视频游戏训练域相对应的视觉空间静息状态连通性得到改善. 在Hopkins言语学习测试及健康相关生活质量测试上没有明显的相应改善, 但在训练期间, 在类似于视频游戏的认知测试中, 认知表现确实有短暂的改善, 这为隐匿性肝性脑病的治疗效果评价提供了新的标志物.

5 结论

总之, fMRI检查发现MHE患者背部注意网络、默认模式网络、认知控制网络、感觉运动网络、显著网络及双侧海马FC明显减弱, 相关区域ReHo及ALFF与正常对照存在明显差异, 提示MHE患者可能是一种大脑网络功能异常及脑连接中断导致的疾病, 其具体原因有待后续深入的研究进一步明确. fMRI为揭示肝硬化HE, 特别是MHE的病理生理变化及其机制提供了新的研究手段, 也可能为临床肝硬化MHE的早期诊断和治疗效果评价提供了重要的影像学标志物.

6 参考文献

1 Kandiah PA, Kumar G. Hepatic Encephalopathy-the Old and the New. *Crit Care Clin* 2016; 32: 311-329 [PMID: 27339673 DOI: 10.1016/j.ccc.2016.03.001]

2 Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY; International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739-747 [PMID: 21306407 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x]

3 Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735 [PMID: 25042402 DOI: 10.1002/hep.27210]

4 Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1660-1670 [PMID: 27783916 DOI: 10.1056/NEJMra1600561]

5 Chavarria L, Cordoba J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S69-S74 [PMID: 26041961 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.001]

6 Kim SG. Biophysics of BOLD fMRI investigated with animal models. *J Magn Reson* 2018; 292: 82-89 [PMID: 29705033 DOI: 10.1016/j.jmr.2018.04.006]

7 Zhang LJ, Yang G, Yin J, Liu Y, Qi J. Neural mechanism of cognitive control impairment in patients with hepatic cirrhosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Acta Radiol* 2007; 48: 577-587 [PMID: 17520437 DOI: 10.1080/02841850701308378]

8 Zafiris O, Kircheis G, Rood HA, Boers F, Häussinger D, Zilles K. Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study. *Neuroimage* 2004; 22: 541-552 [PMID: 15193582 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.038]

9 Liao LM, Zhou LX, Le HB, Yin JJ, Ma SH. Spatial working memory dysfunction in minimal hepatic encephalopathy: an ethology and BOLD-fMRI study. *Brain Res* 2012; 1445: 62-72 [PMID: 22325099 DOI: 10.1016/j.brainres.2012.01.036]

10 McPhail MJ, Leech R, Grover VP, Fitzpatrick JA, Dhanjal NS, Crossey MM, Pflugrad H, Saxby BK, Wesnes K, Dresner MA, Waldman AD, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Modulation of neural activation following treatment of hepatic encephalopathy. *Neurology* 2013; 80: 1041-1047 [PMID: 23427320 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828726e1]

11 Chen HJ, Jiao Y, Zhu XQ, Zhang HY, Liu JC, Wen S, Teng GJ. Brain dysfunction primarily related to previous overt hepatic encephalopathy compared with minimal hepatic encephalopathy: resting-state functional MR imaging demonstration. *Radiology* 2013; 266: 261-270 [PMID: 23047839 DOI: 10.1148/radiol.12120026]

12 Qi R, Zhang LJ, Xu Q, Zhong J, Wu S, Zhang Z, Liao W, Ni L, Zhang Z, Chen H, Zhong Y, Jiao Q, Wu X, Fan X, Liu Y, Lu G. Selective impairments of resting-state networks in minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2012; 7: e37400 [PMID: 22662152 DOI: 10.1371/journal.pone.0037400]

13 Jiang SF, Shi JY, Yang ZT, Zhang L, Chen HJ. Aberrant dynamic functional network connectivity in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Eur J Radiol* 2020; 132: 109324 [PMID: 33038576 DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109324]

14 Yang ZT, Chen HJ, Chen QF, Lin H. Disrupted Brain Intrinsic Networks and Executive Dysfunction in Cirrhotic Patients without Overt Hepatic Encephalopathy. *Front Neurol* 2018; 9: 14 [PMID: 29422882 DOI: 10.3389/fneur.2018.00014]

15 Lin W, Chen X, Gao YQ, Yang ZT, Yang W, Chen HJ. Hippocampal atrophy and functional connectivity disruption in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2019; 34: 1519-1529 [PMID: 31363985 DOI: 10.1007/s11011-019-00457-6]

16 Tsai CF, Tu PC, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, Hou MC, Lee FY, Liu PY, Lu CL. Altered cognitive control network is related to psychometric and biochemical profiles in covert hepatic

encephalopathy. *Sci Rep* 2019; 9: 6580 [PMID: 31036843 DOI: 10.1038/s41598-019-42957-6]
17 Zhang G, Cheng Y, Shen W, Liu B, Huang L, Xie S. Brain Regional Homogeneity Changes in Cirrhotic Patients with or without Hepatic Encephalopathy Revealed by Multi-Frequency Bands Analysis Based on Resting-State Functional MRI. *Korean J Radiol* 2018; 19: 452-462 [PMID: 29713223 DOI: 10.3348/kjr.2018.19.3.452]
18 Lin WC, Hsu TW, Chen CL, Lu CH, Chen HL, Cheng YF. Resting State-fMRI with ReHo Analysis as a Non-Invasive Modality for the Prognosis of Cirrhotic Patients with Overt Hepatic Encephalopathy. *PLoS One* 2015; 10: e0126834 [PMID: 25973853 DOI: 10.1371/journal.pone.0126834]
19 Sun Q, Fan W, Ye J, Han P. Abnormal Regional Homogeneity and Functional Connectivity of Baseline Brain Activity in Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis With and Without Minimal Hepatic Encephalopathy. *Front Hum Neurosci* 2018; 12: 245 [PMID: 29988437 DOI: 10.3389/fnhum.2018.00245]
20 Cheng Y, Huang LX, Zhang L, Ma M, Xie SS, Ji Q, Zhang XD, Zhang GY, Zhang XN, Ni HY, Shen W. Longitudinal Intrinsic Brain Activity Changes in Cirrhotic Patients before and One Month after Liver Transplantation. *Korean J Radiol* 2017; 18: 370-377 [PMID: 28246517 DOI: 10.3348/kjr.2017.18.2.370]
21 Chen HJ, Zhang L, Jiang LF, Chen QF, Li J, Shi HB. Identifying minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients by measuring spontaneous brain activity. *Metab Brain Dis* 2016; 31: 761-769 [PMID: 26886109 DOI: 10.1007/s11011-016-9799-9]
22 Zhong WJ, Zhou ZM, Zhao JN, Wu W, Guo DJ. Abnormal spontaneous brain activity in minimal hepatic encephalopathy: resting-state fMRI study. *Diagn Interv Radiol* 2016; 22: 196-200 [PMID: 26742646 DOI: 10.5152/dir.2015.15208]
23 Chen HJ, Chen QF, Yang ZT, Shi HB. Aberrant topological organization of the functional brain network associated with prior overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Brain Imaging Behav* 2019; 13: 771-780 [PMID: 29846883 DOI: 10.1007/s11682-018-9896-y]
24 Zhan C, Chen HJ, Gao YQ, Zou TX. Functional Network-Based Statistics Reveal Abnormal Resting-State Functional Connectivity in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Front Neurol* 2019; 10: 33 [PMID: 30761070 DOI: 10.3389/fneur.2019.00033]
25 Hsu TW, Wu CW, Cheng YF, Chen HL, Lu CH, Cho KH, Lin WC, Lin CP. Impaired small-world network efficiency and dynamic functional distribution in patients with cirrhosis. *PLoS One* 2012; 7: e35266 [PMID: 22563460 DOI: 10.1371/journal.pone.0035266]
26 Chen HJ, Wang Y, Yang M, Zhu XQ, Teng GJ. Aberrant interhemispheric functional coordination in patients with HBV-related cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 617-623 [PMID: 24553880 DOI: 10.1007/s11011-014-9505-8]
27 Bajaj JS, Ahluwalia V, Thacker LR, Fagan A, Gavis EA, Lennon M, Heuman DM, Fuchs M, Wade JB. Brain Training with Video Games in Covert Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 316-324 [PMID: 27958279 DOI: 10.1038/ajg.2016.544]

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 © 2021 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): 972-976

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i16.972

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

左半结肠水交换结肠镜检查比较常规注气结肠镜检查的临床效果分析

冷 芳, 叶长根, 戴华梅, 胡 娜, 朱晓佳, 方 军, 向 阳, 杨 力

冷芳, 叶长根, 戴华梅, 胡娜, 朱晓佳, 方军, 向阳, 杨力, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科 江西省景德镇市 333000

冷芳, 硕士, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

基金项目: 江西省景德镇市科技计划项目, No. 20192SFZC014.

作者贡献分布: 此课题由冷芳、杨力设计; 研究过程由冷芳、杨力负责操作; 数据资料分析由冷芳、叶长根、戴华梅、胡娜、朱晓佳、方军、向阳完成; 论文写作由冷芳完成; 杨力审校.

通讯作者: 杨力, 本科, 主任医师, 333000, 江西省景德镇市珠山区东郊新厂陶阳路76号, 江西省景德镇市第三人民医院消化内科消化内科. yanglijdz@sina.com

收稿日期: 2021-05-18
修回日期: 2021-06-09
接受日期: 2021-06-28
在线出版日期: 2021-08-28

Clinical effects of left-colon water exchange colonoscopy *vs* conventional air-insufflation colonoscopy

Fang Leng, Chang-Gen Ye, Hua-Mei Dai, Na Hu, Xiao-Jia Zhu, Jun Fang, Yang Xiang, Li Yang

Fang Leng, Chang-Gen Ye, Hua-Mei Dai, Na Hu, Xiao-Jia Zhu, Jun Fang, Yang Xiang, Li Yang, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Jingdezhen City, Jiangxi Province, No. 20192SFZC014.

Corresponding author: Li Yang, Bachelor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Jingdezhen, No. 76 Taoyang Road, Dongjiao Xinchang, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. yanglijdz@sina.com

Received: 2021-05-18
Revised: 2021-06-09
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-08-28

Abstract

BACKGROUND

The left colon is difficult to detect *via* conventional air-injection colonoscopy, and patients may have obvious discomfort during intubation. Studies have reported that water exchange technology can significantly reduce the pain and discomfort of patients during endoscopy. However, there are still few studies comparing the clinical effects of left-colon water exchange (WE) colonoscopy with conventional air-insufflation (AI) colonoscopy.

AIM

To compare the clinical effects of left-colon WE colonoscopy and conventional AI colonoscopy.

METHODS

Consecutive patients who underwent colonoscopy at our hospital from June 2020 to December 2020 were collected and randomly divided into either a left-colon WE colonoscopy group or a conventional AI colonoscopy group at a ratio of 1:1. The success rate of ileocecal insertion, time to cecal insertion, time to colonoscope withdrawal, adenoma detection rate (ADR), visual analogue scale (VAS) score of pain, and rate of complications were recorded in the two groups.

RESULTS

A total of 276 patients were included according to the inclusion and exclusion criteria, including 139 cases in the left-colon WE colonoscopy group and 137 cases in the conventional AI colonoscopy group. There were no statistical differences in the success rate of ileocecal insertion,

time to colonoscope withdrawal, or adenoma detection rate between the two groups ($P > 0.05$). However, time to cecal insertion was significantly shorter (4.6 min *vs* 5.3 min, $P < 0.05$) and VAS score was significantly lower (2.7 *vs* 3.1, $P < 0.05$) in the left-colon WE colonoscopy group than in the conventional AI colonoscopy group. No examination-related complications such as perforation occurred in either group.

CONCLUSION

Compared with conventional AI colonoscopy, left-colon WE colonoscopy significantly shortens the time to ileocecal insertion and reduces the pain and discomfort of the patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Water exchange; Cecal insertion time

Citation: Leng F, Ye CG, Dai HM, Hu N, Zhu XJ, Fang J, Xiang Y, Yang L. Clinical effects of left-colon water exchange colonoscopy *vs* conventional air-insufflation colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(16): 972-976

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/972.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.972

摘要

背景

常规注气结肠镜检查最为困难的部分在左半结肠, 插镜过程中患者可有明显不适, 有研究报道水交换技术可明显减轻内镜检查过程中患者的疼痛和不适感, 然而, 左半结肠水交换技术与常规注气比较效果如何, 目前与之相关的研究尚少.

目的

比较左半结肠水交换(water exchange, WE)结肠镜与常规注气(air insufflation, AI)结肠镜检查的临床应用效果.

方法

2020-06/2020-12, 至我院消化内镜中心行结肠镜检查的连续患者, 符合纳入标准的患者, 按照随机数字表以(1:1)进行随机分为左半结肠WE组与常规AI组, 记录两组的盲肠插镜成功率, 到达盲肠的进镜时间, 退镜时间, 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR), 疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS), 穿孔等检查相关并发症.

结果

根据纳入与排除标准, 共筛选出276例患者, 其中左半结肠WE组139例, 常规AI组137例, 两组盲肠插镜成功率、退镜时间以及腺瘤检出率差异无统计学意义, 但左半结肠WE组较常规AI组进镜时间明显缩短(4.6 min *vs* 5.3 min; $P<0.05$), VAS评分更低(2.7 min *vs* 3.3 min; $P<0.05$), 两组间均无穿孔等检查相关并发症发生.

结论

左半结肠水交换结肠镜较常规注气结肠镜检查明显缩短进镜时间, 减轻患者的疼痛和不适, 值得临床选择使用.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠镜检查; 水交换; 进镜时间

核心提要: 左半结肠水交换(water exchange, WE)结肠镜与常规注气(air insufflation, AI)结肠镜检查相比, 未增加操作难度及设备要求, 并且明显缩短进镜时间, 减轻患者的疼痛和不适, 值得临床选择使用.

文献来源: 冷芳, 叶长根, 戴华梅, 胡娜, 朱晓佳, 方军, 向阳, 杨力. 左半结肠水交换结肠镜检查比较常规注气结肠镜检查的临床效果分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(16): 972-976

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i16/972.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i16.972

0 引言

水交换(water exchange, WE)技术是近年来应用于临床的一种新的结肠镜检查方法, 可明显减轻内镜检查过程中患者的疼痛和不适感[1]. 然而, 目前应用的WE技术需使用水泵全程注水, 明显延长了结肠镜进镜时间, 也部分限制了WE技术在临床的广泛使用[2,3]. 由于常规注气结肠镜检查最为困难的部分在左半结肠, 特别是乙状结肠, 该处弯曲且成角锐利, 插镜过程中患者可有明显不适[1]. 因此, 本研究对全程水交换结肠镜检查进行改良, 采用半程的左半结肠WE技术, 并与常规注气(air insufflation, AI)方法进行比较, 以观察左半结肠WE的临床效果.

1 材料和方法

1.1 材料 2020-06/2020-12, 至我院消化内镜中心行结肠镜检查的连续患者. 纳入标准: 年龄为18-80岁, 行非镇静结肠镜检查的患者. 排除标准: (1)既往有结直肠手术史; (2)肠道准备不充分, 肠道准备波士顿评分＜6分[4]; (3)由于肿瘤狭窄无法完成结肠镜检查的患者; (4)不能完成疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)的患者; (5)息肉标本回收失败无病理资料. 所有患者均签署结肠镜检查知情同意书, 研究经我院伦理委员会批准通过(编号2020018). 在筛选出符合纳入标准的患者后, 按随机数字表法以1:1随机分为左半结肠WE组与常规AI组, 所有结

表 1　两组患者基线资料比较

分组	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(BMI)	肠道准备评分
左半结肠WE组	139	80/59	56.2 ± 14.2	23.5 ± 3.5	6.3 ± 1.1
常规AI组	137	74/63	55.6 ± 12.9	23.3 ± 3.4	6.2 ± 1.0
*P*值		0.554	0.706	0.546	0.364

WE: 水交换; AI: 注气; BMI: 体重指数.

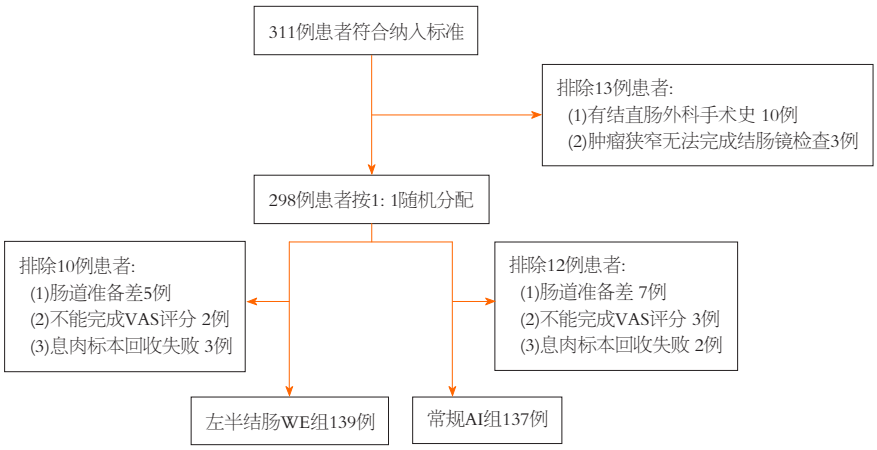


图 1　WE: 水交换; AI: 注气; ADR: 腺瘤检出率.

肠镜检查均由2名经验丰富的内镜医师实施, 他们均有10年以上结肠镜操作经验, 每年结肠镜检查例数≥500例. 1.2 *方法*　患者在检查前1天低纤维饮食. 肠道准备采用复方聚乙二醇电解质(江西恒康药业有限公司). 患者均取左侧卧位, 左半结肠WE组先行关闭注气按钮, 结肠镜插入直肠后, 使用50 mL注射器通过内镜活检孔道注入35-37 ℃温水, 以水代替空气扩充肠腔, 每次注入20-40 mL不等, 以可辨别肠腔走向为准, 达到脾曲附近后打开注气按钮, 按常规AI方法继续进镜直到盲肠; 常规AI组全程采用注入空气的方法进镜直到盲肠. 两组所有内镜下治疗均在退镜时实施. 助手用计时器记录进镜及退镜时间, 切除息肉或活检时则暂停记录时间[5].

1.3 *临床观察指标* (1)盲肠插镜成功率; (2)到达盲肠的进镜时间; (3)退镜时间; (4)腺瘤检出率(ADR); (5)VAS评分; (6)穿孔等检查相关并发症.

统计学处理　所有数据使用SPSS 25.0软件进行统计学处理. 符合正态分布的计量资料采用mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用率(%)表示, 组间比较采用χ^2或Fisher精确检验, P<0.05为差异有统计学意义, 使用G*power 3.1软件计算检验效能.

2　结果

根据纳入与排除标准, 共筛选出276例患者(见图1). 男154例, 女122例, 年龄20-78岁, 平均55.86岁. 两组患者的基线资料(表1), 患者在性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、肠道准备波士顿评分比较, 差异均无统计学意义.

左半结肠WE组与常规AI组比较, 盲肠插镜成功率无统计学差异(P>0.05). 左半结肠WE组较常规AI组进镜时间明显缩短(4.6 min *vs* 5.3 min; P<0.05), 两组退镜时间(7.1 min *vs* 7.2 min)差异无统计学意义. 左半结肠WE组的腺瘤检出率倾向高于常规AI组(27.3% *vs* 22.6%), 但差异无计学意义(P = 0.366). 两组均无穿孔等检查相关并发症发生(表2).

患者耐受情况(表3): 左半结肠WE组与常规AI组比较, VAS评分以及再次行肠镜检查意愿差异均有统计学意义(P<0.05).

3　讨论

常规结肠镜由于需要注入空气, 在扩张肠腔的同时也容易使肠管伸展及弯曲成角, 增加进镜的困难, 导致患者腹痛、腹胀等不适, 是部分患者不愿接受甚至惧怕检查的主要原因[6], 为提高患者的耐受性, 国内外进行了众多研究, 最常用的是采用镇静药物辅助的结肠镜检查, 但开展该项技术需要麻醉医师参与监护, 而且存在镇静药物相关的循环、呼吸抑制风险[7]. 非镇静方法目前研

表 2　两组检查结果比较

分组	插镜成功率(%)	进镜时间(min)	退镜时间(min)	ADR(%)	并发症发生率(%)
左半结肠WE组(n = 139)	99.3%(138/139)	4.6 ± 1.3	7.1 ± 0.8	27.3%(38/139)	0%(0/139)
常规AI组(n = 137)	97.8%(134/137)	5.3 ± 1.9	7.2 ± 0.9	22.6%(31/137)	0%(0/137)
P值	0.307	0.001	0.174	0.366	1.000

WE: 水交换; AI: 注气; ADR: 腺瘤检出率.

表 3　两组患者耐受情况比较

分组	VAS评分	再次行肠镜意愿(%)
左半结肠WE组(n = 139)	2.7 ± 1.2	94.2%(131/139)
常规AI组(n = 137)	3.3 ± 1.5	83.4%(115/137)
P值	0.001	0.006

WE: 水交换; AI: 注气; VAS: 疼痛视觉模拟评分.

究较多的主要有注入CO_2与水WE方法, 其中注CO_2需要CO_2气泵, 多辅助用于结肠镜下微创治疗, 用于诊断性结肠镜检查较少[8-10], WE方法在插镜过程中完全以注水替代注气, 注入的水通过其重力作用减少成角, 取直肠腔弯曲处, 使肠镜更容易无攀通过, 有助于患者较为舒适的接受结肠镜检查[1,11]. 然而, 由于全结肠WE需要全程注水、吸引和交换, 特别是在肠道准备欠佳的情况下, 检查较为耗时, 插入至盲肠的时间也明显延长[2,3], 对于工作量较大的内镜中心而言, 不利于该技术的普及使用[12].

为提高结肠镜进镜效率, 本研究尝试将全程WE改进为半程WE, 仅在左半结肠注水, 结果发现与常规AI组比较, 左半结肠WE组进镜时间(4.6 min *vs* 5.3 min)明显缩短, VAS评分(2.7 *vs* 3.3)降低, 患者再次行肠镜检查意愿亦提高, 提示改良的左半结肠WE有助于缩短进镜时间, 减轻患者的疼痛和不适, 提高内镜医师的工作效率. 同时, 由于无需用水泵而是使用50 mL注射器, 注入的温水也有助于减轻结肠痉挛, 在减轻疼痛和缩短进镜时间方面兼具优势[13,14], 适合基层医院普及开展. 值得注意的是, 文献报道全结肠WE由于全程注水及吸引, 肠腔清洁度更优, 亦明显提高结肠镜腺瘤检出率[3,15]. 本组资料显示左半结肠WE组的腺瘤检出率趋向高于常规AI组(27.3% *vs* 22.6%, P = 0.366), 但差异无统计学意义. 有关左半结肠WE相关的资料目前尚少[12], 对此还需进一步的加大样本量探讨验证.

4 结论

总之, 对于非镇静结肠镜检查的患者, 相较于常规AI, 左半结肠WE方法的进镜时间短, 患者不适感少, 操作亦简单, 值得临床选择使用.

文章亮点

实验背景

常规注气结肠镜检查最为困难的部分在左半结肠, 插镜过程中患者可有明显不适, 有研究报道水交换技术可明显减轻内镜检查过程中患者的疼痛和不适感, 然而, 左半结肠水交换技术与常规注气比较效果如何, 目前与之相关的研究尚少.

实验动机

比较左半结肠水交换(water exchange, WE)结肠镜与常规注气(air insufflation, AI)结肠镜检查的临床应用效果.

实验目标

比较左半结肠水交换结肠镜检查与常规注气结肠镜的盲肠插镜成功率, 到达盲肠的进镜时间, 退镜时间, 腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR), 疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS), 再次行肠镜检查意愿, 穿孔等检查相关并发症发生率, 以评估其在结肠镜检查中的临床应用价值.

实验方法

2020-06/2020-12间, 至我院消化内镜中心行结肠镜检查的连续患者, 符合纳入标准的患者, 按照随机数字表以(1:1)进行随机分为左半结肠水交换组与常规注气组, 记录两组的盲肠插镜成功率, 到达盲肠的进镜时间, 退镜时间, 腺瘤检出率, 疼痛视觉模拟评分, 穿孔等检查相关

并发症.

实验结果

左半结肠WE组与常规AI组盲肠插镜成功率分别为99.3%和97.8%, 退镜时间分别为7.1 min和7.2 min, 腺瘤检出率分别为27.3%和22.6%, 差异均无统计学意义, 但左半结肠WE组较常规AI组进镜时间明显缩短(4.6 min *vs* 5.3 min), VAS评分更低(2.7 min *vs* 3.3 min), 差异有统计学意义, 两组间均无穿孔等检查相关并发症发生.

实验结论

本研究尝试将全程水交换改进为半程水交换, 仅在左半结肠注水, 有助于缩短进镜时间, 减轻患者的疼痛和不适, 提高内镜医师的工作效率. 同时, 由于无需用水泵而是使用50 mL注射器, 适合基层医院普及开展.

展望前景

本研究仅比较了左半结肠水交换肠镜和常规注气肠镜, 后续将进一步比较全结肠水交换、左半结肠水交换、以及按需水交换(只针对常规进镜困难部位注水)三种情况下结肠镜进镜情况.

5 参考文献

1 Zhang Z, Wu Y, Sun G, Zhang J, Li J, Qiu C, Zheng X, Wang B, Yang L, Wang X. Bayesian network meta-analysis: Efficacy of air insufflation, CO_2 insufflation, water exchange, and water immersion in colonoscopy. *Dig Endosc* 2018; 30: 321-331 [PMID: 29334136 DOI: 10.1111/den.13012]

2 Hsieh YH, Tseng CW, Hu CT, Koo M, Leung FW. Prospective multicenter randomized controlled trial comparing adenoma detection rate in colonoscopy using water exchange, water immersion, and air insufflation. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 192-201 [PMID: 27988288 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.005]

3 Jia H, Pan Y, Guo X, Zhao L, Wang X, Zhang L, Dong T, Luo H, Ge Z, Liu J, Hao J, Yao P, Zhang Y, Ren H, Zhou W, Guo Y, Zhang W, Chen X, Sun D, Yang X, Kang X, Liu N, Liu Z, Leung F, Wu K, Fan D. Water Exchange Method Significantly Improves Adenoma Detection Rate: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 568-576 [PMID: 27922025 DOI: 10.1038/ajg.2016.501]

4 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]

5 Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 458-479 [PMID: 33657038 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001122]

6 沈军权. 水辅助结肠镜的发展现状. 世界华人消化杂志 2020; 28: 1162-1166 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1162]

7 Cadoni S, Gallittu 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]

8 Subramaniam S, Kandiah K, Bhandari P. CO2 insufflation or warm water infusion for unsedated colonoscopy: A randomized controlled trial in patients with chronic constipation in China. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 1-2 [PMID: 26831600 DOI: 10.4103/1319-3767.173752]

9 Azevedo R, Leitão C, Pinto J, Ribeiro H, Pereira F, Caldeira A, Banhudo A. Can Water Exchange Improve Patient Tolerance in Unsedated Colonoscopy A Prospective Comparative Study. *GE Port J Gastroenterol* 2018; 25: 166-174 [PMID: 29998161 DOI: 10.1159/000484093]

10 Leung FW. Water exchange may be superior to water immersion for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1012-1014 [PMID: 21946120 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.007]

11 Leung FW, Aharonian HS, Leung JW, Guth PH, Jackson G. Impact of a novel water method on scheduled unsedated colonoscopy in U.S. veterans. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 546-550 [PMID: 19231497 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.014]

12 Wang X, Luo H, Xiang Y, Leung FW, Wang L, Zhang L, Liu Z, Wu K, Fan D, Pan Y, Guo X. Left-colon water exchange preserves the benefits of whole colon water exchange at reduced cecal intubation time conferring significant advantage in diagnostic colonoscopy - a prospective, randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 916-923 [PMID: 25639787 DOI: 10.3109/00365521.2015.1010569]

13 Hsieh YH, Koo M, Leung FW. A patient-blinded randomized, controlled trial comparing air insufflation, water immersion, and water exchange during minimally sedated colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1390-1400 [PMID: 24890443 DOI: 10.1038/ajg.2014.126]

14 Cadoni S, Falt P, Gallittu P, Liggi M, Mura D, Smajstrla V, Erriu M, Leung FW. Water Exchange Is the Least Painful Colonoscope Insertion Technique and Increases Completion of Unsedated Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1972-80.e1-3 [PMID: 25956838 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.178]

15 Aziz M, Sharma S, Fatima R, Lee-Smith W, Sodeman T, Nawras A, Adler DG. How to increase proximal adenoma detection rate: a meta-analysis comparing water exchange, water immersion and air/CO_2 insufflation methods for colonoscopy. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 178-186 [PMID: 32127739 DOI: 10.20524/aog.2020.0459]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年8月28日; 29(16): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *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, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
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*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2021 年 9 月 8 日　　第 29 卷　　第 17 期　　(Volume 29 Number 17)



17/2021

《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 17>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年九月八日 第二十九卷 第十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年9月8日 第29卷 第17期 (总第685期)

述评

977 高质量结肠镜检查的思考
王敬斋, 张昱, 郭强

基础研究

984 HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的分析
王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌

临床研究

990 lncRNA CCDC183-AS1通过靶向miR-1301-3p调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭
张红英, 何陈聪, 钟定福
999 术前CRP/Alb、GGT指标的检测对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值
梁寻杰, 黄赞松
1006 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化对手术预后的预测价值
任慧, 顾立强, 陈晶晶

文献综述

1014 无痛消化道内镜术后恶心呕吐的研究进展
吴丹, 刘昕
1020 肠道菌群与胃肠动力关系的研究进展
王煜姣, 贾庆玲, 李莉, 王香香, 凌江红

临床实践

1026 HPSE2通过抑制NF-κB、Wnt/β-catenin信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制
陈冰冰, 何璠, 郑伟伟

消　　息

998　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1019　《世界华人消化杂志》正文要求
1025　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1034　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

丁雯瑾, 副主任医师、医学博士、硕士研究生导师, 上海交通大学附属新华医院消化内科, 主要研究代谢性肝病及消化道肿瘤. 近几年主持国家自然科学基金1项、省部级课题1项、局级课题3项等. 获得“上海科技进步二等奖”、“上海市教委优青科研专项基金”、“上海市教委中青年教师国外访学计划”、“院优秀青年人才培养计划”、“上海交通大学医学院协同创新团队骨干”, 现任中华医学会肝病学分会药物性肝病学组委员, 上海市医学会消化系病专科分会青年委员, 器官纤维化专委会委员.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-09-08
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
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 17 September 8, 2021

EDITORIAL

977 Thoughts on factors related to colonoscopy quality
Wang JZ, Zhang Y, Guo Q

BASIC RESEARCH

984 Prognostic role of HOTAIR in colorectal cancer: A meta-analysis
Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB

CLINICAL RESEARCH

990 Long non-coding RNA CCDC183-AS1 regulates gastric cancer AGS cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-1301-3p
Zhang HY, He CC, Zhong DF

999 Predictive value of preoperative C-reactive protein/serum albumin ratio and gamma-glutamyl transpeptidase for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection
Liang XJ, Huang ZS

1006 Prognostic value of changes in portal blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with colorectal cancer after surgery
Ren H, Gu LQ, Chen JJ

REVIEW

1014 Progress in research of postoperative nausea and vomiting after painless gastrointestinal endoscopy
Wu D, Liu X

1020 Progress in understanding of relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility
Wang YJ, Jia QL, Li L, Wang XX, Ling JH

CLINICAL PRACTICE

1026 HPSE2 regulates malignant biological behavior of gastric cancer cells by inhibiting NF-κB and Wnt/β-catenin signaling pathways
Chen BB, He F, Zheng WW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 17 September 8, 2021

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Jin Ding, Associate Chief Physician, MD, Master's Supervisor, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, No. 1665, Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. wenjin_ding@163.com

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 8, 2021

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
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 977-983

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.977

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

述评 EDITORIAL

高质量结肠镜检查的思考

王敬斋, 张 昱, 郭 强

王敬斋, 张昱, 郭强, 云南省第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650032

王敬斋, 张昱, 郭强, 云南省消化内镜临床医学中心 云南省昆明市 650032

王敬斋, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为消化道早期癌的内镜诊断及治疗.

基金项目: 国家自然科学基金地区项目, No.81860522; 云南省临床医学中心开放课题, No. 2020LCZXKF-XH05.

作者贡献分布: 本文由郭强提出写作提纲; 王敬斋、张昱共同撰写; 郭强审校.

通讯作者: 郭强, 教授、主任医师, 650032, 昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科. gqkj003@sina.com

收稿日期: 2021-06-07
修回日期: 2021-07-15
接受日期: 2021-08-25
在线出版日期: 2021-09-08

Thoughts on factors related to colonoscopy quality

Jing-Zhai Wang, Yu Zhang, Qiang Guo

Jing-Zhai Wang, Yu Zhang, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jing-Zhai Wang, Yu Zhang, Qiang Guo, Yunnan Provincial Clinical Medicine Center of GI Endoscopy, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81860522; Open Project of Yunnan Provincial Clinical Medicine Center, No. 2020LCZXKF-XH05.

Corresponding author: Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, No. 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2021-06-07
Revised: 2021-07-15
Accepted: 2021-08-25

Published online: 2021-09-08

Abstract

With the increase in health consciousness and the prevalence of early gastrointestinal cancer screening, the number of diagnosed cases of colorectal polyps and adenomas in the Chinese general population has substantially increased. However, the overall adenoma detection rate (ADR) in China remains lower than the global standard of 30%. High quality colonoscopy is pivotal for increasing the ADR and reducing the risk of interval colon cancer. A few factors are related to the quality of colonoscopy, including preoperative evaluation of examinees, bowel preparation, techniques for intubation, use of image enhancement endoscopy, withdraw time, and prevention of adverse events.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy screening; ADR; Interval cancer; Bowel preparation; Anesthesia; Adverse events

Citation: Wang JZ, Zhang Y, Guo Q. Thoughts on factors related to colonoscopy quality. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 977-983
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/977.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.977

摘要

随着消化道早癌筛查观念的普及, 人民群众健康意识的提高, 我国健康或无症状人群主动接受消化内镜检查的比例明显提高. 结肠息肉和腺瘤的检出和治疗率也大幅提升. 但总体上我国结肠镜腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)距离国际公认的30%标准仍有明显差距. 高质量的结肠镜检查是提高ADR, 降低间期结直肠癌发生风险的关键. 影响结肠镜检查质量的因素包括从术前受检人群的选择和评估、肠

道准备质量, 术中进镜技术、内镜图像增强模式的运用、退镜时间, 到防止并发症及不良反应发生等各个方面.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠镜检查; 腺瘤检出率; 间期癌; 肠道准备; 麻醉; 不良事件

核心提要: 结肠镜腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是衡量结肠镜质量的重要标准. 高质量的结肠镜检查有利于降低结直肠癌的发生风险. 为保证结肠镜检查质量, 需着眼于肠道准备、内镜医师操作技术与诊断能力, 内镜设备更新和辅助器械的使用等多方面因素的改进和提高.

文献来源: 王敬斋, 张昱, 郭强. 高质量结肠镜检查的思考. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 977-983
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/977.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.977

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前最常见的恶性肿瘤之一. 全球结直肠癌发病率在所有恶性肿瘤中高居第三, 其导致的死亡率排名第四[1]. 我国结直肠癌的发病率总体位于全球的第二梯队[2]. 随着我国饮食结构的逐渐西化, 结直肠癌的发病率总体呈现上升趋势. 结直肠癌已成为我国消化系统发病率第二, 患病率第一的恶性肿瘤, 在非消化系统中仅次于肺癌[3], 疾病负担沉重. 因此, 降低我国结直肠癌的发病率和死亡率是刻不容缓的临床关键问题, 也是实现“健康中国”宏伟战略的重要措施.

约75%的结直肠癌属于散发型, 发病与基因及表观遗传变异累积导致癌基因激活或抑癌基因失活有关. 散发型结直肠癌的发展有“腺瘤—腺癌”和“锯齿状”(serrated pathway)两种形态学进展途径[4]. 传统的“腺瘤—腺癌”途径以含有异常隐窝病灶(aberrant crypt foci, ACF)的结肠息肉为起始, 历经早期腺瘤(<1 cm, 管状或管状绒毛状结构)、高级别腺瘤(>1 cm, 绒毛状结构)阶段最终成为腺癌, 期间伴随着基因突变及表观遗传变的积累, 一般历时10到15年. 而“锯齿状”途径来源的结直肠癌起始于一类称为锯齿状息肉的特殊结构息肉, 约占所有结肠息肉的5-10%, 其分子病理特点与传统腺瘤途径有明显区别[5].

从以上的病理学进展途径特点可以发现, 降低结直肠癌的发生率和死亡率需要早期发现并去除结肠息肉或腺瘤, 以阻断其继续进展为癌. 结肠镜是唯一同时具有早期诊断和治疗结肠息肉和腺瘤功能的筛查技术. 针对结直肠癌中高危人群进行高质量的结肠镜检查及随访是全球公认并推广的临床策略. 一项随访长达20年美国全国性研究证实结肠镜筛查的推广减少了53%的结肠癌相关死亡率[6]. 随着近年来结肠镜筛查与镜下早期治疗技术的提高和推广, 我国结直肠癌的早期诊断率和生存率均逐步上升, 但和邻国日本、韩国, 以及美国等西方发达国家仍有明显差距[7].

高质量的结肠镜检查以获得较高的腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)为衡量标准, 并兼顾检查的舒适性. 国内外指南要求平均风险人群的ADR应达到20%-35%. 影响结肠镜检查质量的因素涵盖从术前受检人群的选择和评估、肠道准备质量, 术中进镜技术、内镜图像增强模式的运用、退镜时间, 到防止并发症及不良反应发生等各个方面的内容. 本文将从上述各方面对高质量结肠镜检查的研究进展进行总结.

1 高质量结肠镜术前的关注点

1.1 受检者的评估 我国指南将结直肠癌家族史、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、红肉及加工肉类、糖尿病、吸烟、大量饮酒列为结直肠癌危险因素[8]. 临床上对粪便隐血阳性、本人或一级亲属有结直肠癌病史、本人有肠道腺瘤史、排便习惯改变的高风险人群应进行结直肠癌或癌前病变的筛查[9], 并且推荐有条件的情况下采用规范化的全结肠镜进行筛查. 虽然近年来随着诊断技术的发展与推广, 结直肠癌的总体发病率和死亡率均呈下降趋势, 但这种趋势并非在各亚组人群中都一致. 一个突出特点为, 50岁以上的人群结直肠癌发病率和死亡率在降低, 而50岁以下的中青年人群发病率和死亡率较以往反而上升[10]. 因此我国和国外指南均建议一般人群提前10年自40岁起进行结直肠癌风险评估, 评估为中低风险人群应在50-75岁起接受结直肠癌筛查, 而高风险人群则应在40-75岁起接受筛查[8]. IBD患者应在诊断明确后10年内开始接受结直肠癌筛查[11]. 此外遗传性结直肠癌高危人群, 如Lynch综合征、家族性腺瘤性息肉病、Peutz-Jeghers综合征、幼年性息肉综合征的患者, 也应接受结肠镜筛查和治疗[8]. 免疫法粪便隐血检测(fecal immunochemical test, FIT)具有非侵入、简便、安全经济等优点, 被推荐作为非上述风险因素人群的结直肠癌初筛手段. 粪便DNA检测通过对受检者大便中脱落细胞的APC、KRAS基因突变, 或BMP3、NDRG4甲基化水平的测定, 来筛查早期癌、进展期腺瘤和锯齿状病变的存在. 一项大样本量的研究发现, FIT联合多靶点的DNA检测对于结直肠癌诊断敏感度较FIT更高(92.3%

vs 72.8%), 而特异性稍低(86.6% *vs* 94.9%)[12]. 值得一提的是, 对于近年兴起的血清*SEPT9*基因启动子甲基化水平检测, 其在结直肠癌中的敏感性和特异性分别为50%-70%和85%-90%[13], 该检测阳性的患者应当尽快进行结肠镜检查. 但由于*SEPT9*基因启动子的甲基化水平在高级别结肠腺瘤中的仅为10%左右[14], 并不适合用于腺瘤等癌前病变的筛查.

基于我国人口基数大、医疗资源分布不均衡的现状和卫生经济学的要求, 在我国开展针对所有人群的结肠镜筛查并不现实. 在对人群进行风险等级划分后, 对中高危人群直接进行全结肠镜筛查, 对一般风险人群可利用FIT或FIT-DNA检测进行初筛, 初筛结果阳性的受检者再行进一步结肠镜检查. 这样的筛查方案似乎更适合我国国情.

1.2 抗凝和抗血小板药物使用情况的评估 人口老龄化, 心血管系统、代谢系统疾病发病率上升导致需要长期口服NSAIDs抗炎药、抗凝、抗血小板药物的患者大幅增加. 理论上这类患者进行结肠镜检查, 尤其是进行治疗性息肉切除并发出血的风险是增加的. 对这类患者进行的术前评估时, 应充分对停药后发生血栓栓塞的风险, 和不停药导致息肉切除术后出血的风险进行权衡. 研究提示, 息肉的大小和以华法林、噻吩吡啶类(氯吡格雷、普拉格雷)为代表的抗凝药是息肉切除术后出血的风险因素. 不停用华法林、氯吡格雷等抗凝药物的患者, 息肉切除后迟发性出血率高达2.4%. 即使术前停药, 术后出血的风险也较一般人群升高. 但对于阿司匹林、NSAIDs等药物来说, 停药与否与息肉切除术后出血率无关. 口服的凝血酶抑制剂(如达比加群酯)或Ⅹa因子抑制剂(如利伐沙班)因具有快速起效和失效的特点, 故服用该类药物的患者在评估息肉切除术时原则上不必进行桥接治疗[15].

1.3 高质量的肠道准备 肠道清洁准备的质量是保证结肠镜观察视野和提高诊断率的关键. 国内外要求肠道准备的合格率应达到90%以上. 但国外数据显示约1/4的结肠镜检查肠道准备不达标[16], 我国结肠镜肠道准备合格率也只在60-80%水平[17]. 不充分的肠道准备下腺瘤漏诊率(adenoma miss rate, AMR)高达42%-48%[18], 对于小腺瘤的检出率较充分的肠道准备下减少47%, 对高级别腺瘤的检出率也有较大影响[19]. 此外, 肠道准备不充分还会延长操作时间, 降低盲肠到达率等. 目前我国广泛使用以聚乙二醇为基础的分次给药肠道清洁方案, 结肠镜检查最好于口服清洁剂结束后4小时内进行, 麻醉结肠镜建议在6小时后进行. 不推荐常规使用促动力药物及灌肠等[17].

目前国际上常用于肠道清洁准备质量的评分标准有阿龙齐克(aronchick scale, AS)、渥太华(ottawa bowel preparation scale, OBPS)和波士顿(boston bowel preparation scale, BBPS)评分系统. 2009年公布的BBPS较前二者具有更多的支持数据和可靠性, 是目前广泛使用的评分系统. 其使用评分数值取代了以往评分系统中“优、良、中、差”的主观分级, 并要求在充分吸出肠腔积液后的退镜过程中进行“右半结肠—横结肠—左半结肠”顺序的分段评价[20]. 研究明确BBPS评分6分, 或各段评分至少2分是合格肠道准备的界限值. 一旦评分低于5分, PDR/ADR会显著下降, 需要再次检查的风险明显增加, 退镜时间也显著延长[20,21].

1.4 麻醉辅助的结肠镜检查 随着麻醉药物和麻醉监测以及复苏技术的进步, 镇静或麻醉状态下结肠镜检查在世界范围内广泛开展. 内镜医师和患者可根据实际情况选择适度镇静或麻醉监护下进行结肠镜检查. 常用于镇静内镜的药物包括苯二氮卓类的咪达唑仑、安定, 和阿片类镇痛药物芬太尼、瑞芬太尼和哌替啶等. 咪达唑仑和芬太尼的组合在国外最为常用[22,23], 丙泊酚极其药物相关组合是国内多主要使用的麻醉药物. 丙泊酚是一种短效的镇静剂, 麻醉作用时间一般为4到8分钟, 峰值效应时间仅为2分钟, 与阿片类或苯二氮卓类药物合用具有协同效应. 虽然丙泊酚会降低心输出量和体循环阻力, 可能导致受检者血压降低和血氧饱和度下降. 但其极短的半衰期提高了其使用安全性[24]. 无论镇静或麻醉内镜检查过程均需要严密监护包括心电波形、血压、血氧饱和度和患者反应等指标. 相比之下, 丙泊酚能够更快更深地诱导进入麻醉状态, 患者的检查舒适性更好, 且术后复苏顺利[25]. 但有研究发现, 丙泊酚麻醉状态下内镜医师操作结肠镜时轴向或径向施力会明显增加, 增加了穿孔的潜在风险[26]. 值得注意的是, 丙泊酚麻醉下的内镜检查需要配备专业麻醉医师和昂贵的麻醉监护设备, 无论在国内或国外均是制约推广麻醉监护下内镜检查的一大问题. 美国和欧洲国家为解决该问题施行的一种麻醉护士监管下的丙泊酚麻醉方式, 运用于低风险患者的常规内镜检查中获得较好的安全性和卫生经济学评价[27]. 我国也可以探讨这种方式的可能性, 前提是麻醉护士必须经过严格的相关培训.

2 影响结肠镜质量的术中要素

2.1 内镜操作者 ADR是衡量结肠镜检查质量的关键指标. 结肠镜术前术中的各方面因素都有可能影响ADR的水平. 内镜医师的操作和诊断水平无疑是一个重要因素. 针对性的技能培训显然能够在不增加退镜时间和影响回盲部到达率的情况下大幅提高操作者的ADR, 包括近端结肠的ADR[28]. 但对于技术经验不足的新手, 即使在

麻醉辅助下操作结肠镜, 其ADR也难有提升[29]. 说明专业技术训练和经验积累的重要性. 有研究指出, 能保证较高ADR的内镜操作者具有以下几个特点: 女性、消化专科医师, 以及内镜操作年限在9年以内[30]. 有趣的是, 那些有着27-57年内镜经验的医师其ADR反而更低, 这可能与其知识技术更新减慢和工作精力弱化有关. 近些年来人工智能技术(artificial intelligence, AI)运用于结肠镜检查中成为研究热点, 经过深度学习整合后的专业AI系统能够帮助内镜医师在结肠镜操作时发现色泽结构上容易被忽略的病变. AI辅助下的结肠镜检查能够在相同的退镜时间内比常规白光结肠镜检查获得更高的ADR, 明显降低AMR, 减少间期癌的发生率[31,32].

2.2 操作技巧和辅助设备 以目前广泛使用的单人操作结肠镜为例, 基本的结肠镜动作包括镜身前端弯曲、向前送镜或向后回拉、左右旋镜, 以及向肠腔充吸气等. 在上述基本动作基础上, 结合熟练的抖镜、左右旋拉镜、勾镜回拉、滑镜等复杂动作, 能够安全地到达回盲部. 对于初学者来说, 应严格遵守“循腔进镜”原则, 避免使用滑镜动作, 防止粘膜擦伤甚至穿孔. 此外, 受检者适当变动体位(左侧、右侧卧位和平卧位), 助手按压受检者腹部, 肠腔内适量注水等方式在不同情况下能够帮助提高盲肠到达率[33]. 使用中等长度的结肠镜较长镜能够更快地到达盲肠, 但其回肠末段插入率要低于长镜[34]. 最佳的退镜观察时长为6-10 min, 回归模型分析发现6-10 min的退镜时间能够将ADR自43%提升至46.5%, 尤其有利于小息肉或右半结肠息肉的检出, 但10 min以上的退镜时间与ADR的提升不再相关[35]. 有随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究比较了水交换法和注气法结肠镜下的ADR水平, 其中水交换法分为清水和0.008%的靛胭脂溶液两个亚组. 结果显示三组中的近端结肠ADR很接近(55.6% *vs* 53.4% *vs* 52.2%), 但对锯齿样病变(serrated lesions, SLs)的检出率依次为靛胭脂溶液组(26.3%), 清水组(23.6%)和注气组(11.2%), 提示注水法用于筛查恶变风险较高的近端结肠SLs具有明确的优越性, 并降低间期癌的发生率[36].

内镜设备和辅助器械的更新与开发也在很大程度上推动了结肠镜筛查质量的提高. 近年来在广角高分辨率电子结肠镜基础上, 配置了联动成像(linked color imaging, LCI)/蓝激光(blue laser imaging, BLI)、窄带光(narrow band imaging, NBI)等光学图像增强(image enhancement endoscopy, IEE)模式, 相比单纯的白光模式, IEE辅助能够极大地提高息肉、腺瘤等病变的检出率. IEE结合放大内镜的条件下, 通过对病变表面微结构、微血管异型结构的判别, 能够更准确对高级别上皮内瘤变、粘膜内癌等早期癌灶进行定性甚至浸润深度诊断[37]. 在镜头先端安装透明帽或Endocuff先端帽, 利用它们对肠袋粘膜的支撑增加检诊视野, 较常规内镜能显著提高ADR[38]. 通过喷洒靛胭脂能够将一些不易被发现平坦侧向发育型病变的边界和表面结构勾勒出来, 对侧向发育型病变和无蒂锯齿状病变(serrated sessile lesions, SSLs)的诊断具有明显优势[38].

2.3 结肠镜相关不良事件 结肠镜相关的严重并发症包括穿孔和出血. 全球范围内的结肠镜穿孔率为0.005-0.085%. 暴力进镜、过度电凝和镜下治疗是穿孔的主要原因. 穿孔的性质常见为钝性穿孔、热损伤穿孔和治疗性穿孔. 热损伤穿孔多位于盲肠或升结肠, 钝性穿孔常见于直乙交界部. 钝性穿孔的危害性和外科干预率远高于后二者[39]. 结肠镜相关的出血发生率约在0.3-6.1%之间. 诊断性的结肠镜罕见出血, 多为活检导致. 出血更多发生在治疗性的结肠镜操作中. 息肉切除术后的出血率约为0.98%, 显著高于非治疗性内镜的0.006%[40]. 处理粗蒂或宽基底息肉时, 电凝不足可能导致即时的喷射性或渗血, 而黏膜下电凝不充分的残留血管则是术后迟发出血的主要原因[41]. 此外, 阿司匹林、NSAIDs类药物也是息肉切除后迟发出血的危险因素[42].

其他一些特殊不良事件包括息肉切除术后综合征(post-polypectomy syndrome, PPS)、菌血症、口服磷酸钠盐导致的电解质紊乱和肾功能不全等. PPS多由息肉电切时的过度电凝引起, 表现为腹痛、白细胞升高、发热、局限性腹膜炎, 影像学证实无结肠穿孔. 发生率0.003-0.1%, ESD术后可高达9%[43,44]. 结肠镜后菌血症的发生率为0-25%, 一般不会进展为严重的感染[45], 肝硬化患者结肠镜后菌血症发生的风险较一般人群明显升高[46]. IBD患者由于存在肠道粘膜损伤的基础, 其结肠镜后穿孔并发症的发生率(1% *vs* 0.6%, $P = 0.0001$)和穿孔风险(OR: 1.83, 95%CI: 1.40-2.38)较一般人群明显升高[47]. 总体而言, 诊断性或治疗性结肠镜相关并发症的发生率和风险均较低, 安全性有保证. 内镜医师充分评估患者个体情况, 精进操作技术, 积累诊断治疗经验是降低相关并发症风险的关键.

3 术后关注的重点

3.1 并发症的处理策略 对于穿孔, 应在检查过程中或术后尽早探查明确并予以内镜下处理, 能够减少腹腔感染风险和外科干预率. 对于操作中发生的<1 cm的穿孔, 如患者肠道清洁度较好且生命体征稳定, 可以即时于内镜下使用常规软组织夹或OTSC夹进行封闭. 对于较深的电凝电切创面也有必要预防性封闭以防止术后迟发穿孔[39]. 如穿孔面积较大则需要外科手术干预. 对于小于肠管周径50%的穿孔且肠道清洁度较好, 可仅行手术肠

壁修补. 否则应予肠段切除和腹腔冲洗引流[48]. 结肠镜术后出血多与治疗性操作有关, 迟发性出血在生命体征稳定的情况下, 可行再次结肠镜探查及止血治疗. 大量出血伴有循环不稳定情况, 则应在积极改善循环的前提下选择评估介入或外科手术干预.

3.2 结肠息肉/腺瘤治疗后的随访 对于结肠镜检查和结肠息肉/腺瘤内镜诊疗后的随访方案, 我国2014年发布的结直肠癌筛查及内镜诊治指南明确指出, 结肠镜检查未发现息肉的, 下次结肠镜随访时间间隔为3-5年; <1 cm的乙状结肠、直肠多发增生性息肉, 间隔2-3年随访; 10个以内的管状腺瘤随访间隔为1-2年; 1个以上>10 mm的管状腺瘤、绒毛状腺瘤、腺瘤伴高级别内瘤变, 需在治疗后1-2年随访. 对于锯齿状病变, 随访间隔为1-2年.

3.3 结肠镜质量与间期癌 结肠镜筛查或监测未被发现, 而在推荐的下一次检查日期前发生的结直肠癌称为间期结直肠癌. 间期癌主要来自上一次结肠镜检中被漏诊的进展期腺瘤或早期癌. 来自不同国家的研究报道间期结直肠癌的患病率约在4-8%左右[49]. 因缺乏大样本量研究. 我国的间期结直肠癌患病率缺乏准确数据. 考虑到我国ADR水平距离国际上30%的标准尚有较大差距, 我国间期癌的患病率可能高于西方发达国家. 间期结直肠癌的发生与ADR、癌前病变如进展期腺瘤、SSLs等的切除不完全密切相关. 尤其值得注意的是, 有研究分析发现, 结肠镜检查阴性后5年内间期癌的发生率为0.17%, 而进行了息肉切除后5年内间期癌的发生率达1.5%[50], 说明保证息肉的完整切除和提高ADR对于降低间期结直肠癌的发生具有同等重要的地位.

4 关于我国提高结肠镜质量的一些思考

4.1 肠道准备是提升结肠镜质量的根本 人口基数大, 地区间社会经济水平差距明显, 医疗资源分布配置不平衡, 这些制约我国基础医疗水平发展的因素同样也影响着我国结肠镜检查质量的提升. 首当其冲的便是肠道准备质量. 受检者的年龄、文化水平、依从性、基础病史(如慢性便秘、糖尿病等)等都可能成为降低肠道准备质量的因素. 我们认为, 省市级三甲医院内镜中心承载着当地最大的检查例次, 开展复杂的诊疗技术, 因此应将90%以上的合格率定为基本标准. 可以通过检查前口头联合书面的详细肠道准备指导, 甚至联合运用电话、微信等辅助方式来帮助患者提高肠道准备质量. 对于有慢性便秘病史的受检者, 检查前低渣/低纤维饮食时间可以适当延长至24 h以上, 或适当使用乳果糖等安全的缓泻剂.

4.2 麻醉下结肠镜检查的推广 临床工作中大多数受检者对麻醉状态下的结肠镜检查持肯定和接受的态度主要源自对检查舒适性的要求. 而从内镜医师的角度, 麻醉下结肠镜检查也是应该提倡和推广的. 研究发现麻醉下结肠镜检查能够有效降低息肉漏诊率(polyp miss rate, PMR), 而清醒状态下结肠镜检查反而和低肠道清洁度、腹部手术史、憩室病史等一样成为了漏诊息肉和腺瘤的独立危险因素[51]. 当然, 麻醉下结肠镜检查的开展应该在保证麻醉安全的前提下进行, 包括拥有数量足够的麻醉辅助设备和专业的麻醉医护, 技术熟练的内镜医师, 以及在检查前应充分筛选麻醉风险人群等等. 当前麻醉下胃肠镜检查在我国各地各级医院开展势头迅猛, 但对于县级或基层医院, 应充分评估自身的麻醉安全保障能力, 避免盲目跟风影响医疗安全.

4.3 内镜—病理协作诊断模式 我国胃肠早癌的内镜诊断工作起步较晚, 内镜医师早癌诊断知识体系普及有限, 导致诊断率和东亚近邻日本、韩国相比差距明显. 近些年许多医院内镜设备更新迅速, 但内镜医师培养工作滞后, 很多早癌病变内镜下依旧“见而不识”. 我们认为, 各级医院对青年内镜医师的培养目标不能仅是操作技术熟练, 而应该将培养早癌和其他常见病变的诊断能力放在同等重要位置. 早癌的筛查工作应该更多地由县市级医院完成, 而省级或地区中心级医院的内镜中心则侧重疑难病变的最终诊断和治疗. 针对结肠镜检查, 各级内镜中心日常运行中应强调结肠镜操作“快进慢退”, 并建立以ADR和间期癌发生率为基本指标结肠镜质量评价体系, 用于衡量医疗质量.

5 结论

早癌或高级别病变最终明确都归于病理诊断, 而日本的早癌病理体系与世界卫生组织(World Health Organization, WHO)体系存在较多诊断标准上的差别, 这要求病理医生能够掌握其中的差异, 提供准确的诊断. 当前提倡的“内镜—病理协作模式”强调内镜医师根据病变镜下的微小结构对病理类型提出初步意见, 为病理诊断提供信息. 而病理诊断与镜下表现的符合则是内镜医师建立诊断自信的必要积累.

随着电子内镜设备、附件、相关药物的更新发展普及, 消化道早癌筛查观念的普及, 以及人们健康意识的提高, 我国健康或无症状人群主动接受消化内镜检查的比例明显提高. 结肠息肉/腺瘤的诊断率和治疗率也相应提升. 2018年的一项多中心研究报道我国无症状平均风险人群的ADR为14.3-21%[52]. 比较国际标准的30%仍有较大差距, 这其中既有我国人口基数大, 医疗资源分配不均, 各地开展结肠镜检查质量水平参差不齐, 也有基层内镜医师培训不足, 技术经验缺乏的原因. 尤其近年来早期结肠癌的筛查及诊断成为继腺瘤诊断治疗后结肠镜检查的又一要务, 更要求内镜医师具备深

厚的早癌相关知识沉淀. 无论如何, ADR和早癌检出率的提升必须有高质量的结肠镜检查作为基础. 此外, 对于检出的进展期腺瘤、LST(laterally spreading tumor)、SSLs(Sessile Serrated Lesions)等病变, 保证完整切除也是降低间期结直肠癌的重要措施. 本文综述的各因素在不同程度上直接影响着结肠镜的质量水平, 因而是提升结肠镜检查质量的入手点.

6 参考文献

1 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]

2 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]

3 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀琰, 魏文强, 郝捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28

4 De Palma FDE, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1017 [PMID: 31330830 DOI: 10.3390/cancers11071017]

5 Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerenwinkel N, Antal T, Traulsen A, Nowak MA, Siegel C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Willis J, Markowitz SD. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4283-4288 [PMID: 18337506 DOI: 10.1073/pnas.0712345105]

6 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]

7 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]

8 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京). 中华肿瘤杂志 2021; 1: 16-38 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010]

9 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组, 中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组, 中华医学会消化内镜学分会肠道学组, 中华医学会消化病学分会消化病理学组. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识意见(2014, 重庆). 中华消化内镜杂志 2015; 2: 69-85 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.02.001]

10 Weinberg BA, Marshall JL. Colon Cancer in Young Adults: Trends and Their Implications. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 3 [PMID: 30659375 DOI: 10.1007/s11912-019-0756-8]

11 Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1016-1030 [PMID: 28555630 DOI: 10.1038/ajg.2017.174]

12 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287-1297 [PMID: 24645800 DOI: 10.1056/NEJMoa1311194]

13 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, Miehlke S, Stolz T, Model F, Roblick UJ, Bruch HP, Koch R, Liebenberg V, Devos T, Song X, Day RH, Sledziewski AZ, Lofton-Day C. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008; 3: e3759 [PMID: 19018278 DOI: 10.1371/journal.pone.0003759]

14 Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15065 [PMID: 27189416 DOI: 10.1038/nrdp.2015.65]

15 Feagins LA. Management of Anticoagulants and Antiplatelet Agents During Colonoscopy. *Am J Med* 2017; 130: 786-795 [PMID: 28344132 DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.01.052]

16 Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 76-79 [PMID: 12838225 DOI: 10.1067/mge.2003.294]

17 陈燕华, 黄鸣秋, 杨凡. 结肠镜检查前肠道准备质量的影响因素分析. 药物流行病学杂志 2018; 27: 525-528

18 Sulz MC, Kröger A, Prakash M, Manser CN, Heinrich H, Misselwitz B. Meta-Analysis of the Effect of Bowel Preparation on Adenoma Detection: Early Adenomas Affected Stronger than Advanced Adenomas. *PLoS One* 2016; 11: e0154149 [PMID: 27257916 DOI: 10.1371/journal.pone.0154149]

19 Sherer EA, Imler TD, Imperiale TF. The effect of colonoscopy preparation quality on adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 545-553 [PMID: 22138085 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.022]

20 Kastenberg D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2833-2843 [PMID: 30018478 DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2833]

21 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]

22 Childers RE, Williams JL, Sonnenberg A. Practice patterns of sedation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 503-511 [PMID: 25851159 DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.041]

23 Riphaus A, Macias-Gomez C, Devière J, Dumonceau JM. Propofol, the preferred sedation for screening colonoscopy, is underused. Results of an international survey. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 389-392 [PMID: 22119619 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.019]

24 Lin OS. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. *Intest Res* 2017; 15: 456-466 [PMID: 29142513 DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.456]

25 Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallery JS, Faigel DO; American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Standards of Practice Committee. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 317-322 [PMID: 14528201 DOI: 10.1067/s0016-5107(03)00001-4]

26 Korman LY, Haddad NG, Metz DC, Brandt LJ, Benjamin SB, Lazerow SK, Miller HL, Mete M, Patel M, Egorov V. Effect of propofol anesthesia on force application during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 657-662 [PMID: 24472761 DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.002]

27 Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, Kwo PY. Position statement: nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1053-1059 [PMID: 19962497 DOI:

10.1016/j.gie.2009.07.020]
28 Causada-Calo NS, Gonzalez-Moreno EI, Bishay K, Shorr R, Dube C, Heitman SJ, Hilsden RJ, Rostom A, Walsh C, Anderson JT, Keswani RN, Scaffidi MA, Grover SC, Forbes N. Educational interventions are associated with improvements in colonoscopy quality indicators: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1321-E1331 [PMID: 33015334 DOI: 10.1055/a-1221-4922]
29 Krigel A, Patel A, Kaplan J, Kong XF, Garcia-Carrasquillo R, Lebwohl B, Krishnareddy S. Anesthesia Assistance in Screening Colonoscopy and Adenoma Detection Rate Among Trainees. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 961-968 [PMID: 31485995 DOI: 10.1007/s10620-019-05820-2]
30 Mehrotra A, Morris M, Gourevitch RA, Carrell DS, Leffler DA, Rose S, Greer JB, Crockett SD, Baer A, Schoen RE. Physician characteristics associated with higher adenoma detection rate. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 778-786.e5 [PMID: 28866456 DOI: 10.1016/j.gie.2017.08.023]
31 Repici A, Badalamenti M, Maselli R, Correale L, Radaelli F, Rondonotti E, Ferrara E, Spadaccini M, Alkandari A, Fugazza A, Anderloni A, Galtieri PA, Pellegatta G, Carrara S, Di Leo M, Craviotto V, Lamonaca L, Lorenzetti R, Andrealli A, Antonelli G, Wallace M, Sharma P, Rosch T, Hassan C. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 159: 512-520.e7 [PMID: 32371116 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.062]
32 Wang P, Liu P, Glissen Brown JR, Berzin TM, Zhou G, Lei S, Liu X, Li L, Xiao X. Lower Adenoma Miss Rate of Computer-Aided Detection-Assisted Colonoscopy vs Routine White-Light Colonoscopy in a Prospective Tandem Study. *Gastroenterology* 2020; 159: 1252-1261.e5 [PMID: 32562721 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.023]
33 Lee SH, Park YK, Lee DJ, Kim KM. Colonoscopy procedural skills and training for new beginners. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16984-16995 [PMID: 25493011 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16984]
34 Kim KM, Lee SH, Lee DJ, Kim KN, Seo SW, Lee HS, Lee DR. A randomized controlled trial of comparison on time and rate of cecal and termianl Ileal intubation according to adult-colonoscope length: intermediate versus long. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 98-105 [PMID: 24431912 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.1.98]
35 Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJ, Rutter MD. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy* 2013; 45: 20-26 [PMID: 23254403 DOI: 10.1055/s-0032-1325803]
36 Leung JW, Yen AW, Jia H, Opada C, Melnik A, Atkins J, Feller C, Wilson MD, Leung FW. A prospective RCT comparing combined chromoendoscopy with water exchange (CWE) vs water exchange (WE) vs air insufflation (AI) in adenoma detection in screening colonoscopy. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 477-487 [PMID: 31065365 DOI: 10.1177/2050640619832196]
37 Matsuda T, Ono A, Sekiguchi M, Fujii T, Saito Y. Advances in image enhancement in colonoscopy for detection of adenomas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 305-314 [PMID: 28293023 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.18]
38 Lawrence Z, Gross SA. The Use of Attachment Devices to Aid in Adenoma Detection. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2020; 18: 134-147 [PMID: 31989385 DOI: 10.1007/s11938-020-00280-4]
39 Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 190-204 [PMID: 30670909 DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.190]
40 Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1092-1101 [PMID: 27296945 DOI: 10.1038/ajg.2016.234]
41 Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefinger R, Birkner B, Schmitt W; Munich Gastroenterology Group. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116-1122 [PMID: 16281142 DOI: 10.1055/s-2005-870512]
42 Pigò F, Bertani H, Grande G, Abate F, Vavassori S, Conigliaro RL. Post-polypectomy bleeding after colonoscopy on uninterrupted aspirin/non steroideal antiflammatory drugs: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 20-26 [PMID: 29089272 DOI: 10.1016/j.dld.2017.10.005]
43 Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010; 20: 659-671 [PMID: 20889070 DOI: 10.1016/j.giec.2010.07.005]
44 Hirasawa K, Sato C, Makazu M, Kaneko H, Kobayashi R, Kokawa A, Maeda S. Coagulation syndrome: Delayed perforation after colorectal endoscopic treatments. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1055-1061 [PMID: 26380051 DOI: 10.4253/wjge.v7.i12.1055]
45 ASGE Standards of Practice Committee, Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Fonkalsrud L, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaukat A, Wang A, Cash BD. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 81-89 [PMID: 25442089 DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.008]
46 Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2542-2554 [PMID: 24627590 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542]
47 Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG, Trikudanathan G, Shen B. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 189-195 [PMID: 21575880 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.12.005]
48 Lohsiriwat V. Colonoscopic perforation: incidence, risk factors, management and outcome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 425-430 [PMID: 20101766 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.425]
49 Schoenfeld P. Quality in Colorectal Cancer Screening with Colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020; 30: 541-551 [PMID: 32439087 DOI: 10.1016/j.giec.2020.02.014]
50 Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R, Robertson D. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007; 133: 1077-1085 [PMID: 17698067 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.006]
51 Dong H, Ren Y, Jiang B. Risk factors associated with missed colorectal lesions in colonoscopy and impact of colonoscopy with anesthesia on miss rate. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 484-491 [PMID: 33556255 DOI: 10.1080/00365521.2021.1879248]
52 Bai Y, Fang J, Zhao SB, Wang D, Li YQ, Shi RH, Sun ZQ, Sun MJ, Ji F, Si JM, Li ZS. Impact of preprocedure simethicone on adenoma detection rate during colonoscopy: a multicenter, endoscopist-blinded randomized controlled trial. *Endoscopy* 2018; 50: 128-136 [PMID: 28985630 DOI: 10.1055/s-0043-119213]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 984-989

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.984

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

基础研究 BASIC RESEARCH

HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的分析

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王 超, 孙光斌

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

王柏清, 硕士, 主要从事消化系疾病诊治方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由王柏清、孙光斌设计; 研究过程由王柏清、李甜甜、张宝芹完成; 数据分析由王柏清、王珏磊、王超完成; 本论文写作由王柏清完成.

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科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2021-04-06
修回日期: 2021-04-29
接受日期: 2021-07-27
在线出版日期: 2021-09-08

Prognostic role of HOTAIR in colorectal cancer: A meta-analysis

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Street, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2021-04-06
Revised: 2021-04-29
Accepted: 2021-07-27
Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. It is essential to find biomarkers for the early detection and evaluation of tumor prognosis. In recent years, studies have revealed that the expression of Hox transcription antisense RNA (HOTAIR) increases in various cancers, including colorectal cancer. However, due to the small sample size of each study, the persuasiveness is not strong.

AIM

To perform a meta-analysis to explore the relationship between the expression of HOTAIR and the prognosis of colorectal cancer.

METHODS

PubMed, MEDLINE, CNKI, CBM, and The Cochrane Library were searched for articles published before December 2020 on the relationship between HOTAIR expression and the prognosis of patients with colorectal cancer. Two reviewers independently evaluated the quality of the included articles and extracted the data. The risk ratio (HR) of overall survival (OS) and the odds ratio of lymph node metastasis (LNM) and distant metastasis (DM) were calculated to evaluate the association strength.

RESULTS

Seven articles that met the inclusion criteria were included. Six of them compared the correlation between HOTAIR expression level and OS, and the results suggested that there existed a significant correlation between them (OR = 2.36, 95%CI: 1.74-3.19, $P < 0.05$). The correlation between HOTAIR expression level and LNM was compared in five articles, with a statistically significant correlation observed (OR = 4.07, 95%CI: 1.38-12.0, $P < 0.05$). Four articles compared the correlation between HOTAIR expression level and DM, and there was a statistically significant correlation between them (OR = 4.32, 95%CI: 1.60-11.62, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The high expression of HOTAIR in colorectal cancer is significantly correlated with decreased OS, LNM, and DM, which indicates that HOTAIR may be a new biomarker for evaluating the prognosis of colorectal cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HOX transcript antisense RNA; HOTAIR; Colorectal cancer; Meta-analysis

Citation: Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB. Prognostic role of HOTAIR in colorectal cancer: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 984-989
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/984.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.984

摘要

背景

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 能够找到早期发现和评估肿瘤预后的生物标志物十分必要. 近年来研究发现, HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)在包括结直肠癌的各种癌症中表达升高, 但由于各个研究样本量较小, 说服力不强.

目的

采用Meta分析的方法对HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后的关系进行探讨.

方法

通过对PubMed 、Medline、CNKI、CBM和Cochrane图书馆的搜索, 检索2020-12发表的有关HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的文献. 两名评价员独立进行纳入文献的质量评价和数据提取, 计算总生存期(overall survival, OS)的危险比(hazard ratio, HR)以及淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)和远处转移(distant metastasis, DM)的优势比(odds ratios, OR), 以评估关联强度.

结果

符合纳入标准的7篇文献被纳入. 其中6篇比较了HOTAIR表达水平与OS的相关性, 结果显示两组间差异有统计学意义(OR = 2.36, 95%CI: 1.74-3.19, P<0.05). 5篇比较了HOTAIR表达水平与LNM的相关性, 两组间差异有统计学意义(OR = 4.07, 95%CI: 1.38-12.0, P<0.05). 4篇比较了HOTAIR表达水平与DM的相关性, 两组间差异有统计学意义(OR = 4.32, 95%CI: 1.60-11.62, P<0.05).

结论

结直肠癌组织中HOTAIR的高表达与OS降低和LNM、DM有显著的相关性, 提示HOTAIR有可能作为一种判断肿瘤预后的新型生物标志物, 对结直肠癌患者的预后监测具有一定的意义.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: HOX转录反义RNA; HOTAIR; 结直肠癌; Meta分析

核心提要: HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)的高表达与结直肠癌患者总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性, 提示HOTAIR高表达与患者不良预后相关, 可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物.

文献来源: 王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌. HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 984-989
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/984.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.984

0 引言

HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)由2158个核苷酸组成, 可以与PRC2结合, 导致组蛋白甲基化和转录沉默. 研究发现, HOTAIR在各种癌症中表达升高, 并与肿瘤转移和预后相关[1-5]. Kogo等[6]通过定量PCR检测了100例结直肠癌的患者, 结果表明, HOTAIR在结直肠癌肝转移组织中的表达水平高于癌旁正常组织, HOTAIR高表达与大肠癌肝转移的密切相关, 也为结直肠癌的靶向治疗提供了新的思路. 但由于各个研究样本量较小, 说服力不强, 因此本研究采用Meta分析的方法探讨HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后的关系, 以期对临床诊治提供指导.

1 材料和方法

1.1 材料 通过对PubMed 、Medline、CNKI、CBM和Cochrane图书馆的搜索, 检索2013-01/2020-12, 有关HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后关系的文献. 两位评价员独立评估被收录文章的质量并提取数据, 计算总生存期(overall survival, OS)的危险比以及淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)和远处转移(distant metastasis, DM), 以评估关联强度. 分别以“HOTAIR”, “HOX transcript antisense RNA”, “colorectal cancer”, “colorectal carcinoma”为主题词和自由词, 检索PubMed、Medline、Cochrane图书馆; 以“HOTAIR”, “HOX转录反义RNA”, “结直肠癌”为检索词, 检索知网、万方、中国生物医学文献数据库, 参考文献作为补充.

1.2 方法

1.2.1 纳入排除标准: 纳入标准: 收入文献均满足: (1)检测HOTAIR在结直肠癌组织中的表达水平, 描述相关的临床特征参数, 根据HOTAIR的表达水平对患者进行分组; (2)提供HOTAIR的表达水平与OS和/或LNM、DM关系的数据.

表 1　纳入研究的对象的基本特征

作者	发表时间	国家	样本量	高表达	HOTAIR表达					实验方法	HR(95%CI)
					高表达中淋巴结转移	高表达中远处转移	低表达	低表达中淋巴结转移	低表达中远处转移		
Kogo等[6]	2011	日本	100	20	10	5	80	32	3	qRT-PCR	5.62(1.78-11.24)
Li等[7]	2017	中国	152	96	51	29	56	25	7	qRT-PCR	2.66(1.32-5.62)
Xiao等[8]	2018	中国	104	52	39	11	52	21	8	qRT-PCR	2.13(1.06-4.01)
Tatangelo等[9]	2018	意大利	80	–	–	–	–	–	–	qRT-PCR	1.78(1.13-2.98)
Wu等[10]	2014	中国	120	40	27	12	80	5	2	qRT-PCR	3.915(1.226-12.499)
Svoboda等[11]	2014	捷克	73	–	–	–	–	–	–	qRT-PCR	4.43(1.02- 19.19)
Luo等[12]	2016	中国	72	56	23	–	16	2	–	qRT-PCR	–

qRT-PCR: 实时定量PCR; –: 研究资料未提供该数据. HOTAIR: HOX转录反义RNA.

排除标准: (1)没有可用数据的研究; (2)重复出版物. 1.2.2 *数据提取和质量控制*: 两名研究者独立地从符合条件的研究中提取数据, 通过与第三名研究者讨论来解决分歧. 对于每项研究, 记录检测方法和病例数量、LNM和DM的数量、OS. 我们用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行质量评估, ≥7分为高质量研究, 6分为中等质量研究, ≤5分为低质量研究, 如有分歧, 通过与第三名研究者讨论来解决.

统计学处理 采用卡方Q检验和I^2统计量评价数据的异质性. 对于Q检验, 小于0.05的*P*值表示存在异质性; 对于统计, I^2大于50%表示存在异质性, 统计学意义定义为*P*值小于0.05. 若*P*>0.05时, 表明各研究间不存在明显异质性, 采用固定效应模型; *P*<0.05, 表明存在异质性, 使用随机效应模型进行数据分析, 并尽可能行亚组分析判断产生异质性的原因. 疗效分析的统计量: OS采用风险比(hazard ratio, HR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI), LMN和DM采用比值比(odds ratio, OR)和95%CI作为效应指标. 由于我们所收录的文献都是公开发表的, 可能有发表偏倚, 我们采用失效安全数和漏斗图来分析偏倚. 失效安全数Nfs0.05 = $(\sum z/1.645)^2$-k, ($\sum z$为各研究z值之和, k为研究个数), 值越大说明发表偏倚影响越小.

2 结果

初步检索发现162篇文献, 消除重复文献和通过阅读标题、摘要排除不符合要求的文献128篇, 通过精读全文排除所需数据不全的文献27篇, 最后7篇文献[6-12]研究纳入本Meta分析, 如图1. 文献质量用纽卡斯尔-渥太华量表进行评估, 均≥6分, 为中高质量研究, 纳入文献的特征, 如表1.

2.1 HOTAIR表达水平与OS的关系 6篇比较了HOTAIR表达水平与结直肠癌患者OS的关系, I^2 = 6%, *P*>0.05, 纳入研究无明显异质性, 统计分析采用固定效应模型. 结果显示两组间差异有统计学意义(OR = 2.36, 95%CI: 1.74-3.19, *P*<0.05). 考虑HR是带有时间效应的指标, 我们分别对5年OS和3年OS进行亚组分析. 结果显示3年OS, I^2 = 0%, *P*>0.05, 统计分析采用固定效应模型, 结果显示两组间差异有统计学意义(OR = 2.93, 95%CI: 1.62-5.37, *P*<0.05); 5年OS, I^2 = 30%, *P*>0.05, 采用固定效应模型, 结果显示两组间差异有统计学意义 (OR = 2.18, 95%CI: 1.54-3.10, *P*<0.05), 见图2.

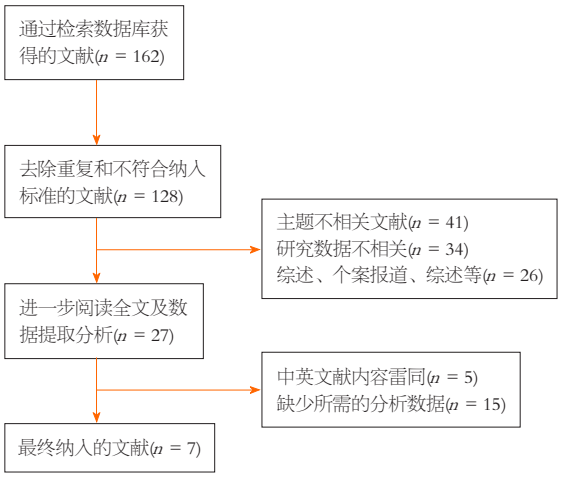


图 1　文献检索流程图及结果.

2.2 HOTAIR表达水平与LNM的关系 5篇比较了HOTAIR表达水平与结直肠癌患者LNM的关系, I^2 = 84%, *P*<0.05, 纳入研究存在异质性, 统计分析采用随机效应模型.结果显示两组间差异有统计学意义(OR = 4.07, 95%CI:1.38-12.0, *P*<0.05), 见图3.

2.3 HOTAIR表达水平与DM的关系 4篇比较了HOTAIR表达水平与结直肠癌患者DM的关系, I^2 = 63%, *P*<0.05, 纳入研究存在异质性, 统计分析采用随机效应模型.结果显示两组间差异有统计学意义(OR = 4.32, 95%CI:1.60-11.62, *P*<0.05), 见图4.

2.4 偏倚分析 由于我们所收录的文献都是公开发表的, 可能存在发表偏倚, 所以我们采用失效安全和漏斗图来分析

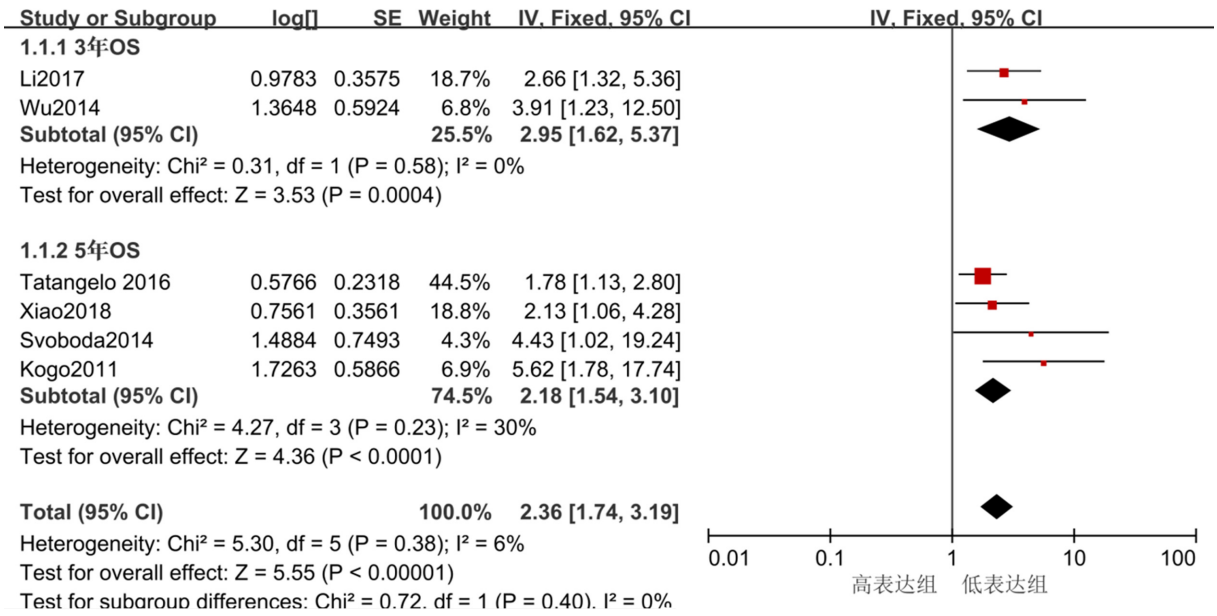


图 2 HOTAIR表达水平与OS关系的森林图. OS: 总生存期; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

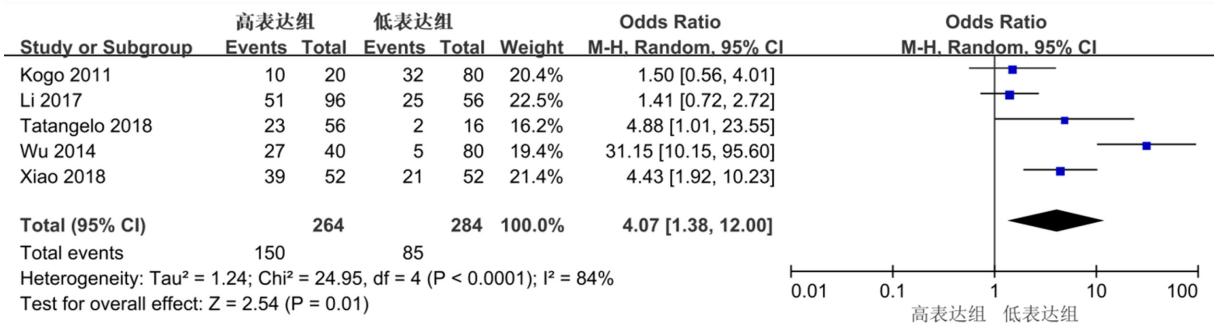


图 3 HOTAIR表达水平与LNM关系的森林图. LNM: 淋巴结转移; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

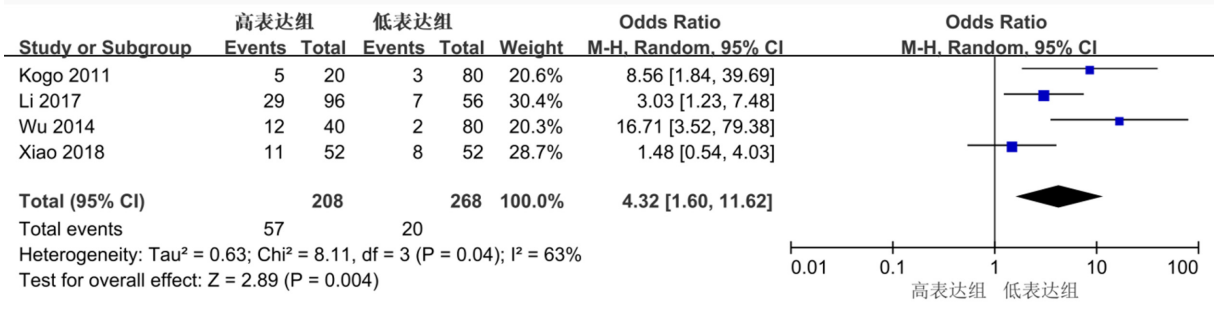


图 4 HOTAIR表达水平与DM关系的森林图. DM: 远处转移; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

偏倚, 见图5. HOTAIR表达水平与OS关系的Meta分析, 失安全系数为203; HOTAIR表达水平与LNM关系的Meta分析, 失安全系数为75; HOTAIR表达水平与DM关系的Meta分析, 失安全系数为100, 均远高于纳入的文献数. 将纳入的文献逐一剔除, 再对其余研究进行分析, 不影响最终结果, 说明Meta分析对单个数据不敏感, 结果较稳定. 但漏斗图显示均显示左右不对称, 提示纳入文献存在一定的发表偏倚.

3 讨论

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 尽管外科手术、放化疗等在治疗方面取得了很大进展, 但结直肠癌的死亡率仍较高, 表明标准化治疗、预测预后和长期随访的重要性. 因此, 找到适合结直肠癌的预后生物标志物至关重要, 这有助于制定临床策略和提高大肠癌患者的生存

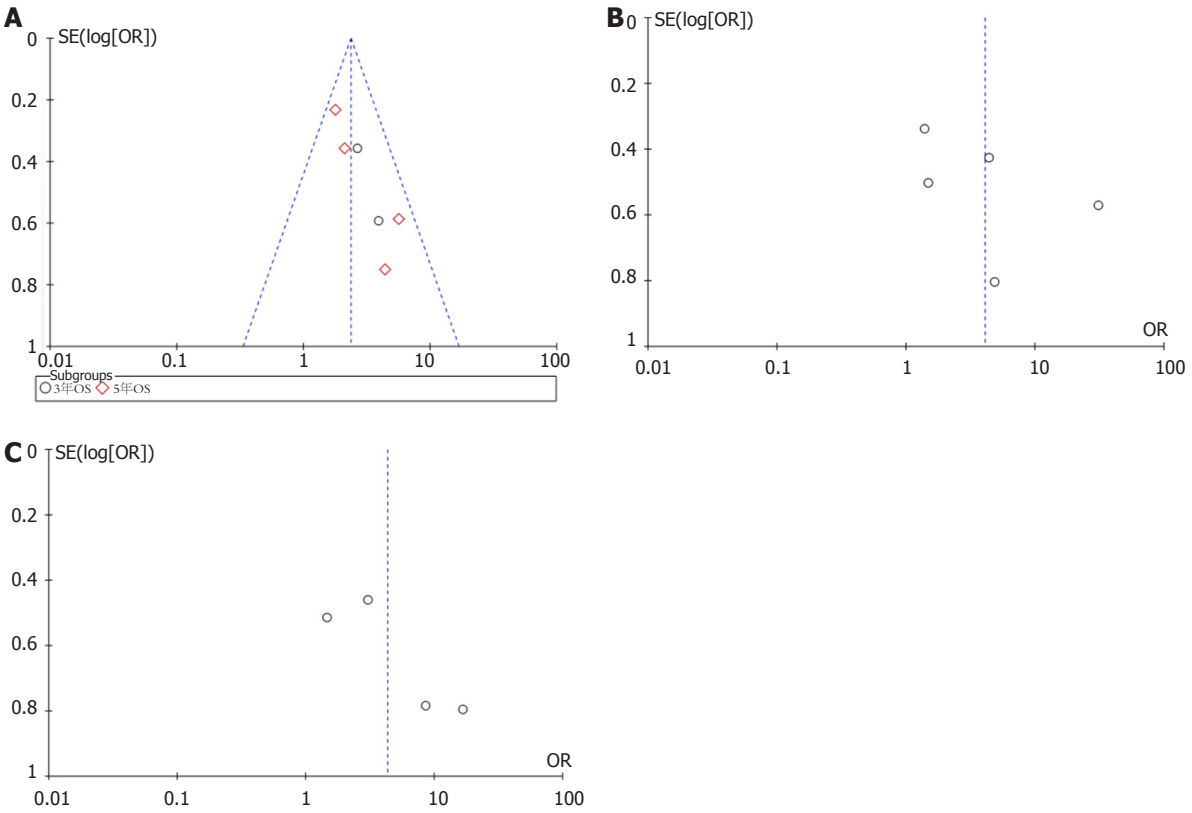


图 5　HOTAIR表达水平与预后关系的漏斗图. A: HOTAIR表达水平与OS的关系; B: HOTAIR表达水平与LNM的关系; C: HOTAIR表达水平与DM的关系. OS: 总生存期; LNM: 淋巴结转移; DM: 远处转移; HOTAIR: HOX转录反义RNA.

率[13,14]. LncRNA是癌症相关研究的热点, 有证据表明LncRNA在癌症患者的诊治和预后方面发挥重要作用, 但目前的发现只是冰山一角, 还有许多未知有待进一步探索. HOTAIR作为HOX反义基因间RNA, 以反转录方式调节基因表达, 可以与PRC2结合, 导致组蛋白甲基化和HOXD位点转录沉默[15]. Svoboda[11]等研究提示HOTAIR表达诊断结肠癌的敏感度67%, 特异度92.5%. 黎武等[16]发现, 血清HOTAIR表达与淋巴结转移呈正相关, 血清HOTAIR表达诊断结肠癌的敏感度81.8%, 特异度79.4%; 判断淋巴结转移的敏感度75.0%, 特异度88.9%. Kim等[17]发现, HOTAIR可通过其5'端与EZH2结合, EZH2在胰腺癌中的表达增加, 如果EZH2表达下调, 则具有抗肿瘤作用的miRNA, 包括miR-34a的表达增加. 而敲除HOTAIR后, EZH2对miR-34a的抑制作用减弱, 这也为靶向治疗提供了新的途径[18].也有Meta分析也发现HOTAIR基因高表达与胃癌和食管癌患者的不良预后有关[19,20].

本研究结果显示: HOTAIR表达水平与总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性, 提示HOTAIR高表达与患者不良预后相关. HOTAIR可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物, 对结直肠癌的预后监测具有一定的临床意义.

本Meta分析也有一定的局限性, 纳入研究的文献存在一定的异质性. 考虑HR是带有时间效应的指标, 我们分别对5年OS和3年OS进行了亚组分析, 结果显示HOTAIR高表达与3年OS和5年OS降低存在相关性. 虽然我们尽最大努力增加纳入研究的样本量, 但样本量不足仍然是一个问题. Meta分析提示个别文献研究结果提示两研究组无差异, 考虑患者的年龄、性别, 肿瘤的大小, 恶性程度, 分期及治疗方式等均可能影响预后, 也是异质性来源之一. 但由于文献提供信息有限, 我们均没有进行亚组分析. 由于大多数作者和期刊倾向于报道阳性结果, 因此我们采用漏斗图和失效安全数来分析偏倚, 但漏斗图均显示不对称性, 提示存在发表偏倚的可能, 计算的综合效应值可能高估了HOTAIR高表达对结肠癌患者预后的影响. 而失效安全数均远高于纳入的文献数, 将纳入的文献逐一剔除, 再对其余研究进行分析, 也不影响最终结果, 说明Meta分析结果有一定的可靠性.

4 结论

综上所述, HOTAIR高表达与结直肠癌患者总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性, 提示HOTAIR高表达与患者不良预后相关, 可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物, 尚需更大规模的前瞻性研究进一步验证.

文章亮点

实验背景

结直肠癌的死亡率仍较高, 相关的标志物包括癌胚抗原、糖类抗原199、糖类抗原242和某些microRNAs等, 其特异性和敏感性仍相对较低.

实验动机

寻找更有助于结直肠癌早期发现和预后评估的生物学标志物.

实验目标

探讨HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)表达水平与结直肠癌患者预后的关系, 以期对临床诊治提供指导.

实验方法

采用Meta分析的方法对纳入文献数据进行分析, 研究HOTAIR表达水平与结直肠癌患者预后的关系.

实验结果

HOTAIR高表达与结直肠癌患者总生存期降低以及淋巴结转移和远处转移存在相关性.

实验结论

HOTAIR高表达与患者不良预后相关, 可能作为预测结直肠癌患者预后的生物学标志物.

展望前景

HOTAIR有可能作为一种判断肿瘤预后的新型生物标志物, 对结直肠癌患者的预后监测具有一定的意义, 但尚需更大规模的前瞻性研究进一步验证.

5 参考文献

1 Mattick JS, Rinn JL. Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 5-7 [PMID: 25565026 DOI: 10.1038/nsmb.2942]
2 Huang X, Zhi X, Gao Y, Ta N, Jiang H, Zheng J. LncRNAs in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 57379-57390 [PMID: 27429196 DOI: 10.18632/oncotarget.10545]
3 Zhao W, Geng D, Li S, Chen Z, Sun M. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 842-855 [PMID: 29473328 DOI: 10.1002/cam4.1353]
4 Xiao J, Lai H, Wei SH, Ye ZS, Gong FS, Chen LC. lncRNA HOTAIR promotes gastric cancer proliferation and metastasis via targeting miR-126 to active CXCR4 and RhoA signaling pathway. *Cancer Med* 2019; 8: 6768-6779 [PMID: 31517442 DOI: 10.1002/cam4.1302]
5 Wang W, He X, Zheng Z, Ma X, Hu X, Wu D, Wang M. Serum HOTAIR as a novel diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2017; 16: 75 [PMID: 28376832 DOI: 10.1186/s12943-017-0643-6]
6 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 6320-6326 [PMID: 21862635 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021]
7 Li P, Zhang X, Wang L, Du L, Yang Y, Liu T, Li C, Wang C. lncRNA HOTAIR Contributes to 5FU Resistance through Suppressing miR-218 and Activating NF-κB/TS Signaling in Colorectal Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017; 8: 356-369 [PMID: 28918035 DOI: 10.1016/j.omtn.2017.07.007]
8 Xiao Z, Qu Z, Chen Z, Fang Z, Zhou K, Huang Z, Guo X, Zhang Y. LncRNA HOTAIR is a Prognostic Biomarker for the Proliferation and Chemoresistance of Colorectal Cancer via MiR-203a-3p-Mediated Wnt/ß-Catenin Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46: 1275-1285 [PMID: 29680837 DOI: 10.1159/000489110]
9 Tatangelo F, Di Mauro A, Scognamiglio G, Aquino G, Lettiero A, Delrio P, Avallone A, Cantile M, Botti G. Posterior HOX genes and HOTAIR expression in the proximal and distal colon cancer pathogenesis. *J Transl Med* 2018; 16: 350 [PMID: 30541551 DOI: 10.1186/s12967-018-1725-y]
10 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
11 Svoboda M, Slyskova J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielik L, Levy M, Lipska L, Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
12 Luo ZF, Zhao D, Li XQ, Cui YX, Ma N, Lu CX, Liu MY, Zhou Y. Clinical significance of HOTAIR expression in colon cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5254-5259 [PMID: 27298568 DOI: 10.3748/wjg.v22.i22.5254]
13 Chen S, Zhang C, Feng M. Prognostic Value of LncRNA HOTAIR in Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Open Med (Wars)* 2020; 15: 76-83 [PMID: 32104724 DOI: 10.1515/med-2020-0012]
14 Zhu L, Liu J, Ma S, Zhang S. Long Noncoding RNA MALAT-1 Can Predict Metastasis and a Poor Prognosis: a Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1259-1264 [PMID: 26159858 DOI: 10.1007/s12253-015-9960-5]
15 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]
16 黎武, 宋劲松. 血清及组织内HOTAIR表达在结肠癌诊断及转移风险识别中的应用价值研究. 结直肠肛门外科 2019; 25: 274-278
17 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]
18 葛繁梅, 刘宥君. 长链非编码RNA HOTAIR与实体肿瘤相关研究进展. 延安大学学报(医学科学版) 2019; 17: 80-83 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2639.2019.04.022]
19 朱海霞. LncRNA HOTAIR基因与胃癌预后的研究. 南京: 南京医科大学 2019
20 安入征. 长链非编码RNA HOTAIR表达与食管鳞癌患者预后关系的meta分析. 河北: 河北医科大学, 2018

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 990-998

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.990

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

lncRNA CCDC183–AS1通过靶向miR–1301–3p调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭

张红英, 何陈聪, 钟定福

张红英, 何陈聪, 钟定福, 金华市人民医院消化内科 浙江省金华市 321000

张红英, 研究生学历, 主要从事胃肠道疾病研究.

作者贡献分布: 张红英与钟定福对此文所作贡献两均等; 此课题由张红英, 何陈聪, 钟定福设计; 研究过程由张红英, 何陈聪, 钟定福操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由何陈聪提供; 数据分析由张红英, 何陈聪, 钟定福完成; 本论文写作由张红英完成.

通讯作者: 钟定福, 本科, 主治医师, 321000, 浙江省金华市金东区丹溪东路267号, 金华市人民医院消化内科. 1772143482@qq.com

收稿日期: 2021–04–22
修回日期: 2021–05–20
接受日期: 2021–06–28
在线出版日期: 2021–09–08

Long non-coding RNA CCDC183-AS1 regulates gastric cancer AGS cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-1301-3p

Hong-Ying Zhang, Chen-Cong He, Ding-Fu Zhong

Hong-Ying Zhang, Chen-Cong He, Ding-Fu Zhong, Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ding-Fu Zhong, Undergraduate, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jinhua People's Hospital, No. 267 Danxi East Road, Jindong District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. 1772143482@qq.com

Received: 2021-04-22
Revised: 2021-05-20
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

The long noncoding RNA (lncRNA) CCDC183-AS1 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes the progression of hepatocellular carcinoma. However, the effect of CCDC183-AS1 on gastric cancer and its molecular mechanism are unknown. Starbase prediction shows that CCDC183-AS1 may target miR-1301-3p. We hypothesized that CCDC183-AS1 can target and regulate miR-1301-3p to affect the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells, thereby affecting the development of gastric cancer.

AIM

To investigate the effect of CCDC183-AS1 on the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer AGS cells and the underlying molecular mechanism.

METHODS

Thirty gastric cancer tissues and matched adjacent normal tissues were collected at our hospital. RT-qPCR was used to detect the expression of CCDC183-AS1 and miR-1301-3p in the collected tissues. MTT assay was used to detect cell proliferation in AGS cells, and transwell assay was used to detect cell migration and invasion. Western blot was used to detect the protein expression of CyclinD1, MMP-2, MMP-9, and p21. Small interfering RNA targeting CCDC183-AS1 (si-CCDC183-AS1) and miR-1301-3p were transfected into AGS cells, respectively, and the changes in cell proliferation, migration, and invasion were detected using the above methods. StarBase prediction showed that the sequence of lncRNA CCDC183-AS1 contains nucleotide sequences complementary to miR-1301-3p, and the targeting relationship was confirmed by dual luciferase report assay.

RESULTS

Compared with adjacent normal tissues, the expression levels of CCDC183-AS1 and miR-1301-3p in gastric cancer tissues were significantly increased and decreased, respectively ($P < 0.05$). Inhibition of CCDC183-AS1 or

overexpression of miR-1301-3p reduced the proliferation, migration, and invasion of AGS cells, decreased the expression levels of CyclinD1, MMP-2, and MMP-9, and increased the expression level of p21 ($P < 0.05$). CCDC183-AS1 targeted the expression of miR-1301-3p. Down-regulation of miR-1301-3p reversed the effect of inhibition of CCDC183-AS1 expression on the proliferation, migration, and invasion of AGS cells.

CONCLUSION

Inhibition of CCDC183-AS1 regulates the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer AGS cells *via* targeted up-regulation of miR-1301-3p expression.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CCDC183-AS1; miR-1301-3p; Gastric cancer; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Zhang HY, He CC, Zhong DF. Long non-coding RNA CCDC183-AS1 regulates gastric cancer AGS cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-1301-3p. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 990-998
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/990.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.990

摘要

背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) CCDC183-AS1在肝细胞癌中表达上调, 促进肝细胞癌进展. 但lncRNA CCDC183-AS1对胃癌的影响及其分子机制还未知. StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1可能靶向结合miR-1301-3p. 本研究假设lncRNA CCDC183-AS1可靶向调控miR-1301-3p影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 进而影响胃癌发展进程.

目的

探讨lncRNA CCDC183-AS1对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响以及其分子机制.

方法

选取本院30例胃癌组织及匹配的癌旁组织; 实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR)检测lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p表达及变化; 四甲基偶氮唑盐比色法(methyl thiazolye telrazlium, MTT)检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移侵袭, 蛋白质印迹(Western blot)检测细胞周期素D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)和p21蛋白的表达; AGS细胞中分别转染si-CCDC183-AS1、miR-1301-3p, 并利用上述检测细胞增殖、迁移侵袭能力的变化; StarBase预测显示lncRNA CCDC183-AS1的序列中含有与miR-1301-3p互补的核苷酸序列, 双荧光素酶报告实验鉴定其靶向关系.

结果

与癌旁组织比较, 胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达水平分别显著升高和降低($P<0.05$). 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达或过表达miR-1301-3p后, AGS细胞的增殖和迁移侵袭能力下降, CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平降低, p21表达水平升高($P<0.05$). lncRNA CCDC183-AS1靶向调控miR-1301-3p表达($P<0.05$). 下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

结论

抑制lncRNA CCDC183-AS1通过靶向上调miR-1301-3p表达调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: lncRNA CCDC183-AS1; miR-1301-3p; 胃癌; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) CCDC183-AS1在胃癌中高表达,而miR-1301-3p低表达, 双荧光素酶报告实验证实lncRNA CCDC183-AS1可靶向miR-1301-3p, 下调lncRNA CCDC183-AS1可靶向负调控miR-1301-3p表达抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

文献来源: 张红英, 何陈聪, 钟定福. lncRNA CCDC183-AS1通过靶向miR-1301-3p调控胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 990-998
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/990.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.990

0 引言

胃癌是全球最常见恶性肿瘤之一. 饮食、感染、吸烟、肥胖和幽门螺杆菌等都与胃癌的发生发展有关[1]. 据报道, 2018年全球新增胃癌数量超1000万, 死亡人数783万[2]. 目前治疗方法主要有手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫基因治疗等, 但由于晚期、耐药和高复发率, 患者5年生存率低于30%[3]. 因此, 亟待寻找有效的治疗手段. 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是指长度超过200个核苷酸且不具有编码蛋白功能的转录本, 众多研究表明, lncRNAs参与人类多种癌症的发生、发展及预后[4]. lncRNA CCDC183-AS1位于人类Chr 9q34.3区域, 研究发现, 在肝细胞癌中, lncRNA CCDC183-AS1高表达与患者低总生存率有关, 并促进肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭以及体内肿瘤的生长和转移[5]. 然而

lncRNA CCDC183-AS1在胃癌中的表达和作用尚不明确, StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p具有互补核苷酸序列. 研究报道[6], 沉默miR-1301-3p可消除下调LINC01207对胃癌细胞生长和迁移的抑制作用. 尽管已有研究确定miR-1301-3p在胃癌中的作用, 但lncRNA CCDC183-AS1在胃癌中的作用以及其分子机制是否与miR-1301-3p有关还尚未可知. 因此, 本实验以胃癌AGS细胞为体外研究对象, 探讨lncRNA CCDC183-AS1是否通过靶向调控miR-1301-3p表达来影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭.

1 材料和方法

1.1 材料 选取本院2017-01/2019-01期间经病理检测为胃癌的患者30例, 获得原发性胃癌组织及相应癌旁组织, 每位患者均知情且同意, 手术切除后立即将样本保存在-80 ℃. 本研究经本院伦理委员会批准. 胃癌AGS细胞系购自中国科学院上海细胞库; 胎牛血清、DMEM培养基购自美国Hyclone公司; Trziol、反转录、实时荧光定量PCR(real-time fluorescence quantitative PCR , RT-qPCR)试剂盒购自日本Takara公司; 四甲基偶氮唑盐比色法(methye thiazolye telrazlium, MTT)试剂购自上海晶抗生物工程有限公司; Transwell小室购于美国密理博公司; RIPA蛋白裂解液、二辛可宁酸试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司; Lipofectamine2000购自美国Invitrogen公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染与分组: 取对数生长期AGS细胞, 将si-NC、si-CCDC183-AS1、miR-NC、miR-1301-3p分别转染至其中, 记为si-NC组、si-CCDC183-AS1组、miR-NC组、miR-1301-3p组; 将si-CCDC183-AS1分别与anti-miR-NC、anti-miR-1301-3p共转染至AGS细胞中, 记为si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC组、si-CCDC183-AS1+anti-miR-1301-3p组.

1.2.2 RT-qPCR: 提取细胞总RNA, 反转录成cDNA, lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p分别以GAPDH和U6为内参, 相对表达量采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算. lncRNA CCDC183-AS1上游引物序列: 5'-GACTTGATCCGTTGGCCTGA-3', 下游引物序列: 5'-CTTGGACTTCCCCTCGAACC-3'; miR-1301-3p上游引物序列: 5'-TTACAGCTGCCTGAGAGTGACTTA-3', 下游引物序列: 5'-CTCTACAGCTATATTGCCAGCCA-3'; GAPDH上游引物序列: 5'-ACAACTTTGGTATCGTGGAAGG-3', 下游引物序列: 5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3'; U6上游引物序列: 5'-CGCTTCGGCAGGCATTATATAC-3', 下游引物序列: 5'-AAGGGGCCATGCTAATCTT-3'; 引物由上海生工生物工程公司合成.

表 1 lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p在胃癌组织中的表达(mean ± SD, n = 30)

分组	CCDC183-AS1	miR-1301-3p
癌旁组织	1.02 ± 0.03	1.01 ± 0.06
胃癌组织	2.93 ± 0.18[a]	0.52 ± 0.02[a]

[a]P<0.05, 与癌旁组织比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

表 2 lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p在不同胃癌细胞中的表达(mean ± SD, n = 9)

分组	CCDC183-AS1	miR-1301-3p
GES-1	1.01 ± 0.06	1.00 ± 0.04
AGS	3.12 ± 0.13[a]	0.47 ± 0.03[a]
N87	2.68 ± 0.11[a]	0.65 ± 0.04[a]
HGC-27	2.37 ± 0.17[a]	0.53 ± 0.02[a]
SNU-484	2.23 ± 0.09[a]	0.45 ± 0.03[a]

[a]P<0.05, 与GES-1比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

1.2.3 MTT检测细胞活性: 取各组AGS细胞(2.5×10^4个/mL), 接种于96孔板(100 μL/L), 培养48 h后, 加入MTT溶液20 μL/孔, 培养4 h, 弃上清, 加入DMSO 150 μL/孔, 室温震荡孵育5 min, 酶标仪检测450 nm处的OD值.

1.2.4 Transwell检测细胞迁移与侵袭: Transwell小室上室接种AGS细胞(5×10^4个/孔), 下室加入600 μL(含10%胎牛血清)培养液, 37 ℃下孵育24 h后, 棉签擦去未穿膜细胞. 多聚甲醛固定, 0.1%结晶紫染色. 置于显微镜下计数.

1.2.5 Western blot检测蛋白表达: 提取各组细胞总蛋白, BCA试剂盒进行定量. 各组蛋白上样量60 μg, 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 转至聚偏二氟乙烯膜上, 5%脱脂牛奶室温封闭1 h, 一抗4 ℃孵育过夜, 二抗室温孵育2 h, 暗室中曝光显影, 定影, Image J软件分析目的蛋白的相对表达量.

1.2.6 双荧光素酶报告实验: StarBase预测显示lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p存在结合位点, 构建CCDC183-AS1野生型和突变型荧光素酶表达载体WT-CCDC183-AS1和MUT-CCDC183-AS1, 将其分别与miR-NC和miR-1301-3p共转染至AGS细胞中, 按照说明书检测荧光素酶活性.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 每组实验重复9次, 计量资料以(mean±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.

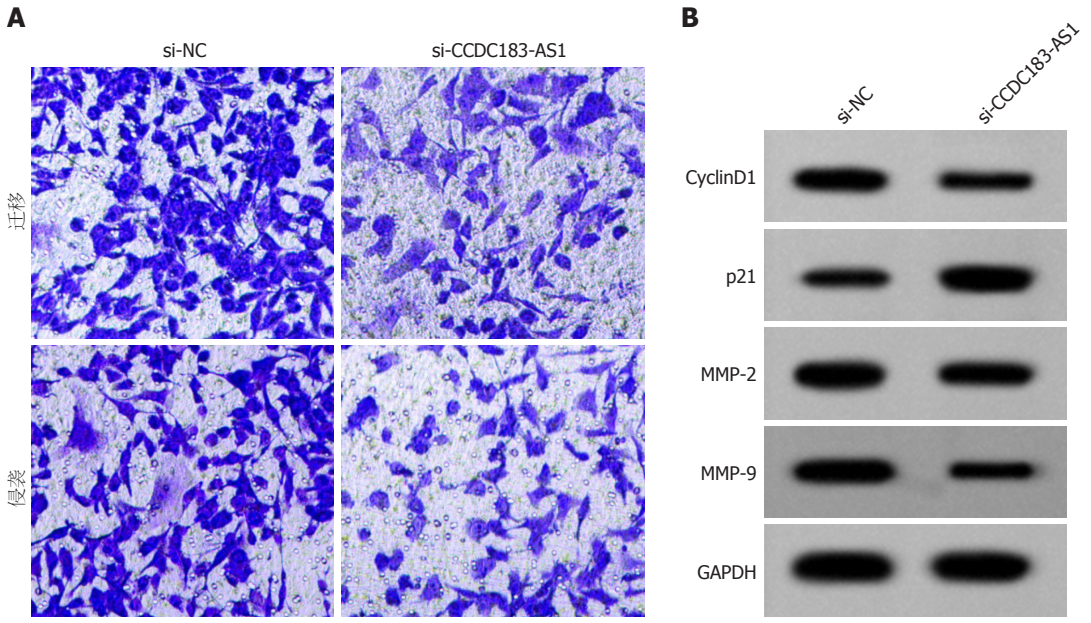


图 1　抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 迁移侵袭图; B: CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白的表达. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

2 结果

2.1 lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p在胃癌组织中的表达　与癌旁组织比较, 胃癌组织中CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达水平分别显著升高和降低(P<0.05); 与人正常胃粘膜细胞GES-1比较, 胃癌细胞AGS、N87、HGC-27、SNU-484中CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达水平分别显著升高和降低(P<0.05)(表1, 表2). 后续实验选用AGS细胞.

2.2 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响　转染si-CCDC183-AS1后, AGS细胞中CCDC183-AS1的表达水平降低, OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数、细胞周期素D1(CyclinD1)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)表达水平降低, p21表达水平升高(P<0.05)(图1, 表3, 表4).

2.3 lncRNA CCDC183-AS1靶向调控miR-1301-3p的表达(StarBase Predicted)　StarBase预测的lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p的互补核苷酸序列(图2). 转染miR-1301-3p的WT-CCDC183-AS1荧光素酶活性降低(P<0.05)(表5). lncRNA CCDC183-AS1靶向调控miR-1301-3p表达(P<0.05)(表6).

2.4 过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响　转染miR-1301-3p后, AGS细胞中miR-1301-3p的表达水平升高, OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数、CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平降低, p21表达水平升高(P<0.05)(图3, 表7, 表8).

2.5 下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响　共转染si-CCDC183-AS1、anti-miR-1301-3p后, AGS细胞中miR-1301-3p的表达水平降低, OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数、CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平升高, p21表达水平降低(P<0.05)(图4, 表9, 表10).

3 讨论

越来越多证据表明, lncRNAs在胃癌发生发展中的作用, 如lncRNA KCNQ1OT1在胃癌组织和细胞中高表达, 敲减lncRNA KCNQ1OT1可抑制肿瘤生长、细胞活力和集落形成, 促进细胞凋亡, lncRNA KCNQ1OT1通过miR-145-5p/ARF6轴促进胃癌进展[7]. 在胃癌中, LINC01224和CDK8表达上调, miR-193a-5p表达下调, LINC01224促进细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡, 下调miR-193a-5p部分消除了沉默LINC01224对胃癌细胞恶性行为的抑制作用[8]. lncRNA HOXA-AS3的高表达与胃癌肿瘤大小、淋巴结状态、浸润深度和幽门螺杆菌感染状态相关, 敲除lncRNA HOXA-AS3可抑制细胞增殖、迁移、侵袭和肿瘤转移[9]. 与正常胃粘膜上皮细胞相比, 胃癌细胞中lncRNA SNHG4表达水平升高, 下调其表达通过靶向上调miR-204-5p抑制细胞的增殖、迁移和侵袭, 并阻断细胞周期的进程[10]. lncRNA HIF1A-AS2在胃癌组织和细胞中表达升高, 下调miR-429消除了敲减lncRNA HIF1A-AS2对细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用[11]. lncRNA HCP5通过miR-519d/HMGA1轴增强胃癌细胞的增殖和顺铂耐药性[12]. 与上述结果一致, 本实验结果显示, 与癌旁组织相比, 胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1表达水

表 3　抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CCDC183-AS1	OD 值(450 nm)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
si-NC	1.00 ± 0.04	1.37 ± 0.05	134.72 ± 4.92	112.62 ± 5.21
si-CCDC183-AS1	0.42 ± 0.04[a]	0.72 ± 0.03[a]	71.16 ± 2.84[a]	65.35 ± 2.55[a]

[a]P<0.05, 与si-NC组比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

表 4　抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
si-NC	0.69 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.83 ± 0.05	0.61 ± 0.02
si-CCDC183-AS1	0.27 ± 0.01[a]	0.75 ± 0.03[a]	0.35 ± 0.02[a]	0.23 ± 0.02[a]

[a]P<0.05, 与si-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

表 5　双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

分组	WT-CCDC183-AS1	MUT-CCDC183-AS1
miR-NC	1.01 ± 0.06	1.02 ± 0.05
miR-1301-3p	0.43 ± 0.03[a]	1.00 ± 0.04

[a]P<0.05, 与miR-NC组比较.

表 6　lncRNA CCDC183-AS1调控miR-1301-3p表达(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1301-3p
pcDNA	1.00 ± 0.06
pcDNA-CCDC183-AS1	0.46 ± 0.02[a]
si-NC	1.01 ± 0.05
si-CCDC183-AS1	3.07 ± 0.21[c]

[a]P<0.05, 与pcDNA组比较; [c]P<0.05, 与si-NC组比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

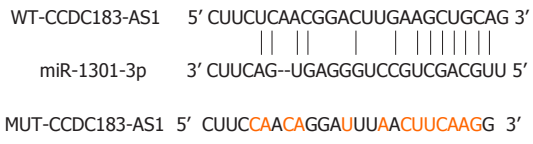


图 2　CCDC183-AS1的序列中含有与miR-1301-3p互补的核苷酸序列.

平显著升高, 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达显著降低了胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力. CyclinD1促进细胞周期由G1期到S期的转变, 其过表达可促进细胞增殖, 导致细胞增殖异常[13], 而p21发挥肿瘤抑制作用, 促进多种刺激下的细胞周期阻滞[14,15]. MMPs在癌细胞的侵袭、转移和血管生成中发挥重要作用, MMP-2、MMP-9是MMPs家族的两个重要成员, 是癌细胞转移的关键调控因子[16,17]. 本实验结果显示, 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达后, CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达水平降低, p21表达水平升高, 进一步说明lncRNA CCDC183-AS1对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的调控作用.

研究表明lncRNAs可作为ceRNA或“分子海绵”负调控肿瘤相关miRNA表达来促进胃癌进展[7-12]. 本实验的StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p含有互补核苷酸序列, 双荧光素酶报告实验显示, 在WT-CCDC183-AS1中, 转染miR-1301-3p的荧光素酶活性显著降低, lncRNA CCDC183-AS1靶向负调控miR-1301-3p表达. 研究表明, miR-1301-3p参与了多种癌症细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡, 下调miR-1301-3p可逆转敲减circ_0004370对食管癌细胞恶性行为的抑制作用[18]. miR-

表 7　过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1301-3p	OD 值(450 nm)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
miR-NC	1.01 ± 0.06	1.29 ± 0.06	126.42 ± 4.47	108.53 ± 5.05
miR-1301-3p	2.87 ± 0.14[a]	0.67 ± 0.04[a]	63.54 ± 2.36[a]	57.20 ± 2.41[a]

[a]P<0.05, 与miR-NC组比较.

表 8　过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
miR-NC	0.65 ± 0.03	0.28 ± 0.02	0.77 ± 0.04	0.58 ± 0.04
miR-1301-3p	0.25 ± 0.02[a]	0.70 ± 0.04[a]	0.31 ± 0.02[a]	0.18 ± 0.02[a]

MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9. [a]P<0.05, 与miR-NC组比较.

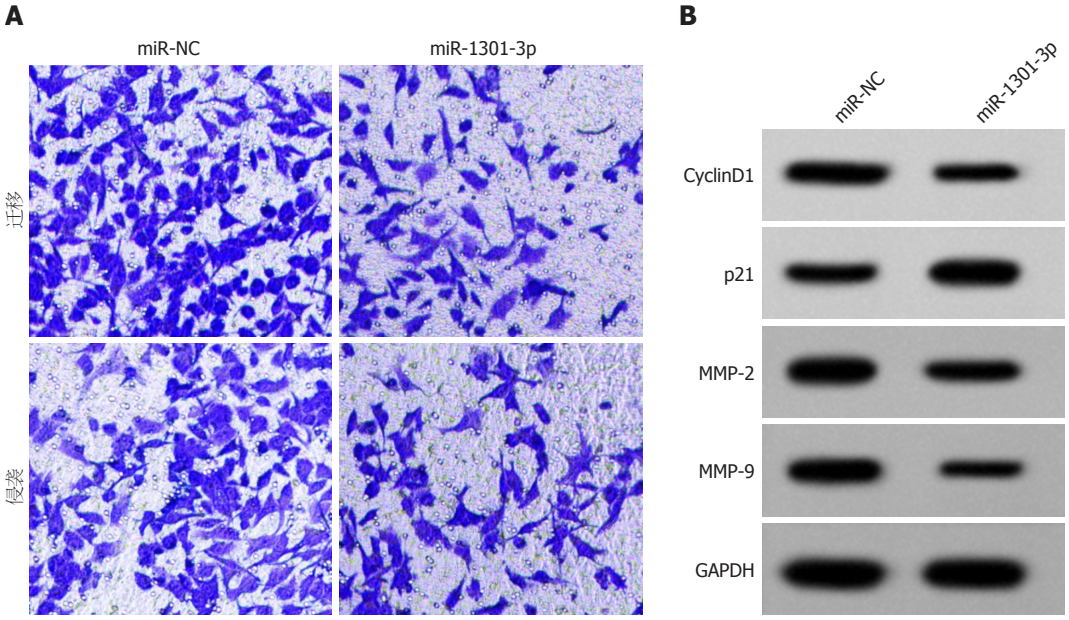


图 3　过表达miR-1301-3p对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 迁移侵袭图; B: CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白的表达. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9.

1301-3p的低表达与甲状腺乳头状癌的T、N分级升高显著相关, 上调miR-1301-3p通过下调PCNA表达抑制TPC-1细胞的增殖[19]. 在膀胱癌细胞中, lncRNA NNT-AS1和PODXL表达升高, miR-1301-3p表达降低, lncRNA NNT-AS1通过靶向miR-1301-3p/PODXL轴和激活Wnt通路促进细胞生长[20]. miR-1301在骨肉瘤细胞中低表达, 表阿霉素通过调控miR-1301/TRIAP1轴抑制骨肉瘤细胞的增殖, 并促进细胞凋亡[21]. miR-1301-3p的低表达与乳腺癌肿瘤大小及临床分期密切相关, 上调miR-1301-3p通过靶向下调ICT1表达抑制乳腺癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡[22]. 与前人研究结果一致, 与癌旁组织相比, 胃癌组织中miR-1301-3p表达显著降低, 过表达miR-1301-3p显著降低了胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力. 且下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 提示lncRNA CCDC183-AS1可能通过调控miR-1301-3p表达影响AGS细胞的增殖、迁移和侵袭.

4 结论

综上所述, lncRNA CCDC183-AS1在胃癌组织中表达上调, 抑制lncRNA CCDC183-AS1通过靶向上调miR-1301-3p表达降低胃癌AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力. 这

表 9　下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1301-3p	OD 值(450 nm)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC	1.01 ± 0.06	0.63 ± 0.03	66.83 ± 1.87	51.64 ± 2.73
si-CCDC183-AS1+anti-miR-1301-3p	0.49 ± 0.02[a]	1.15 ± 0.04[a]	115.68 ± 4.07[a]	96.19 ± 4.26[a]

[a]P<0.05, 与si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC组比较. lncRNA: 长链非编码RNA.

表 10　下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1	p21	MMP-2	MMP-9
si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC	0.28 ± 0.02	0.68 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.25 ± 0.01
si-CCDC183-AS1+anti-miR-1301-3p	0.55 ± 0.03[a]	0.39 ± 0.03[a]	0.69 ± 0.03[a]	0.47 ± 0.03[a]

[a]P<0.05, 与si-CCDC183-AS1+anti-miR-NC组比较. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

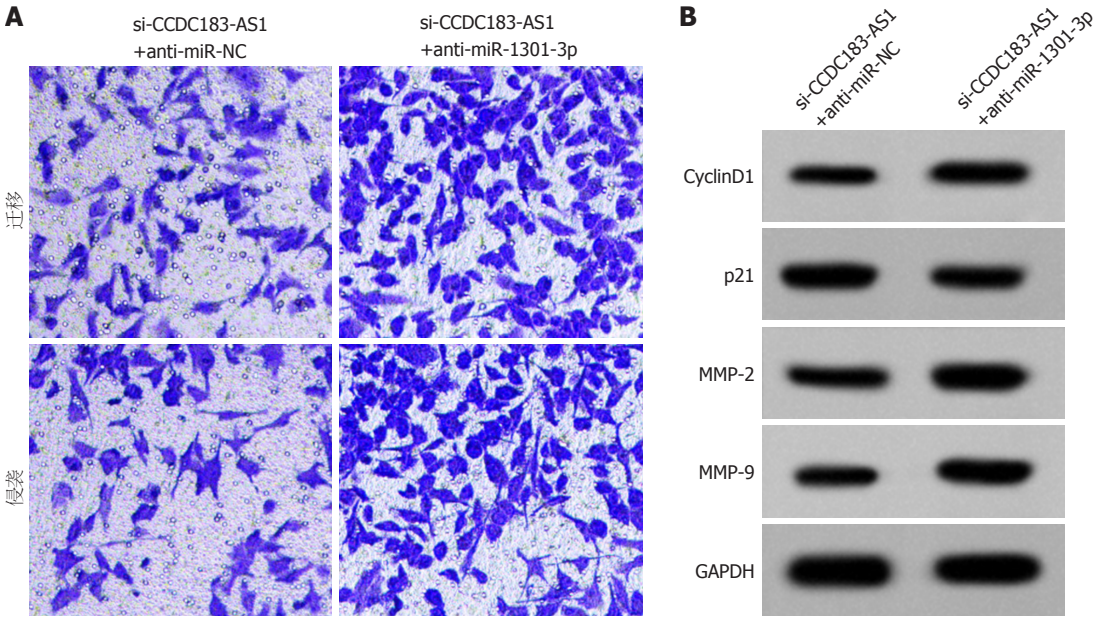


图 4　下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对胃癌AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 迁移侵袭图; B: CyclinD1、MMP-2、MMP-9和p21蛋白的表达. MMP-2: 基质金属蛋白酶2; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; lncRNA: 长链非编码RNA.

意味着lncRNA CCDC183-AS1可能是治疗胃癌的新靶点, 但仅限于体外实验, 其在体内的作用及调控机制还有待进一步研究.

文章亮点

实验背景

胃癌的致病机理尚不明确, 已有研究发现长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的异常表达与胃癌细胞的恶性生物学行为有关, 但lncRNA CCDC183-AS1对胃癌细胞恶性生物学行为的影响尚未可知.

实验动机

lncRNA CCDC183-AS1在肝细胞癌中表达上调, 促进肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭以及体内肿瘤的生长和转移, 但其对胃癌细胞的影响及分子机制还尚未可知. StarBase预测显示, lncRNA CCDC183-AS1可能靶向结合miR-1301-3p. 已有研究称, 沉默miR-1301-3p可消除下LINC01207对胃癌细胞生长和迁移的抑制作用. 但lncRNA CCDC183-AS1能否靶向调控miR-1301-3p影响胃癌细胞 的增殖、迁移和侵袭尚不清楚. 因此, 探究lncRNA CCDC183-AS1对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其能否靶向miR-1301-3p发挥作用, 以期为胃癌治

疗提供新思路.

实验目标

探究lncRNA CCDC183-AS1对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其能否靶向miR-1301-3p发挥作用, 为胃癌治疗提供新思路.

实验方法

RT-qPCR检测胃癌组织和细胞中lncRNA CCDC183-AS1和miR-1301-3p的表达. 分别转染lncRNA CCDC183-AS1小干扰RNA、miR-1301-3p模拟物至胃癌细胞AGS中, RT-qPCR检测其转染效果, MTT检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移和侵袭, Western blot检测CyclinD1、p21、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)蛋白表达. 双荧光素酶报告实验验证lncRNA CCDC183-AS1与miR-1301-3p的靶向调控关系.

实验结果

胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1高表达, miR-1301-3p低表达. 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达或高表达miR-1301-3p可降低AGS细胞OD值、迁移细胞数、侵袭细胞数以及CyclinD1、MMP-2、MMP-9表达水平, 提高p21表达水平. lncRNA CCDC183-AS1可靶向负调控miR-1301-3p表达,下调miR-1301-3p表达逆转了抑制lncRNA CCDC183-AS1表达对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用.

实验结论

胃癌组织中lncRNA CCDC183-AS1表达升高, 抑制lncRNA CCDC183-AS1表达可降低AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 其分子机制可能与靶向上调miR-1301-3p有关, 为胃癌的靶向分子治疗提供了新靶点.

展望前景

miR-1301-3p下游靶基因以及信号通路在胃癌进展中的作用还未知, 且本研究仅仅限于体外实验, 还需进一步验证lncRNA CCDC183-AS1/miR-1301-3p轴在裸鼠移植瘤实验中对胃癌进展的作用.

5 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 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]

3 Zhang H, Fu T, Zhang C. MicroRNA-1249 Targets G Protein Subunit Alpha 11 and Facilitates Gastric Cancer Cell Proliferation, Motility and Represses Cell Apoptosis. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 1249-1259 [PMID: 33658793 DOI: 10.2147/OTT.S272599]

4 Gao J, Wang F, Wu P, Chen Y, Jia Y. Aberrant LncRNA Expression in Leukemia. *J Cancer* 2020; 11: 4284-4296 [PMID: 32368311 DOI: 10.7150/jca.42093]

5 Zhu H, Zhang H, Pei Y, Liao Z, Liu F, Su C, Liu Y, Dong R, Song J, Zhang X, Fan Y, Liang H, Zhang B, Chen X. Long non-coding RNA CCDC183-AS1 acts AS a miR-589-5p sponge to promote the progression of hepatocellular carcinoma through regulating SKP1 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 57 [PMID: 33541391 DOI: 10.1186/s13046-021-01861-6]

6 Yu L, Gao Y, Ji B, Feng Z, Li T, Luan W. CTCF-induced upregulation of LINC01207 promotes gastric cancer progression via miR-1301-3p/PODXL axis. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 486-495 [PMID: 33495099 DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.006]

7 Zhong X, Wen X, Chen L, Gu N, Yu X, Sui K. Long non-coding RNA KCNQ1OT1 promotes the progression of gastric cancer via the miR-145-5p/ARF6 axis. *J Gene Med* 2021; 23: e3330 [PMID: 33682985 DOI: 10.1002/jgm.3330]

8 Sun H, Yan J, Tian G, Chen X, Song W. LINC01224 accelerates malignant transformation via MiR-193a-5p/CDK8 axis in gastric cancer. *Cancer Med* 2021; 10: 1377-1393 [PMID: 33655711 DOI: 10.1002/cam4.3726]

9 Qu F, Zhu B, Hu YL, Mao QS, Feng Y. LncRNA HOXA-AS3 promotes gastric cancer progression by regulating miR-29a-3p/LTβR and activating NF-κB signaling. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 118 [PMID: 33602223 DOI: 10.1186/s12935-021-01827-w]

10 Cheng XB, Zhang T, Zhu HJ, Ma N, Sun XD, Wang SH, Jiang Y. Knockdown of lncRNA SNHG4 suppresses gastric cancer cell proliferation and metastasis by targeting miR-204-5p. *Neoplasma* 2021; 68: 546-556 [PMID: 33567852 DOI: 10.4149/neo_2021_200914N981]

11 Mu L, Wang Y, Su H, Lin Y, Sui W, Yu X, Lv Z. HIF1A-AS2 Promotes the Proliferation and Metastasis of Gastric Cancer Cells Through miR-429/PD-L1 Axis. *Dig Dis Sci* 2021 [PMID: 33555514 DOI: 10.1007/s10620-020-06819-w]

12 Zhang Z, Wang H. HCP5 Promotes Proliferation and Contributes to Cisplatin Resistance in Gastric Cancer Through miR-519d/HMGA1 Axis. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 787-794 [PMID: 33536786 DOI: 10.2147/CMAR.S289997]

13 Lee JY, Lee NK. Up-regulation of cyclinD1 and Bcl2A1 by insulin is involved in osteoclast proliferation. *Life Sci* 2014; 114: 57-61 [PMID: 25066930 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.07.006]

14 Kim J, Bae S, An S, Park JK, Kim EM, Hwang SG, Kim WJ, Um HD. Cooperative actions of p21WAF1 and p53 induce Slug protein degradation and suppress cell invasion. *EMBO Rep* 2014; 15: 1062-1068 [PMID: 25141863 DOI: 10.15252/embr.201438587]

15 Karimian A, Ahmadi Y, Yousefi B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. *DNA Repair (Amst)* 2016; 42: 63-71 [PMID: 27156098 DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.04.008]

16 Lin HJ, Su CC, Lu HF, Yang JS, Hsu SC, Ip SW, Wu JJ, Li YC, Ho CC, Wu CC, Chung JG. Curcumin blocks migration and invasion of mouse-rat hybrid retina ganglion cells (N18) through the inhibition of MMP-2, -9, FAK, Rho A and Rock-1 gene expression. *Oncol Rep* 2010; 23: 665-670 [PMID: 20127004 DOI: 10.3892/or_00000679]

17 Stetler-Stevenson WG. The role of matrix metalloproteinases in tumor invasion, metastasis, and angiogenesis. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 383-392, x [PMID: 11382593 DOI: 10.1016/s1055-3207(18)30071-1]

18 Chen X, Sun H, Zhao Y, Zhang J, Xiong G, Cui Y, Lei C. CircRNA circ_0004370 promotes cell proliferation, migration, and invasion and inhibits cell apoptosis of esophageal cancer via miR-1301-3p/COL1A1 axis. *Open Med (Wars)* 2021; 16: 104-116 [PMID: 33506107 DOI: 10.1515/med-2021-0001]

19 Qiao DH, He XM, Yang H, Zhou Y, Deng X, Cheng L, Zhou XY. miR-1301-3p suppresses tumor growth by downregulating PCNA in thyroid papillary cancer. *Am J Otolaryngol* 2021; 42: 102920 [PMID: 33454555 DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102920]
20 Liu Y, Wu G. NNT-AS1 enhances bladder cancer cell growth by targeting miR-1301-3p/PODXL axis and activating Wnt pathway. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 547-557 [PMID: 31782983 DOI: 10.1002/nau.24238]
21 Yu L, Meng M, Bao Y, Zhang C, Gao B, Sa R, Luo W. miR-1301/TRIAP1 Axis Participates in Epirubicin-Mediated Anti-Proliferation and Pro-Apoptosis in Osteosarcoma. *Yonsei Med J* 2019; 60: 832-841 [PMID: 31433581 DOI: 10.3349/ymj.2019.60.9.832]
22 Peng X, Yan B, Shen Y. MiR-1301-3p inhibits human breast cancer cell proliferation by regulating cell cycle progression and apoptosis through directly targeting ICT1. *Breast Cancer* 2018; 25: 742-752 [PMID: 29951881 DOI: 10.1007/s12282-018-0881-5]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 999-1005

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.999

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

术前CRP/Alb、GGT指标的检测对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值

梁寻杰, 黄赞松

梁寻杰, 黄赞松, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

梁寻杰, 住院医师, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224.

作者贡献分布: 此课题由梁寻杰进行研究操作、数据分析、论文写作; 论文设计、论文修改及审校由黄赞松完成.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com

收稿日期: 2021-04-22
修回日期: 2021-05-17
接受日期: 2021-06-28
在线出版日期: 2021-09-08

Predictive value of preoperative C-reactive protein/serum albumin ratio and gamma-glutamyl transpeptidase for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection

Xun-Jie Liang, Zan-Song Huang

Xun-Jie Liang, Zan-Song Huang, Graduate College, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com.

Received: 2021-04-22
Revised: 2021-05-17
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

In recent years, some studies have reported that increased C-reactive protein/serum albumin ratio (CRP/Alb) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) predict a poor prognosis in hepatocellular carcinoma (HCC) after treatment; however, there are few studies on their predictive value for the prognosis after HCC resection.

AIM

To evaluate the predictive value of preoperative CRP/Alb and GGT for early recurrence in patients with HCC after resection.

METHODS

A retrospective analysis was performed on the clinical data of 80 initially treated patients who were pathologically confirmed as having hepatocellular carcinoma after radical resection at our hospital from January 1, 2016 to January 20, 2019 and then followed for the prognosis. The patients were divided into either an early recurrence group or a non-early

recurrence group based on the presence of recurrence in 2 years or not. The χ^2 test was used for univariate analysis, and Cox proportional hazards model was used for multivariate analysis. The tumor-free survival curves of independent risk factors were plotted using the Kaplan-Meier method, and log-rank method was used to compare their difference.

RESULTS

The best cut-off values of CRP/Alb and GGT were 0.041 and 75.5 U/L, respectively, according to the results of ROC curve analysis. The recurrence-free survival rates within 1 and 2 years were 70% and 56.25%, respectively, in this group of patients. Univariate analysis showed that microvascular invasion (MVI), CRP/Alb, and GGT were risk factors for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection. Multivariate analysis showed that MVI and GGT were independent risk factors for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection. The tumor-free survival time of HCC patients with MVI was significantly shorter than that of patients without ($P < 0.001$). The tumor-free survival time in the GGT > 75.5 U/L group was significantly shorter than that of the GGT ≤ 75.5 U/L group ($P = 0.001$).

CONCLUSION

CRP/Alb, GGT, and MVI have potential predictive value for early tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; CRP/Alb; GGT; Recurrence; Predictive

Citation: Liang XJ, Huang ZS. Predictive value of preoperative C-reactive protein/serum albumin ratio and gamma-glutamyl transpeptidase for early recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after resection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 999-1005

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/999.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.999

摘要

背景

近年有研究报导C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)及谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)指标的上调预示着肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者治疗预后差, 但其对HCC切除术后预后相关研究较少, 值得进一步研究.

目的

评估检测术前CRP/Alb、GGT指标对肝细胞癌根治性切除术后早期复发的预测价值.

方法

回顾性分析2016-01-01/2019-01-20于我院初次行肝癌根治性切除术且术后病理提示为HCC的80例患者的病例资料并随访预后, 以2年为界限将患者分为早期复发组与非早期复发组. 单因素分析采用 χ^2 检验, 多因素分析采用Cox比例风险模型进行, 独立危险因素的无瘤生存曲线采用Kaplan-Meier法, 差异比较采用Log-rank法. 结果以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

结果

根据受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)结果, CRP/Alb、GGT的最佳截值分别为CRP/Alb = 0.041、GGT = 75.5 U/L. 本组80例患者1、2年内无复发生存率分别为70%、56.25%, 单因素结果显示微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、CRP/Alb、GGT是HCC术后早期复发的危险因素, 多因素结果显示MVI、GGT是影响HCC术后早期复发的独立危险因素. 合并MVI的HCC术后患者无瘤生存时间明显低于无MVI患者($P<0.001$), GGT>75.5 U/L组的无瘤生存时间明显低于GGT≤75.5 U/L组患者($P = 0.001$).

结论

CRP/Alb、GGT、MVI对预测HCC患者术后早期肿瘤复发具有潜在的应用价值.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; CRP/Alb; GGT; 复发; 预后

核心提要: C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)及谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)作为新兴的生物标志物被研究发现是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗的预后危险因素, 这为其在临床实践应用中提供了依据, 对区别一些肝癌复发率高、预后差的患者起到很大作用.

文献来源: 梁寻杰, 黄赞松. 术前CRP/Alb、GGT指标的检测对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 999-1005

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/999.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.999

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 约占原发性肝癌的75%-80%, 其病死率占全球癌症死亡率第四位, 预后差[1]. 肝切除术是目前肝癌根治性治疗首选且普遍方案, 研究表明随着科技进步和操作技术提升其围手术期死亡率由30%下降至了<

5%, 但是HCC肝切术后复发率仍较高, 术后5年复发率高达70%[2,3]. 综上, 评估HCC根治性切除术后复发的危险因素很重要. 近年来有研究及报道表明谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)能很好的评估HCC患者的预后, 并且是HCC根治性切除术后预后影响因素, 对预测HCC术后患者远期生存时间具有重要意义[4,5]. 此外, 有报导称C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)亦是一种能评估HCC患者预后的因素, 但相关研究较少[6]. 以上因素均有报导能很好的对HCC患者远期生存预后进行评估, 但其对HCC切除术后复发预测效果尚未见广泛研究及报道, 为此本文旨在研究CRP/Alb、GGT对HCC根治性切除术后患者复发预测效果, 为临床实践提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2016-01-01/2019-01-20于右江民族医学院行肝癌根治性切除术的初治患者有191例, 选择资料完整且术后病理提示为肝细胞癌的80例患者进行回顾性分析, 其中男性70例, 女性10例; 年龄为24岁-74岁, 中位年龄为48岁. 收集的信息包括: (1)基本信息: 性别、年龄; (2)肿瘤病理情况: 肿瘤大小、肿瘤数目、是否肝硬化、是否伴有微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、TNM分期; (3)术前1 wk内实验室检查指标: 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、血清白蛋白(serum albumin, Alb)、GGT、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、凝血酶原时间; (4)术后生存时间资料等.

纳入标准: (1)行手术后病理检查确诊为肝细胞肝癌; (2)均行肝癌根治性切除术; (3)患者肝切术前未行任何手术如TACE、射频消融、无水乙醇注射、靶向治疗等. 排除标准: (1)病理检查不符合肝细胞肝癌诊断标准病例; (2)同时合并其他恶性肿瘤者; (3)临床资料缺失较多, 完整性较差; (4)术前有急性感染性疾病证据; (5)失访的患者.

1.2 方法 对纳入研究的所有病例进行随访, 包括门诊随访和电话随访. 这些病例均具有完整的临床病历及随访资料, 病人常规术后半年内每个月门诊复查1次, 半年后每3-6 mo复查1次, 复查行肝脏彩色超声及血清AFP检测, 如有可疑复发(AFP定量升高或肝脏彩色超声发现可疑病灶), 则进一步行腹部增强CT、肝脏MR检查. 肿瘤复发的标准是: 影像学检查发现肝内或肝外其他器官组织有新发病灶, 并以最初发现异常的时间点作为复发时间. 根据术后2年内是否复发, 分为早期复发组和非早期复发组[7]. 研究随访截止日期为2021-01-20. 无瘤生存时间为: 患者手术日期至术后肿瘤复发最初日期或随访截止日期.

统计学处理 所有数据均采用SPSS 22.0进行统计学分析, 根据患者 CRP/Alb、GGT的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)确定最佳临界值. 采用χ^2检验进行单因素分析患者的临床病理学特征和术后复发的关系, 将单因素分析中具有统计学意义的临床危险因素放入Cox多因素比例风险模型中检测其是否为独立危险因素, 独立危险因素的无瘤生存曲线采Kaplan-Meier法, 无瘤生存曲线间的差异比较采用Log-rank法. 结果以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 80例患者共计0例失访, 随访率达到100%. 随访时4-58 mo, 中位随访时间为26 mo. 术后2年内复发者35例(43.75%), 2年内未复发者45例(56.25%). 死于肝癌复发或转移者14例.

2.2 CRP/Alb、GGT临界值的确定 根据术前CRP/Alb、GGT值绘制ROC曲线, 曲线下面积(AUC)分别为0.668、0.635, Youden指数最大值分别为0.296、0.296, 对应的术前CRP/Alb、GGT值分别为0.041、75.5, 敏感度分别为62.9%、42.9%, 特异度性分别为66.7%、86.7%. 因此取CRP/Alb = 0.041、GGT = 75.5作为最佳临界值(见图1).

2.3 术前CRP/Alb、GGT临床病理学特征比较 术前高低水平CRP/Alb之间肿瘤大小、MVI比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 而性别、年龄、肿瘤数目、肝硬化、TNM分期、AFP比较均近似, 差异无统计学意义. 不同水平GGT与患者的肿瘤大小、性别、年龄、肿瘤数目、肝硬化、AFP无明显相关性, 但与MVI、TNM分期之间相关性显著(表1).

2.4 肝癌根治术后早期复发危险因素单因素分析 在单因素分析中, 微血管侵犯、CRP/Alb、GGT是肝癌根治术后肿瘤早期复发的危险因素($P<0.05$), 而性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数目、肝硬化、TNM分期、AFP与肿瘤复发无明显相关性(表2).

2.5 肝癌根治术后肿瘤早期复发的多因素分析 将单因素分析中有意义因素纳入Cox回归模型中, 结果显示: 合并微血管侵犯、GGT>75.5 U/L是肝癌根治术后肿瘤早期复发的独立危险因素($P<0.05$), 而CRP/Alb不是肝癌根治术后肿瘤早期复发的独立危险因素(表3).

2.6 GGT及微血管侵犯的无瘤生存率曲线 将Cox多因素分析中有意义的值纳入Kaplan-Meier生存分析法中, 采用Log-rank法进行检验, 绘制出了肝细胞癌根治术后患者2年内关于GGT和微血管侵犯的无瘤生存率曲线(见图2、图3), 可以看出GGT>75.5 U/L组的HCC术后患

表 1　术前CRP/Alb、GGT与各临床病理特征之间的关系

变量		低 CRP/Alb 组(≤0.041)	高 CRP/Alb 组(>0.041)	χ^2	P	低 GGT组 (≤75.5 U/L)	高 GGT组(>75.5 U/L)	χ^2	P
		例数				例数			
性别	男性	39	31	0.115	0.734	51	19	0.009	0.923
	女性	5	5			8	2		
年龄(岁)	<60	36	32	0.321	0.571	51	17	0.062	0.803
	≥60	8	4			8	4		
肿瘤大小(cm)	≤5	33	10	17.761	<0.001	35	8	2.807	0.094
	>5	11	26			24	13		
肿瘤数目	单发	41	34	0.000	1.000	55	20	0.000	1.000
	多发	3	2			4	1		
肝硬化	是	37	26	1.667	0.197	45	18	0.357	0.550
	否	7	10			14	3		
MVI	是	4	12	5.836	0.016	8	8	5.827	0.016
	否	40	24			51	13		
TNM分期	Ⅰ+Ⅱ	43	30	3.493	0.062	58	15	10.848	0.001
	Ⅲ+Ⅳ	1	6			1	6		
AFP(ng/mL)	<400	28	23	0.001	0.981	41	10	3.206	0.073
	≥400	16	13			18	11		

CRP/Alb: C-反应蛋白/血清白蛋白比值; GGT: 谷氨酰转肽酶; MVI: 微血管侵犯; AFP: 甲胎蛋白.

表 2　肝癌根治术后早期复发单因素分析

临床指标		2年内未复发	2年内复发	χ^2	P
性别	男性	40	30	0.181	0.670
	女性	5	5		
年龄(岁)	<60	35	33	3.013	0.083
	≥60	10	2		
肿瘤大小(cm)	≤5	25	18	0.135	0.713
	>5	20	17		
肿瘤数目	单发	42	33	0.000	1.000
	多发	3	2		
肝硬化	是	36	27	0.096	0.757
	否	9	8		
MVI	是	4	12	6.429	0.011
	否	41	23		
TNM分期	Ⅰ+Ⅱ	43	30	1.315	0.252
	Ⅲ+Ⅳ	2	5		
AFP(ng/mL)	<400	27	24	0.626	0.429
	≥400	18	11		
CRP/Alb	≤0.041	30	14	5.657	0.017
	>0.041	15	21		
GGT(U/L)	≤75.5	39	20	8.864	0.003
	>75.5	6	15		

MVI: 微血管侵犯; AFP: 甲胎蛋白; CRP/Alb: C-反应蛋白/血清白蛋白比值; GGT: 谷氨酰转肽酶.

表 3　肝癌根治术后早期复发Cox多因素分析

危险因素	HR值	95%CI	*P*值
微血管侵犯	0.309	0.151–0.630	0.001
GGT	2.834	1.434–5.601	0.003

GGT: 谷氨酰转肽酶.

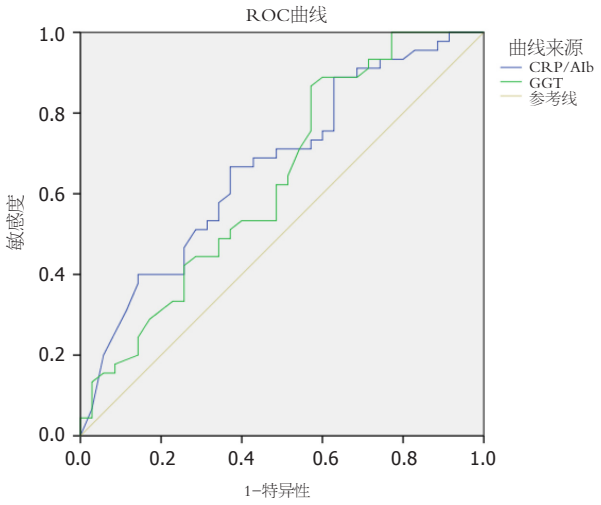


图 1　CRP/Alb、GGT的ROC曲线. CRP/Alb: C-反应蛋白/血清白蛋白比值; GGT: 谷氨酰转肽酶; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

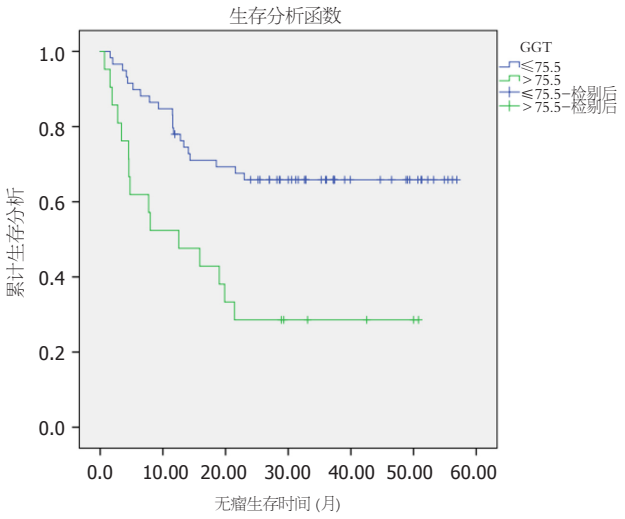


图 2　不同水平GGT的无瘤生存率曲线. GGT: 谷氨酰转肽酶.

者2年内的无瘤生存率明显低于GGT≤75.5 U/L组(P = 0.001); 术后病理证实存在微血管侵犯的HCC术后患者2年内的无瘤生存率明显低于无微血管侵犯者(P<0.001).

3 讨论

肝癌是我国常见恶性肿瘤之一, 病死率高, 全球每年大约有80万新诊断的肝癌病例, 仅中国就占50%以上, 可分为原发性和继发性, 原发性肝癌病理类型有肝细胞

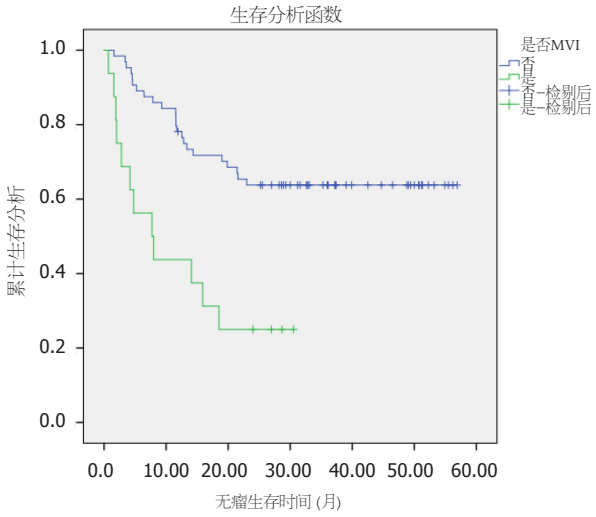


图 3　微血管侵犯与否的无瘤生存率曲线. MVI: 微血管侵犯.

癌、胆管细胞癌、混合细胞癌, 其中肝细胞癌即肝细胞来源性为最常见也最具有侵袭性, 在诊断时将近80%的患者已经处于晚期, 预后相当差[8]. 但尽管行肝癌根治性切除术, 研究报导[9]患者术后5年存活率也仅约为50%. 为此早期诊断、早期治疗是提升患者远期生存时长的关键, 因此评估患者治疗预后效果对患者个体化治疗方案的选择及制定从而提高患者预后很重要. 针对患者预后效果的评估, 研究表明[4-6]CRP/Alb及GGT是HCC治疗预后的危险因素, 亦是本文研究的重点.

本文单因素研究结果表明CRP/Alb、GGT是肝癌根治术后2年内复发的危险因素, CRP/Alb>0.041复发率较CRP/Alb≤0.041高, GGT>75.5 U/L复发率较GGT≤75.5 U/L高, 表明CRP/Alb、GGT值越高患者越容易复发, 预后越差, 与上述研究表明[4-6]CRP/Alb及GGT是HCC治疗预后的危险因素结果一致. 本文多因素研究显示GGT>75.5 U/L及微血管侵犯是HCC根治性手术治疗后复发的独立危险因素, 且GGT>75.5 U/L患者的2年内复发风险是GGT≤75.5 U/L患者的2.834倍, 因此, GGT在预测肝细胞癌根治性切除术后复发效果方面具有重要的临床应用价值. 目前肝癌常用预后评估系统有BCLC分期系统、TNM分期系统、日本JSH分期系统、意大利CLIP分期系统、奥田邦雄Okuda分期系统等, 其中多以肿瘤大小、数量、转移情况、有无静脉栓塞及血管侵犯等

常见影响患者预后的因素做为依据进行肿瘤分期, 然而目前有研究表明[6]CRP/Alb是一种新发现的与肿瘤预后有关的标记物, 但研究尚少, 具有新颖性, 为此本文研究CRP/Alb对评估HCC患者根治性切除术后是否复发的效果, 为临床实践提供依据. Alb由肝脏生成分泌, 其血液中值的多少能评估肝脏功能情况, 是肝功能的表达形式, 而CRP是炎症反应指标, 两者结合能预测患者的肝功能、炎症状况, 对评估HCC患者术后预后有一定价值. CRP/Alb作为一种新颖的预测肿瘤预后的血清生物学标记物, 其能评估HCC患者预后可能原因如下: (1)HCC是一种典型的炎症相关癌症, 通常从肝炎肝硬化发展而来, C反应蛋白(CRP)是最常见的系统性炎症指标之一; (2)营养状况是影响癌症患者长期预后的关键因素之一, 白蛋白(ALB)水平是评价营养状况的最简单、直接指标, 且仅在肝脏中合成[10,11]. Ren等[12]研究发现术前 CRP/Alb是HCC根治性切除术后无肿瘤生存期的独立预后指标, 研究结果表明高CRP/Alb组(≥0.037)和低CRP/Alb组(＜0.037)患者5年总体生存率分别为56.9%和78.7%, 5年无瘤生存率分别为26.7%和61.1%. Fan等[13]的荟萃分析发现以基线水平为准的高 CRP/Alb组HCC患者的总体生存时间较低CRP/Alb组降低了2.48倍, 且肝细胞癌术后CRP/Alb增加1.0其死亡率增加1.17倍. 肝功能与HCC患者治疗方案的选择密切相关, 肝功能不佳总是表明手术风险高, 预后不佳, GGT是肝功能的表达形式. GGT主要由肝Kupffer细胞和胆管内皮细胞分泌, 介导细胞外谷胱甘肽的水解反应产生大量的过氧化氢和活性氧, 导致体内组织的氧化应激反应, 其水平高表明严重肝炎, 肝硬化和晚期肿瘤的预后不良, 被认为是诊断原发性HCC的重要标志, 其高表达可以促进肿瘤的进展、转移和耐药性, 与癌症特异性生存期和无病生存期缩短密切相关[14,15]. Ince等[16]研究发现GGT的血清水平可作为接受肝移植的直径大于5 cm的HCC患者的简单预后指标.

4 结论

综上, 本文研究结果表明CRP/Alb、GGT均是HCC根治性手术治疗后早期复发的危险因素, 临床上可以此来评估患者术后复发风险强度, 以期选择更合适治疗方案达到预防HCC根治术后复发的目的. 虽然目前关于术前CRP/Alb作为预后指标的研究已取得部分人的认可, 但就肝癌而言其术前CRP/Alb的最佳截值并不相同, 可能与研究样本数量、影像学检查标准、纳入和排除的要求或肿瘤自身因素等相关, 尚未形成标准化, 在临床应用中也没有达成广泛共识, 因此仍需要大量临床数据以探索出适合肝癌的最佳术前CRP/Alb临界点应用于实际工作中.

文章亮点

实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是中国最常见的恶性肿瘤之一, 侵袭性强、进展迅速、预后差. HCC治疗预后显然与肝功能有关, 然而近年来研究发现与炎症指标、机体营养状况也具有相关性, 炎症指标能通过各种机制促进肿瘤血管生成和抑制宿主免疫反应, 而营养状况是影响癌症患者长期预后的关键因素之一. 研究发现C-反应蛋白/血清白蛋白比值(C-reactive protein/serum albumin ratio, CRP/Alb)很好的融合了以上因素, 两者结合能很好的评估HCC的发生、发展及治疗效果.

实验动机

为了更好评估肝癌患者治疗预后, 寻找一种高准确度的诊断方法以降低疾病死亡率和延长患者生存时间具有重要意义, 特别是一些经济、无创性、简便的指标, 将会对临床工作者术前区别一些肝癌复发率高、预后差的患者起到很大作用.

实验目标

旨在探讨C-反应蛋白/血清白蛋白比值(CRP/Alb)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)对HCC患者行根治性切除术后的复发预测价值, 为肝癌治疗提供新的临床参考依据.

实验方法

回顾性分析我院于2016-01-01/2019-01-20期间行肝癌根治性切除术且术后病理证实为肝细胞癌的80例初治患者的资料并随访预后, 所有病例随访至2021-01-20. 以2年为界限将患者分为早期复发组与非早期复发组. 收集患者的一般资料及临床资料, 根据术前CRP/Alb、GGT的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)确定CRP/Alb、GGT的最佳临界值, 采用SPSS 22.0软件进行统计分析, 单因素分析采用χ^2检验, 多因素分析采用Cox比例风险模型进行, 独立危险因素的无瘤生存曲线采用Kaplan-Meier法, 差异比较采用Log-rank法.

实验结果

微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、CRP/Alb、GGT是HCC术后早期复发的危险因素, 且MVI、GGT是影响HCC术后早期复发的独立危险因素.

实验结论

监测CRP/Alb、GGT、MVI指标能了解HCC患者术后早

期肿瘤复发情况, 在临床上具有一定的应用价值.

展望前景

课题组下一步继续收集后续年份病例, 加大研究样本数量, 进一步探索出适合肝癌的术前CRP/Alb 、GGT的最佳截值, 为临床应用提供依据.

5 参考文献

1 Liu Z, Liu L, Lu T, Wang L, Li Z, Jiao D, Han X. Hypoxia Molecular Characterization in Hepatocellular Carcinoma Identifies One Risk Signature and Two Nomograms for Clinical Management. *J Oncol* 2021; 2021: 6664386 [PMID: 33552157 DOI: 10.1155/2021/6664386]

2 Saito Y, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Yamada S, Shimada M. Preoperative prognostic nutritional index predicts short- and long-term outcomes after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2021; 21: 153 [PMID: 33552271 DOI: 10.3892/ol.2020.12414]

3 Chan KM, Wu TH, Cheng CH, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Lee WC. Advantage of early liver transplantation whenever indicated for hepatocellular carcinoma recurrence after primary liver resection. *Biomed J* 2019; 42: 335-342 [PMID: 31783994 DOI: 10.1016/j.bj.2019.04.001]

4 Dai T, Deng M, Ye L, Liu R, Lin G, Chen X, Li H, Liu W, Yang Y, Chen G, Wang G. Prognostic value of combined preoperative gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio and fibrinogen in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Am J Transl Res* 2020; 12: 2984-2997 [PMID: 32655824 DOI: NOT.DOI.32655824]

5 王盼. NLR、PLR、GGT、ALBI对肝细胞癌患者预后判断价值的比较. 广西: 广西医科大学 2018

6 Shen Y, Wang H, Li W, Chen J. Prognostic significance of the CRP/Alb and neutrophil to lymphocyte ratios in hepatocellular carcinoma patients undergoing TACE and RFA. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22999 [PMID: 31418936 DOI: 10.1002/jcla.22999]

7 Dai T, Deng M, Ye L, Lin G, Liu R, Deng Y, Li R, Liu W, Li H, Yang Y, Chen G, Wang G. Nomograms based on clinicopathological factors and inflammatory indicators for prediction of early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection for patients with chronic hepatitis B. *Ann Transl Med* 2021; 9: 12 [PMID: 33553305 DOI: 10.21037/atm-20-1353]

8 Wan J, Liu S, Sun W, Yu H, Tang W, Liu W, Ji J, Liu B. Ring finger protein 152-dependent degradation of TSPAN12 suppresses hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 122 [PMID: 33602225 DOI: 10.1186/s12935-021-01806-1]

9 梁寻杰, 覃小珊, 黄赞松. 肝癌预后影响因素研究进展. 右江民族医学院学报 2020; 42: 642-645 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.024]

10 Lin N, Li J, Ke Q, Wang L, Cao Y, Liu J. Clinical Significance of C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2020; 2020: 4867974 [PMID: 32963635 DOI: 10.1155/2020/4867974]

11 Wu MT, He SY, Chen SL, Li LF, He ZQ, Zhu YY, He X, Chen H. Clinical and prognostic implications of pretreatment albumin to C-reactive protein ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19: 538 [PMID: 31164099 DOI: 10.1186/s12885-019-5747-5]

12 Ren Y, Fan X, Chen G, Zhou D, Lin H, Cai X. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio to predict mortality and recurrence of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Med Clin (Barc)* 2019; 153: 183-190 [PMID: 30606506 DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.010]

13 Fan Y, Gu X, Gao Z. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 241-243 [PMID: 31444039 DOI: 10.1016/j.clinre.2019.07.014]

14 Zhang CH, Ni XC, Chen BY, Qiu SJ, Zhu YM, Luo M. Combined preoperative albumin-bilirubin (ALBI) and serum γ-glutamyl transpeptidase (GGT) predicts the outcome of hepatocellular carcinoma patients following hepatic resection. *J Cancer* 2019; 10: 4836-4845 [PMID: 31598154 DOI: 10.7150/jca.33877]

15 Liu KJ, Lv YX, Niu YM, Bu Y. Prognostic value of γ-glutamyl transpeptidase to albumin ratio combined with aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e23339 [PMID: 33235099 DOI: 10.1097/MD.0000000000023339]

16 Ince V, Carr BI, Bag HG, Ersan V, Usta S, Koc C, Gonultas F, Sarici BK, Karakas S, Kutluturk K, Baskiran A, Yilmaz S. Liver transplant for large hepatocellular carcinoma in Malatya: The role of gamma glutamyl transferase and alpha-fetoprotein, a retrospective cohort study. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12: 520-533 [PMID: 33437403 DOI: 10.4240/wjgs.v12.i12.520]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 1006-1013

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.1006

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化对手术预后的预测价值

任 慧, 顾立强, 陈晶晶

任慧, 陈晶晶, 天津市宁河区医院外科 天津市 300000

顾立强, 天津市人民医院肛肠诊疗中心 天津市 300121

任慧, 研究生, 研究方向为结直肠恶性肿瘤.

作者贡献分布: 任慧负责设计; 研究过程及文章初稿写作由顾立强完成; 文章修订由陈晶晶教授完成.

通讯作者: 顾立强, 研究生, 主治医师, 300121, 天津市人民医院A座11楼西区肛肠外科6病区, 天津市人民医院肛肠诊疗中心. vrjrhh@163.com

收稿日期: 2021-03-22
修回日期: 2021-06-01
接受日期: 2021-07-27
在线出版日期: 2021-09-08

Prognostic value of changes in portal blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with colorectal cancer after surgery

Hui Ren, Li-Qiang Gu, Jing-Jing Chen

Hui Ren, Jing-Jing Chen, Department of Surgery, Tianjin Ninghe District Hospital, Tianjin 300000

Li-Qiang Gu, Anorectal Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Li-Qiang Gu, Postgraduate, Attending Physician, Ward 6, Western Anorectal Surgery Department; Anorectal Diagnosis and Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China. vrjrhh@163.com

Received: 2021-03-22
Revised: 2021-06-01
Accepted: 2021-07-27
Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is a malignant tumor with high morbidity and mortality worldwide, representing a major public health problem. It ranks the third among newly diagnosed cancers and is the fourth cause of cancer death. There is currently an urgent need to find effective indexes for predicting liver metastasis after CRC surgery. Early detection of CRC liver micrometastasis is helpful for effective intervention and comprehensive treatment, which will greatly improve the prognosis of patients.

AIM

To explore the prognostic value of changes in portal vein thromboxane A2 (TXA2), vascular endothelial growth factor (VEGF), and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in patients with CRC after surgery.

METHODS

From May 2017 to November 2019, 112 CRC patients at our hospital were selected and divided into either an observation group (liver metastasis, n = 21) or a control group (no liver metastasis, n = 91) according to whether there were liver metastases 6 mo after surgery. The clinical data and the levels of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood were compared between the two groups, and the influencing factors of liver metastasis in patients with CRC were analyzed. The correlation between the levels of portal venous blood indicators and clinicopathological parameters, their predictive value for postoperative liver metastasis in patients with CRC, and their correlation with the prognosis were evaluated.

RESULTS

The levels of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05). Age, lesion size, histological grade, T stage, regional lymph node metastasis, vascular tumor thrombosis, surgical methods, adjuvant chemotherapy, and portal vein blood TXA2, VEGF, and CEA levels were all influential factors for postoperative

liver metastasis in CRC patients ($P < 0.05$). Portal vein blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with liver metastases after CRC were positively correlated with age, lesion size, T stage, regional lymph node metastasis, and tumor thrombus, and negatively correlated with histological grade ($P < 0.05$). The AUC of combined detection of TXA2, VEGF, and CEA in the prediction of postoperative liver metastasis in CRC patients was the largest (0.929). There was no statistically significant difference in the postoperative survival rate of patients with high levels of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood and those with low levels ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The high expression of TXA2, VEGF, and CEA in portal vein blood may be involved in the process of liver metastasis after CRC. The combined detection of the above indicators can provide data support for clinical prediction of liver metastasis and prognosis in patients with CRC after surgery.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Portal vein blood; Thromboxane A2; Vascular endothelial growth factor; Carcinoembryonic antigen; Clinicopathological parameters; Prognosis

Citation: Ren H, Gu LQ, Chen JJ. Prognostic value of changes in portal blood TXA2, VEGF, and CEA levels in patients with colorectal cancer after surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 1006-1013
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1006.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1006

摘要

背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是国内外发病率和死亡率均靠前的恶性肿瘤, 是世界性的重大公共卫生问题, 它排在新诊断癌症的第三位, 也是第四位癌症致死原因. 积极探索一种结直肠癌术后肝转移的有效预测指标是目前研究重点与难点, 若能通过某种方法早期检测出肝脏内肿瘤细胞的微转移, 并采取有效的干预和综合治疗, 这将会极大的改善结直肠癌患者预后.

目的

探讨CRC患者门静脉血血栓素A2 (thromboxane A2, TXA2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平变化对手术预后的预测价值.

方法

选取2017-05/2019-11我院112例CRC手术患者, 根据术后6 mo有无肝转移分为观察组(肝转移, $n = 21$)与对照组(无肝转移, $n = 91$). 比较两组临床资料、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平, 分析CRC患者术后肝转移影响因素, 评估门静脉血各指标水平与临床病理参数的相关性、对CRC患者术后肝转移的预测价值及与预后的关联性.

结果

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平: 观察组>对照组($P<0.05$); 年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式、辅助化疗、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均为CRC患者术后肝转移影响因素($P<0.05$); CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与年龄、病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓呈正相关关系, 与组织学分级呈负相关关系($P<0.05$); 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平联合预测CRC患者术后肝转移AUC最大, 为0.929; 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者术后生存率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平高表达可能参与CRC术后肝转移过程, 上述指标联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 门静脉血; 血栓素A2; 血管内皮生长因子; 癌胚抗原; 临床病理参数; 预后

核心提要: 本研究探讨结直肠癌患者门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平变化及对预后的联合预测效能, 对今后结直肠癌的治疗提供参考依据.

文献来源: 任慧, 顾立强, 陈晶晶. 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化对手术预后的预测价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 1006-1013
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1006.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1006

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率居全球恶性肿瘤的第3位[1,2], 肝脏是其最常见远处转移器官, 也是患者最主要的死亡原因, 据统计, 15%-25%患者原发灶根治术后发生肝转移, 其中80%-90%肝转移灶初始无法获得根治性切除[3]. 因此, 积极探索一种有效CRC术后肝转移的预测指标是目前研究重点与难点. 相关研究显示[4,5], 受微转移癌细胞数量少、浓度低等因素影响, 外周血对肝脏转移预判性较差, 而门静脉系统血行播散方式是CRC肝转移的主要途径, 先经门静脉系统进入肝脏, 因肝脏

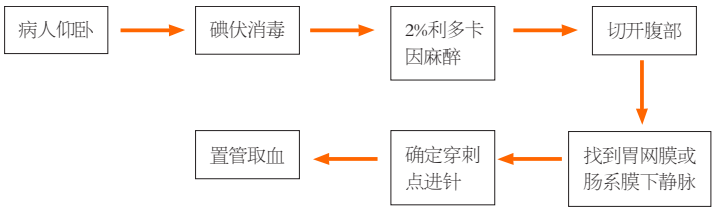


图 1　门静脉血采集过程图.

过滤作用导致外周血肿瘤细胞数量下降, 故从理论上讲, 早期诊断肝转移, 检测门静脉血比外周血更为合理. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)已被大量研究证实可能参与恶性肿瘤生长、侵袭与转移过程中[6]. 血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)可诱导血管收缩, 促使血小板凝聚, 从而帮助肿瘤细胞逃脱免疫系统的识别与清除[7]. 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种高分子糖蛋白, 可发挥细胞间黏附分子作用, 诱导肿瘤细胞聚集[8]. 但关于门静脉血TXA2、VEGF、CEA联合检测对CRC患者术后肝转移的预测效能临床缺乏循证支持, 有待进一步论证. 为此, 本研究尝试探讨CRC患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平变化及对预后的联合预测效能, 旨在为开展针对性治疗、促进预后改善提供科学指导. 详情如下.

1 材料和方法

1.1 材料　一般资料: 选取2017-05/2019-11我院112例CRC手术患者, 纳入标准: (1)均符合《2016 USPSTF建议声明: 结直肠癌筛查》[9]中CRC诊断标准, 并经术前肠镜活检组织病理检查确诊; (2)符合手术适应证; (3)术前无肝转移; 排除标准: (1)凝血机制紊乱或活动性出血者; (2)术前有新辅助放化疗史者; (3)合并心肝肾等其他重要脏器器质性损害者; (4)既往有明确精神药物滥用且无法戒除或精神障碍史者. 其中女35例, 男77例, 年龄40-69岁, 平均(59.83±3.64)岁; 根据术后6 mo有无肝转移分为观察组(肝转移, $n=21$)与对照组(无肝转移, $n=91$). 本院伦理委员会经审核评议同意本研究, 研究对象均知情同意.

1.2 方法　(1)临床资料收集: 应用临床资料调查表收集所有患者年龄、性别、肿瘤部位、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式及辅助化疗等资料; (2)门静脉血TXA2、VEGF、CEA检测: 术中开腹后病灶探查前经胃网膜或肠系膜下静脉插管10-15 cm至门静脉, 抽取血液5 mL, 见图1, 常规离心处理[1200×g离心10 min (离心半径8 cm)], 分离血清, -80 ℃冷冻箱保存待测. 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定门静脉血TXA2、VEGF, 严格按照生工生物工程(上海)股份有限公司提供的试剂盒说明书操作; 采用化学发光法测定门静脉血CEA, 严格按照日本富士瑞必欧株式会社提供的试剂盒说明书操作.

统计学处理　采用统计学软件SPSS 22.0处理数据, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布, 以(mean±SD)描述, 组间比较采用独立样本t检验; 计数资料用n (%)表示、χ^2检验; 组织学分级、病灶大小用u表示、Ridit检验; 采用Logistic多因素回归分析CRC患者术后肝转移影响因素; 采用Spearman相关系数模型分析门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与临床病理参数的关系; 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)得到曲线下面积(areas under the curve, AUC), 检验门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平对术后肝转移的预测价值; 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 组间比较采用Log-rank检验. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床资料　两组年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式及辅助化疗比例比较, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表1.

2.2 两组门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平　观察组门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 见表2.

2.3 CRC患者术后肝转移影响因素　以CRC患者术后肝转移为因变量(因变量赋值: 术后无肝转移 = 0, 术后肝转移 = 1), 将表1、表2中差异有统计学意义的指标纳入Logistic回归分析可知, 年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式、辅助化疗、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均为CRC患者术后肝转移影响因素($P<0.05$). 见表3.

2.4 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与临床病理参数的关系　采用Spearman进行相关性分析可知, CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与年龄、病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓呈正相关关系, 与组织学分级呈负相关关系($P<0.05$). 见表4.

2.5 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平对术后肝转移的预测价值　绘制ROC曲线, 评价门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平对CRC术后肝转移的预测价值, 结果

表 1　两组临床资料对比

临床病理参数	观察组(n = 21)	对照组(n = 91)	χ^2	P
性别				
男	14 (66.67)	63 (69.23)	0.052	0.819
女	7 (33.33)	28 (30.77)		
年龄				
<60岁	9 (42.86)	62 (68.13)	4.697	0.030
≥60岁	12 (57.14)	29 (31.87)		
肿瘤部位				
结肠	11 (52.38)	54 (59.34)	0.339	0.560
直肠	10 (47.62)	37 (40.66)		
病灶大小				
<3 cm	6 (28.57)	44 (48.35)	1.973	0.049
3–4 cm	8 (38.10)	35 (38.46)		
>4 cm	7 (33.33)	12 (13.19)		
组织学分级				
高分化	3 (14.29)	32 (35.16)	2.194	0.028
中分化	13 (61.90)	53 (58.24)		
低分化	5 (23.81)	6 (6.59)		
T分期				
T1–T3	10 (47.62)	65 (71.43)	4.372	0.037
T4	11 (52.38)	26 (28.57)		
区域淋巴结转移				
无	7 (33.33)	57 (62.64)	5.983	0.014
有	14 (66.67)	34 (37.36)		
脉管瘤栓				
无	12 (57.14)	71 (78.02)	3.876	0.049
有	9 (42.86)	20 (21.98)		
手术方式				
根治性手术	12 (57.14)	76 (83.52)	5.570	0.018
姑息性手术	9 (42.86)	15 (16.48)		
辅助化疗				
无	15 (71.43)	40 (43.96)	5.153	0.023
有	6 (28.57)	51 (56.04)		

表 2　两组门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平对比(mean ± SD)

组别	例数	TXA2 [ng/(g•mL)]	VEGF (μg/L)	CEA (μg/L)
观察组	21	587.69 ± 67.83	286.34 ± 50.29	9.27 ± 3.04
对照组	91	404.82 ± 50.12	185.62 ± 37.91	4.37 ± 0.98
t		14.047	10.287	12.889
P		<0.001	<0.001	<0.001

显示联合预测AUC最大, 为0.929, 具有良好预测效能, 最佳敏感度、特异度分别85.71%、95.60%. 见表5, 图2.

2.6 生存曲线　术后1年, 112例患者根据ROC曲线截断值分组, ≤截断值为低水平患者, >截断值为高水平患者, 绘制生存曲线, CRC患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者生存率相比, 差异无统计学意义(χ^2 = 1.425, 1.520, 2.276, P>0.05). 见图3.

3 讨论

多项研究认为[10,11], 血管生成是肿瘤细胞增殖与迁移的主要基础条件. 而VEGF作为最强促血管生成因子, 其表达可诱导肿瘤血管形成[12,13]. 庄微雅等[14]通过164例CRC

表 3　结直肠癌患者术后肝转移影响因素

因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	1.638	0.321	26.049	<0.05	5.147	3.125–8.476
病灶大小	1.579	0.309	26.128	<0.05	4.852	3.780–6.229
组织学分级	–0.924	0.254	13.222	<0.05	0.397	0.270–0.584
T分期	1.467	0.311	22.247	<0.05	4.336	2.974–6.321
区域淋巴结转移	1.526	0.341	20.036	<0.05	4.601	3.014–7.025
脉管瘤栓	1.629	0.347	22.050	<0.05	5.101	3.272–7.952
辅助化疗	–0.950	0.239	15.796	<0.05	0.387	0.254–0.589
根治性手术	–0.923	0.292	10.001	<0.05	0.397	0.301–0.524
门静脉血TXA2	1.547	0.324	22.809	<0.05	4.699	3.126–7.064
门静脉血VEGF	1.624	0.319	25.907	<0.05	5.072	3.754–6.852
门静脉血CEA	1.712	0.304	31.728	<0.05	5.542	4.025–7.631

–赋值: 年龄: <60岁 = 1, ≥60岁 = 2; 病灶大小: <3 cm = 1, 3–4 cm = 2, >4 cm = 3; 组织学分级: 低分化 = 1, 中分化 = 2, 高分化 = 3; T分期: T1–T3 = 1, T4 = 2; 区域淋巴结转移: 无 = 0, 是 = 1; 脉管瘤栓: 无 = 0, 是 = 1; 辅助化疗: 无 = 0, 有 = 1; 手术方式为无序变量, 引入哑变量(姑息性手术 = MPC1, 根治性手术 = MPC2); 门静脉血指标: 以平均值为界, ≤平均值 = 1, >平均值 = 2; TXA2: 血栓素A2; VEGF: 血管内皮生长因子; CEA: 癌胚抗原.

表 4　门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平与临床病理参数的关系

临床病理参数	TXA2		VEGF		CEA	
	r	P	r	P	r	P
年龄	0.541	<0.001	0.504	<0.001	0.547	<0.001
病灶大小	0.528	<0.001	0.519	<0.001	0.561	<0.001
组织学分级	–0.674	<0.001	–0.528	<0.001	–0.594	<0.001
T分期	0.539	<0.001	0.564	<0.001	0.601	<0.001
区域淋巴结转移	0.601	<0.001	0.572	<0.001	0.625	<0.001
脉管瘤栓	0.624	<0.001	0.601	<0.001	0.637	<0.001

TXA2: 血栓素A2; VEGF: 血管内皮生长因子; CEA: 癌胚抗原.

表 5　门静脉血血栓素A2、血管内皮生长因子、癌胚抗原水平对术后肝转移的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z统计	P	截断值	敏感度	特异度
TXA2	0.798	0.712–0.868	5.243	<0.001	>525 ng/(g•mL)	66.67%	84.62%
VEGF	0.843	0.762–0.905	6.504	<0.001	>253.73 μg/L	76.19%	80.22%
CEA	0.863	0.785–0.921	7.510	<0.001	>6.8 μg/L	71.43%	90.11%
联合预测	0.929	0.864–0.969	9.582	<0.001		85.71%	95.60%

TXA2: 血栓素A2; VEGF: 血管内皮生长因子; CEA: 癌胚抗原.

患者显示, CRC肝转移者门静脉血VEGF浓度显著高于无肝转移者, 支持本研究观点. 究其机制可能为, 门静脉血VEGF水平增加可诱导浸润肿瘤细胞迅速转移至新生淋巴管, 并与其受体结合, 导致淋巴管内皮细胞大量异常增殖, 促进新生淋巴管形成, 而新生淋巴管缺少基底膜结构, 且管壁连续性较弱, 利于帮助肿瘤细胞进入淋巴管, 从而进一步实施远处转移, 加重病情程度. 由此可见, 门静脉血VEGF可能参与CRC术后肝转移发生、发展, 推测抑制门静脉血VEGF表达有助于改变CRC肿瘤细胞的肝转移能力. 进一步经Logistic多因素回归分析表明, 门静脉血VEGF>204.51 μg/L是CRC术后肝转移的独立危险因素, 有力佐证了门静脉血VEGF有望成为CRC术后肝转移的潜在预测指标. 另外, 本研究指出, 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者生存率相比, 差异无统计学意义, 与学者张健等[15]研究认为VEGF表达可影响CRC患者生存时间, 可

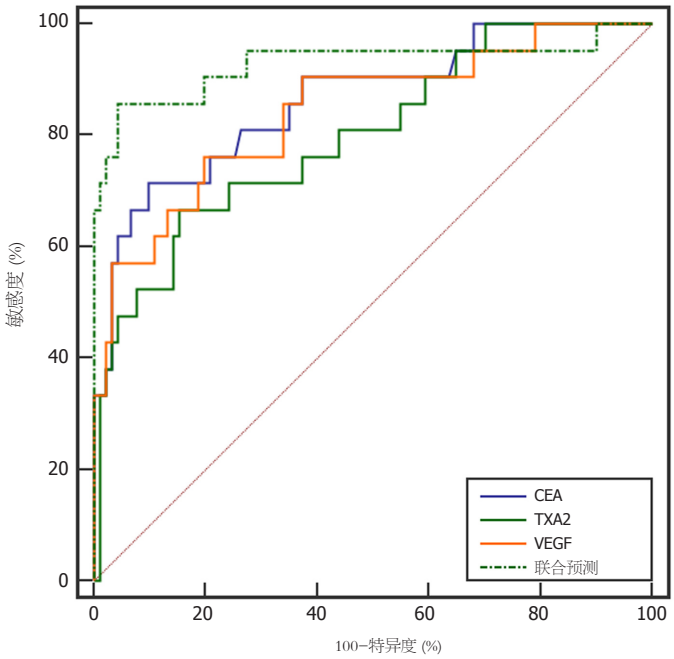


图 2　ROC曲线.

能是CRC预后独立因素之一存在一定差异, 可能与纳入样本量、采血部位不同有关.

TXA2具有刺激血管平滑肌细胞增殖与迁移作用, 可能是调控肿瘤细胞生长与侵袭能力的关键因子[16,17]. 本研究数据表明, 与术后无肝转移患者比较, CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2水平显著增加, 与何磊等[18]观点相似, 并与患者病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓存在正相关关系, 与组织学分级存在负相关关系. 这可能归因于CRC手术患者门静脉血TXA2水平升高可破坏前列环素I2/TXA2平衡, 增加肿瘤回流静脉血液凝固性, 诱导血小板进入肿瘤回流静脉血管, 大量聚集于肿瘤细胞周围, 游走于肝内门静脉细小分支、肝血窦, 并通过血管壁进入肝脏实质, 促进VEGF、表皮生长因子等多种生长因子表达, 加快转移瘤形成. 表明门静脉血TXA2水平升高可能通过影响肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移, 参与CRC术后肝转移发展.

CEA是CRC诊断、预测肿瘤复发的重要实验室指标[19,20], 刘虎等[21]经Logistic多因素回归分析表明, 血清CEA>5 ng/mL是CRC肝转移的独立预测因素, 但门静脉血CEA是否参与CRC肝转移目前研究较少. 本研究通过化学发光法检测发现, 门静脉血CEA在CRC术后肝转移患者中过度高表达, 结合罗炜等[22]研究认为推测这可能归因于门静脉血CEA表达升高一方面会减弱氧化应激反应及一氧化氮对肿瘤细胞的清除作用; 另一方面其可促进磷脂酰肌醇3激酶(P13K)/蛋白激酶B (Akt)信号通路活化, 阻断失巢凋亡进程, 刺激白细胞介素、肿瘤坏死因子-α等细胞因子表达, 进而诱导黏附分子增加, 导致肿瘤细胞滞留于毛细血管内, 从而引起肝脏转移.

最后, 本研究对门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与CRC术后肝转移进行了ROC曲线分析, 结果显示, 门静脉血CEA水平预测CRC术后肝转移的AUC值最大, 相对于门静脉血TXA2、VEGF, 预测CRC术后肝转移特异度高. 而以上三种指标联合预测CRC术后肝转移AUC显著大于单一预测, 提示门静脉血TXA2、VEGF、CEA联合可为临床预测CRC术后肝转移提供循证支持.

4 结论

综上可知, 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平高表达可能参与CRC术后肝转移过程, 上述指标联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持. 但本研究样本量较少, 有待进一步多中心研究门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平之间相互调控关系及可能作用机制, 以期为预测CRC术后肝转移提供更多数据支持.

文章亮点

实验背景

随着医疗手段进步, 结直肠癌患者的5年生存率有所提升. 然而, 仍有50%以上的患者因为病情进展导致死亡. 结直肠癌发生远处肝转移是患者最主要的死亡原因. 有研究指出, 80%-90%的肝转移灶无法获得根治性切除. 因而患者的预后与是否存在肿瘤肝转移关系密切.

实验动机

探讨结直肠癌患者门静脉血血栓素A2 (thromboxane A2,

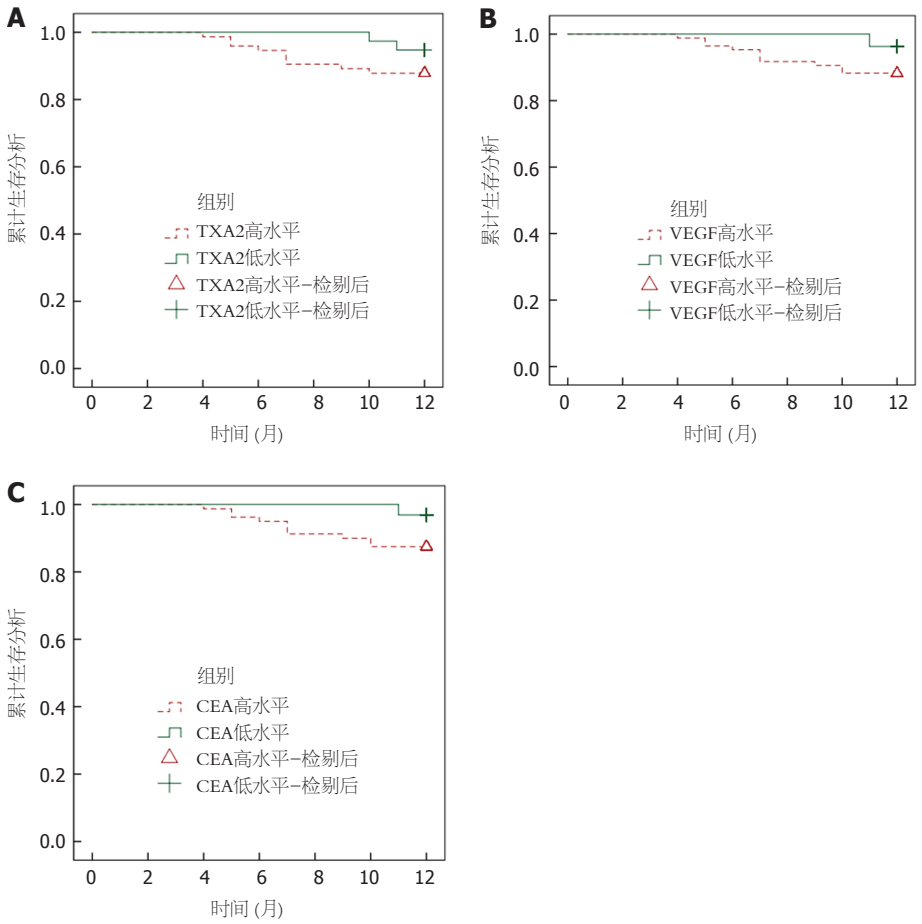


图 3　生存曲线. A: 门静脉血TXA2与结直肠癌患者术后1年生存率的关系; B: 门静脉血VEGF与结直肠癌患者术后1年生存率的关系; C: 门静脉血CEA与结直肠癌患者术后1年生存率的关系.

TXA2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平变化对手术预后的预测价值.

实验目标

进一步研究门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平之间相互调控关系及可能作用机制, 以期为预测CRC术后肝转移提供更多数据支持.

实验方法

选取2017-05/2019-11我院112例CRC手术患者, 根据术后6 mo有无肝转移分为观察组(肝转移, $n=21$)与对照组(无肝转移, $n=91$). 比较两组临床资料、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平, 分析CRC患者术后肝转移影响因素, 评估门静脉血各指标水平与临床病理参数的相关性、对CRC患者术后肝转移的预测价值及与预后的关联性.

实验结果

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平: 观察组>对照组($P<0.05$); 年龄、病灶大小、组织学分级、T分期、区域淋巴结转移、脉管瘤栓、手术方式、辅助化疗、门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平均为CRC患者术后肝转移影响因素($P<0.05$); CRC术后肝转移患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平与年龄、病灶大小、T分期、区域淋巴结转移及脉管瘤栓呈正相关关系, 与组织学分级呈负相关关系($P<0.05$); 门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平联合预测CRC患者术后肝转移AUC最大, 为0.929; 结直肠癌患者门静脉血TXA2、VEGF、CEA高水平患者与低水平患者术后生存率相比, 差异无统计学意义($P>0.05$).

实验结论

门静脉血TXA2、VEGF、CEA水平高表达可能参与CRC术后肝转移过程, 上述指标联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持.

展望前景

本研究得出门静脉血TXA2、VEGF、CEA联合检测可为临床预测CRC术后肝转移与预后提供数据支持, 取得了一定成果. 但由于肿瘤引流静脉经穿刺针取血后仅能

通过结扎止血, 而肠系膜上静脉结扎后会影响空、回肠静脉正常回流, 这使我们的实验结论存在局限性. 此外, 本研究临床检测的病例样本较小, 还需后期大样本长期随访深入研究, 以取得进一步的结果.

5 参考文献

1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版). 中华消化外科杂志 2020; 19: 563-588 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200504-00348]

2 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会内镜健康管理与体检专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会内镜诊疗质量管理与控制专业委员会, 中国健康促进基金会, 国家消化内镜质控中心, 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流程专家共识意见(2019,上海). 中华内科杂志 2019; 58: 736-744 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578?1426.2019.10.004]

3 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 中华医学会肿瘤学分会结直肠肿瘤学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 中国医师协会肛肠医师分会肿瘤转移委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2020). 中华胃肠外科杂志 2021; 24: 1-13 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201225-00680]

4 刘少平, 胡亚华, 张海, 何仁胜, 张惠芳. 门静脉血Angiopoietin-2 mRNA定量检测与结直肠癌异时性肝转移及预后的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 1049-1053 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.09.020]

5 张彤, 温学文, 罗劲根, 李上奎. 门静脉血CEA-mRNA、CK20-mRNA动态检测对早期诊断结直肠癌肝转移的意义. 岭南现代临床外科 2008; 8: 439-441 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2008.06.011]

6 Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mihu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59: 455-467 [PMID: 30173249]

7 潘莉娟, 杨静, 董剑, 梅小亿. 术前血清CEA、CA19-9、CA50、AFP、TPS检测在结直肠癌肝转移中的预测价值. 国际检验医学杂志 2020; 41: 923-926 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.007]

8 马存凯, 郭应兴. TIPS治疗前后肝硬化门静脉高压患者血清CXCL9、TXA2和PGI_2水平及其与预后的相关性研究. 中国现代医学杂志 2019; 29: 83-87 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.018]

9 US Preventive Services Task Force., Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FAR, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315: 2564-2575 [PMID: 27304597 DOI: 10.1001/jama.2016.5989]

10 迪力夏提·依明, 吾热丽卡·艾力. 结肠癌肝转移介入治疗后血清CEA、VEGF、MMP-9水平与预后的相关性. 中国医师杂志 2020; 22: 1822-1826 [DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20190828-00999]

11 Bhattacharya R, Fan F, Wang R, Ye X, Xia L, Boulbes D, Ellis LM. Intracrine VEGF signalling mediates colorectal cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer* 2017; 117: 848-855 [PMID: 28742793 DOI: 10.1038/bjc.2017.238]

12 陈云风, 胡道军,张旭, 李玉珍, 沈宝岩.结直肠癌肝转移患者血清OPN、YKL-40、HGF和VEGF-A水平及其危险因素分析. 现代生物医学进展 2020; 20: 2891-2895 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.018]

13 顾玉兰, 丘佳明, 蒋延旺, 宛传丹, 赵一琳. 结直肠癌中VEGF-C和MMP-2蛋白表达量与肿瘤侵袭转移关系的研究. 现代肿瘤医学 2019; 27: 1576-1580 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.09.026]

14 庄微雅, 薛迪新, 林道浙, 陈积贤. 结直肠癌门静脉血VEGF浓度及癌组织VEGF表达与肝转移的关系. 现代实用医学 2017; 29: 5-6,10 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2017.01.002]

15 张健, 李玉梅, 何志军, 陈亮, 王佩, 梁俊, 明月. 结直肠癌病人miR-21、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9表达与临床特征及预后的相关性. 临床外科杂志 2020; 28: 1144-1146 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2020.12.016]

16 Feng X, Liu P, Zhou X, Li MT, Li FL, Wang Z, Meng Z, Sun YP, Yu Y, Xiong Y, Yuan HX, Guan KL. Thromboxane A2 Activates YAP/TAZ Protein to Induce Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *J Biol Chem* 2016; 291: 18947-18958 [PMID: 27382053 DOI: 10.1074/jbc.M116.739722]

17 曾媛, 卢孝清, 张妮, 夏名英. MET、TXA2在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义. 临床肺科杂志 2020; 25: 1399-1404 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.09.024]

18 何磊, 黄芬, 叶冬青, 程元光, 文刚. 结直肠癌患者门静脉血PGI_2和TXA_2水平变化及意义. 山东医药 2017; 57: 20-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.29.006]

19 Campos-da-Paz M, Dórea JG, Galdino AS, Lacava ZGM, de Fatima Menezes Almeida Santos M. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches. *Recent Pat Biotechnol* 2018; 12: 269-279 [PMID: 30062978 DOI: 10.2174/1872208312666180731104244]

20 Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep* 2018; 8: 2732 [PMID: 29426902 DOI: 10.1038/s41598-018-21048-y]

21 刘虎, 袁笑, 陆震, 徐阿曼, 韩文秀. 血清CEA及CA19-9在结直肠癌伴同时性肝转移的诊断价值. 肝胆外科杂志 2019; 27: 267-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2019.04.009]

22 罗炜, 马贵亮, 于璐, 张晓, 毛伟征. 血清CEA、CA19-9联合ALP预测结直肠癌肝转移的价值. 中国现代普通外科进展 2020; 23: 326-328,331 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.04.022]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 1014-1019

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.1014

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

文献综述 REVIEW

无痛消化道内镜术后恶心呕吐的研究进展

吴 丹, 刘 昕

吴丹, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

刘昕, 江苏省苏北人民医院, 徐州医科大学扬州临床学院麻醉科 江苏省扬州市 225001

吴丹, 主要研究方向为消化道疾病的诊疗及消化内镜.

基金项目: 徐州医科大学一流专业建设专项课题, No.Xjyylzx201901.

作者贡献分布: 吴丹与刘昕对此文所做贡献两均等; 此课题由吴丹及刘昕设计; 所用数据由吴丹搜集; 数据分析由刘昕完成; 本论文写作由吴丹及刘昕完成.

通讯作者: 刘昕,主治医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院, 徐州医科大学扬州临床学院麻醉科.
615389622@163.com

收稿日期: 2021-05-21
修回日期: 2021-06-08
接受日期: 2021-06-28
在线出版日期: 2021-09-08

Progress in research of postoperative nausea and vomiting after painless gastrointestinal endoscopy

Dan Wu, Xin Liu

Dan Wu, Clinical College of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xin Liu, Department of Anesthesiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Clinical College of Xuzhou Medical University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: Specific Research Subjects of First-class Subject Construction of Xuzhou Medical University, No. Xjyylzx201901.

Corresponding author: Xin Liu, Attending Doctor, Department of Anesthesiology, Yangzhou Clinical College, Xuzhou Medical University, Jiangsu Subei People's Hospital, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. 615389622@163.com

Received: 2021-05-21
Revised: 2021-06-08
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-09-08

Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) refers to nausea and vomiting occurring within 24 h after surgery. PONV seriously affects the quality of postoperative recovery after painless gastrointestinal endoscopy. In this paper, we review the progress in the research of PONV after painless gastrointestinal endoscopy to provide clinical guidance for improving the medical safety and service quality of painless and comfortable anesthesia. PONV after painless gastrointestinal endoscopy has unique factors and characteristics. On the basis of comprehensive evaluation and according to the patient's specific situation, the doctors should identify the risk factors, optimize the anesthesia scheme, choose anesthetics and analgesics rationally, and take comprehensive diagnostic and therapeutic measures.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Painless gastrointestinal endoscopy; Postoperative nausea and vomiting; Influencing factors; Prevention and control strategy

Citation: Wu D, Liu X. Progress in research of postoperative nausea and vomiting after painless gastrointestinal endoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 1014-1019
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1014.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1014

摘要

术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)是指手术术后24 h内发生的恶心呕吐. PONV严重影响无痛消化道内镜术后恢复质量, 本文针对无痛消化道内镜PONV研究进展予以综述, 为提升无痛

舒适麻醉医疗安全和服务质量提供临床指导依据. 无痛消化道内镜PONV有独特的影响因素和特点, 应在坚持全面评估的基础上, 根据患者具体情况, 明确高危因素, 优化麻醉方案, 积极采取合理选择麻醉药和镇痛药等手段, 采取综合性的PONV诊疗措施.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 无痛消化道内镜; 术后恶心呕吐; 影响因素; 防治策略

核心提要: 术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)作为无痛消化道内镜术后常见不适症状, 严重降低麻醉复苏质量. 本文在深入研究其发生机制、影响因素、评估方法后, 提出针对性的防治方法和应对策略, 达到精准评估、精准防范、精准应对.

文献来源: 吴丹, 刘昕. 无痛消化道内镜术后恶心呕吐的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 1014-1019
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1014.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1014

0 引言

实现舒适而安全医疗服务的无痛消化道诊疗正在蓬勃发展[1-3]. 2018-08-17由国家七部委联合签发的《关于印发加强和完善麻醉医疗服务意见的通知》(国卫医发〔2018〕21号)[4]明确指出“优先发展无痛胃肠镜、无痛纤维支气管镜等诊疗操作和分娩镇痛、无痛康复治疗的麻醉”.

因麻醉药效延迟等原因[5], 无痛消化道内镜术后常出现头晕目眩、头昏头痛、乏力疲劳[6,7]等各类不适症状. 其中尤其值得注意的是术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV). PONV作为麻醉后常见不适症状, 严重降低麻醉复苏质量, 症状严重者甚至出现贲门撕裂、电解质失衡等问题[8]. 因无痛消化道内镜诊疗自身的诊疗特点、工作特点、用药特点, 导致PONV等各类不适症状也常显现出不同的特点[9]. 因此, 本文针对无痛消化道内镜诊疗人群中PONV的研究进展予以综述.

1 无痛消化道内镜PONV发生率

PONV是指手术后24h内发生的恶心、呕吐, 受患者个体素质、麻醉用药、手术类型和手术时间等多因素的影响. 因影响因素较多, 不同的研究中得出的发生率有较大不同: Apfel等[10]的研究表明, PONV的总体发生率约50%, 在高风险患者中PONV发生率可高达80%. 吴新民等[11]的研究则表明, 发生PONV患者占全部住院手术病人的20%-37%, 其中大手术发生率达35%-50%, 高危病人PONV发生率达70%-80%, 日间手术病人为20%-80%.

在无痛消化道内镜诊疗患者中, PONV发生率同样有不同结果. 因无痛舒适麻醉用药较为简单, 因此仅仅使用不同药物或者不同使用剂量、不同给药方式, 就可能导致PONV发生率出现显著不同. 以无痛胃镜为例, 如董亚静等[12]研究中, 以纳布啡0.1 mg/kg配伍TCI靶控泵输注丙泊酚2.5 μg/mL实施的无痛胃镜麻醉, 60例患者中10例发生PONV, 发生率为16.67%; 而曾凤华[13]的研究中, 在纳布啡0.1 mg/kg、0.15 mg/kg和0.2 mg/kg三种不同剂量配伍丙泊酚1.5-2.0 mg/kg的三组患者中, 总计250例患者只有0.2 mg/kg纳布啡组的1例患者明确出现PONV.

目前尚缺乏针对无痛消化道内镜PONV以及其他术后不适症状的大型、多中心研究, 对于该患者群的PONV确切发生率尚缺乏更加有力的数据.

2 无痛消化道内镜PONV的发生机制及影响因素

PONV的发生机制主要与神经传导通路及与其相关的神经递质和受体有关, 具体的机制尚不完全清楚. 呕吐是一种反射性活动, 呕吐中枢位于延髓外侧网状结构的背外侧缘, 当呕吐中枢接受各种刺激时会产生冲动, 经迷走神经传入呕吐效应器, 临床则表现为呕吐的典型征象. 此外, 恶心呕吐还与多种神经递质和受体有关, 如5-羟色胺、多巴胺、组胺、胆碱等, 它们主要参与恶心呕吐的信号传递[8].

目前明确的PONV影响因素颇多, 较为公认的有女性、既往PONV或晕动病史、不吸烟、年龄在50岁以下、术中应用吸入麻醉药、术中和术后应用阿片类药物、麻醉时间及手术时间过长, 以及手术种类、ASA分级、月经周期、焦虑、麻醉师经验、吸氧、补液[14]. 其中最重要的4个危险因素是女性、使用阿片类镇痛药、非吸烟者、有PONV史或晕动病史, Apfel风险简易评分即依此构建.

值得注意的是消化道内镜操作本身对PONV的影响. 胃镜诊疗操作时, 尤其是胃镜进镜时, 内镜会对舌根以及咽喉部产生强烈刺激, 常会导致严重的恶心呕吐以及呛咳等反应, 在操作不熟练的内镜医生中该情况更加严重[15]. 另外, 各类消化道内镜诊疗过程中, 都会向消化道内大量注气, 部分诊疗项目还需要注水以及喷洒卢戈氏液、靛胭脂、亚甲蓝、醋酸等各类试剂. 以上各类气体、液体聚集造成的消化道机械牵张, 以及内镜的对消化道的直接牵拉刺激, 都会造成迷走神经张力增高[16], 增加PONV发生率及严重程度.

3 适用于无痛消化道内镜工作的PONV评估方法

目前适用于无痛消化道内镜工作的PONV评估工具主要

可以分为PONV风险因素评分系统和PONV严重程度评估工具两类. 无痛消化道内镜工作量大、周转快, 因此适用于无痛消化道内镜工作的评估工具, 除了评估效果可靠之外, 还必须兼顾方便、快捷的特点.

3.1 PONV风险因素评分系统 PONV风险因素评分系统包括多个风险因素, 与单个风险因素相比, 其评估PONV严重程度的准确度更高. 临床中使用最多也最适用于无痛消化道内镜的, 是Apfel风险简易评分方法. 该评分法包括4个风险因素: 女性、术后使用阿片类镇痛药、非吸烟、有PONV史或晕动病史. 每个因素为1分, 评分依次为0、1、2、3、和4分, 对应发生PONV的概率分别为10%、21%、39%、61%、79%. 还可将患者发生PONV的风险分为低、中、高3组: 低危组(风险因素0至1个)、中危组(风险因素2个)、高危组(风险因素≥3个)[17].

3.2 PONV严重程度评估工具 目前临床中常用的评估方法主要有视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)、语言表达法和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)术后恶心呕吐评级标准三种, 这三种方法不仅应用广泛, 临床使用经验充分, 而且有评估快速、简单易实施的优点, 适用于无痛消化道内镜临床工作.

VAS是以10 cm直尺作为标尺, 让病人根据自我感觉在横线上划一记号, 表示PONV的程度. 语言表达法分为无、轻度、中度、重度4级. 语言表达法可与VAS相对应: 1-4为轻度PONV, 对日常活动影响不大, 亦不影响睡眠; 5-6为中度PONV; 7-10为重度PONV, 导致患者不能入睡, 严重妨碍日常生活. 语言表达法在不同研究中也常有不同标准, 如中华医学会麻醉学分会《智能化病人自控镇痛管理专家共识》[18]中所列标准为: 0分为无恶心呕吐, 1分为仅恶心, 2分为有呕吐. WHO术后恶心呕吐评级标准同样分为4 级. Ⅰ级: 无恶心呕吐; Ⅱ级: 轻微恶心无呕吐, 腹部有不适感; Ⅲ级: 恶心呕吐感明显, 但无内容物呕出; Ⅳ级: 呕吐严重, 有胃液等内容物呕出且需要药物控制.

4 无痛消化道内镜PONV的防治方法及应对策略

目前临床上防治PONV主要以药物治疗为主[11], 对于无痛消化道内镜来说, 则更加重要的是麻醉技术的优化.

4.1 经典的药物治疗

4.1.1 5-HT3受体拮抗剂: 是目前防治PONV的主要药物之一, 具有高度选择性和特异性, 常在手术结束时预防性的使用效果最好. 临床上常用的有昂丹司琼、帕洛诺司琼等, 其不良反应较少, 主要为头痛、肝酶升高、QT间期延长等. Singh等[19]的研究显示, 帕洛诺司琼作用相对于其他药物作用较强, 预防早期的PONV疗效较好.

4.1.2 糖皮质激素类: 地塞米松虽然作用时间较长, 效果持久, 但其起效时间也同样缓慢, 因而主要被应用于预防PONV; 甲强龙通过静脉注射起效快, 预防效果优于地塞米松. 以往推荐成人预防PONV地塞米松剂量为4-10 mg, 但De Oliveira等[20]的研究表明, 应用4 mg或者10 mg地塞米松, 预防效果无显著性差异. 另外, 当使用地塞米松剂量＞0.1 mg/kg时, 兼有抑制疼痛并减少阿片类药物用量的作用, 对于无显著糖皮质激素使用禁忌症的患者不失为一种可行的选择[21].

4.1.3 丁酰苯类: 代表药物是氟哌利多, 主要用于晕动症、使用阿片类药物或吸入麻醉药物及化疗所致的呕吐. 氟哌利多作用效果与昂丹司琼相当, 然而费用却更低. 氟哌利多与芬太尼配伍的“氟芬合剂”以其达到的清醒、镇痛的镇静麻醉效果, 仍在部分地区被应用于消化道内镜诊疗麻醉.

4.1.4 抗胆碱药: 主要用于晕动症、病毒性内耳炎、美尼尔综合征和化疗所致的恶心呕吐及PONV. 其代表药物为阿托品、东莨菪碱, 不良反应常见口干、头晕、心动过速等. 同时, 抗胆碱药物也会增加术后谵妄及认知功能障碍的风险, 对于门诊患者多、老年患者多的无痛消化道内镜麻醉, 需要有所注意.

4.1.5 苯甲酰胺类: 代表药物为甲氧氯普胺. 临床常用小剂量(0.1-0.2 mg/kg) 预防PONV, 然而目前尚不知晓小剂量甲氧氯普胺预防PONV的疗效. 而De Oliveira等[22]的Meta分析肯定了其在治疗PONV方面的作用. 其锥体外系症状在老年患者和小儿的发生率相对更高[23].

4.1.6 神经激肽1(NK-1)受体拮抗剂: 代表药物是阿瑞吡坦. 阿瑞吡坦与昂丹司琼联合应用, 可使术后自控镇痛中第1次PONV的发生时间明显推迟[24].

4.1.7 联合用药: 许多研究证明, 联合应用多种种类药物的效果优于单一用药. 目前, 有明确循证医学证据的配伍方案是地塞米松和5-HT拮抗剂、地塞米松和氟哌利多、地塞米松和阿瑞吡坦[25].

4.2 麻醉技术的优化 对于无痛消化道内镜诊疗来说, 内镜诊疗一般时间短、伤害性刺激虽然可能较强但是时间短, 利多卡因胶浆、喷洒卢戈氏试液等辅助用药一般都是局部使用, 基本不使用静脉药物, 综上, 消化道内镜诊疗产生的全身性影响较为有限. 相对的, 无痛麻醉主要依靠静脉药物, 一般配伍阿片类药物, 且舒芬太尼、地佐辛等药物半衰期长, 因此麻醉相关因素对于无痛消化道内镜诊疗PONV的影响非常突出, 麻醉技术的优化, 在PONV防止方面有着极为重要的作用[26].

4.2.1 麻醉前的准备: 关键在于积极通过评估工具的临床应用识别高危人群. 对中高风险人群要有风险意识, 积极制定个体化的麻醉方案.

4.2.2 选用丙泊酚: 虽然丙泊酚已经成为无痛舒适麻醉绝对主力用药[27], 但是我们依然需要注意根据不同患者选择更加适宜的静脉麻醉用药. 临床最常用的静脉麻醉药物是丙泊酚和依托咪酯, 依托咪酯易导致PONV[28], 丙泊酚反而有明显镇吐作用, 宋阳等[29]的研究显示, 对化疗的癌症患者应用小剂量丙泊酚即可有效防治呕吐. Patel等[30]的研究表明, 术后4-8 h使用小剂量丙泊酚以预防PONV的作用与地塞米松、昂丹司琼相当, 但限于丙泊酚作用时间, 在8-20 h不及地塞米松. 因此, 尤其对于PONV高危患者, 应考虑使用丙泊酚实施无痛麻醉.

4.2.3 避免使用吸入性麻醉药: 如上文所述, “术中应用吸入麻醉药”本身就是PONV的重要影响因素: 相关研究表明[31], 吸入麻醉药与术后0-2 h内发生的PONV相关, 但与2 h后的PONV的关系不大. 笑气在世界部分地区仍然有广泛应用, 且研究表明[32], 吸入笑气并不增加短小手术PONV的发生率, 但该研究仍建议对于内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、经口内镜下肌离断术(Per-Oral endoscopic myotomy, POEM)、小肠镜等较长时间的经内镜下操作/手术尽量避免使用笑气. 除笑气外, 其他不同种类的吸入麻醉药对PONV发生率的影响无明显差异[33].

4.2.4 适宜的镇痛药物选择: 如前文所述, 术中及术后使用阿片类药物是PONV重要危险因素, 且不同阿片类药物的选择、不同的用药剂量对PONV会产生不同影响. 对于不吸烟、有晕动病史的女性患者[34], 4个PONV主要危险因素已经具备2个, 如果术中使用阿片类药物, 根据Apfel风险简易评分方法, PONV概率将高达61%. 因此, 对于该类患者, 可以考虑避免使用阿片类镇痛药, 改为选择非甾体类药物配伍丙泊酚或者单纯使用丙泊酚实施麻醉; 如消化道诊疗操作需要较强镇痛, 可以考虑选择瑞芬太尼、阿芬太尼等超短效和短效阿片类药物, 同时可以根据实际情况实施预防性药物镇吐. 这里需要强调的是严重晕动病史和眩晕症史的患者, 在一些使用阿片类药物治疗慢性疼痛的共识[35]中已经明确标明, 使用阿片类药物时应询问是否有严重晕动病和眩晕症病史, 以此作为治疗用药选择标准之一. 因此对于该类患者更加需要提高风险意识.

4.2.5 重视循环容量补充: 消化道内镜本身就需要术前禁饮禁食或者引用高渗性清肠药剂以清空消化道, 另外消化道疾患患者也常常存在较长时间的消化道不适、进食不正常的情况, 临床工作中预约候诊、工作流程造成的候诊等问题, 共同导致了计划接受消化道诊疗的患者禁饮禁食时间往往明显超过规定必要. 刘昕[36]的研究显示, 胃镜诊疗患者术前平均禁食时间长达17 h、平均禁饮时间长达16 h, 肠镜诊疗患者术前平均禁食时间长达23 h、平均禁饮时间长达8 h. 这导致患者循环容量严重不足, 不仅会极大增加心脑血管相关意外风险, 而且也是PONV的重要危险因素.

4.2.6 面罩吸氧: 既往有研究表明[37], 术中增加吸入的氧气浓度, 可以对PONV的发生具有一定预防效果, 吸氧是麻醉必备措施, 但具体的吸氧方式, 却是值得我们注意的. 尤其对于胃镜操作, 一般短时间的诊疗操作都不术前使用抗胆碱药物, 由于胃镜刺激,患者咽喉部、鼻腔容易集聚唾液、痰液等分泌物, 因此无痛胃镜适宜采用面罩吸氧的方式[38]. 但是许多地区, 尤其是国外[39-41], 却一般采用鼻导管吸氧甚至不吸氧, 这将导致吸氧效率低下, 不仅不会对减轻PONV有助益, 而且还可能导致术中低氧血症等更严重问题. 另一方面, 吸氧对于PONV本身也存在争议, Hovaguimian等[42]的研究就认为, 吸氧的影响与PONV的发生没有相关性.

4.2.7 良好的医护配合: 麻醉医生、内镜操作医生、内镜护士是一台高质量无痛内镜诊疗的三个组成部分, 缺一不可. 对于PONV的防治也是如此,比如术前积极的通过留置胃管等方式进行胃肠减压, 术中注意吸出消化道内潴留的液体、气体等, 不仅需要内镜操作医生等共同提高PONV防范意识,也同时要求医护之间有更好的合作、交流、共享.

5 结论

综上, PONV严重影响无痛消化道内镜诊疗术后恢复质量,因消化道诊疗不同于一般手术的操作方法、麻醉方案和辅助用药等, 导致该患者群的PONV具有不同的特点.临床医生不仅需要掌握PONV的防治知识, 更加需要根据无痛消化道内镜工作本身的特点, 实施精准评估、精准防范、精准应对.

6 参考文献

1 张澍田. 中国消化内镜学40年. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 1-3 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.01.001]
2 陈宇, 熊利泽. 努力成为舒适化医疗的主导学科. 中华麻醉学杂志 2018; 38: 385-386 [DOI: 10.3760/cma.J.issn.0254-1416.2018.04.001]
3 Krigel A,Chen L, Wright JD, Lebwohl B. Substantial Increase in Anesthesia Assistance for Outpatient Colonoscopy and Associated Cost Nationwide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2489-2496 [PMID: 30625407 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.037]
4 熊利泽, 彭云水. 谱写麻醉大国迈向麻醉强国的时代华章: 论学习贯彻“21号文件”精神. 中华麻醉学杂志 2018; 38: 1025-1026 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.09.001]
5 王晓丹, 冯艺, 何苗. 无痛内镜检查后患者精神、认知、睡眠、不适反应及影响因素的研究. 中国疼痛医学杂志 2015; 21: 845-851 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.11.010]
6 刘昕, 葛亚丽, 高巨. 门诊无痛结肠镜患者术后疲劳综合征的危险因素. 中华麻醉学杂志 2019; 39: 785-788 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.07.005]
7 刘昕, 高巨, 周罗晶, 王存金, 李昌熙, 周文珍. 门诊无痛胃镜患

者术后疲劳综合征的危险因素. 中华麻醉学杂志 2019; 39: 1162-1164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.10.004]
8 于洋, 孙建良. 术后恶心呕吐(PONV)的机制及其防治研究进展. 麻醉安全与质控 2018; 2: 113-118 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2681.2018.02.014]
9 Meng QT, Cao C, Liu HM, Xia ZY, Li W, Tang LH, Chen R, Jiang M, Wu Y, Leng Y, Lee CC. Safety and efficacy of etomidate and propofol anesthesia in elderly patients undergoing gastroscopy: A double-blind randomized clinical study. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1515-1524 [PMID: 27602075 DOI: 10.3892/etm.2016.3475]
10 Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700 [PMID: 10485781 DOI: 10.1097/00000542-199909000-00022]
11 吴新民, 罗爱伦, 田玉科, 薛张纲, 黄宇光, 王国林, 俞卫锋, 王英伟, 徐建国.术后恶心呕吐防治专家意见. 临床麻醉学杂志 2012; 28: 413-416
12 董亚静, 徐哲, 王丹丹, 郝巍, 杨静. 腕踝针在老年无痛胃镜检查中对丙泊酚用量的影响. 中国内镜杂志 2019; 25: 64-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2019.10.011]
13 曾凤华, 王云, 肖兴鹏. 丙泊酚用于无痛胃镜检查术中纳布啡最佳剂量的选择. 临床外科杂志 2019; 27: 520-522 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.06.024]
14 蔡迎春, 谢锦伟, 马俊, 裴福兴. 全身麻醉下初次髋、膝关节置换术后恶心呕吐危险因素的回顾性分析. 中华骨与关节外科杂志 2016; 9: 35-39 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2016.01-07]
15 Kalyan S, Shantiraj G. A comparative study on effect of fentanyl with propofol and fentanyl with dexmedetomidine as intravenous anaesthetics for upper GI endoscopy. *J Evid Based Med Healthc* 2018; 5: 2204-2208 [DOI: 10.18410/jebmh/2018/456]
16 Borrat X, Ubre M, Risco R, Gambús PL, Pedroso A, Iglesias A, Fernandez-Esparrach G, Ginés À, Balust J, Martínez-Palli G. Computerized tests to evaluate recovery of cognitive function after deep sedation with propofol and remifentanil for colonoscopy. *J Clin Monit Comput* 2019; 33: 107-113 [PMID: 29589170 DOI: 10.1007/s10877-018-0134-3]
17 陈珊, 谢新芳, 沈国娣, 孔骞. 成人术后恶心呕吐的早期识别及非药物干预研究进展. 中西医结合护理(中英文) 2019; 5: 224-227 [DOI: 10.11997/nitcwm.201908066]
18 中华医学会麻醉学分会“智能化病人自控镇痛管理专家共识”工作小组. 智能化病人自控镇痛管理专家共识. 中华麻醉学杂志 2018; 38: 1161-1165 [DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1416.2018.10.002]
19 Singh PM, Borle A, Gouda D, Makkar JK, Arora MK, Trikha A, Sinha A, Goudra B. Efficacy of palonosetron in postoperative nausea and vomiting (PONV)-a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016; 34: 459-482 [PMID: 27687434 DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.05.018]
20 De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2013; 116: 58-74 [PMID: 23223115 DOI: 10.1213/ANE.0b013e31826f0a0a]
21 De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115: 575-588 [PMID: 21799397 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31822a24c2]
22 De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Chang R, Yaghmour E, McCarthy RJ. Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth* 2012; 109: 688-697 [PMID: 23015617 DOI: 10.1093/bja/aes325]
23 Lau Moon Lin M, Robinson PD, Flank J, Sung L, Dupuis LL. The Safety of Metoclopramide in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2016; 39: 675-687 [PMID: 27003816 DOI: 10.1007/s40264-016-0418-9]
24 Ham SY, Shim YH, Kim EH, Son MJ, Park WS, Lee JS. Aprepitant for antiemesis after laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 90-95 [PMID: 26694939 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000242]
25 陈红生. 地佐辛和布托啡诺对舒芬太尼诱导时呛咳作用的研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2019; 13: 837-840 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.11.008]
26 Hannallah M, Carroll J, Charabaty A, Palese C, Barton F, Haddad N. Comparison of propofol versus propofol/fentanyl anesthesia for upper gastrointestinal endoscopy. *Anaesth Pain Intens Care* 2018; 22: 161-164
27 Zhang W, Zhu Z, Zheng Y. Effect and safety of propofol for sedation during colonoscopy: A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2018; 51: 10-18 [PMID: 30059837 DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.07.005]
28 Liu J, Liu R, Meng C, Cai Z, Dai X, Deng C, Zhang J, Zhou H. Propofol decreases etomidate-related myoclonus in gastroscopy. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7212 [PMID: 28658112 DOI: 10.1097/md.0000000000007212]
29 宋阳, 李洋. PONV防治措施的研究进展. 实用药物与临床 2017; 20: 720-724 [DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201706029]
30 Patel PM, Bhade MA, Vadhia KN, Dave DT, Patel BM. Study of efficacy of Propofol, Ondansetron and Dexamethasone in prevention of post operative nausea&vomiting (PONV) following thyroidectomy. *Asian Pacific Journal of Health Sciences* 2015; 2: 65-72
31 Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88: 659-668 [PMID: 12067003 DOI: 10.1093/bja/88.5.659]
32 Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology* 2014; 120: 1137-1145 [PMID: 24401771 DOI: 10.1097/01.SA.0000452811.65196.db]
33 Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, Goerlich TM, Helm J, Olthoff D. The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. *J Clin Anesth* 2007; 19: 180-185 [PMID: 17531725 DOI: 10.1016/j.jclinane.2006.09.004]
34 老年慢性非癌痛诊疗共识编写专家组.老年慢性非癌痛药物治疗中国专家共识. 中国疼痛医学杂志 2016; 22: 321-325 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.05.001]
35 中国医师协会疼痛科医师分会,国家临床重点专科•中日医院疼痛专科医联体,北京市疼痛治疗质量控制和改进中心.慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018). 中国疼痛医学杂志 2018; 24: 881-887 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.12.001]
36 刘昕. 门诊无痛消化道内镜患者POFS临床调查及应对策略研究. 扬州: 扬州大学 2018; 1-56
37 倪燕婷, 叶钰芳, 张玲, 唐舒亚, 叶敏. 不同氧流量对改善腹腔镜胆囊切除术后恶心呕吐的效果比较. 中国医药导报 2014; 11: 128-130
38 Cai G, Huang Z, Zou T, He M, Wang S, Huang P, Yu B. Clinical application of a novel endoscopic mask: A randomized controlled trial in aged patients undergoing painless gastroscopy. *Int J Med Sci* 2017; 14: 167-172 [PMID: 28260993 DOI: 10.7150/ijms.16919]
39 Lin Y, Zhang X, Li L, Wei M, Zhao B, Wang X, Pan Z, Tian J, Yu W, Su D. High-flow nasal cannula oxygen therapy and hypoxia during gastroscopy with propofol sedation: a randomized multicenter clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 591-601 [PMID: 31278907 DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.033]
40 ASGE Standards of Practice Committee., Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI

endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 327-337 [PMID: 29306520 DOI: 10.1016/j.gie.2017.07.018]
41 Dossa F, Medeiros B, Keng C, Acuna SA, Baxter NN. Propofol versus midazolam with or without short-acting opioids for sedation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of safety, satisfaction, and efficiency outcomes. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1015-1026.e7 [PMID: 31926966 DOI: 10.1016/j.gie.2019.12.047]
42 Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119: 303-316 [PMID: 23719611 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829aaff4]

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 © 2021 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 1020-1025

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.1020

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群与胃肠动力关系的研究进展

王煜姣, 贾庆玲, 李 莉, 王香香, 凌江红

王煜姣, 贾庆玲, 李莉, 王香香, 凌江红, 上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海市 200021

王煜姣, 博士研究生, 主要从事中医药防治消化系统疾病诊治研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81973774.

作者贡献分布: 本综述由凌江红设计及审校; 文献收集由贾庆玲、李莉、王香香完成; 论文写作由王煜姣完成.

通讯作者: 凌江红, 教授, 200021, 上海市黄浦区普安路185号, 上海中医药大学附属曙光医院消化科. 459183870@qq.com

收稿日期: 2021-05-18
修回日期: 2021-06-14
接受日期: 2021-07-07
在线出版日期: 2021-09-08

Progress in understanding of relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility

Yu-Jiao Wang, Qing-Ling Jia, Li Li, Xiang-Xiang Wang, Jiang-Hong Ling

Yu-Jiao Wang, Qing-Ling Jia, Li Li, Xiang-Xiang Wang, Jiang-Hong Ling, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81973774.

Corresponding author: Jiang-Hong Ling, Professor, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 185 Pu'an Road, Huangpu District, Shanghai 200021, China. 459183870@qq.com

Received: 2021-05-18
Revised: 2021-06-14
Accepted: 2021-07-07
Published online: 2021-09-08

Abstract

Gastrointestinal motility disorders are a group of common clinical disorders in which abnormal gastrointestinal motility is the major pathogenesis, including irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and diabetic gastroparesis. With the rapid development of microbial sequencing technology in the past 10 years, the understanding of the gut microbiota has greatly improved, and it is generally found that patients with gastrointestinal motility diseases have gut microbiota disorders. Some progress has been made on the correlation between gut microbiota and gastrointestinal motility. This review aims to elucidate the relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility and the mechanism of their interaction.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Gastrointestinal motility; Enteric nervous system; Intestinal barrier; Intestinal immunity

Citation: Wang YJ, Jia QL, Li L, Wang XX, Ling JH. Progress in understanding of relationship between gut microbiota and gastrointestinal motility. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 1020-1025
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1020.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1020

摘要

胃肠动力障碍性疾病是一类以胃肠动力异常为主要发病机制的临床常见病, 包括肠易激综合征、功能性消化不良、糖尿病胃轻瘫等. 近十余年来随着微生物测序技术的迅猛发展, 人们对肠道菌群的了解日益深入, 普遍发现胃肠动力障碍性疾病存在肠道菌群的紊乱. 关于肠道菌群与胃肠动力的相关性研究也取得了

一些进展, 本文就肠道菌群与胃肠动力的关系及二者相互作用的机制作一综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 胃肠动力; 肠神经系统; 肠屏障; 肠道免疫

核心提要: 胃肠动力障碍性疾病患者普遍存在肠道菌群的紊乱, 肠道菌群与胃肠动力之间的关系逐渐引起人们的关注. 研究发现二者在生理及病理上相互关联, 相互影响, 并通过肠神经系统、肠屏障、肠道免疫等途径发生紧密的交互作用.

文献来源: 王煜姣, 贾庆玲, 李莉, 王香香, 凌江红. 肠道菌群与胃肠动力关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(17): 1020-1025
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1020.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1020

0 引言

肠道菌群是指定居在人体胃肠道内所有微生物的总称. 正常人肠道微生物的细胞数高达100万亿, 为人体细胞总量的10倍, 其涵盖了500多万个基因, 是人类基因组的100多倍[1,2]. 肠道菌群构建了一个极其庞大且复杂的微生态系统, 具有防止病原菌定植、参与物质代谢、合成人体必需的氨基酸和维生素以及调节肠道免疫等功能[1,3]. 研究发现肠道菌群具有强大的新陈代谢能力, 等同于肝脏的代谢水平, 对维持人体健康意义重大, 因此又被称为“隐藏的器官”[4]. 胃肠运动是消化系统最核心的生理功能之一, 以前人们很少把肠道菌群与胃肠动力联系在一起, 但越来越多的研究发现这两者之间的关系比我们想象的要复杂的多[3,5-8].

1 肠道菌群概述

肠道菌群包括细菌、真菌和古生菌, 其中细菌占绝大多数, 其中又以厌氧菌为主, 其数量是需氧和兼性厌氧菌的100-1000倍[9-11]. 由于解剖结构及生理特性的差异, 胃肠道的不同区域肠道菌群的定植数量(以每克或毫升肠内容物计算)及种类有所区别. 胃内由于胃酸的存在, 微生物的数量偏少(0-10^3个), 近端小肠虽然PH值较胃区升高, 但由于肠蠕动致肠液流动较快, 微生物较难定植(0-10^5个). 胃和近端小肠分布的微生物以需氧且耐酸的链球菌、乳杆菌为主, 厌氧菌较少. 远端小肠(回肠)是一个过渡区, 它比上肠道有着更丰富的细菌数量(10^3-10^7个)且微生物多样性增多, 逐渐以属于厌氧菌的双歧杆菌、类杆菌属为主, 兼有需氧菌链球菌. 大肠(结肠)由于肠内容物周转缓慢, 因此是微生物定植的主要部位, 其特点是细菌数量最多(10^{11}-10^{12}个)且丰度最大, 分布的微生物以严格厌氧菌为主, 如双歧杆菌、类杆菌属、消化球菌、优杆菌等[9,12,13].

肠道菌群的种类及相对丰度受到诸多因素的影响, 如宿主出生情况(顺产/剖腹产)、遗传、饮食、环境、新陈代谢、免疫等[10,14], 但多数情况下, 上述因素诱发的肠道菌群的改变与机体内外环境保持相对平衡, 一旦某些因素引发肠道菌群的稳态失衡就会导致疾病的发生. 目前研究发现肠道菌群紊乱与人体的消化系统(如功能性胃肠病、非酒精性脂肪肝、消化道肿瘤)、内分泌系统(如糖尿病、肥胖症)、神经系统(如帕金森病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病、焦虑、抑郁)及循环系统(心血管疾病)等多个系统疾病相关[14].

2 肠道菌群与胃肠动力存在相互作用

胃肠运动受神经系统(肠神经系统、中枢神经系统、自主神经系统)、平滑肌、Cajal间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)和神经递质等因素协同调控[15,16]. 以上任一因素结构和(或)功能异常, 均可导致胃肠道动力障碍. 研究发现肠道菌群与胃肠动力也存在紧密的交互作用. 缺乏肠道菌群的无菌(germ free, GF)小鼠比正常小鼠的胃排空和肠道运输时间延长[17,18], 用无特定病原体的微生物群定植后小鼠的小肠移行运动复合体恢复正常[19], 而不同种属的细菌对肠道动力的调节作用不同, 如嗜酸乳杆菌、双歧杆菌或烟草梭菌定植后能使GF小鼠小肠移行运动复合体和肠道运输时间接近正常, 定植大肠杆菌则抑制肠道肌电活动[20]. 反之胃肠道运动异常也会加重肠道菌群失调. 小肠在消化期和消化间期的正常运动具有清除细菌的作用[21], 若小肠动力发生障碍则导致细菌在小肠局部滞留, 从而大量繁殖.

目前将肠道某一区域微生物群与胃肠动力的联系研究的较为深入的领域是小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), SIBO指小肠生理性分布的菌群被来自大肠的病原菌取代, 随之引发以腹泻、腹胀、腹痛、营养吸收不良为主要临床表现的疾病, 其以空肠或十二指肠液细菌培养>10^5/mL为诊断金标准[22]. SIBO的致病菌群通常以口咽和结肠型细菌为主[23]. SIBO菌群紊乱会导致脂溶性维生素A、D和E的缺乏以及胆汁酸代谢异常, 导致脂肪消化和吸收障碍, 引起腹泻、营养不良[24-26], 而碳水化合物发酵失调导致二氧化碳、氢气和甲烷的产生, 从而引起腹胀、腹痛等不适[26], 细菌对维生素B12的过度消耗则会导致恶性贫血的发生[27]. 机体对SIBO有一系列的自我防御机制, 如分泌胃酸、正常的胃肠运动、完整的回盲瓣功能、分泌免疫球蛋白以及胰

液、胆汁等, 其中最重要的防御因素是分泌胃酸和正常的小肠运动[28]. 目前大多数研究认为胃肠运动障碍特别是小肠运动减慢导致了SIBO的发生[21,28-30]. 但也有研究持相反意见, 如Suri[31]认为是SIBO产生的甲烷诱发了肠运动障碍. 他和他的同事们对78名接受乳果糖呼气试验(lactulose breath test, LBT)和全肠道传输闪烁检查的患者进行了回顾性研究分析. 比较LBT阳性患者与正常患者的小肠转运(small bowel transit, SBT)和结肠转运(colonic transit, CT)是否存在差异, 同时对消化道症状进行分析时将SIBO分为2个亚型: 产氢型(H-SIBO)和产甲烷型(M-SIBO). 在亚型之间分析时发现, M-SIBO患者的SBT和CT较H-SIBO患者有明显延迟, 即LBT中甲烷含量高的患者存在肠运动障碍. 既往也有其他报道证实甲烷通过影响小肠的收缩运动而延缓小肠的转运时间[32,33].

3 肠道菌群与胃肠动力相互作用的途径

虽然已有证据表明肠道菌群与胃肠动力存在紧密的交互作用, 但具体机制尚未明确. 目前研究认为肠道菌群可能通过改变肠神经系统(肠神经元和神经胶质细胞)、肠屏障(肠嗜铬细胞)、肠免疫(肠肌层巨噬细胞)功能来影响胃肠动力.

3.1 *肠道菌群通过肠神经系统改变胃肠动力* 以新生GF小鼠为研究对象发现, 肠道菌群可能直接参与调控胚胎出生后的肠神经系统的发育[34,35], 而肠道菌群可能是通过改变肠神经系统的神经元数量及不同类型神经元的比例调节胃肠运动[8]. Hung等[36]的两项研究虽然都是采用万古霉素干预小鼠, 实验结果却截然相反. 他先用万古霉素干预新生GF小鼠, 发现小鼠结肠肌间神经元密度降低, 胆碱能钙结合蛋白神经元增加, 氮能神经元减少, 结肠收缩的频率增快. 而后当其采用万古霉素干预6周龄小鼠, 发现干预后小鼠肠道菌群的丰度及组成与正常小鼠有显著差异, 与预期一致. 但小鼠肌间胆碱能神经元减少, 结肠移行性复合运动减慢, 肠道动力下降. 值得注意的是, 实验还检测了粘膜5-羟色胺(5-HT)的含量, 发现其含量未发生改变[37]. 作者认为可能是由于万古霉素对不同年龄阶段的小鼠诱导的肠道菌群失调有差异, 进而导致小鼠结肠运动的改变不同[37]. 因为处于不同生长阶段的小鼠, 肠道菌群的种类及相对丰度差异较大, 如胚胎时期受到母体的肠道菌群影响居多, 而青少年时期自身肠道菌群已逐渐形成, 但具体机制尚有待进一步研究.

早期研究认为肠神经胶质细胞(enteric glia cells, EGCs)只是对肠神经元起机械支持作用, 但越来越多证据发现其在调节胃肠道运动及屏障功能方面发挥重要作用[38-40]. 粘膜EGCs在发育中会逐渐形成一个复杂网状结构, 而这个结构的形成与肠道菌群的成熟时间是一致的[41]. GF小鼠EGCs的数量减少及其形成的网状结构较简单, 但当植入无特定病原体的微生物群4周后, 小鼠EGCs数量增多且网状结构的复杂性增加[41]. Beraldi等[42]发现肥胖小鼠的结肠肌间神经元和EGCs数量减少, 从而导致结肠传输延迟, 在饮食中加入菊粉后小鼠肠道菌群里有益菌的比例增加, 结肠运动障碍有所改善, 但是肌间神经元与EGCs的数量并没有增多.

3.2 *肠道菌群通过影响肠屏障改变胃肠动力* 肠上皮细胞是肠道粘膜屏障的主要组成部分. 肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECs)虽然仅占肠上皮细胞的1%, 但具有分泌激素和神经递质并与肠神经元之间进行信号传递的功能, 这对维持肠道正常功能是不可或缺的[43,44]. 研究认为, 肠道菌群及其代谢产物通过影响EECs分泌胃肠激素, 向肠神经元发出信号[44], 进而调控胃肠运动. 5-HT是具有调节胃肠运动作用的神经递质[45], 主要是由一种特殊的EECs, 即肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, ECs)分泌. 肠道细菌可直接影响5-HT的代谢从而影响胃肠动力. Yano等[46]发现GF小鼠结肠和血液中5-HT含量减少, 并伴有胃肠运动障碍, 用芽孢形成菌(一种肠内原生菌)定植GF小鼠后其结肠和血液中5-HT含量增加, 小鼠的胃肠动力得以恢复. 色氨酸羟化酶-1(tryptophan hydroxylase, TPH1)是5-HT合成的关键限速酶, 益生菌大肠杆菌尼氏1917能通过调节TPH1来增加5-HT的合成[47]. Wikoff等[48]发现无特定病原体微生物群定植的小鼠血清5-HT的浓度是GF小鼠的2.8倍, 但作者认为如此显著的差别不仅仅在于肠道细菌介导的直接作用, 还可能有细菌代谢产物的叠加效应. 肠道菌群还可通过其代谢产物作用于肠粘膜从而间接影响胃肠动力. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的主要代谢产物之一, SCFAs可增加小鼠结肠运动, 这与其刺激肠粘膜释放5-HT有关[49]. SCFAs还可以诱导人EC细胞模型中的TPH1表达并呈浓度依赖性[50]. Vincent等[51]通过给TPH1 KO小鼠注射SCFAs混合物(乙酸、丁酸、丙酸)发现结肠的蠕动增加, 进一步实验发现丁酸可通过激活粘膜5-HT信号传递进而促进肠运动, 丙酸则抑制肠蠕动.

3.3 *肠道菌群通过影响肠道免疫功能改变胃肠动力* 肠道菌群可激活包括巨噬细胞在内的粘膜免疫细胞, 而粘膜免疫细胞又能反作用于肠道菌群[52]. 肌层巨噬细胞(muscularis macrophages, MMs)是指分布在肠道肌层的巨噬细胞, 其与肌间神经元、EGCs、平滑肌细胞、ICC紧邻相连[53-55]. 在健康人胃肠道中, MMs是被ICC围绕住的, 提示它们在维持ICC网络的完整性中起一定作用, 也对维持肠道运动发挥重要作用[56]. MMs主要是通过分泌骨形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)激活肠神

经元上BMP2相关受体, 影响神经元活性, 从而影响肠动力[54]. 研究认为肠道菌群与MMs能够相互作用, 进而影响胃肠动力, 其中BMP2可能发挥了关键作用[52]. 在一项术后肠梗阻的研究中发现, 来源于树突状细胞的IL-12能激活MMs诱导诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达, 其产物一氧化氮可直接抑制平滑肌细胞[57]. 此外, IL-17A也能诱导MMs表达iNOS从而降低肠道动力[58]. 肠神经元分泌的巨噬细胞生长因子CSF1是MMs维持正常功能所必须的[53]. Muller等[59]发现抗生素治疗后小鼠出现胃肠运动障碍, 进一步实验发现小鼠MMs数量减少以及BMP2、CSF-1表达降低, 这提示抗生素治疗后小鼠肠道菌群紊乱对MMs有一定影响, 经增加CSF1的含量或直接粪菌移植后, 可纠正部分胃肠动力障碍.

4 结论

综上所述, 肠道菌群与胃肠动力在生理及病理上相互关联, 相互影响. 本文从细胞角度入手, 分别从肠神经系统、肠屏障及肠道免疫三方面探讨了肠道菌群与胃肠动力之间相互作用的可能机制. 但由于胃肠动力的调控本身是一个非常复杂的过程, 因此笔者根据文献报道的情况, 尝试从三个主要方面阐释其可能机制. 因为胃肠动力不同调控因素间存在交互作用, 故肠道菌群与胃肠动力之间相互作用的机制也存在交叉作用, 如本文提到的5-HT和MMs影响胃肠动力的最后环节都是通过向肠神经元发送信号来实现的. 肠道菌群是个巨大的微生态系统, 虽然我们对它的了解逐渐增多, 但是还有很多未解之谜. 例如肠道菌群与胃肠道其他细胞有无关联性或因果关系、菌群紊乱的核心菌株如何确定等等, 这都需要进一步研究证实. 随着近年来对肠道菌群深入研究, 人们对希波克拉底关于“所有疾病都始于肠道”的说法赋予了新的意义.

5 参考文献

1 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920 [PMID: 15790844 DOI: 10.1126/science.1104816]
2 Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486: 215-221 [PMID: 22699610 DOI: 10.1038/nature11209]
3 Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, Ro S. Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 19-34 [PMID: 33166939 DOI: 10.5056/jnm20149]
4 Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
5 Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG; Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-176 [PMID: 22730468 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167]
6 Igarashi M, Nakae H, Matsuoka 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]
7 Malik A, Morya RK, Bhadada SK, Rana S. Type 1 diabetes mellitus: Complex interplay of oxidative stress, cytokines, gastrointestinal motility and small intestinal bacterial overgrowth. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: e13021 [PMID: 30155878 DOI: 10.1111/eci.13021]
8 Joly A, Leulier F, De Vadder F. Microbial Modulation of the Development and Physiology of the Enteric Nervous System. *Trends Microbiol* 2020 [PMID: 33309188 DOI: 10.1016/j.tim.2020.11.007]
9 Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1035S-1045S [PMID: 10232646 DOI: 10.1093/ajcn/69.5.1035s]
10 Eisenstein M. The hunt for a healthy microbiome. *Nature* 2020; 577: S6-S8 [PMID: 31996823 DOI: 10.1038/d41586-020-00193-3]
11 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270 [PMID: 22424233 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035]
12 Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 174-193 [PMID: 6357937]
13 尹军霞, 林德荣. 肠道菌群与疾病. 生物学通报 2004; 3: 26-28
14 Cani PD. Gut microbiota - at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 321-322 [PMID: 28442782 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.54]
15 Hirst GD, Edwards FR. Role of interstitial cells of Cajal in the control of gastric motility. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 1-10 [PMID: 15351789 DOI: 10.1254/jphs.crj04002x]
16 Uesaka T, Young HM, Pachnis V, Enomoto H. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut. *Dev Biol* 2016; 417: 158-167 [PMID: 27112528 DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.04.016]
17 Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 126: 301-304 [PMID: 6066182 DOI: 10.3181/00379727-126-32430]
18 Iwai H, Ishihara Y, Yamanaka J, Ito T. Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice. *Jpn J Exp Med* 1973; 43: 297-305 [PMID: 4580917]
19 Husebye E, Hellström PM, Midtvedt T. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 946-956 [PMID: 8174436 DOI: 10.1007/BF02087542]
20 Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G368-G380 [PMID: 11171619 DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G368]
21 Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 289-299 [PMID: 23614961 DOI: 10.1177/0884533613485882]
22 Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-808 [PMID: 17148502 DOI: 10.1136/gut.2006.108712]
23 Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourié B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Rambaud JC. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1327-1331 [PMID: 10235214 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x]
24 Riepe SP, Goldstein J, Alpers DH. Effect of secreted Bacteroides proteases on human intestinal brush border hydrolases. *J Clin*

Invest 1980; 66: 314-322 [PMID: 6995483 DOI: 10.1172/JCI109859]
25 Tabaqchali S, Hatzioannou J, Booth CC. Bile-salt deconjugation and steatorrhoea in patients with the stagnant-loop syndrome. *Lancet* 1968; 2: 12-16 [PMID: 4172682 DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92888-2]
26 Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 11-20 [PMID: 16431299 DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.020]
27 Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci* 2015; 60: 118-124 [PMID: 25657082 DOI: 10.1016/j.advms.2014.09.001]
28 Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 943-959, viii-viix [PMID: 20937459 DOI: 10.1016/j.idc.2010.07.007]
29 Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, Pasricha PJ. Small Intestinal Transit Time Is Delayed in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 571-576 [PMID: 25319735 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000257]
30 Chander Roland B, Mullin GE, Passi M, Zheng X, Salem A, Yolken R, Pasricha PJ. A Prospective Evaluation of Ileocecal Valve Dysfunction and Intestinal Motility Derangements in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3525-3535 [PMID: 28871499 DOI: 10.1007/s10620-017-4726-4]
31 Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e10554 [PMID: 29794732 DOI: 10.1097/MD.0000000000010554]
32 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652 DOI: 10.1152/ajpgi.00574.2004]
33 Jahng J, Jung IS, Choi EJ, Conklin JL, Park H. The effects of methane and hydrogen gases produced by enteric bacteria on ileal motility and colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 185-190, e92 [PMID: 22097886 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01819.x]
34 Collins J, Borojevic R, Verdu EF, Huizinga JD, Ratcliffe EM. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 98-107 [PMID: 24329946 DOI: 10.1111/nmo.12236]
35 Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mahlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]
36 Hung LY, Boonma P, Unterweger P, Parathan P, Haag A, Luna RA, Bornstein JC, Savidge TC, Foong JPP. Neonatal Antibiotics Disrupt Motility and Enteric Neural Circuits in Mouse Colon. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 298-300.e6 [PMID: 31022477 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.009]
37 Hung LY, Parathan P, Boonma P, Wu Q, Wang Y, Haag A, Luna RA, Bornstein JC, Savidge TC, Foong JPP. Antibiotic exposure postweaning disrupts the neurochemistry and function of enteric neurons mediating colonic motor activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G1042-G1053 [PMID: 32390463 DOI: 10.1152/ajpgi.00088.2020]
38 Aubé AC, Cabarrocas 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]
39 Broadhead MJ, Bayguinov PO, Okamoto T, Heredia DJ, Smith TK. Ca2+ transients in myenteric glial cells during the colonic migrating motor complex in the isolated murine large intestine. *J Physiol* 2012; 590: 335-350 [PMID: 22063626 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219519]
40 Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
41 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippert HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. The gut microbiota keeps enteric glial cells on the move; prospective roles of the gut epithelium and immune system. *Gut Microbes* 2015; 6: 398-403 [PMID: 26558327 DOI: 10.1080/19490976.2015.1109767]
42 Beraldi EJ, Borges SC, de Almeida FLA, Dos Santos A, Saad MJA, Buttow NC. Colonic neuronal loss and delayed motility induced by high-fat diet occur independently of changes in the major groups of microbiota in Swiss mice. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13745 [PMID: 31721393 DOI: 10.1111/nmo.13745]
43 Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 73-78 [PMID: 18185066 DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f43a73]
44 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]
45 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
46 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
47 Nzakizwanayo J, Dedi C, Standen G, Macfarlane WM, Patel BA, Jones BV. Escherichia coli Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance. *Sci Rep* 2015; 5: 17324 [PMID: 26616662 DOI: 10.1038/srep17324]
48 Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3698-3703 [PMID: 19234110 DOI: 10.1073/pnas.0812874106]
49 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914 DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2006]
50 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 2015; 29: 1395-1403 [PMID: 25550456 DOI: 10.1096/fj.14-259598]
51 Vincent AD, Wang XY, Parsons SP, Khan WI, Huizinga JD. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315:

G896-G907 [PMID: 30095295 DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017]
52 Robinette ML, Colonna M. GI motility: microbiota and macrophages join forces. *Cell* 2014; 158: 239-240 [PMID: 25036623 DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.040]
53 Iino S, Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem Cytochem* 2006; 39: 145-153 [PMID: 17327901 DOI: 10.1267/ahc.06023]
54 Cipriani G, Gibbons SJ, Kashyap PC, Farrugia G. Intrinsic Gastrointestinal Macrophages: Their Phenotype and Role in Gastrointestinal Motility. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 120-130.e1 [PMID: 27047989 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.01.003]
55 Wehner S, Engel DR. Resident macrophages in the healthy and inflamed intestinal muscularis externa. *Pflugers Arch* 2017; 469: 541-552 [PMID: 28236119 DOI: 10.1007/s00424-017-1948-4]
56 Mikkelsen HB. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 818-832 [PMID: 20132411 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01025.x]
57 Engel DR, Koscielny A, Wehner S, Maurer J, Schiwon M, Franken L, Schumak B, Limmer A, Sparwasser T, Hirner A, Knolle PA, Kalff JC, Kurts C. T helper type 1 memory cells disseminate postoperative ileus over the entire intestinal tract. *Nat Med* 2010; 16: 1407-1413 [PMID: 21113155 DOI: 10.1038/nm.2255]
58 Mori D, Watanabe N, Kaminuma O, Murata T, Hiroi T, Ozaki H, Hori M. IL-17A induces hypo-contraction of intestinal smooth muscle via induction of iNOS in muscularis macrophages. *J Pharmacol Sci* 2014; 125: 394-405 [PMID: 25069526 DOI: 10.1254/jphs.14060fp]
59 Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, Mortha A, Leboeuf M, Li XM, Mucida D, Stanley ER, Dahan S, Margolis KG, Gershon MD, Merad M, Bogunovic M. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell* 2014; 158: 300-313 [PMID: 25036630 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050]

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 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): 1026-1034

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i17.1026

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

HPSE2通过抑制NF-κB、Wnt/β-catenin信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制

陈冰冰, 何 璠, 郑伟伟

陈冰冰, 何璠, 郑伟伟, 浙江中医药大学附属温州中医院消化科 浙江省温州市 325000

陈冰冰, 主要从事胃癌基础与临床.

作者贡献分布: 由陈冰冰设计; 研究过程及文章初稿写作由何璠及郑伟伟完成; 文章修订由陈冰冰完成.

通讯作者: 陈冰冰, 研究生, 主治医师, 313000, 浙江省温州市鹿城区六虹桥蛟尾路9号温州市中医院综合楼7楼消化科医生办公室, 温州市中医院消化科. xqd1726@163.com

收稿日期: 2021-05-07
修回日期: 2021-06-02
接受日期: 2021-07-27
在线出版日期: 2021-09-08

HPSE2 regulates malignant biological behavior of gastric cancer cells by inhibiting NF-κB and Wnt/β-catenin signaling pathways

Bing-Bing Chen, Fan He, Wei-Wei Zheng

Bing-Bing Chen, Fan He, Wei-Wei Zheng, Department of Gastroenterology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bing-Bing Chen, Graduate Student, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 9 Jiowei Road, Liuhongqiao, Lucheng District, Wenzhou 313000, Zhejiang Province, China. xqd1726@163.com

Received: 2021-05-07
Revised: 2021-06-02
Accepted: 2021-07-27
Published online: 2021-09-08

Abstract

BACKGROUND

With the improvement of medical level, remarkable progress has been made in the early diagnosis and treatment of gastric cancer, but the mortality of patients with gastric cancer is still high, and the prognosis is poor. Invasion and metastasis are important factors affecting the prognosis of patients. Therefore, it is of great significance to explore the pathogenesis of gastric cancer, inhibit the invasion and metastasis of gastric cancer cells, and improve the prognosis of patients. Heparanase (HPSE) is an endogenous endoglycosidase. Some studies have found that the expression level of HPSE in gastric cancer is significantly increased. However, the role of HPSE2 in gastric cancer is still unclear. This study aimed to investigate the role of HPSE2 in gastric cancer and the underlying mechanism.

AIM

To investigate whether HPSE regulates the malignant biological behavior of gastric cancer cells and explore the role of the nuclear factor-κB (NF-κB) and Wnt/β-Catenin signaling pathways in this process.

METHODS

From September 2019 to April 2021, 74 cases of gastric cancer tissues and adjacent normal tissues were collected, and the expression levels of HPSE2 in these tissues were determined. The human gastric cancer cell line MKN-28 was subcultured and transfected to obtain HPSE2 overexpressing cells. Cell proliferation, apoptosis, invasion, and migration were measured, and the expression levels of HPSE2, E-cadherin, N-cadherin, vimentin, transforming growth factor-β1 (TGF-β1), phosphorylated NF-κB p65

(p-NF-κB p65) and β-Catenin were measured.

RESULTS

Compared with the adjacent normal tissues, the expression level of HPSE2 in gastric cancer tissues was significantly lower ($P < 0.01$). Compared with control cells, the expression level of HPSE2 in HPSE2 overexpressing cells was significantly higher ($P < 0.01$). There was no significant difference in cell proliferation ability between the two groups on day 1 ($P > 0.05$); compared with the control group on day 2, the cell proliferation ability of the HPSE2 overexpression group was significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the control group, the apoptosis rate and the expression levels of Bax and E-cadherin in the HPSE2 overexpression group were significantly increased, while the invasion and migration abilities as well as the expression levels of Bax, Survivin, N-cadherin, vimentin, TGF-β1, p-NF-κB p65, and β-Catenin were significantly decreased ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Up-regulation of HPSE2 expression can inhibit cell proliferation, invasion, and migration, suppress the epithelial-mesenchymal transition, and promote apoptosis, which may be achieved by inhibiting the NF-κB and Wnt/β-catenin signaling pathways.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HPSE2; NF-κB signaling pathway; Wnt/β-catenin signaling pathway; Gastric cancer; Biological behavior

Citation: Chen BB, He F, Zheng WW. HPSE2 regulates malignant biological behavior of gastric cancer cells by inhibiting NF-κB and Wnt/β-catenin signaling pathways. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(17): 1026-1034

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1026.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1026

摘要

背景

随着医医疗水平的提高, 胃癌的早期诊断及治疗取得了明显成效, 但患者的死亡率仍居高不下, 且预后较差, 侵袭与转移是影响患者预后的重要因素. 因此, 探究胃癌的发病机制, 抑制胃癌细胞的侵袭转移, 改善患者预后意义重大. 乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶, 有研究发现, 期在胃癌组织中的表达水平明显升高. 但关于乙酰肝素酶2(heparanase, HPSE2)在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确. 本研究旨在HPSE2在胃癌中的相关作用及其作用机制.

目的

分析HPSE2通过抑制核转录因子κB (NF-κB)、wnt基因/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制.

方法

收集2019-09/2021-04期间在本院进行手术切除治疗的74例胃癌患者的胃癌组织及癌旁正常组织, 测定HPSE2的表达水平. 将人胃癌细胞系MKN-28细胞进行传代培养并转染, 获得HPSE2过表达组及对照组. 测定各组细胞增殖能力、细胞凋亡率、细胞侵袭及迁移能力, 并测定细胞中HPSE2、上皮型钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(neural cadherin, N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、磷酸化核转录因子-κB p65(nuclear transcription factor κB p65, p-NF-κB p65)、β-catenin表达水平变化.

结果

与癌旁正常组织对比, 胃癌组织中HPSE2表达水平明显降低($P<0.01$). 与对照组比较, HPSE2过表达组HPSE2表达水平明显升高($P<0.01$). 两组1 d时细胞增殖能力无明显差异($P>0.05$); 与2 d与对照组比较, HPSE2过表达组细胞增殖能力明显降低($P<0.05$或$P<0.01$). 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞凋亡率及Bax、E-cadherin表达水平均明显升高, 细胞侵袭、迁移能力及Bax、Suivivin、N-cadherin、Vimentin、TGF-β1、p-NF-κB p65、β-catenin表达水平均明显降低($P<0.01$).

结论

上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 抑制细胞发生EMT, 促进细胞凋亡, 其可能是通过抑制NF-κB及Wnt/β-catenin信号通路的激活实现.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: HPSE2; NF-κB信号通路; Wnt/β-catenin信号通路; 胃癌; 生物学行为

核心提要: 乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶, 是人体中唯一能够特异性剪切硫酸乙酰肝素蛋白多糖的酶. HPSE2属于HPSE的同源物, 其不具有肝素酶的活性, 但其能够竞争性结合硫酸乙酰肝素, 从而对肝素酶活性起到一定的抑制作用. 有学者在乳腺癌的研究中发现, HPSE2能够抑制肿瘤细胞的侵袭迁移, 促进新生血管生成. 但关于其在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确. 本研究旨在探讨HPSE2调控胃癌细胞恶性生物学行为的作用机制.

文献来源: 陈冰冰, 何璠, 郑伟伟. HPSE2通过抑制NF-κB、Wnt/β-catenin信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制. 世界华人消化杂志 2021;

29(17): 1026-1034
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i17/1026.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i17.1026

0 引言

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内, 其死亡率占所有恶性肿瘤死亡率的第二位, 仅次于肺癌. 随着我国经济及医疗水平的不断提高, 胃癌的早期诊断水平不断提高, 对胃癌的防控治疗取得了重大进步, 但患者的死亡率仍居高不下, 预后较差, 严重影响患者生命[1]. 目前, 治疗胃癌的主要手段为手术切除联合术后放化疗, 但由于胃癌早期发病隐匿, 不能得到患者重视, 易造成误诊漏诊, 从而错失最佳治疗时机, 加大治疗难度. 因此, 探究胃癌的发病机制, 分析其关键调控分子, 早期诊断, 及时治疗对降低患者的死亡率, 改善患者预后具有重要作用. 乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶, 是人体中唯一能够特异性剪切硫酸乙酰肝素蛋白多糖的酶. 乙酰肝素酶2(heparanase, HPSE2)属于HPSE的同源物, 其不具有肝素酶的活性, 但其能够竞争性结合硫酸乙酰肝素, 从而对肝素酶活性起到一定的抑制作用[2]. 有学者在乳腺癌的研究中发现, HPSE2能够抑制肿瘤细胞的侵袭迁移, 促进新生血管生成[3]. 但关于其在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确. 本研究旨在探讨HPSE2调控胃癌细胞恶性生物学行为的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 实验材料: 收集2019-09/2021-04期间在本院进行手术切除治疗的74例胃癌患者的胃癌组织及癌旁正常组织.

人胃癌细胞系MKN-28[赛百慷(上海)生物技术股份有限公司].

主要仪器及试剂: 实时定量荧光PCR仪(济南光耀医疗设备有限公司, 型号: TL-988-IV); 低温高速离心机(华威科创(武汉)科技有限公司, 型号: SIGMA 3-18K); 超低温冰箱(浙江捷盛低温设备有限公司, 型号: DW-86W300); DMEM培养基(黑龙江久丰生物工程有限公司); 胎牛血清(上海恒远生物科技有限公司); PBS缓冲液(重庆赛诺生物药业股份有限公司); 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司, 型号: CytoFLEX); 生物显微镜(上海精密仪器仪表公司, 型号: XSP-8C); 兔抗人HPSE2多克隆抗体(武汉淼灵生物科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 实验方法: 采用免疫组化法测定胃癌组织及癌旁正常组织HPSE2表达水平. 取胃癌组织及癌旁正常组织, 常规制作石蜡切片, 烘烤、脱蜡水化、抗原修复、封闭内源性过氧化酶、破膜, 配制HPSE2一抗稀释液, 每片组织切片依次添加相应的一抗稀释液, 4 ℃孵育过夜. 取出组织切片, 加入PBS溶液清洗, 每片组织依次添加辣根过氧化物酶二抗, 37 ℃孵育60 min, 加入PBS溶液清洗, DAB显色、苏木素复染、脱水透明、树脂封片, 显微镜下观察.

细胞培养: 将人胃癌细胞系MKN-28细胞放入DMEM培养基中, 加入10%胎牛血清、100 U/mL青霉素及100 μg/mL链霉素双抗溶液, 在37 ℃、5%CO_2恒温培养箱中进行培养. 取生长状态良好的细胞

1.2.2 细胞转染: 在Zheng细胞中加入0.25%胰蛋白酶制成细胞悬液, 将对数生长期的 MKN-28细胞悬液分别以10000个/孔接种于6孔板中, 每组设置6个复孔. 在MKN-28细胞中分别转染HPSE2过表达质粒及空白质粒, 获得HPSE2过表达组及对照组.

采用实时荧光定量PCR法及蛋白质印迹法测定对照组及HPSE2过表达组细胞中HPSE2表达水平. 实时荧光定量PCR法: 将MKN-28细胞接种至6孔板加入裂解液充分裂解, 在室温下静置, 取细胞悬液至1.5 mL EP管中. 加入适量氯仿, 颠倒混匀, 静置, 离心, 取上清液, 加入500 μL异丙醇, 静置, 离心, 取下层沉淀, 即为RNA. 用75%乙醇洗涤沉淀, 离心, 去除上清液, 加入15 μL DEPC水溶解RNA, 测定RNA浓度与纯度, 对RNA进行逆转录反应反转录cDNA, 并进行PCR扩增, 以$2^{-\triangle\triangle Ct}$计算目的基因相对表达量.

1.2.3 蛋白质印迹法: 收集各组对数生长的MKN-28细胞, 采用加入含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂PMSF的RIPA裂解液, 充分裂解细胞, 根据BCA试剂盒配制工作液进行蛋白质定量. 将30 μg蛋白与4×上样缓冲液混合离心取上清液, 经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转移至PVDF膜, 10 mL 5%的脱脂奶粉室温封闭2 h或4 ℃孵育过夜, 加入HPSE2一抗, 4 ℃冰箱孵育过夜, TBST洗膜, 加入相应的二抗室温孵育1-2 h, TBST洗膜, ECL化学发光法进行显色.

1.2.4 细胞增殖能力: 采用MTT法测定各组细胞增殖能力变化. 将生长良好且处于生长对数期的MKN-28细胞制成细胞悬液, 以10000个/孔接种于96孔板中, 每孔中加入浓度为5 mg/mL的MTT溶液20 μL, 继续培养4 h, 采用酶联免疫检测仪测定各组细胞在520 nm处的吸光度值.

1.2.5 细胞凋亡: 收集各组细胞约1×10^5个, 离心、清洗, 去除上清液, 避光孵育15 min左右, 加入0.5 mL Annexin V, 采用流式细胞仪测定各组细胞凋亡情况. 采用蛋白质印迹法测定各组细胞凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax、Suivivin表达情况.

1.2.6 细胞侵袭能力: 采用Transwell侵袭实验测定各组细胞侵袭能力. 将提前预冷的无胎牛血清的Matrigel胶按照合适比例进行稀释, 取基质胶200 μL加入小室上室, 下室中加入400 μL含10%胎牛血清的完全培养基, 取转染组及对照组细胞以10000个/孔接种至小室上室中, 放于细胞培养箱中培养24 h, 使用结晶紫染液染色, 使用显微镜进行观察.

1.2.7 迁移能力: 采用Transwell迁移实验比较各组细胞迁移能力的变化. 取无血清培养基重悬细胞以适当密度接种至小室上室, 下室中加入含10% 400 μL含10%胎牛血清的完全培养基, 放于培养箱中培养24 h, 使用结晶紫染液染色, 使用显微镜进行观察.

采用蛋白质印迹法测定上皮型钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(neural cadherin, N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、磷酸化核转录因子-κB p65(nuclear transcription factor κB p65, p-NF-κB p65)、β-catenin表达水平.

1.2.8 观察指标: 采用免疫组化法测定胃癌组织及癌旁正常组织HPSE2表达水平.

采用实时荧光定量PCR法及蛋白质印迹法测定对照组及HPSE2过表达组细胞中HPSE2表达水平.

采用MTT法测定各组细胞增殖能力变化.

采用流式细胞仪测定各组细胞凋亡情况. 采用蛋白质印迹法测定各组细胞凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax、Suivivin表达情况.

采用Transwell迁移实验比较各组细胞迁移能力的变化.

采用Transwell侵袭实验测定各组细胞侵袭能力变化.

采用蛋白质印迹法测定E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、TGF-β1、p-NF-κB p65、β-catenin表达水平.

统计学处理 本组研究中计量资料比较均符合正态分布, 均采用独立样本*t*检验, 以(mean±SD)表示. 本组研究中采用SPSS 24.0软件进行统计学数据分析, 以统计学结果$P<0.05$视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁正常组织中HPSE2表达水平 与癌旁正常组织对比, 胃癌组织中HPSE2表达水平明显降低($P<0.01$). 见表1.

2.2 各组细胞中HPSE2表达水平 与对照组比较, HPSE2过表达组HPSE2表达水平明显升高($P<0.01$). 见图1, 表2.

2.3 各组细胞增殖能力比较 两组1 d时细胞增殖能力无明显差异($P>0.05$); 与2 d与对照组比较, HPSE2过表达组细胞增殖能力明显降低($P<0.05$或$P<0.01$). 见表3, 图2.

2.4 各组细胞凋亡能力比较 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞凋亡率及Bax表达水平均明显升高, Bax、Suivivin表达水平均明显降低($P<0.01$). 见表4, 表5, 图3.

2.5 各组细胞迁移能力比较 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞迁移能力明显降低($P<0.01$). 见图4, 表6.

2.6 各组细胞侵袭能力比较 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞侵袭能力明显降低($P<0.01$). 见图5, 表7.

2.7 各组细胞E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、TGF-β1、p-NF-κB p65、β- catenin表达水平对比 与对照组比较, HPSE2过表达组N-cadherin、Vimentin、TGF-β1、p-NF-κB p65、β-catenin表达水平均明显降低, E-cadherin表达水平明显升高($P<0.01$). 见图6, 表8.

表 1 胃癌组织及癌旁正常组织中乙酰肝素酶2表达水平(mean ± SD)

分组	例数	HPSE2
胃癌组织	74	4.54 ± 0.85
癌旁正常组织	74	7.27 ± 0.36
t		25.441
P		<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

表 2 各组细胞乙酰肝素酶2蛋白表达水平(mean ± SD)

分组	HPSE2
对照组	1.00 ± 0.01
HPSE2过表达组	2.69 ± 0.18
t	22.963
P	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

3 讨论

胃癌是一种发病机制较为复杂的疾病, 研究发现, 其发病可能与吸烟、饮酒、幽门螺旋杆菌感染、胃溃疡、精神心理状态、饮食习惯等多种因素综合作用的结果. 其发病率较高, 且由于肿瘤的远处转移, 使患者的死亡率明显升高[4]. 因此, 抑制肿瘤细胞的侵袭及转移可以作为胃癌治疗研究中的重要环节. HPSE2作为HPSE的同源基因, 与HPSE有着相反的生物学特性, 其能够抑制肝素酶活性, 抑制多种肿瘤的生长. 有研究发现, HPSE2在前列腺、乳腺、卵巢等多种组织中均有表达. Zhang等[5]在乳腺癌的研究中发现, HPSE2在乳腺癌组织中的表达水平明显降低. Zheng等[6]在膀胱癌的研究中发现, HPSE2

表 3　各组细胞增殖能力比较(mean ± SD)

分组	增殖能力				
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
对照组	0.43 ± 0.04	0.74 ± 0.03	1.41 ± 0.12	1.83 ± 0.26	2.03 ± 0.35
HPSE2过表达组	0.41 ± 0.02	0.54 ± 0.06	1.12 ± 0.14	1.47 ± 0.15	1.59 ± 0.18
t	1.095	7.303	3.852	2.938	2.738
P	0.299	<0.001	0.003	0.015	0.021

HPSE: 乙酰肝素酶.

表 4　各组细胞凋亡能力比较(mean ± SD)

分组	细胞凋亡率(%)
对照组	4.21 ± 0.14
HPSE2过表达组	29.67 ± 3.52
t	17.703
P	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

在膀胱癌细胞中的表达水平明显降低, 而上调HPSE2的表达后, 癌细胞增殖及迁移能力均明显降低. HPSE2可能在抑制肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞分化等方面扮演着重要角色. 本研究主要对HPSE2在胃癌细胞中的相关作用及机制进行了探讨分析.

细胞进入无限增殖状态为肿瘤发生的标志, 而相关研究表明, 肿瘤不仅一种细胞增殖及分化异常的疾病, 也是一种细胞凋亡异常的疾病[7]. 细胞凋亡减少、生存期延长, 细胞大量堆, 其可能是胃癌发生、发展的基础. 本研究中通过测定胃癌MKN-28细胞增殖及凋亡能力的变化, 发现, HPSE2过表达能够明显抑制胃癌细胞增殖, 促进细胞凋亡. Bax是一种促凋亡基因, 能够拮抗Bcl-2蛋白抑制凋亡的作用. 有研究发现[8], 当细胞内Bax表达水平明显升高时, 凋亡细胞明显增多. Bcl-2是一种原癌基因, 能够抑制有多种细胞毒因素引起的细胞死亡. 有研究发现[9], Bcl-2能够增强细胞对大多数DNA损伤因子的抵抗性, 抑制大多数化疗药物引起的靶细胞凋亡. Suivivin属于凋亡抑制蛋白家族成员之一, 其在多种肿瘤组织中呈高表达. 有研究发现[10], Suivivin表达水平与胃癌严重程度明显相关, 其对判断患者预后具有重要的指导作用. Suivivin可以作为判断患者预后及复发的重要指标.

侵袭与迁移是肿瘤的重要特征, 也是影响患者治疗的重要原因. 研究证实, 上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)在肿瘤的发生、转移过程中扮演着重要角色[11]. E-cadherin作为TGF-β1的下游蛋白, 是EMT的一种关键分子, 能够维持细胞间连接的稳

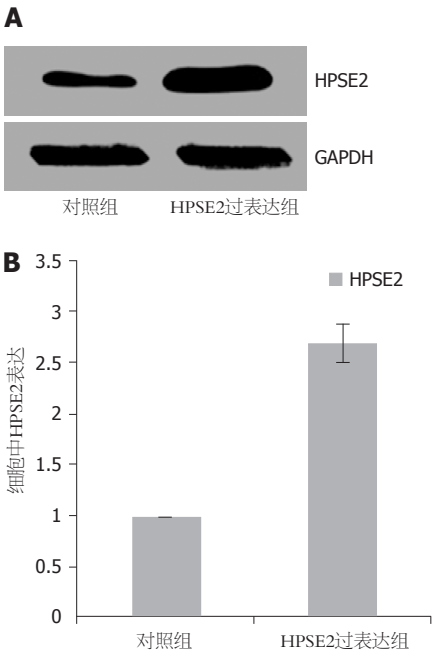


图 1　各组细胞中乙酰肝素酶表达水平. HPSE: 乙酰肝素酶.

定性, 维持细胞骨架与连接支架的稳定. E-cadherin表达水平的降低即为EMT发生的标志[12]. Vimentin是一种中间丝纤维蛋白, 研究发现, 其表达水平与肿瘤分化程度及侵袭能力呈明显负相关[13]. 本研究结果表明, 上调HPSE2表达能够明显抑制胃癌细胞发生EMT现象, 抑制细胞侵袭及迁移能力.

众多研究表明, 在胃癌的发生、发展中多条信号通路参与其中, 调控细胞的活化增殖、细胞因子释放、细胞外基质的合成与降解[14,15]. 其中NF-κB是一种核转录蛋白, 能够协调多种基因的表达, 影响机体内的细胞分化、细胞凋亡及肿瘤生长等多种生物学功能[16]. 据相关报道, p65与p50的二聚体为NF-κB最重要的修饰方式之一, 而p65的磷酸化为NF-κB最重要的修饰方式之一[17]. Wnt/β-catenin信号通路是一种具有高度保守性的信号调节系统, 存在于多种哺乳动物中, 参与细胞的生长、分化及迁移等. β-catenin为Wnt/β-catenin信号通路经典通路

表 5　各组细胞凋亡相关蛋白比较(mean ± SD)

分组	Bax	Bcl-2	Suivivin
对照组	0.49 ± 0.04	1.03 ± 0.02	0.94 ± 0.03
HPSE2过表达组	1.48 ± 0.27	0.46 ± 0.03	0.23 ± 0.01
t	8.885	38.724	54.996
P	<0.001	<0.001	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

表 6　各组细胞迁移能力比较(mean ± SD)

分组	迁移细胞数(个)
对照组	126.58 ± 8.74
HPSE2过表达组	78.72 ± 11.37
t	8.145
P	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

表 7　各组细胞侵袭能力比较(mean ± SD)

分组	侵袭细胞数(个)
对照组	121.00 ± 10.58
HPSE2过表达组	63.15 ± 1.26
t	13.300
P	<0.001

HPSE: 乙酰肝素酶.

的关键效应分子, 正常情况下, β-catenin主要存在于细胞膜处, 在细胞骨架与钙黏蛋白的结合中起连接作用, 而当Wnt/β-catenin信号通路被激活后, β-catenin表达明显增加, 进而影响细胞的增殖、侵袭及迁移等生物学过程[18]. 本研究结果表明, 上调HPSE2的表达能够抑制NF-κB及Wnt/β-catenin信号通路的激活.

4 结论

综上所述, 上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 抑制细胞发生EMT, 促进细胞凋亡, 其可能是通过抑制NF-κB及Wnt/β-catenin信号通路的激活实现.

文章亮点

实验背景

随着医医疗水平的提高, 胃癌的早期诊断及治疗取得了明显成效, 但患者的死亡率仍居高不下, 且预后较差, 侵袭与转移是影响患者预后的重要因素. 因此, 探究胃癌的发病机制, 抑制胃癌细胞的侵袭转移, 改善患者预后

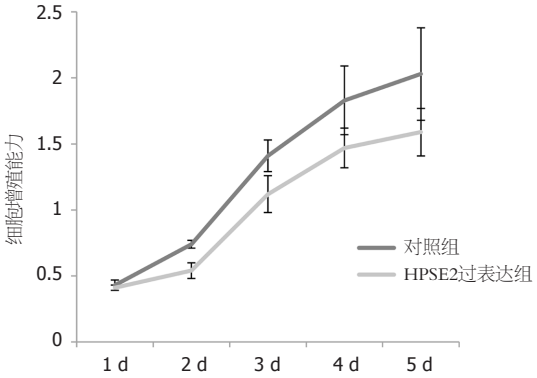
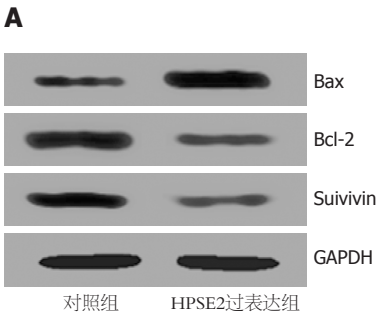


图 2　各组细胞增殖能力比较.



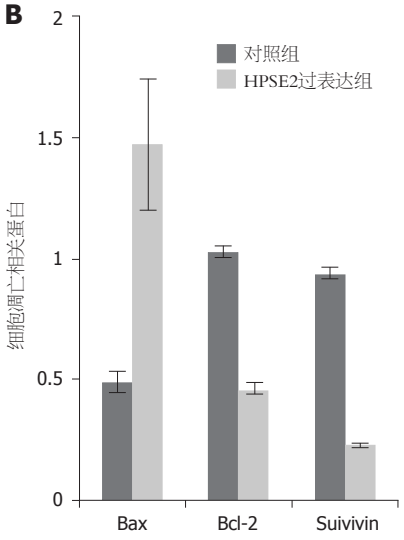


图 3　各组细胞凋亡相关蛋白表达水平.

表 8　各组细胞上皮型钙黏蛋白、神经型钙黏蛋白、波形蛋白、转化生长因子-β1、磷酸化核转录因子-κB p65、β-catenin表达水平对比(mean ± SD)

分组	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin	TGF-β1	p-NF-κB p65	β-catenin
对照组	1.00 ± 0.01	1.23 ± 0.14	1.15 ± 0.14	1.01 ± 0.02	1.01 ± 0.01	1.00 ± 0.01
HPSE2过表达组	3.05 ± 0.12	0.51 ± 0.05	0.42 ± 0.08	0.18 ± 0.03	0.41 ± 0.08	0.44 ± 0.06
t	41.701	11.864	11.090	56.387	18.230	22.551
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; TGF-β1: 转化生长因子-β1; p-NF-κB p65: 磷酸化核转录因子-κB p65.

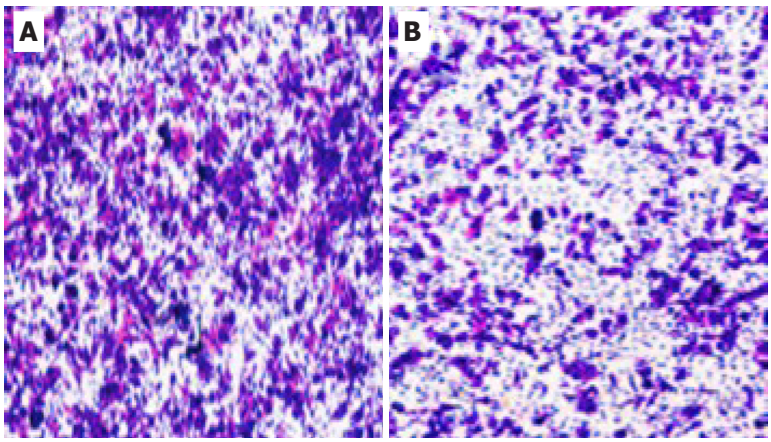


图 4　各组细胞迁移能力比较. A: 对照组; B: HPSE2过表达组.

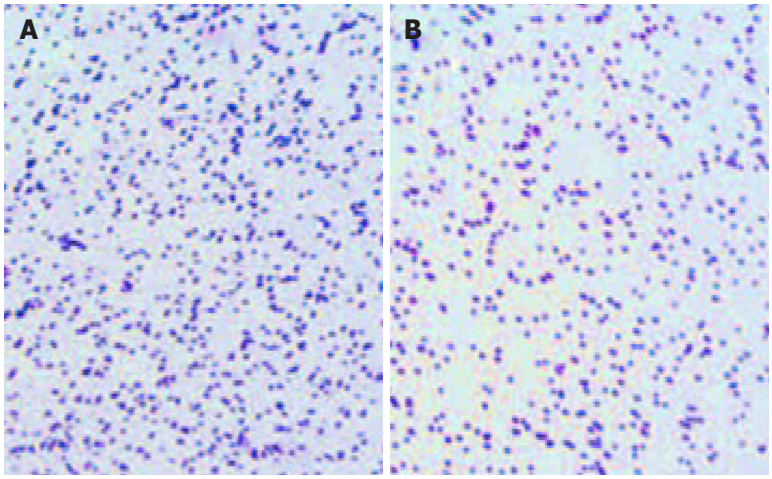


图 5　各组细胞侵袭能力比较. A: 对照组; B: HPSE2过表达组.

意义重大. 乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是一种内源性糖苷内切酶, 有研究发现, 期在胃癌组织中的表达水平明显升高. 但关于乙酰肝素酶2 (heparanase, HPSE2)在胃癌中的相关作用及其作用机制尚不明确. 本研究旨在HPSE2在胃癌中的相关作用及其作用机制.

实验动机

分析HPSE2通过抑制核转录因子κB (NF-κB)、wnt基因/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路调控胃癌细胞恶性生物学行为的机制.

实验目标

为明确HPSE2在胃癌恶性进程中的作用, 我们通过免疫组化法测定胃癌组织及癌旁正常组织HPSE2表达水平, 探讨期潜在的临床价值, 后通过质粒转染获得过表达HPSE2的胃癌细胞株, 分析HPSE2表达水平对胃癌细胞

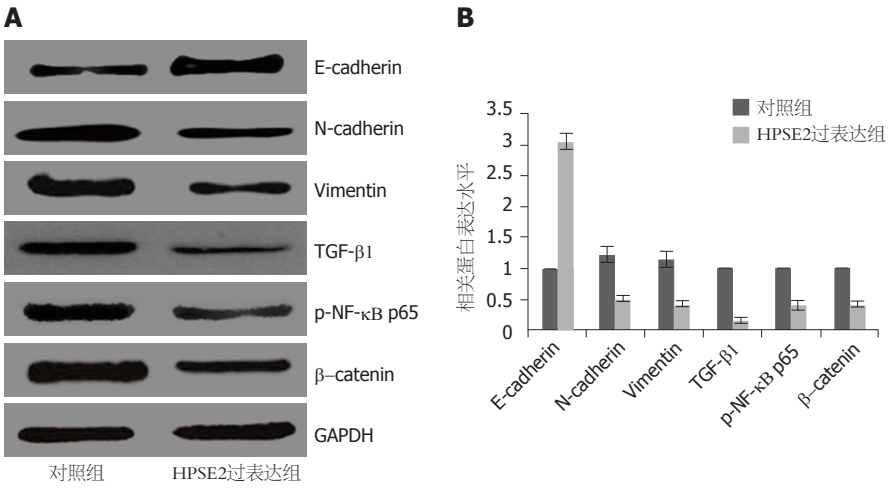


图 6　各组细胞上皮型钙黏蛋白、神经型钙黏蛋白、波形蛋白、转化生长因子-β1、磷酸化核转录因子-κB p65、β-catenin表达水平. E-cadherin: 上皮型钙黏蛋白; N-cadherin: 神经型钙黏蛋白; Vimentin: 波形蛋白; TGF-β1: 转化生长因子-β1; p-NF-κB p65: 磷酸化核转录因子-κB p65.

生物学行为的影响, 并进行下游基因与分子通路的筛选验证, 进一步揭示HPSE2发挥肿瘤调控作用的分子机制, 为探索HPSE2可否作为胃癌治疗的新靶点提供初步理论基础.

实验方法

收集2019-09/2021-04期间在本院进行手术切除治疗的74例胃癌患者的胃癌组织及癌旁正常组织, 测定HPSE2的表达水平. 将人胃癌细胞系MKN-28细胞进行传代培养并转染, 获得HPSE2过表达组及对照组. 测定各组细胞增殖能力、细胞凋亡率、细胞侵袭及迁移能力, 并测定细胞中HPSE2、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、TGF-β1、p-NF-κB p65、β- catenin表达水平变化.

实验结果

与癌旁正常组织对比, 胃癌组织中HPSE2表达水平明显降低(P<0.01). 与对照组比较, HPSE2过表达组HPSE2表达水平明显升高(P<0.01). 两组1 d时细胞增殖能力无明显差异(P>0.05); 与2 d与对照组比较, HPSE2过表达组细胞增殖能力明显降低(P<0.05或P<0.01). 与对照组比较, HPSE2过表达组细胞凋亡率及Bax、E-cadherin表达水平均明显升高, 细胞侵袭、迁移能力及Bax、Suivivin、N-cadherin、Vimentin、TGF-β1、p-NF-κB p65、β-catenin表达水平均明显降低(P<0.01).

实验结论

上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 抑制细胞发生EMT, 促进细胞凋亡, 其可能是通过抑制NF-κB及Wnt/β-catenin信号通路的激活实现.

展望前景

本次研究中, 我们发现, 上调HPSE2表达能够明显抑制细胞增殖能力(MTT实验证明)、侵袭能力(Transwell实验证明)及迁移能力(Transwell实验证明), 促进细胞凋亡能力(流式细胞仪及蛋白质印记法测定证明). 我们进一步分析了这种现象发生的原因, 发现, HPSE2处理后的MKN-28细胞中p-NF-κB p65、β-catenin表达水平均明显下降. 表明HPSE2在抗肿瘤, 尤其是抑制胃癌细胞增殖、侵袭、迁移房间具有一定作用, 为今后胃癌的临床治疗用药的选择提供了帮助. 接下来本实验将继续挖掘HPSE2对胃癌细胞中各个通路的影响及其机制, 并将其应用至在体实验模型中证明, 从而能够更全面的探索HPSE2对胃癌细胞基因表达差异的影响.

5　参考文献

1 Logan RP. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Lancet (London, England)* 2019; 344: 1078-1079
2 Kiyan Y, Tkachuk S, Kurselis K, Shushakova N, Stahl K, Dawodu D, Kiyan R, Chichkov B, Haller H. Heparanase-2 protects from LPS-mediated endothelial injury by inhibiting TLR4 signalling. *Sci Rep* 2019; 9: 13591 [PMID: 31537875 DOI: 10.1038/s41598-019-50068-5]
3 Freeman C, Parish CR. A rapid quantitative assay for the detection of mammalian heparanase activity. *Biochem J* 1997; 325: 229-237 [PMID: 9224651 DOI: 10.1042/bj3250229]
4 Spolverato G, Pawlik TM. Clinicopathological evaluation of recurrence in early gastric cancer. *American Journal of Surgery* 2019; 157: 202-207
5 Zhang GL, Gutter-Kapon L, Ilan N, Batool T, Singh K, Digre A, Luo Z, Sandler S, Shaked Y, Sanderson RD, Wang XM, Li JP, Vlodavsky I. Significance of host heparanase in promoting tumor growth and metastasis. *Matrix Biol* 2020; 93: 25-42 [PMID: 32534153 DOI: 10.1016/j.matbio.2020.06.001]
6 Zheng F, Wang M, Li Y, Huang C, Tao D, Xie F, Zhang H,

Sun J, Zhang C, Gu C, Wang Z, Jiang G. CircNR3C1 inhibits proliferation of bladder cancer cells by sponging miR-27a-3p and downregulating cyclin D1 expression. *Cancer Lett* 2019; 460: 139-151 [PMID: 31255724 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.06.018]
7 Wang X, Guo J, Dai M, Wang T, Yang T, Xiao X, Tang Q, Zhang L, Jia L. PLOD2 increases resistance of gastric cancer cells to 5-fluorouracil by upregulating BCRP and inhibiting apoptosis. *J Cancer* 2020; 11: 3467-3475 [PMID: 32284742 DOI: 10.7150/jca.41828]
8 Yuan H, Zhang J, Li F, Li W, Wang H. Sinomenine exerts antitumour effect in gastric cancer cells via enhancement of miR-204 expression. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 125: 450-459 [PMID: 31243880 DOI: 10.1111/bcpt.13285]
9 Zhuang K, Guo H, Tang H, Yan Y, Yang Z, Wang Y. Suppression of FAK by nexrutine inhibits gastric cancer progression. *Life Sci* 2020; 257: 118100 [PMID: 32679149 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118100]
10 Nolen LD, Vindigni SM, Parsonnet J; Symposium leaders. Combating Gastric Cancer in Alaska Native People: An Expert and Community Symposium. *Gastroenterology* 2020; 158: 1197-1201 [PMID: 31836529 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.299]
11 Yu J, Zhou Z, Wei Z, Wu J, OuYang J, Huang W, He Y, Zhang C. FYN promotes gastric cancer metastasis by activating STAT3-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Transl Oncol* 2020; 13: 100841 [PMID: 32763503 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100841]
12 Eom BW, Won Ryu K, Man Yoon H, Kook MC. Predictive value of E-cadherin and EpCAM for detection of metastatic lymph node in early gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2020; 32: 614-620 [PMID: 33223756 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.05.06]
13 Chen XB, Li W, Chu AX. MicroRNA-133a inhibits gastric cancer cells growth, migration, and epithelial-mesenchymal transition process by targeting presenilin 1. *J Cell Biochem* 2019; 120: 470-480 [PMID: 30161272 DOI: 10.1002/jcb.27403]
14 Wang L, Bo X, Yi X, Xiao X, Zheng Q, Ma L, Li B. Exosome-transferred LINC01559 promotes the progression of gastric cancer via PI3K/AKT signaling pathway. *Cell Death Dis* 2020; 11: 723 [PMID: 32895368 DOI: 10.1038/s41419-020-02810-5]
15 Liu H, Liu Y, Zhang X, Wang X. Current Study of RhoA and Associated Signaling Pathways in Gastric Cancer. *Curr Stem Cell Res Ther* 2020; 15: 607-613 [PMID: 32223738 DOI: 10.2174/1574888X15666200330143958]
16 Zheng J, Zhang H, Ma R, Liu H, Gao P. Long non-coding RNA KRT19P3 suppresses proliferation and metastasis through COPS7A-mediated NF-κB pathway in gastric cancer. *Oncogene* 2019; 38: 7073-7088 [PMID: 31409899 DOI: 10.1038/s41388-019-0934-z]
17 Wang F, Zhang Y, Qu X, Wang Z, Tao Yang. Effect of hyperoside on the proliferation and apoptosis of human gastric cancer cells by inhibiting the NF-κB pathway. *Acta Medica Mediterranea* 2020; 36: 471-475 [DOI: 10.19193/0393-6384_2020_1_75]
18 Choi MY , Cho M H , Chang H J , Lee SN, Lee KE. Investigation of enhanced antitumor effects via co-inhibition of Wnt/β-catenin and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in human gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: e15553-e15553 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15553]

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 © 2021 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, T1/2不能写成tl/2或$T\frac{1}{2}$, *V*max不能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*-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, ℃), *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, $T_{1/2}$ *Cl*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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年9月8日; 29(17): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *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, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
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*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

2021 年 9 月 28 日　　第 29 卷　　第 18 期　　(Volume 29 Number 18)



18/2021

《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 18>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年九月二十八日 第二十九卷 第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年9月28日 第29卷 第18期 (总第686期)

文献综述

1035 急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展
李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥

1043 心理问题及其干预对消化道疾病的作用
刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘珺, 祁兴顺

1049 Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展
董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天

临床研究

1055 基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义
张钊熊, 韩强, 刘树业

1064 胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析
方家恒, 周刚, 喻玮, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊

1071 胆道出血6例临床分析及文献复习
王寰, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 王伟岸

临床实践

1077 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析
伍燕侠, 李朋

1084 HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性
盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东

消　　息

1042　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1048　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1054　《世界华人消化杂志》正文要求
1088　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

李瀚旻, 湖北省中医院主任医师, 教授, 二级专业技术岗位, 医学博士, 博士生导师, 首届湖北省中青年知名中医, 湖北省中医名师, 享受国务院特殊津贴专家. 从医40多年, 主要从事中医/中西医结合调控发生发育与再生修复防治肝脏及其相关病证的研究与应用. 获省部级科技成果二、三等奖各4项, 湖北省卫生战线先进工作者、“八五”期间先进科技工作者、湖北省中医药先进个人等奖励. 国内外发表论文180多篇, 学术专著10部, 发明专利4项, 转让科研成果3项.

本期责任人

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

世界華人消化杂志

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 2021-09-28
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
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 18 September 28, 2021

REVIEW

1035 Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding
Li JL, Cheng P, Sheng WY, Zhang JX

1043 Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases
Liu TW, Wang CM, Ci YH, Liu J, Qi XS

1049 Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer
Dong S, Li GX, Fang JH, Chen X, Sun YT

CLINICAL RESEARCH

1055 Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis
Zhang ZX, Han Q, Liu SY

1064 Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases
Fang JH, Zhou G, Yu W, Chen X, Sun YT, Li GX

1071 Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review
Wang H, Hao YM, Yang S, Wang XF, Lin DL, Li T, Wang WA

CLINICAL PRACTICE

1077 Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors
Wu YX, Li P

1084 Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions
Sheng CZY, Yao GX, Zhang XR, Li D

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Han-Min Li, Chief Physician, Professor, Department of Hepatology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No.4 Huayuanshan, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yu-Jie Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 28, 2021

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
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1035-1042

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1035

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

文献综述 REVIEW

急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展

李静蕾, 程 平, 盛卫勇, 张进祥

李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥, 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科 湖北省武汉市 430022

李静蕾, 硕士研究生, 研究方向为肝脏缺血再灌注损伤和肿瘤.

作者贡献分布: 李静蕾与程平对此文所作贡献两均等; 本论文写作由李静蕾和程平完成; 文章修改由盛卫勇完成; 张进祥审校.

通讯作者: 张进祥, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊创伤外科. zhangjinxiang@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-06-03
修回日期: 2021-07-13
接受日期: 2021-08-25
在线出版日期: 2021-09-28

Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding

Jing-Lei Li, Ping Cheng, Wei-Yong Sheng, Jin-Xiang Zhang

Jing-Lei Li, Ping Cheng, Wei-Yong Sheng, Jin-Xiang Zhang, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Jin-Xiang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Emergency Trauma Surgery, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhangjinxiang@hust.edu.cn

Received: 2021-06-03
Revised: 2021-07-13
Accepted: 2021-08-25
Published online: 2021-09-28

Abstract

Acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) is one of the most common acute and critical illnesses in the emergency department. It mainly refers to gastrointestinal bleeding above the Treitz ligament, and the mortality rate is about 2%-10%. The main clinical manifestations are hematemesis and/or hematochezia. The diagnosis is mainly based on clinical manifestations combined with laboratory and imaging findings. Due to the rapid onset and severe nature of the condition, there are various treatment methods according to different causes. This article reviews the diagnosis and treatment of acute upper gastrointestinal bleeding.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Diagnosis; Treatment

Citation: Li JL, Cheng P, Sheng WY, Zhang JX. Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18):1035-1042
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1035.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1035

摘要

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是急诊最常见的急危重症之一, 主要指Treitz韧带以上的消化道出血, 死亡率约2%-10%. 主要临床表现为呕血和(或)便血, 诊断主要通过临床表现结合实验室检查、影像学检查. 由于该病起病急、病情重, 根据不同的病因可有多种治疗方法. 本文基于以上情况, 对AUGIB的诊断和治疗方法展开综述.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 上消化道出血; 诊断; 治疗

核心提要: 近年来, 急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)的风险评估、内镜止血的新技术、介入治疗等诊断和治疗方面均取得了重大进展, 本文对AUGIB的病因, 诊断, 风险评估, 治疗作一综述.

文献来源: 李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥. 急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1035-1042
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1035.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1035

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是指屈氏(Treitz)韧带以上的消化道出血, 包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血[1], 亦包括胃空肠吻合术后的空肠上段病变出血. 总体发病率为48-160例/10万人, 男性和老年人居多[2], 死亡率约2%-10%[3]. 根据出血的病因分为静脉曲张性上消化道出血(variceal upper gastrointestinal bleeding, VUGIB)和非静脉曲张性上消化道出血(non-variceal upper gastrointestinal bleeding, NVUGIB)两类. 在大多数国家, NVUGIB的发病率比VUGIB高五倍[4,5]. AUGIB的临床表现有呕血、黑便、头晕、心慌、口干、贫血、低血压等症状, 严重者伴有休克. 近年来, AUGIB的诊断和治疗有了一些新的进展.

1 病因

1.1 *消化性溃疡* 约占31%-67%(图1), 多见于胃或十二指肠溃疡, 主要是幽门螺杆菌感染或使用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)所致, 是上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)最常见的原因[6,7].

1.2 *胃十二指肠糜烂* 约占7%-31%, 进一步进展即表现为溃疡[7].

1.3 *食管胃底静脉曲张破裂* 约占4%-20%, 主要由于门静脉高压症引起的食管胃底静脉曲张, 是肝硬化最严重的并发症, 可导致70%的肝硬化患者出现UGIB [7], 是UGIB致死率最高的病因[8].

1.4 *糜烂性食管炎* 约占3%-12%, 主要由胃食管反流引起, 当糜烂只局限于胃肠粘膜时, 不会引起严重出血[5,6].

1.5 *贲门粘膜撕裂* 约占4%-8%, 是由强烈呕吐引起的贲门撕裂, 常见于酒后打嗝后呕吐的病人, 通常是纵向的单发撕裂. 撕裂通常发生在胃食管交界处的胃侧, 可引起严重出血.

1.6 *肿瘤* 约2%-8%, 主要是上消化道肿瘤局部缺血坏死, 或侵犯大血管所致. 见于胃癌、胃肠间质瘤、平滑肌瘤、淋巴瘤等, 一些胃肠外肿瘤的转移也是可引起出血(11%)[9,10]. 研究显示[1], 肿瘤性出血占全部UGIB的5%, 79%肿瘤患者的首发症状表现为出血, 其中75%在出血时已有转移病灶.

1.7 *其他原因* 如主动脉肠瘘、动静脉畸形或Dieulafoy病(粘膜内有异常血管)、凝血功能障碍、流行性出血热等[11].

2 诊断

2.1 *初步诊断* AUGIB的初步诊断包括临床表现、体格检查和实验室检查.

最常见的临床表现是呕血和黑便. 呕血可为暗红色甚至鲜红色伴血块. 黑便一般呈深色柏油状, 短时间快速的上消化道大出血可表现为鲜红色血便.

进行体格检查前, 应首先评估低血容量和贫血的体征. 需注意: (1)血流动力学状态: 心动过速、脉搏细弱、低血压或直立性低血压、缺氧、末梢湿冷、意识状态的改变; (2)肠鸣音是否活跃, 腹部是否有压痛、移动性浊音, 慢性肝脏疾病或门静脉高压的体征(肝大、脾大、蜘蛛痣、肝掌、水母状脐周静脉突起等); (3)直肠指诊肛周情况及是否有血便或黑便.

实验室检查主要包括血红蛋白水平, 血细胞比容, 血小板计数, 凝血酶原时间, 国际标准化比值(international normalized ratio , INR), 尿素, 肌酐, 电解质, 肝功能和交叉配血等[5,7].

动态监测生命体征、血常规、凝血功能和血尿素氮等指标具有判断病情变化的指导意义.

2.2 *影像学检查* 胸片检查可排除肺炎、肺水肿, 腹部超声可明确肝、胆、脾等脏器情况.

CT可全面评估腹部器质性病变及血管情况. 如发现肠道的病变, 可准确定位, 并指导治疗方法的选择, 如内窥镜检查, 经血管介入手术或外科手术[12].

2.3 *内镜检查* 内镜检查被认为是诊断UGIB的金标准, 内镜检查可以识别出血来源, 并可以对活动性出血的病变进行止血治疗, 对于定位UGIB的来源, 具有92%到98%的高灵敏度和30%到100%的特异性[13]. 而内镜检查的时机是争论的重点. 国际共识小组建议, 对于AUGIB的患者, 应在就诊后24 h内进行内镜检查[14]. 在血流动力学不稳定的患者中, 在6-24 h内接受内窥镜检查的患者与院内死亡率降低有关[15]. 而对于有进一步出血或死亡高风险的AUGIB患者, 在就诊后6 h内进行内镜检查与6-24 h内检查30天全因死亡率没有显著差异[19]. 其中, 在美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分为1至2的血液动力学稳定的患者中, 未发现内镜检查时间与死亡率之间存在关联. 在ASA评分为3至5的血

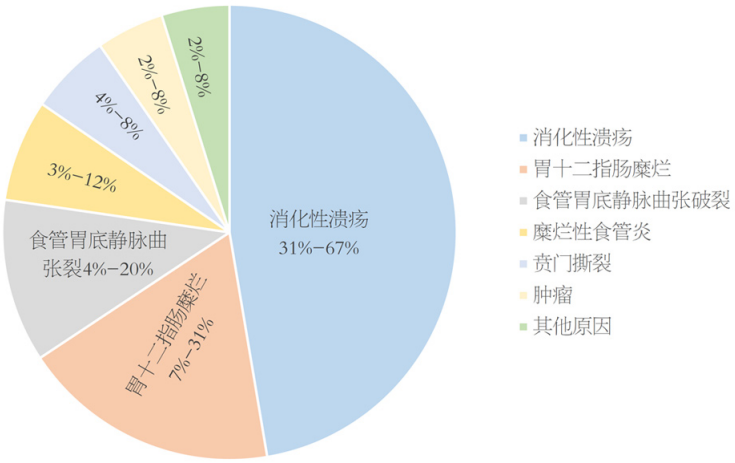


图 1　急性上消化道出血的病因.

液动力学稳定的患者中, 入院后12 h至36 h行内镜检查, 可降低院内死亡率[16].

3 风险评估

常用的风险评估评分包括格拉斯哥-布拉奇福德分数(glasgow blatchford score, GBS)、Rockall评分, AIMS6和PNED. 一项前瞻性国际研究表明GBS在预测干预和内镜治疗需求方面最优, 可以准确预测需要住院治疗的患者, 评分≤1提示低风险患者接受门诊治疗. PNED和AIMS65评分在预测死亡率方面优于入院Rockall评分和GBS[17]. 但所有风险评分在预测死亡率方面的受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)均不高于0.80, 提示预测这一终点的临床效用有限. 最近的一项国际多中心研究显示, ABC(Age, Blood tests, Comorbidities)评分(表1)是基于患者年龄, 血液检查和合并症的内镜检查前风险评分, 与以前的评分相比, ABC评分在UGIB和下消化道出血(lower gastrointestinal bleeding, LGIB)中均能更好的预测死亡率. 在UGIB中, AIMS65预测30 d死亡率的总体AUROC(95%CI)为0.65(0.62-0.69), 而ABC评分的AUROC(95%CI)为0.81. 在UGIB中, 低ABC评分(≤3), 中ABC评分(4-7)和高ABC评分(≥8)的患者30 d死亡率分别为1.0%, 7.0%和25%. 通过ABC评分可以对高或低死亡风险的患者进行早期识别和针对性管理[18]. 最近的另一项研究使用了梯度推进机器学习(machine learning, ML)模型, 并开发了一种算法, 该算法在识别需要医院干预(输血或止血干预)或将在30 d内死亡的患者方面优于GBS、Rockall和AIMS65. 该模型可提高对低危患者的识别, 使其能够安全出院进行门诊管理[19].

4 治疗

4.1 *初步复苏* 对于患有AUGIB和血容量减少性休克的患者, 必须尽早进行初步复苏, 包括静脉输液和血液制品的容量复苏[2]. 红细胞输注应采用限制性输血, 限制性输血的全因死亡风险较低, 最新指南建议当血红蛋白水平降至70 g/L或80 g/L以下时, 应进行红细胞输注, 心血管疾病患者的血红蛋白阈值较高, 通常为90 g/L[14,21,22]. 目前, 尚没有随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)评估UGIB中的液体复苏, 初始复苏静脉输液的选择尚不清楚, 在评估血液制品输血的需要时, 经常使用晶体或胶体[3].

4.2 *药物治疗* 药物治疗仍是AUGIB的首选治疗手段. 对于病情危重, 特别是原因不详、既往病史不详的患者, 在生命支持和容量复苏的同时, 可以采用“经验性联合用药”: 静脉应用生长抑素+质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)[23-25]. 当高度怀疑静脉曲张性出血时, 在此基础上连用血管升压素+抗生素[26,27], 明确病因后, 再根据情况调整治疗方案.

4.2.1 PPI: PPI通过增加胃内pH值来稳定血凝块, 在实验模型中, 减少胃酸分泌可促进血小板聚集, 并抑制胃蛋白酶诱导的血凝块降解[22]. 目前, 英国国家卫生与医疗保健研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指南不支持AUGIB患者在内窥镜检查之前常规使用PPI[28]. 但如果没有内窥镜检查和内镜止血药, 或者在就诊后的24 h内不进行内镜止血, 则建议在内窥镜检查前使用静脉内PPI. 对于有生命危险的出血患者, 在内窥镜检查之前需要足够的时间进行足够的复苏, 静脉内PPI可能具有暂时控制出血的作用[22].

内镜检查后, 高危消化性溃疡出血患者(Forrest Ⅰ, Ⅱa和Ⅱb)以8 mg/h的速度静脉推注80 mg PPI, 连续推注72 h降低了再出血和死亡率. 多项研究表明, 内窥镜检查后大多数UGIB患者间歇性静脉注射PPI治疗与连续输注PPI治疗疗效相同, 并且间歇性治疗显著降低成本[29]. 而Kim等人[30]的研究表明静脉输注与口服PPI的14 d内再出

表 1 ABC评分

ABC评分	
变量	分数
年龄	
60–74岁	1
≥74岁	2
血液检测	
尿素 > 10 mmol/L	1
白蛋白 < 30 g/L	2
肌酐	
100–150 μmol/L	1
>150 μmol/L	2
合并症	
精神状态改变	2
肝硬化	2
播散性恶性肿瘤	4
ASA评分	
3	1
≥4	3

ABC: 年龄, 血液检测, 合并症; ASA评分: 美国麻醉师学会评分.

血率, 手术干预和死亡率没有统计学差异. 最近的指南建议考虑间歇性高剂量口服或静脉内PPI(例如, 最初80 mg推注后, 每天分剂量注射80-160 mg), 而不是连续输液[21,31]. 低危患者不需要大剂量PPI, 可常规口服PPI出院, 恢复其正常饮食[22].

4.2.2 止凝血治疗: 患有心血管或脑血管合并症的急性上消化出血患者, 需要长期使用抗血栓药, 包括抗血小板药和抗凝药. 在接受抗血小板药物治疗的心血管血栓高风险患者中, 一旦建立止血机制, 应尽快恢复使用抗血小板药物[21]. 阿司匹林是研究最广泛的用于UGIB患者的抗血栓药物. 对156例服用阿司匹林进行二级预防的消化性溃疡出血患者的随机研究表明, 内镜治疗后, 小剂量(80 mg/d)服用阿司匹林的患者比安慰剂患者的8 wk死亡率低[32]. 因此, 目前的指南建议, 一旦止血, 继续服用阿司匹林(或对于高风险的内镜病变, 在3 d内重新使用药物)[21,31].

4.2.3 血管活性药物和抗生素: 血管活性药物如特利加压素、生长抑素或其类似物奥曲肽和伐普肽, 可引起内脏动脉血管收缩, 用于肝硬化和静脉曲张出血患者. 特利加压素, 生长抑素和奥曲肽作为内镜治疗急性胃食管静脉曲张破裂出血的佐剂, 止血效果和安全性无明显差异[33]. 当前的指南建议在怀疑有静脉曲张破裂出血后立即开始使用血管活性药物, 持续至止血或长达5 d[34]. 对于正在接受生长抑素(或类似物)治疗的患者, 不应同时给予PPI, 因为生长抑素与PPI均能抑制胃酸分泌[35]. 血管活性药物的推荐剂量为每4小时2毫克特利加压素, 250 μg生长抑素推注, 随后250-500 μg/h推注, 奥曲肽和伐普肽50 μg推注, 随后50 μg/h, 最多持续5 d[34].

Chavez-Tapia等人[36]的Meta分析结果显示, UGIB患者的抗生素预防可降低死亡率, 减少再出血和住院时间. 目前的指南建议, 入院后应给予抗生素最多7d[34,37].

4.3 三腔二囊管 对于静脉曲张性消化道出血, 如果出血量大, 内镜难以治疗, 可放置三腔二囊管作为短期控制出血和过渡到确定性治疗的临时措施[1]. 其放置时间不宜超过3 d, 根据病情8-24 h放气一次, 拔管时机应在止血成功后24 h. 一般先放气观察24 h, 若仍无出血即可拔管. 三腔二囊管治疗易发生再出血及一些严重并发症, 如食管破裂和吸入性肺炎, 需要注意.

4.4 内镜治疗

4.4.1 内镜止血新技术: 止血粉喷洒是一种新的内镜止血方法. 止血粉是一种无机粉末, 当与胃肠道中的水分接触时变得粘连, 从而成为止血的机械屏障, 该粉末不会附着在不渗血的表面上, 因此仅影响活动性出血区域, 使用类似手枪的装置将粉末通过导管喷到出血源上[38]. 止血粉喷洒对于NVUGIB有较高的初始止血率, 但具有相对较高的再出血率, 表明具有暂时性作用[38,39]. 目前, 止血粉常用于现有方法无法控制的出血的临时抢救治疗[21].

de Nucci等人[40]报道了一种新型止血凝胶PuraStat用于控制常规止血方法失败后不同类型的消化道出血是可行、安全、有效的, 它的应用也不妨碍继续内科治疗. PuraStat由完全合成的粘性肽溶液组成, 可在中性pH值下形成透明的水凝胶. 一旦PuraStat应用于出血区域, 它会迅速形成水凝胶屏障以产生止血作用. Branchi等人[41]的研究也表明Purastat是一种有效的止血剂, 可以减少内窥镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)期间出血热疗的需要, 改善切除后伤口愈合.

新的内镜技术还有超镜夹(over the scope clip, OTSC)和多普勒探针. OTSC夹子比标准的透镜夹(through-the-scope clips, TTSC)夹子大得多, 因此在将其应用于较大的纤维化病变或较大的供血血管时可能会成功[3]. Chan等人[42]报道了成功使用OTSC治疗9例难治性UGIB. 多中心RCT对66例初次止血后复发性溃疡出血的患者进行了研究, 发现对于复发性消化性溃疡出血患者, OTSC的内镜治疗优于TTSC的标准治疗, 患者进一步出血比例减少[43]. Zhong等人[44]的Meta分析表明OTSC是一种技术上可行的方式, 并且在止血方面非常有效.

而关于多普勒探针的应用, 对148例严重非曲张上消化道严重出血的双中心RCT进行了比较, 与标准的视

觉引导止血相比, 多普勒探针引导的内镜止血显着降低了30 d的再出血率[45]. 但对该方法的临床实用性还需进一步研究, 目前指南不建议使用[31].

4.4.2 NVUGIB的内镜治疗: NVUGIB大部分是由消化性溃疡引起的, 而消化性溃疡可分为高危和低危病变, 高危病变包括活动性出血(Forrest Ⅰa喷血和1b渗血), 无出血可见血管(Forrest Ⅱa), 或附着血凝块(Forrest Ⅱb). 低危病变包括溃疡底部有着色血痂(Forrest IIc)或清洁溃疡(Forrest Ⅲ). 内镜治疗仅适用于高危病变溃疡. 热疗(双极电凝探头, 加热探头)和机械疗法(TTSC)都是有效的[22]. 注射疗法(例如肾上腺素)不作为单一疗法给药, 而应与第二种内窥镜疗法(如热疗或机械疗法)联合使用, 以确保持续止血. 止血粉(如TC-325)可作为临时疗法[46]. 复发性出血应反复经内镜治疗, 对于内镜下止血失败的患者, 一种常见的策略是尝试经导管动脉栓塞, 如果无法止血, 则进行手术[23].

4.4.3 VUGIB的内镜治疗: 对于静脉曲张破裂出血, 内镜治疗已成为一线治疗. 食管静脉曲张破裂出血的最佳内镜治疗方法是内镜下静脉曲张结扎术(endoscopic variceal ligation, EVL), 与硬化疗法相比, 内镜下静脉曲张结扎术出血少, 副作用少. EVL应定期重复进行, 以达到完全闭塞[24]. 胃底静脉曲张(gastric varices , GV)建议采用内镜检查方法注射组织粘合剂的氰基丙烯酸酯粘合剂(CYA)注射[25]. 在控制GV出血方面, 随机试验显示注射组织粘合剂优于EVL, 初始止血率更高(87% *vs* 45%), 再出血率更低(31% *vs* 45%), 持续效果可达3年[26,27]. 难治性静脉曲张破裂出血应行经颈静脉肝内门-体静脉支架分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗. 对于大量难治性食管静脉曲张破裂出血, 首选可移动覆盖金属支架而不是气囊填塞作为临时措施[3].

4.5 介入治疗 急性出血无法控制时应当及早考虑介入治疗. 等待介入治疗期间可采用药物止血, 持续静脉滴注生长抑素+PPI, 可提高介入治疗成功率, 降低再出血发生率. 介入治疗包括经导管血管造影栓塞(transcatheter angiography embolization, TAE)和TIPS. TIPS主要适用于门静脉高压食管胃底静脉曲张出血保守治疗(药物、内镜治疗等)效果不佳、外科手术后再发静脉曲张破裂出血或终末期肝病等待肝移植术期间静脉曲张破裂出血[36,47]. 其特点为: 能在短期内显著降低门静脉压, 与外科门一体分流术相比, TIPS具有创伤小、成功率高、降低门静脉压力效果可靠、可控制分流道直径、能同时行断流术(栓塞静脉曲张)、并发症少等优点. TIPS在肝和门静脉之间形成分流, 随后通过将血液转移到体循环中并远离肝窦来降低门脉高压. 指南建议急性食管静脉曲张出血行早期 TIPS[37]. 与药物治疗加长期内镜下结扎相比, 早期TIPS(入院72 h内)可显著降低食管静脉曲张高危患者(Child-Pugh C级肝硬化患者或Child-PughB级内窥镜检查持续出血的患者)的治疗失败率和死亡率[48,49]. 若二级预防的一线治疗(内镜结扎联合非选择性β受体阻滞剂)失败, TIPS放置并使用覆膜支架则是首选[37]. 在预防再出血方面TIPS比其他任何非分流术更有效. 对急诊静脉曲张破裂出血的即刻止血成功率达90%-99%, 但远期(≥1年)疗效不确定[1]. 影响疗效的主要因素是术后分流道狭窄或闭塞[1]. 但TIPS术后脑病发生率较高, 放置覆盖的小管腔支架可降低肝性脑病[50].

TIPS放置中与并发症相关的技术难点之一是穿刺肝静脉的门静脉分支. 之前是在荧光透视、用CO2或含碘造影剂显示门静脉系统. 而最近的技术改进使图像引导成为可能, 如经皮或血管内超声引导、直接经肝穿刺门静脉分支和造影剂注射以及使用锥形束CT, 有了更高的成功率和更低的并发症发生率. 其中经皮超声引导穿刺是最好和最简单的方法[51].

在胃底静脉曲张出血中, 介入治疗可以通过TIPS术与球囊阻塞逆行曲张静脉闭塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)两大类来控制胃底静脉曲张破裂出血, 初始止血成功率超过90%[52]. 然而, TIPS通过在门脉和全身循环之间产生分流, 有效的肝血流量减少, 代谢肝功能恶化的风险增加, 并且加重了肝性脑病的发病率[53].通过引流血管内球囊导管的膨胀来阻塞血流, 然后在球囊闭塞位点附近注入硬化剂, 它比TIPS和分流手术创伤更小, 具有高的胃静脉曲张出血闭塞率和低的再出血率, 并显示了改善肝性脑病发生率和肝功能. 因此, 在过去的二十年中, BRTO已成为亚洲地区治疗胃底静脉曲张出血的首选方法[54].

近年来, 对BRTO的硬化剂和球囊填塞有了一些改良. 硬化剂通常需要几个小时, 甚至超过6 h到20 h才能达到完全有效, 用氰基丙烯酸酯和明胶海绵等栓塞剂替代传统的硬化剂乙醇胺油酸酯碘帕醇和十四烷基硫酸钠, 所需的时间较短, 且可消除硬化剂相关并发症[55,56]. 血管栓塞和线圈替代球囊填塞是安全有效的改良, 技术简单、安全, 减少手术时间. 传统的BRTO术, 球囊必须保持膨胀, 直到硬化剂完全停止静脉曲张内的血液流动. 这可能需要6 h到36 h, 并可能导致一夜气球膨胀, 从而增加并发症的风险. 血管塞和线圈不需要患者整夜不活动, 增加了患者的便利性, 提高了成本效率[56].

4.6 手术治疗 尽管有以上多种治疗措施, 但是仍有约20%的患者出血不能控制, 此时应及时进行外科手术干预. 外科分流手术在降低再出血率方面非常有效, 但可增加肝性脑病风险, 且与内镜及药物治疗相比并不改善生存率[1].

目前, 只有在无法充分处理静脉曲张破裂出血的医疗机构接受治疗的患者中, 内窥镜, 药物和介入放射疗法(TIPS或BRTO)失败时, 才将手术视为抢救性治疗[57].

对于NVUGIB患者, 相关指南建议在第二次内镜止血失败的情况下, 首先考虑TAE当局部无法进行TAE或TAE失败时, 应手术治疗[58]. Meta分析结果显示经内镜止血失败后复发性NVUGIB的患者, TAE较外科手术可观察到更高的术后再出血率, 而死亡率无显著差异, 未来仍需相关的随机研究比较这两种方式[59].

5 结论

综上所述, AUGIB患者的风险评估、内镜止血的新技术、介入治疗方面均取得了重大进展, 而用于评估内镜治疗是否充分有效的多普勒内窥镜探头, 需要未来的进一步的临床研究评估其价值. 此外, AUGIB病因的多样性和病情的紧急性常使其需要不同专业的医师协同诊治, 多学科诊治策略的实施将大大提高诊治效率、减少病死率.

6 参考文献

1 徐军, 戴佳原, 尹路. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识. 中国急救医学 2015; 10: 865-873 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.01.001]
2 Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 415-428 [PMID: 26142028 DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.010]
3 Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364: l536 [PMID: 30910853 DOI: 10.1136/bmj.l536]
4 Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, Campbell HE, Rostom A, Villanueva C, Sung JJY. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18020 [PMID: 29671413 DOI: 10.1038/nrdp.2018.20]
5 Sverdén E, Markar SR, Agreus L, Lagergren J. Acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2018; 363: k4023 [PMID: 30361444 DOI: 10.1136/bmj.k4023]
6 Laine L. CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *N Engl J Med* 2016; 374: 2367-2376 [PMID: 27305194 DOI: 10.1056/NEJMcp1514257]
7 Samuel R, Bilal M, Tayyem O, Guturu P. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon* 2018; 64: 333-343 [PMID: 29525375 DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.02.003]
8 Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Laine L. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 113-118 [PMID: 23685847 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318297fb40]
9 Maluf-Filho F, Martins BC, de Lima MS, Leonardo DV, Retes FA, Kawaguti FS, Sato CF, Hondo FY, Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr. Etiology, endoscopic management and mortality of upper gastrointestinal bleeding in patients with cancer. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 60-67 [PMID: 24917941 DOI: 10.1177/2050640612474652]
10 Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 643-663 [PMID: 25440917 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.001]
11 萧树东, 许国铭. 中华胃肠病学2008年1月第1版. 北京: 人民卫生出版社 2008: 552-557
12 Wells ML, Hansel SL, Bruining DH, Fletcher JG, Froemming AT, Barlow JM, Fidler JL. CT for Evaluation of Acute Gastrointestinal Bleeding. *Radiographics* 2018; 38: 1089-1107 [PMID: 29883267 DOI: 10.1148/rg.201817013815].]
13 Kim BS, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, Li AE. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 467-478 [PMID: 25400991 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.467]
14 Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, Leontiadis GI, Abraham NS, Calvet X, Chan FKL, Douketis J, Enns R, Gralnek IM, Jairath V, Jensen D, Lau J, Lip GYH, Loffroy R, Maluf-Filho F, Meltzer AC, Reddy N, Saltzman JR, Marshall JK, Bardou M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805-822 [PMID: 31634917 DOI: 10.7326/M19-1795]
15 Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 936-944.e3 [PMID: 27623102 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.049]
16 Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip HC, Chan SM, Luk SWY, Wong SH, Lau LHS, Lui RN, Chan TT, Mak JWY, Chan FKL, Sung JJY. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020; 382: 1299-1308 [PMID: 32242355 DOI: 10.1056/NEJMoa1912484]
17 Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB; International Gastrointestinal Bleeding Consortium. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356: i6432 [PMID: 28053181 DOI: 10.1136/bmj.i6432]
18 Laursen SB, Oakland K, Laine L, Bieber V, Marmo R, Redondo-Cerezo E, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Soncini M, Gralnek I, Jairath V, Murray IA, Stanley AJ. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut* 2021; 70: 707-716 [PMID: 32723845 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320002]
19 Shung DL, Au B, Taylor RA, Tay JK, Laursen SB, Stanley AJ, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Laine L. Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2020; 158: 160-167 [PMID: 31562847 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.00]
20 Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology* 2020; 159: 1120-1128 [PMID: 32574620 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.095]
21 Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, Hopewell S, Brunskill SJ, Kahan BC, Logan RF, Barkun AN, Murphy MF, Jairath V. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 354-360 [PMID: 28397699 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30054-7]
22 Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018; 67: 1757-1768 [PMID: 29691276 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316276]
23 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding

Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113 [PMID: 20083829 DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009]
24 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-2102 [PMID: 17727436 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01481.x]
25 Seo YS, Kim YH, Ahn SH, Yu SK, Baik SK, Choi SK, Heo J, Hahn T, Yoo TW, Cho SH, Lee HW, Kim JH, Cho M, Park SH, Kim BI, Han KH, Um SH. Clinical features and treatment outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 635-643 [PMID: 18756050 DOI: 10.3346/jkms.2008.23.4.635]
26 程留芳, 贾继东, 徐小元, 令狐恩强, 刘玉兰, 冷希圣, 王茂强. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 564-570
27 Adler DG, Leighton JA, Davila RE, Hirota WK, Jacobson BC, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli RD, Hambrick RD, Baron T, Faigel DO; ASGE. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 497-504 [PMID: 15472669 DOI: 10.1016/s0016-5107(04)01568-8]
28 Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2016; Aug [PMID: 32186836]
29 Worden JC, Hanna KS. Optimizing proton pump inhibitor therapy for treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74: 109-116 [PMID: 28122752 DOI: 10.2146/ajhp151032]
30 Kim HK, Kim JS, Kim TH, Kim CW, Cho YS, Kim SS, Chae HS, Han SW, Park YW, Son HS, Min JY, Cho GJ, Bag JS, Choi SO. Effect of high-dose oral rabeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 317125 [PMID: 23049546 DOI: 10.1155/2012/317125]
31 Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1-46 [PMID: 26417980 DOI: 10.1055/s-0034-1393172]
32 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1-9 [PMID: 19949136 DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179]
33 Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, Jang BK, Kim HS, Hahn T, Kim BI, Heo J, An H, Tak WY, Baik SK, Han KH, Hwang JS, Park SH, Cho M, Um SH. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60: 954-963 [PMID: 24415445 DOI: 10.1002/hep.27006]
34 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
35 Avgerinos A, Sgouros S, Viazis N, Vlachogiannakos J, Papaxoinis K, Bergele C, Sklavos P, Raptis SA. Somatostatin inhibits gastric acid secretion more effectively than pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 515-522 [PMID: 16036503 DOI: 10.1080/00365520510015458]
36 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509-518 [PMID: 21707680 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x]
37 de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
38 Changela K, Papafragkakis H, Ofori E, Ona MA, Krishnaiah M, Duddempudi S, Anand S. Hemostatic powder spray: a new method for managing gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 125-135 [PMID: 26082803 DOI: 10.1177/1756283X15572587]
39 Sulz MC, Frei R, Meyenberger C, Bauerfeind P, Semadeni GM, Gubler C. Routine use of Hemospray for gastrointestinal bleeding: prospective two-center experience in Switzerland. *Endoscopy* 2014; 46: 619-624 [PMID: 24770964 DOI: 10.1055/s-0034-1365505]
40 de Nucci G, Reati R, Arena I, Bezzio C, Devani M, Corte CD, Morganti D, Mandelli ED, Omazzi B, Redaelli D, Saibeni S, Dinelli M, Manes G. Efficacy of a novel self-assembling peptide hemostatic gel as rescue therapy for refractory acute gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2020; 52: 773-779 [PMID: 32316041 DOI: 10.1055/a-1145-3412]
41 Branchi F, Klingenberg-Noftz R, Friedrich K, Bürgel N, Daum S, Buchkremer J, Sonnenberg E, Schumann M, Treese C, Tröger H, Lissner D, Epple HJ, Siegmund B, Stroux A, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Autenrieth D, Leonhardt S, Fischer A, Jürgensen C, Pape UF, Wiedenmann B, Möschler O, Schreiner M, Strowski MZ, Hempel V, Huber Y, Neumann H, Bojarski C. PuraStat in gastrointestinal bleeding: results of a prospective multicentre observational pilot study. *Surg Endosc* 2021 [PMID: 34129089 DOI: 10.1007/s00464-021-08589-6]
42 Chan SM, Chiu PW, Teoh AY, Lau JY. Use of the Over-The-Scope Clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy* 2014; 46: 428-431 [PMID: 24505017 DOI: 10.1055/s-0034-1364932]
43 Schmidt A, Gölder S, Goetz M, Meining A, Lau J, von Delius S, Escher M, Hoffmann A, Wiest R, Messmann H, Kratt T, Walter B, Bettinger D, Caca K. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology* 2018; 155: 674-686.e6 [PMID: 29803838 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.037]
44 Zhong C, Tan S, Ren Y, Lü M, Peng Y, Fu X, Tang X. Clinical outcomes of over-the-scope-clip system for the treatment of acute upper non-variceal gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 225 [PMID: 31870315 DOI: 10.1186/s12876-019-1144-4]
45 Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, Ghassemi K, Machicado GA, Dulai GS, Sedarat A, Jutabha R, Gornbein J. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology* 2017; 152: 1310-1318.e1 [PMID: 28167214 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.042]
46 Geffroy Y, Rodallec MH, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Ridereau-Zins C, Zins M. Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when, and how. *Radiographics* 2011; 31: E35-E46 [PMID: 21721196 DOI: 10.1148/rg.313105206]

47 D'Amico G, Luca A. TIPS is a cost effective alternative to surgical shunt as a rescue therapy for prevention of recurrent bleeding from esophageal varices. *J Hepatol* 2008; 48: 387-390 [PMID: 18199520 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.009]
48 García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379 [PMID: 20573925 DOI: 10.1056/NEJMoa0910102]
49 Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, Luca A, Zipprich A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Sauerbruch T, Bosch J. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58: 45-50 [PMID: 22940408 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.020]
50 Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, Niu J, Guo W, Luo B, Yin Z, Bai W, Chen H, Wang E, Xia D, Li X, Yuan J, Han N, Cai H, Li T, Xie H, Xia J, Wang J, Zhang H, Wu K, Fan D, Han G. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017; 67: 508–516. [PMID: 28506905 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.006]
51 Strunk H, Marinova M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature. *Rofo* 2018; 190: 701-711 [PMID: 30045395 DOI: 10.1055/a-0628-7347]
52 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335 [PMID: 27786365 DOI: 10.1002/hep.28906]
53 Sabri SS, Abi-Jaoudeh N, Swee W, Saad WE, Turba UC, Caldwell SH, Angle JF, Matsumoto AH. Short-term rebleeding rates for isolated gastric varices managed by transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 355-361 [PMID: 24468043 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.12.001]
54 Lee EW, Shahrouki P, Alanis L, Ding P, Kee ST. Management Options for Gastric Variceal Hemorrhage. *JAMA Surg* 2019; 154: 540-548 [PMID: 30942880 DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0407]
55 Lee EW, Saab S, Gomes AS, Busuttil R, McWilliams J, Durazo F, Han SH, Goldstein L, Tafti BA, Moriarty J, Loh CT, Kee ST. Coil-assisted retrograde transvenous obliteration (CARTO) for the treatment of portal hypertensive variceal bleeding: preliminary results. *Clin Transl Gastroenterol* 2014; 5: e61. [PMID: 25273155 DOI:10.1038/ctg.2014.12]
56 Gwon DI, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, Kim JH, Shin JH, Ko HK, Song HY. Gastric varices and hepatic encephalopathy: treatment with vascular plug and gelatin sponge-assisted retrograde transvenous obliteration--a primary report. *Radiology* 2013; 268: 281-287 [PMID: 23481167 DOI: 10.1148/radiol.13122102]
57 Herrera JL. Management of acute variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 347-357 [PMID: 24679499 DOI: 10.1016/j.cld.2014.01.001]
58 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274]
59 Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014; 2: E6-E14 [PMID: 26134614 DOI: 10.1055/s-0034-1365235]

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 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1043-1048

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1043

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

文献综述 REVIEW

心理问题及其干预对消化道疾病的作用

刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘 珺, 祁兴顺

刘庭玮, 王春媚, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

刘庭玮, 王春媚, 锦州医科大学研究生院 辽宁省锦州市 121001

慈轶宏, 北部战区总医院精神心理科 辽宁省沈阳市 110016

刘珺, 中国人民解放军32684部队军事共同教研室 辽宁省沈阳市 110000

刘庭玮, 研究方向为心理干预辅助治疗消化疾病.

作者贡献分布: 所有作者对此文所作贡献均等; 本文由刘庭玮查阅文献及撰写; 王春媚、慈轶宏、刘珺校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2021-05-26
修回日期: 2021-07-02
接受日期: 2021-07-27
在线出版日期: 2021-09-28

Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases

Ting-Wei Liu, Chun-Mei Wang, Yi-Hong Ci, Jun Liu, Xing-Shun Qi

Ting-Wei Liu, Chun-Mei Wang, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Ting-Wei Liu, Chun-Mei Wang, Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Yi-Hong Ci, Department of Psychology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Jun Liu, Military Joint Teaching and Research Office, the 32684 Troop of Chinese PLA, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

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

Received: 2021-05-26
Revised: 2021-07-02
Accepted: 2021-07-27
Published online: 2021-09-28

Abstract

Many gastrointestinal diseases may develop under the social-psychological-biomedical model; their onset is closely related to psychological factors, and psychological intervention can improve the therapeutic efficacy. This paper reviews the effects of psychological problems and interventions on gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, peptic ulcer, inflammatory bowel disease, and gastrointestinal tumors.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Psychological problems; Psychological interventions; Gastrointestinal diseases.

Citation: Liu TW, Wang CM, Ci YH, Liu J, Qi XS. Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1043-1048
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1043.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1043

摘要

许多消化道疾病被认为是源于社会-心理-生物医学模式下的疾病, 发病与心理因素密切相关, 对其进行心理干预可提高治疗效果. 本文就心理问题及其干预对胃食管反流病、肠易激综合征、消化性溃疡、炎症性肠病和消化道肿瘤的作用作一综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 心理问题; 心理干预; 消化道疾病

核心提要: 心理问题与消化道疾病的发生发展有关, 心理干预对消化道疾病的治疗疗效有益.

文献来源: 刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘珺, 祁兴顺. 心理问题及其干预对消化道疾病的作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1043-1048
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1043.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1043

0 引言

当前, 全球的心理健康问题较为突出, 全世界约有4.5亿人处于心理亚健康状态, 1/4家庭中至少有一个家庭成员正面临着心理问题[1]. 心理因素通过脑肠轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴等调节机制导致消化道疾病的发生发展[2], 涉及的疾病主要包括胃食管反流病[3]、肠易激综合征[4]、消化性溃疡[5]、炎症性肠病[6]以及消化道肿瘤[7]等. 相应地, 心理干预作为一种辅助治疗措施, 可显著提高消化道疾病的治疗效果. 本文就心理问题及其干预对消化性溃疡、炎症性肠病、胃食管反流病、消化道肿瘤和肠易激综合征的作用作一综述.

1 心理问题及其干预与胃食管反流病

胃食管反流病主要是指上消化道内的内容物反流到食管的一种临床常见疾病, 可引起反酸、烧心等症状[8]. 胃食管反流病的患病率在不同国家或地区差异较大[9]. 在北美胃食管反流病的患病率为18.1%-27.8%[10], 在韩国约为3.5%[11], 在日本约为6.6%[12]. 胃食管反流病的病因与诱因越来越受到关注. 其中, 心理问题作为可能的影响因素之一, 与胃食管反流病有着密不可分的关系.

心理问题与胃食管反流病症状的严重程度具有一定相关性, Naliboff等[13]进行的一项纵向研究探讨了心理压力对烧心症状的影响. 结果表明, 在过去的6 mo中存在持续生活压力可预测未来4 mo胃灼热症状将会显著加剧. Kessing等[14]纳入225例胃食管反流病患者进行了一项前瞻性研究, 受试者接受24 h动态pH监测, 并使用医院焦虑和抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)评估焦虑和抑郁状态. 该研究认为, 在胃食管反流病患者中, 焦虑程度与胸骨后疼痛和烧心严重程度呈正相关(P<0.05). 除了心理因素可影响胃食管反流病严重程度之外, 胃食管反流病也能影响患者的心理状态. Okuyama等[15]发现, 胃食管反流病患者睡眠障碍患病率显著高于对照组(35.9% *vs* 14.7%), 并且HADS评分更高, 焦虑和抑郁的发生率也更高. 这些研究均表明心理问题与胃食管反流病之间相互促进. 国内的潘莉萍等纳入了62例胃食管反流病患者, 分配至心理干预联合常规治疗组和常规治疗组, 治疗前两组基线特征无显著差异; 治疗后, 心理干预联合常规治疗组的焦虑自评量表和抑郁自评量表评分均显著低于常规治疗组(P<0.05), 生活质量综合评定问卷中的躯体功能、心理功能、社会功能、物质功能评分和总分均显著高于常规治疗组(P<0.01)[16]. 研究发现, 心理干预不仅可以改善胃食管反流病患者的心理状态, 还可以提高生活质量. 认知心理治疗是该研究采用的最主要的心理干预措施, 其需要医患双方共同探讨患者负面情绪的来源, 进而纠正患者的错误认知, 同时强化患者的积极治疗态度, 以提高疗效并建立良好的医患关系[17].

2 心理问题及其干预与肠易激综合征

肠易激综合征是一种常见的功能性肠病[18], 以腹痛、腹胀或腹部不适为主要症状, 伴随排便习惯改变, 并且通过临床常规检查无法发现能解释这些症状的器质性疾病[19]. 全世界成人肠易激综合征患病率约为10%-20%[20]. 在我国的不同城市, 患病率存在差异[21]. 据统计, 北京市肠易激综合征患病率约为7.26%[22], 广东省约为11.5%[23]. 其病因及发病机制尚不明确, 目前被认为是生物、心理和社会在多层次上相互作用的结果. 近年来, 心理因素已成为肠易激综合征机制研究的热门关注点, 或将对疾病的防治提供新思路.

心理问题在肠易激综合征患者中相当普遍, 两者之间存在双向作用. Lee等[4]的一项基于社区的横断面研究纳入了2005名15-18周岁的青少年, 探讨了肠易激综合征和广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)的相关性. 结果显示, 肠易激综合征患者的GAD患病率是无肠易激综合征受试者的5倍 [比值比(odds ratio, OR): 5.84, P<0.001]; GAD患者的肠易激综合征患病率是无GAD受试者的4.7倍[4]. Mikocka-Walus等[24]进行的一项横断面研究纳入了34例肠易激综合征患者并评估其心理状态. 结果发现, 该人群中抑郁症患病率为15%. 我国的刘亮等进行的一项横断面研究评估了临床科室护士心理障碍与肠易激综合征的相关性. 中国护士群体肠易激综合征的患病率为17.4%, 这些患有肠易激综合征的护士的症状自评量表评分显著高于无肠易激综合征的护士(P<0.001), 由此认为心理因素可能是导致肠易激综合征的原因[25]. 2019年, Zamani等[26]的一项荟萃分析共鉴定了73篇相关文献, 发现肠易激综合征患者的焦虑症患病率为39.1% [95%置信区间(confidence interval, CI): 32.4-45.8]、抑郁症患病率为28.8% (95%CI: 23.6-34), 肠易激综合征患者焦虑或抑郁的概率是健康受试者的3.04倍(95%CI: 2.37-3.91). 可见焦虑症和抑郁症是肠易激综合征患者常见的共病, 它们有相互交织的病理生理机制和

临床表现. 心理干预可能为肠易激综合征患者提供了一种替代或辅助治疗的新思路. Ford等[27]于2019年发表的荟萃分析共纳入17项研究, 旨在比较抗抑郁药与安慰剂治疗肠易激综合征的疗效. 与安慰剂相比, 抗抑郁药治疗肠易激综合征的无效率显著更低[危险比(risk ratio, RR): 0.66, 95%CI: 0.57-0.76], 且可有效减轻肠易激综合征患者的症状. 临床应用时间最长、药理机制最明确的是三环类抗抑郁药, 代表药物有丙咪嗪、氯米帕明. 其能够阻滞肾上腺素及5-羟色胺的再摄取, 使突触间隙中这两种递质的含量增高, 从而产生抗抑郁的作用. 另外, 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂是一种新型抗抑郁药, 代表药物有氟西汀、帕罗西汀[28]. 临床医生在诊治抑郁与肠易激综合征共病的患者时, 可在常规治疗基础上积极联合抗抑郁药物以增加疗效.

3 心理问题及其干预与消化性溃疡

消化性溃疡是指在各种致病因子的作用下, 黏膜发生炎性反应并坏死、脱落、形成溃疡, 溃疡的黏膜坏死缺损穿透黏膜肌层, 严重者可达固有肌层或更深. 病变可发生于食管、胃或十二指肠, 也可发生于胃空肠吻合口附近或含有胃黏膜的麦克尔憩室内, 其中以胃、十二指肠最为常见[29,30]. 作为全球高发疾病, 消化性溃疡的总体人群患病率为5%-10%、年发病率为0.1%-0.3%[3,31]. 它不仅可以导致腹痛、腹胀、恶心、呕吐、嗳气等症状, 还可以造成严重的并发症, 如出血、穿孔、梗阻、癌变等[29]. 在1982年发现幽门螺杆菌之前, 心理因素就已经被认为是消化性溃疡最重要的危险因素之一[32-34].

心理问题与消化性溃疡的发生密切相关. Deding等[5]比较了不同心理压力下消化性溃疡的发病率. 结果显示, 心理压力最低组消化性溃疡的发病率约为0.4%, 而心理压力最高组的发病率约为1.2%, 心理压力最高组消化性溃疡的发病风险增加了2.2倍[风险比(hazard ratio, HR): 2.24, 95%CI: 1.16-4.35]. Goodwin等[35]探索了不同心理状态与消化性溃疡之间的关系, 研究发现, 情绪与消化性溃疡发生率增加有关, 其中广泛性焦虑症(OR: 3.43)与消化性溃疡的相关性最强, 其次是惊恐障碍(OR: 3.11)和双相情感障碍(OR: 2.91). 研究还发现, 吸烟和饮酒在心理问题与消化性溃疡两者关系中起着重要作用. 心理干预对消化性溃疡的防治发挥着重要作用[36]. 国内的梁君铭等将80例消化性溃疡患者按1:1分配至心理干预联合药物治疗组和单独药物治疗组, 旨在评价两组的疗效差异. 心理干预联合药物治疗组与单独药物治疗组的总有效率分别为95%和80%, 不良反应率分别为5%和20%. 该研究证实了心理干预联合药物治疗消化性溃疡的效果显著优于单独使用药物治疗的疗效[37]. 呼吸放松疗法是该研究运用的主要心理干预措施, 以腹式呼吸放松为主要方式, 改善患者心理状态. 具体步骤包括: 嘱患者在情绪烦躁时, 闭目端坐, 用鼻吸气、用嘴呼气, 深吸气后闭气约4秒, 再缓慢呼气, 感受胸部到腹部的依次下陷, 持续约8秒, 通过放松肌肉将放松感扩散到全身[38].

4 心理问题及其干预与炎症性肠病

炎症性肠病是一种缓解与复发交替发生的慢性非特异性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎[39]. 临床表现为黏液脓血便、腹痛、腹泻、瘘管及肠道外病变等[40]. 21世纪以来全球炎症性肠病发病率呈增长趋势[41]. 随着对脑肠轴研究的深入, 越来越多的专家认为心理因素可能促进炎症性肠病的发生发展[42]; 同时, 炎症性肠病也对患者的心理健康产生影响[43].

不同的精神心理问题在炎症性肠病进展的各个环节中发挥作用. Mikocka-Walus等[6]进行的一项历时9年的队列研究纳入了2007例炎症性肠病患者, 旨在探讨抑郁和焦虑症状与炎症性肠病复发之间的关联. 结果提示, 抑郁症状与克罗恩病(P = 0.0007)和溃疡性结肠炎(P = 0.005)的复发都具有显著相关性; 焦虑症状与克罗恩病(P = 0.0014)的复发具有显著相关性. Kochar等[44]完成的一项队列研究探讨了抑郁症对炎症性肠病的影响, 随访发现, 与普通患者相比, 患有抑郁症的克罗恩病患者的复发风险更高(RR: 2.3, 95%CI: 1.9-2.8), 手术或住院风险更高(RR: 1.3, 95%CI: 1.1-1.6); 患有抑郁症的溃疡性结肠炎患者的手术或住院风险更高(RR: 1.3, 95%CI: 1.1-1.5). Mardini等[45]进行了一项为期两年的前瞻性研究, 该研究使用贝克抑郁自评量表(beck depression inventory, BDI)和贝克焦虑自评量表(beck anxiety inventory, BAI)评估患者的心理状态, 用克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评估患者的疾病活动性, 旨在探讨不同心理状态与克罗恩病活动性之间的关系. 结果发现, 经过8-12 wk的随访, BDI分数每增加一个单位, CDAI分数大约增加6个单位(P = 0.0004); BAI分数每增加一个单位, CDAI分数大约增加2.4个单位(P = 0.02). 结果表明, 抑郁状态与焦虑状态都与克罗恩病的活动性显著相关, 且抑郁状态的相关性更强. 因此, 对炎症性肠病患者进行心理问题筛查并及时干预, 可能有助于降低疾病活动性及复发率. Knowles等[46]鉴定了16项研究分析心理干预对炎症性肠病患者的作用, 其中5项压力管理、4项心理动力学管理、5项认知行为治疗和2项催眠疗法. 这些心理干预方式对患者精神健康和生活质量均有益. 催眠疗法由催眠治疗经验丰富的精神心理科医生进行, 每次治疗30-45分钟, 每周2次, 治疗前详细了解患者病史、主要症状以及对疾病的认识等, 并向患者介绍

催眠原理、技巧和如何获得最佳疗效等知识[47]. 这对降低患者病痛感知、减轻因病产生的不良情绪有着积极的作用.

5 心理问题及其干预与消化道肿瘤

常见的消化道肿瘤包括食管癌、胃癌和结直肠癌等. 胃癌是最常见的消化道肿瘤, 发病率排在所有恶性肿瘤的第5位[48], 我国是全球胃癌发病率最高的国家, 胃癌患者5年存活率为27.4%[49]. 我国也是食管癌发病大国, 新发和死亡患者都占全球的55%左右, 位居世界第一[50]. 此外, 2015年, 中国结直肠癌新发病例38.8万例, 死亡病例18.7万例[51]. 可见我国消化道肿瘤的防治形势十分严峻, 对肿瘤患者进行有效的心理疏导可改善心理状态, 提高治疗效果.

消化道肿瘤患者在躯体和精神上受到双重折磨, 极易发生心理问题. Hellstadius等[7]的一项队列研究纳入了401例食管癌患者, 探讨其术后6 mo和5 mo的情绪变化. 结果提示, 6 mo后, 在401例患者中, 有49%的患者发生紧张情绪, 61%发生焦虑情绪, 62%发生烦躁情绪, 63%发生抑郁情绪. 有140例患者完成了5年的随访, 其中有39%的患者发生紧张情绪, 49%发生焦虑情绪, 45%发生烦躁情绪, 52%发生抑郁情绪. Hefner等[52]评估了58例结直肠癌患者的心理状态. 结果表明, 该人群心理失调的发生率为36%. 这些心理问题使消化道肿瘤患者的生存质量下降. 国内的张晓丹等前瞻性研究了60例原发性食管癌患者, 随机分为两组, 观察组在常规治疗基础上, 加用健康教育、心理支持、压力管理等, 对照组采用常规治疗. 分别在术前和术后第1、4和24 wk评估两组心理状态, 统计住院期间的医疗费用, 分析患者对医院的满意程度, 并随访患者生存状态. 所有患者心理问卷评分在术前均高于普通人群, 观察组心理评分在术后第1、4和24 wk均低于对照组, 住院时间和医疗费用低于对照组, 对医院满意程度更高($P<0.05$)[53], 但两组的生存率无显著差异. 本研究中心理支持运用的音乐疗法因其易执行、成本低的特点在临床较常用, 其中冥想音乐、舒缓音乐等音乐类型对改善患者不良心理状态有着积极作用[54], 增加了患者的治疗满意度.

6 结论

综上, 心理问题与消化道疾病之间有着密切的联系; 在治疗消化道疾病时, 临床医师若能掌握必要的精神心理学知识, 关注病人的心理变化并给予正确干预对疾病的防治都将具有积极意义. 常用的心理干预措施包括认知心理治疗、呼吸放松疗法、音乐疗法、催眠疗法和心理药物治疗等. 临床实践中, 应依据消化道疾病患者的心理状态选择个体化治疗方案.

7 参考文献

1 Wainberg ML, Scorza P, Shultz JM, Helpman L, Mootz JJ, Johnson KA, Neria Y, Bradford JE, Oquendo MA, Arbuckle MR. Challenges and Opportunities in Global Mental Health: a Research-to-Practice Perspective. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 28 [PMID: 28425023 DOI: 10.1007/s11920-017-0780-z]

2 Zhang S, Xu Z, Gao Y, Wu Y, Li Z, Liu H, Zhang C. Bidirectional crosstalk between stress-induced gastric ulcer and depression under chronic stress. *PLoS One* 2012; 7: e51148 [PMID: 23251441 DOI: 10.1371/journal.pone.0051148]

3 Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, Molfino S, Shelat V, Cimbanassi S, Weber DG, Abu-Zidan FM, Campanile FC, Di Saverio S, Baiocchi GL, Casella C, Kelly MD, Kirkpatrick AW, Leppaniemi A, Moore EE, Peitzman A, Fraga GP, Ceresoli M, Maier RV, Wani I, Pattonieri V, Perrone G, Velmahos G, Sugrue M, Sartelli M, Kluger Y, Catena F. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 2020; 15: 3 [PMID: 31921329 DOI: 10.1186/s13017-019-0283-9]

4 Lee S, Wu J, Ma YL, Tsang A, Guo WJ, Sung J. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 643-651 [PMID: 19552631 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04074.x]

5 Deding U, Ejlskov L, Grabas MP, Nielsen BJ, Torp-Pedersen C, Bøggild H. Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 140 [PMID: 27894275 DOI: 10.1186/s12876-016-0554-9]

6 Mikocka-Walus A, Pittet V, Rossel JB, von Känel R; Swiss IBD Cohort Study Group. Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated With Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 829-835.e1 [PMID: 26820402 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.045]

7 Hellstadius Y, Lagergren P, Lagergren J, Johar A, Hultman CM, Wikman A. Aspects of emotional functioning following oesophageal cancer surgery in a population-based cohort study. *Psychooncology* 2015; 24: 47-53 [PMID: 24895142 DOI: 10.1002/pon.3583]

8 Chapelle N, Ben Ghezala I, Barkun A, Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 219-227 [PMID: 32893683 DOI: 10.1080/14656566.2020.1817385]

9 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识. 中华消化杂志 2020; 40: 649-663

10 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]

11 Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, Han SW, Choi KY, Chung IS. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 747-753 [PMID: 15784014 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41245.x]

12 Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Nishikawa H, Arakawa T. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 26-29 [PMID: 15610442 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03521.x]

13 Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, Mayer EA. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med* 2004; 66: 426-434 [PMID: 15184707 DOI: 10.1097/01.psy.0000124756.37520.84]

14 Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of

anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1089-95.e1 [PMID: 25496817 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.034]
15 Okuyama M, Takaishi O, Nakahara K, Iwakura N, Hasegawa T, Oyama M, Inoue A, Ishizu H, Satoh H, Fujiwara Y. Associations among gastroesophageal reflux disease, psychological stress, and sleep disturbances in Japanese adults. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 44-49 [PMID: 27571846 DOI: 10.1080/00365521.2016.1224383]
16 潘莉萍. 心理行为干预对胃食管反流病患者心理状况和生活质量的影响. 中国康复理论与实践 2012; 18: 1091-1092 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2012.11.031]
17 杨晓沙, 况利. 正念认知疗法在强迫症治疗中的研究现状. 四川精神卫生 2019; 32: 78-80 [DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.018]
18 Altomare A, Di Rosa C, Imperia E, Emerenziani S, Cicala M, Guarino MPL. Diarrhea Predominant-Irritable Bowel Syndrome (IBS-D): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33946961 DOI: 10.3390/nu13051506]
19 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. 中华消化杂志 2020; 40: 803-818 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660]
20 Camilleri M, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 75-113 [PMID: 27995391 DOI: 10.1007/164_2016_102]
21 Li CY, Ain Mohd Tahir N, Li SC. A systematic review of integrated traditional Chinese and Western medicine for managing irritable bowel syndrome. *Am J Chin Med* 2015; 43: 385-406 [PMID: 25916468 DOI: 10.1142/S0192415X15500251]
22 Pan G, Lu S, Ke M, Han S, Guo H, Fang X. Epidemiologic study of the irritable bowel syndrome in Beijing: stratified randomized study by cluster sampling. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 35-39 [PMID: 11775207]
23 Xiong LS, Chen MH, Chen HX, Xu AG, Wang WA, Hu PJ. [A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in Guangdong province]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84: 278-281 [PMID: 15059507]
24 Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Andrews JM, Moulding NT, Wilson IG, Harley HA, Hetzel DJ, Holtmann GJ. Psychological problems in gastroenterology outpatients: A South Australian experience. Psychological co-morbidity in IBD, IBS and hepatitis C. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008; 4: 15 [PMID: 18500977 DOI: 10.1186/1745-0179-4-15]
25 Liu L, Xiao QF, Zhang YL, Yao SK. A cross-sectional study of irritable bowel syndrome in nurses in China: prevalence and associated psychological and lifestyle factors. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 590-597 [PMID: 24903997 DOI: 10.1631/jzus.B1300159]
26 Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 132-143 [PMID: 31157418 DOI: 10.1111/apt.15325]
27 Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21-39 [PMID: 30177784 DOI: 10.1038/s41395-018-0222-5]
28 王子惠, 韩嘉伦, 辛海威, 刘丽宏. 应用抗抑郁药治疗肠易激综合征的研究现状. 中国临床药理学杂志 2019; 35: 3146-3148+3153
29 Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ* 2019; 367: l5495 [PMID: 31578179 DOI: 10.1136/bmj.l5495]
30 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年, 西安). 中华消化杂志 2016; 36: 508-513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.08.003]
31 Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390: 613-624 [PMID: 28242110 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7]
32 Melinder C, Udumyan R, Hiyoshi A, Brummer RJ, Montgomery S. Decreased stress resilience in young men significantly increases the risk of subsequent peptic ulcer disease - a prospective study of 233 093 men in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1005-1015 [PMID: 25809417 DOI: 10.1111/apt.13168]
33 Nardone G, Compare D. The psyche and gastric functions. *Dig Dis* 2014; 32: 206-212 [PMID: 24732184 DOI: 10.1159/000357851]
34 Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47: 861-869 [PMID: 11076888 DOI: 10.1136/gut.47.6.861]
35 Goodwin RD, Keyes KM, Stein MB, Talley NJ. Peptic ulcer and mental disorders among adults in the community: the role of nicotine and alcohol use disorders. *Psychosom Med* 2009; 71: 463-468 [PMID: 19443694 DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181988137]
36 Wu DY, Guo M, Gao YS, Kang YH, Guo JC, Jiang XL, Chen F, Liu T, Li M. Clinical effects of psychological intervention and drug therapy against peptic ulcer. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5: 831-833 [PMID: 23043926 DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60153-9]
37 梁君铭, 骆雪梅, 廖惠充, 卢丹. 心理干预联合雷贝拉唑治疗消化性溃疡的效果及对患者睡眠质量的影响. 中国医学创新 2020; 17: 155-158 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.32.040]
38 李适, 关红, 张丽梅. 呼吸放松疗法在上消化道内镜检查中的应用. 护理学杂志 2011; 26: 17-19 [DOI: 10.3870/hlxzz.2011.03.017]
39 李雪华, 冯仕庭, 黄丽, 周杰, 周智洋, 黄斯韵, 毛仁, 何瑶, 刘炜, 薛华丹, 赵雪松, 严福华, 邓丽萍, 陈旻湖, 李子平. 中国炎症性肠病影像检查及报告规范专家指导意见. 中华炎性肠病杂志 2021; 5: 109-113 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20200930-00109]
40 Nuñez P, García Mateo S, Quera R, Gomollón F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44: 236-242 [PMID: 33223261 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.002]
41 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769-2778 [PMID: 29050646 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0]
42 Peppas S, Pansieri C, Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Tsantes AG, Brunetta E, Tsantes AE, Bonovas S. The Brain-Gut Axis: Psychological Functioning and Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33498197 DOI: 10.3390/jcm10030377]
43 Bhandari S, Larson ME, Kumar N, Stein D. Association of Inflammatory Bowel Disease (IBD) with Depressive Symptoms in the United States Population and Independent Predictors of Depressive Symptoms in an IBD Population: A NHANES Study. *Gut Liver* 2017; 11: 512-519 [PMID: 28395506 DOI: 10.5009/gnl16347]
44 Kochar B, Barnes EL, Long MD, Cushing KC, Galanko J, Martin CF, Raffals LE, Sandler RS. Depression Is Associated With More Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 80-85 [PMID: 29134965 DOI: 10.1038/ajg.2017.423]
45 Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 492-497 [PMID: 15139504 DOI: 10.1023/b:ddas.0000020509.23162.cc]
46 Knowles SR, Monshat K, Castle DJ. The efficacy and methodological challenges of psychotherapy for adults with inflammatory bowel disease: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2704-2715 [PMID: 23846488 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318296ae5a]
47 赵约翰, 王学永, 王辉, 孙明娟, 张立平. 催眠疗法联合多潘立酮治疗肠易激综合征的临床疗效. 潍坊医学院学报 2020; 42: 467-469 [DOI: 10.16846/j.issn.1004-3101.2020.06.021]
48 Roh CK, Son SY, Lee SY, Hur H, Han SU. Clinical pathway for enhanced recovery after surgery for gastric cancer: A prospective single-center phase II clinical trial for safety and efficacy. *J Surg*

Oncol 2020; 121: 662-669 [PMID: 31930513 DOI: 10.1002/jso.25837]
49 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 869-904 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.01]
50 中国中西医结合学会. 中西医结合食管癌治疗方案专家共识(2021年版). 中日友好医院学报 2021; 35: 3-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2021.01.001]
51 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京). 中华肿瘤杂志 2021; 43: 16-38 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010]
52 Hefner J, Berberich S, Lanvers E, Sanning M, Steimer AK, Kunzmann V. New insights into frequency and contents of fear of cancer progression/recurrence (FOP/FCR) in outpatients with colorectal carcinoma (CRC) receiving oral capecitabine: a pilot study at a comprehensive cancer center. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 1907-1914 [PMID: 29180853 DOI: 10.2147/PPA.S142784]
53 Zhang XD, Zhao QY, Fang Y, Chen GX, Zhang HF, Zhang WX, Yang XP. Perioperative comprehensive supportive care interventions for chinese patients with esophageal carcinoma: a prospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 7359-7366 [PMID: 24460303 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.12.7359]
54 Uedo N, Ishikawa H, Morimoto K, Ishihara R, Narahara H, Akedo I, Ioka T, Kaji I, Fukuda S. Reduction in salivary cortisol level by music therapy during colonoscopic examination. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 451-453 [PMID: 15086180]

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 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1049-1054

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1049

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

文献综述 REVIEW

Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展

董 赛, 李国熊, 方家恒, 陈 鑫, 孙倚天

董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

董赛, 研究生, 研究方向为消化内科学.

作者贡献分布: 本文综述由董赛完成, 李国熊审校; 方家恒、陈鑫、孙倚天检索文献.

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. guoxiongli849@hotmail.com

收稿日期: 2021-05-12
修回日期: 2021-06-17
接受日期: 2021-08-24
在线出版日期: 2021-09-28

Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer

Sai Dong, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Xin Chen, Yi-Tian Sun

Sai Dong, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Xin Chen, Yi-Tian Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Received: 2021-05-12
Revised: 2021-06-17
Accepted: 2021-08-24
Published online: 2021-09-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is a malignant tumor derived from gastric mucosal epithelial cells. In recent years, it has been found that the *Hhip* and *Lpar2* genes play an important role in the development of GC. The *Hhip* gene can inhibit the proliferation and invasion of GC cells by participating in the Hedgehog signaling pathway, while the *Lpar2* gene promotes the development of GC by activating the ATX-LPA signaling pathway. In this paper, we will review the changes of expression levels, molecular mechanism, and clinical application of *Hhip* and *Lpar2* genes in GC patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Hhip; Lpar2; GIN; Correlation

Citation: Dong S, Li GX, Fang JH, Chen X, Sun YT. Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1049-1054
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1049.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1049

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是源于胃粘膜上皮细胞的恶性肿瘤, 近年来研究表明Hhip与Lpar2基因在GC的发生发展中分别发挥着抑制和促进的作用, Hhip基因通过参与Hh信号通路抑制GC细胞的增殖与侵袭, 而Lpar2基因通过激活ATX-LPA信号通路促进GC的发生发展. 本文就Hhip与Lpar2基因在GC患者中的表达水平变化、相关分子机制及未来在临床上的应用作一综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 人刺猬相互作用蛋白基因; 溶血磷脂酸受体2基因; 胃上皮内瘤变; 相关性

核心提要: 在胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展过程中, Hhip和Lpar2基因的表达分别发挥着抑制和促进的作用, Hhip基因通过参与Hh信号通路抑制GC细胞的增殖与侵袭, 而Lpar2基因通过激活ATX-LPA信号通路促进GC的

发生发展; GIN胃粘膜组织中Hhip基因的表达水平低于正常胃组织但高于GC组织, Lpar2基因的表达水平与之恰为相反; GC患者的预后与Hhip基因表达水平呈正相关, 与Lpar2呈负相关. 因此, 联合检测Hhip和Lpar2的表达水平有望预测GIN的发生发展和GC的预后, Hhip与Lpar2也是GC治疗潜在的新靶点, 为临床诊治提供新思路.

文献来源: 董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天. Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1049-1054
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1049.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1049

0 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是严重危害人类健康的最常见的恶性肿瘤之一. 根据国际癌症研究机构的统计数据, 2012年全球GC发病率位于恶性肿瘤发病率第5位、死亡率位于第3位[1]. GC的发生经过一系列胃粘膜病理变化, 胃上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)是指基底膜以上上皮的一种非浸润性肿瘤学改变, 包括低级别胃上皮内瘤变(low-grade gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high-grade gastric intraepithelial neoplasia, HGIN). 根据专家共识意见, 推荐在早期胃癌和HGIN状态下及时通过ESD或EMR进行干预, 能显著减少GC的发生率以及改善GC预后. 已知与GC相关的基因数目众多, 随着研究深入, 越来越多的基因被发现, 针对基因或基因表达产物的靶向治疗药物也逐渐产生, 如人表皮生长因子受体2 (HER-2)拮抗剂曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼. 未来GC基因研究前景可观, 不仅可以发掘与GC相关的新基因, 也可以研究基因与GC及GIN预后之间的相关性, 预测GC及GIN的发生发展并且作为潜在靶点为GC的治疗提供更多选择.

1 Hhip基因与胃癌

人刺猬相互作用蛋白(human hedgehog-interacting protein, Hhip)基因位于染色体3q31.21-31.3, 与人类多种肿瘤的发生相关. Hhip基因的过表达抑制非小细胞肺癌与肝癌细胞的增殖、迁移与侵袭, Hhip基因的表达水平或可作为确定非小细胞肺癌分型及TNM分期的参考标准[2,3]; 早有研究[4]表明Hhip基因沉默与结直肠癌淋巴结转移、弥漫型胃癌TNM分期有关, 体外实验中, 下调Hhip基因的表达水平可显著增强结肠癌细胞的生长和侵袭能力. 近年来, 越来越多的研究发现Hhip作为Hh信号通路的负性调控基因, 通过抑制Hh信号通路的激活, 保持通路的稳定, 从而抑制GC的发生发展.

1.1 Hhip基因与Hh信号通路的相关性及其分子机制 多项研究显示, Hh信号通路的激活与人类多种肿瘤的形成有关, 如胃癌、非小细胞肺癌、结肠癌等[5-7]. Hh信号通路涉及的成分包括三种Hh配体: SHH (Sonic hedgehog)、IHH (Indian hedgehog)、DHH (Desert hedgehog)及跨膜受体PTCH1 (Patched1)、G-蛋白偶联受体SMO (Smoothed)、负性调节分子SUFU (Suppressor-of-fused)和转录因子GLI (Glioblastoma-associated-protein)家族等. 在非配体状态下, PTCH1受体被主动抑制, 阻止激活剂SMO进入初级纤毛, GLI蛋白被磷酸化后部分降解, 产生GLI阻遏物形式(GLIR), 关闭Hh靶基因的表达. 当配体存在时, PTCH1的抑制作用被解除, 使Hh信号通路激活, 激活过程如图1所示[8]. 三种Hh配体通过结合跨膜受体PTCH1激活相同的信号级联, 但这些配体的分布呈现组织特异性, SHH和IHH主要在胃肠道内表达, 而DHH的表达仅限于睾丸和神经系统[8]. SHH在人类多种消化系统肿瘤中表达上调, 如胃癌、结直肠癌, 导致Hh信号通路异常激活[9,10]. SHH与跨膜受体PTCH1结合后通过七次跨膜蛋白SMO传导信号至细胞内, 使转录因子GLI从KIF7和SUFU中解离, 转录激活因子(GLIs)进入细胞核, 诱导多种靶基因的表达. 靶基因包括Ptch1、Ptch2及Gli1, 其表达增加是激活信号通路的一个高度可靠的指标, Ptch1和Gli1表达产物分别通过负反馈和正反馈回路机制调控Hh信号通路; 其他靶基因包括Hhip、Ccnd2、Bcl2、Mycn等以及Wnt信号通路成员, 这些靶基因的激活和失活可能参与了正常组织和器官的发育以及肿瘤的发生[8,11]. HHIP是一种Ⅰ型膜糖蛋白, 由4个主要结构域组成, 被认为是三种Hh配体SHH、IHH、DHH的潜在拮抗剂, 可以与PTCH1受体竞争性结合三种Hh配体, 通过负反馈机制抑制Hh信号通路的激活[12].

Hh信号通路涉及多种发育和生理过程, 在胚胎发育和组织稳态中起着至关重要的作用. 在成人胃中, Hh信号通路不仅调节胃上皮细胞的分化和成熟, 而且在胃的生理活动中也是必不可少的. 正常胃粘膜上皮细胞分泌SHH, 被基质细胞上的受体识别, 从而启动Hh信号级联, 增加下游靶基因的转录, 这就是所谓的“旁分泌”调控. 在GIN中, 这种“旁分泌”调节的平衡被打破, SHH表达增加, 刺激Hh信号通路过度激活, 从而导致化生转化和纤维组织的生长, 进而发生癌变. 在GC胃粘膜组织中, 除了“旁分泌”调节外, “自分泌”调节也有助于癌症的进展, GC细胞SHH的表达上调进一步激活Hh信号通路, 促进GC的发生发展[8]. 幽门螺杆菌感染正常胃粘膜后, 可直接控制SHH的分泌, 间充质干细胞(MSCS)被招募到慢性炎症部位, 重新填充胃上皮细胞, 促进胃粘膜正常细胞向异型增生转变[13].

1.2 Hhip基因表达水平与GIN及GC预后的相关性 Sun等[14]对95例GC、癌旁正常胃粘膜组织及29例GIN患者

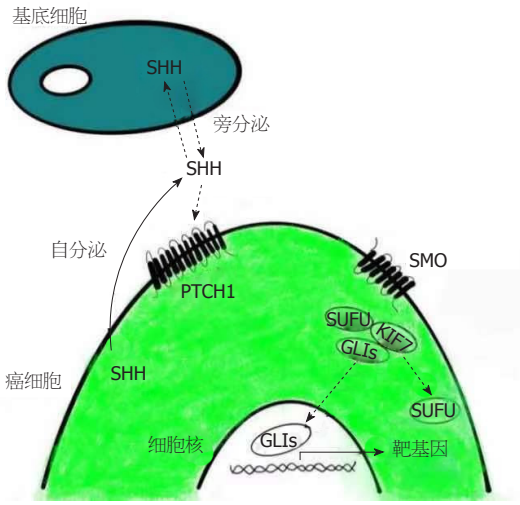


图 1 Hh信号通路激活过程.

的胃粘膜组织进行免疫组织化学染色, 发现Hhip基因在GC组织中的表达水平显著降低, 在GIN组织中的表达水平低于相邻正常胃粘膜组织, 但高于GC组织样本; Hhip基因表达水平与淋巴结转移(P = 0.041)、神经系统浸润(P = 0.001)、TNM分期(P = 0.007)呈负相关; 此外, Hhip基因表达水平较高的GC患者总生存期(overall survival, OS)与无病生存期更长, 是GC患者OS的独立预测因子(P<0.01). 另有研究[15]通过PT-PCR法检测52对GC组织和相应的癌旁正常组织中的Hhip基因表达水平, 也得到了类似结果; 随访3年发现, GC患者中Hhip基因表达水平虽与局部复发无相关性(P = 0.58), 但与GC转移呈负相关(P = 0.035). 上述研究表明, 从正常胃粘膜发展到GIN最后成为GC的过程中, Hhip基因的表达水平逐渐下降, 相对低表达的GC患者预后较差, 其或许能预测GIN的发生发展及GC预后.

1.3 抑制Hhip基因启动子甲基化是治疗GC的潜在新靶点 Song等[15]通过构建病毒Hhip表达载体并转染AGS细胞株, 使GC细胞HHIP蛋白水平升高, 对转染后的GC细胞进行细胞增殖和Transwell实验, 发现GC细胞的增殖和侵袭能力下降; 采用甲基化特异性聚合酶链反应(MS-PCR, MSP)法分析GC细胞启动子甲基化水平, 结果显示被病毒Hhip表达载体转染后的GC细胞启动子CpG岛甲基化比例为13.85%, 显著低于未被转染的GC细胞. 在一项研究中[16], 对30例GC及癌旁正常组织的手术标本采用MSP法进行Hhip基因启动子甲基化水平检测, 结果表明GC组织Hhip基因启动子甲基化水平显著高于癌旁正常组织, 启动子甲基化水平与Hhip基因mRNA的表达水平呈负相关性(P = 0.000). 药物5-氮杂胞苷(5-aza-dc)是DNA甲基转移酶抑制剂, 能有效抑制DNA甲基化水平. 用不同浓度的5-aza-dc干预GC细胞, 均能使GC细胞增殖活力显著降低, 凋亡率升高, 其最佳剂量为2.0 μm (P = 0.000); 5-aza-dc干预后GC细胞的Hhip mRNA及HHIP蛋白水平显著高于未干预组. 因此, 抑制Hhip基因启动子甲基化水平可上调Hhip基因的表达, 抑制GC细胞的增殖, 诱导GC细胞的凋亡. 目前已有研究[8]认为Hh信号通路涉及的某些分子是GC的治疗靶点, 如抗SHH单克隆抗体5E1通过结合假活性位点阻断Hh信号通路, 环巴胺衍生物IPI-92直接与SMO的蛋白螺旋体结构结合而使其失活, Hhip基因启动子序列或许也可以成为GC治疗的潜在新靶点.

2 溶血磷脂酸受体2基因与GC

溶血磷脂酸受体2 (Lysophosphatidic acid receptor 2, Lpar2)基因位于染色体19p12, 其编码的LPA2是一个G蛋白偶联受体, 由348个氨基酸组成, 分子量约为39 kDa, 属于内皮分化基因受体(EDG)家族[17,18]. 研究表明, LPA2与人类许多肿瘤相关, LPA2与其配体LPA结合可激活LPA信号通路, 进而促进细胞增殖和恶性转化, 如乳腺癌中LPA2受体表达水平高提示预后不良[19], 肝癌中Lpar2 mRNA的高表达与癌细胞低分化有关[20], 结肠癌细胞中 LPA2受体的高表达促进了耐药性的获得, 促使抗癌药物失效[21].

2.1 Lpar2基因表达产物与ATX-LPA信号轴及其分子机制 近年来的研究表明, LPA2受体与异三聚体G蛋白Gi/o、Gq/11和G12/13家族结合, 这些G蛋白通过Ras、Rac、PI3K、MAPK、PLC、二酰基甘油分子等启动下游信号通路, 这些信号通路与肿瘤的存活、转移等密切相关[22]. Yamashita等[23]通过免疫组织化学方法检测204例GC组织中LPA2受体的表达水平, 结果显示LPA2受体在肠型癌中优先表达(67%), 明显高于弥漫型癌(32%); 此外, 弥漫型癌中LPA2受体的表达水平提高了癌细胞的淋巴管浸润率(P = 0.0421)、静脉浸润率(P = 0.0023)以及淋巴结转移率(P = 0.0159), 而在肠型癌中未发现两者有显著相关性, 表明LPA2的表达水平可能与弥漫型癌的肿瘤分期(T1-4)呈正相关. Zhang等[24]的研究结果表明ATX-LPA信号轴通过PI3K/Akt和MAPK/ ERK介导的机制诱导骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达, OPN是一种细胞因子, 在细胞粘附、趋化、凋亡、侵袭和迁移等过程中发挥着重要作用, OPN在ATX-LPA轴诱导的GC细胞迁移中是不可或缺的, 它能保护GC细胞躲避紫杉醇诱导的凋亡.

ATX-LPA信号轴的激活与多种肿瘤相关, 如甲状腺癌、乳腺癌[25,26]. 溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA)是一种生物活性磷脂, 在细胞膜合成过程中产生, 是存在于所有真核生物组织和血浆中的强大的细胞外信号分子. 细胞外合成LPA有一个主要途径, 在该途径中, 磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺等前体分子分别通过磷脂酶A1 (PLA1)和磷脂酶A2 (PLA2)作用产

生溶血磷脂酰胆碱(LPC)、溶血磷脂酰丝氨酸(LPS)和溶血磷脂酰乙醇胺, 然后在自身毒素(ATX)作用下转化为LPA. ATX被认为是ATX-LPA信号轴的守门人, 在信号传导中起着至关重要的作用[18], 抑制ATX活性可影响ATX-LPA信号轴的激活, 从而消除LPA对细胞存活和迁移的大部分影响[27]. ATX-LPA信号通过至少6个G蛋白偶联受体(LPA1-6)来转导, LPA与受体结合后介导许多生物学活动. 在肿瘤细胞中, ATX-LPA信号被放大和控制, 以支持自身的生长和转移, 这可能是通过增加ATX或LPA受体的表达来实现的. ATX-LPA信号传导可被磷酸脂质磷酸酶(LPPs)终止, 所以细胞外LPA的动态平衡主要是由ATX与LPPs来调控. LPA-ATX信号不仅可以刺激肿瘤的进展和转移, 还能通过保护癌细胞免受细胞毒性药物和照射所造成的损伤, 在形成抗癌药物耐药性中发挥关键作用[28]. 然而, 对于Lpar2及ATX-LPA信号轴在GC发生发展中的分子机制还有待进一步研究.

2.2 Lpar2基因表达水平与GIN及GC预后的相关性

Zhang等[29]对51例GC、21例GIN组织及13例正常人胃粘膜组织进行免疫组织化学染色后发现, 不同分化程度的GC组织LPA2受体阳性率不同, 其中低分化为89.5%, 中分化为81.3%、高分化为25%; LGIN的阳性率为25%, HGIN的阳性率为33.3%, 正常胃粘膜的阳性率23.1%, 各组之间均具有统计学差异; 通过实时聚合酶链反应(PCR)法检测Lpar2 mRNA在GC和GIN组织中的表达水平, 结果分别为0.045±0.018和0.021±0.009, 差异有显著性; 根据年龄、Lauren分型等不同临床特征对51例GC患者进行分组, 分别比较各组内LPA2受体阳性率, 发现其与GC的浸润深度、Lauren分型、血管浸润、淋巴结转移、临床分期密切相关(P<0.05), 且浸润深度深、临床分期晚、存在血管浸润及淋巴结转移的患者LPA2受体阳性率更高. 上述研究显示, 从正常胃粘膜发展到GIN, 最后进展为GC的过程中, LPA2受体的表达阳性率逐步提升, 低分化的GC患者受体阳性率更高, 提示LPA2受体阳性的GIN患者或许更有可能进展为GC, LPA2受体水平较高的GC患者预后不良.

2.3 Lpar2基因是治疗GC的潜在新靶点

上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞向间质细胞转化的过程, E-cadherin为上皮细胞的分子标志物, Vimentin为间叶细胞的分子标志物, 间质化的上皮细胞E-cadherin表达降低, Vimentin表达升高, 从而具备游走迁移和浸润能力, 在肿瘤侵袭转移过程中发挥重要作用. 马琳娜等[30]用Lpar2表达载体转染 SGC- 7901 GC细胞后, 发现随着LPA2的水平增加, E-cadherin的表达逐渐降低, Vimentin的表达逐渐升高, 提示 LPA2参与了GC细胞的EMT过程, LPA2水平增加后的GC细胞更加容易转移; Transwell侵袭和迁移实验显示GC细胞的侵袭和迁移能力随着 LPA2水平增高而增强; 通过细胞增殖和凋亡实验发现, 如上调LPA2受体水平, GC细胞的凋亡能力降低, 增殖能力增强(P<0.05). 上述研究表明, 若能寻找到一种有效的药物抑制Lpar2基因的表达, 进而抑制GC细胞的增殖, 促进凋亡, 或许又是一个GC治疗的潜在新靶点.

3 Hh信号通路与ATX–LPA信号通路之间的相关性

目前尚未见研究报道Hhip基因与Lpar2基因之间存在联系, 但两者参与的信号传导通路可能存在交联关系, 影响肿瘤的发生发展. 有研究发现, Hh信号通路和参与调节增殖、分化、凋亡等多种细胞功能的PI3K/Akt通路相互激活、促进, 共同参与GC细胞的EMT过程, 加速GC进展和转移[31]; 另外, Hh信号通路效应蛋白GLI1也可以直接激活多种细胞功能基因的表达, 表达产物包括SNAI1蛋白和OPN[8], 其中SNAI1作为EMT多种信号通路的关键调控因子, 与肿瘤转移密切相关[32]; Po等[33]发现在肺癌中GLI1可以通过MAPK/ERK信号途径激活, 多种机制诱导触发MAPK/ERK/GLI1级联反应, 包括KRAS突变. 另有研究报道ATX-LPA信号通路与PI3K/Akt和MAPK/ERK信号通路也存在交联关系, 诱导OPN的表达, 加速GC细胞迁移[24]; LPA2受体可以激活MAPK/ERK信号转导通路的上游因子Ras, 调节肿瘤细胞的增殖、分化和存活, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用[22]; 同时LPA2受体也参与GC细胞的EMT过程[30]. Hh信号与ATX-LPA信号通路之间或许存在更多的交联关系, 对GC细胞的增殖、转移、分化和耐药产生影响, 有待进一步研究探讨.

4 展望

综上所述, 在GC的发生发展过程中, Hhip和Lpar2基因的表达分别发挥着抑制和促进的作用; GIN胃粘膜组织中Hhip基因的表达水平低于正常胃组织但高于GC组织, Lpar2基因的表达水平与之恰为相反; GC患者的预后与Hhip基因表达水平呈正相关, 与Lpar2呈负相关. 因此, 联合检测Hhip和Lpar2的表达水平有望预测GIN的发生发展和GC的预后, Hhip与Lpar2也是GC治疗潜在的新靶点, 为临床诊治提供新思路. 但LGIN和HGIN胃黏膜组织的Hhip及Lpar2基因表达水平是否均存在差异, 以及是否可以此评估LGIN发展为HGIN的风险程度, 早期对高风险的LGIN患者进行内镜下治疗, 尚需进一步探索.

5 参考文献

1 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床. 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
2 Zhao JG, Wang JF, Feng JF, Jin XY, Ye WL. HHIP overexpression

inhibits the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2019; 14: e0225755 [PMID: 31765425 DOI: 10.1371/journal.pone.0225755]
3 Wang X, Ma W, Yin J, Chen M, Jin H. HHIP gene overexpression inhibits the growth, migration and invasion of human liver cancer cells. *J BUON* 2020; 25: 2424-2429 [PMID: 33277865]
4 Taniguchi H, Yamamoto H, Akutsu N, Nosho K, Adachi Y, Imai K, Shinomura Y. Transcriptional silencing of hedgehog-interacting protein by CpG hypermethylation and chromatic structure in human gastrointestinal cancer. *J Pathol* 2007; 213: 131-139 [PMID: 17724792 DOI: 10.1002/path.2216]
5 You X, Wu J, Wang Y, Liu Q, Cheng Z, Zhao X, Liu G, Huang C, Dai J, Zhou Y, Chen D, Chong Y. Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric adenocarcinoma via the Hedgehog/GLI signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 21837-21853 [PMID: 33170154 DOI: 10.18632/aging.104000]
6 Xu H, Dun S, Gao Y, Ming J, Hui L, Qiu X. TMEM107 inhibits EMT and invasion of NSCLC through regulating the Hedgehog pathway. *Thorac Cancer* 2021; 12: 79-89 [PMID: 33124203 DOI: 10.1111/1759-7714.13715]
7 Khan I, Mahfooz S, Faisal M, Alatar AA, Ansari IA. Andrographolide Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest through Inhibition of Aberrant Hedgehog Signaling Pathway in Colon Cancer Cells. *Nutr Cancer* 2020: 1-19 [PMID: 33030050 DOI: 10.1080/01635581.2020.1828942]
8 Xu Y, Song S, Wang Z, Ajani JA. The role of hedgehog signaling in gastric cancer: molecular mechanisms, clinical potential, and perspective. *Cell Commun Signal* 2019; 17: 157 [PMID: 31775795 DOI: 10.1186/s12964-019-0479-3]
9 Ke B, Wang XN, Liu N, Li B, Wang XJ, Zhang RP, Liang H. Sonic Hedgehog/Gli1 Signaling Pathway Regulates Cell Migration and Invasion via Induction of Epithelial-to-mesenchymal Transition in Gastric Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 3932-3943 [PMID: 32328197 DOI: 10.7150/jca.42900]
10 Chen S, Wang B, Fu X, Liang Y, Chai X, Ye Z, Li R, He Y, Kong G, Lian J, Li X, Chen T, Zhang X, Qiu X, Tang X, Zhou K, Lin B, Zeng J. ALKAL1 gene silencing prevents colorectal cancer progression via suppressing Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway. *J Cancer* 2021; 12: 150-162 [PMID: 33391411 DOI: 10.7150/jca.46447]
11 Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18: 8-20 [PMID: 29274272 DOI: 10.17305/bjbms.2018.2756]
12 Wei H, Li J, Shi S, Zhang L, Xiang A, Shi X, Yang G, Chu G. Hhip inhibits proliferation and promotes differentiation of adipocytes through suppressing hedgehog signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 514: 148-156 [PMID: 31027733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.047]
13 Wessler S, Krisch LM, Elmer DP, Aberger F. From inflammation to gastric cancer - the importance of Hedgehog/GLI signaling in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Commun Signal* 2017; 15: 15 [PMID: 28427431 DOI: 10.1186/s12964-017-0171-4]
14 Sun H, Ni SJ, Ye M, Weng W, Zhang Q, Zhang M, Tan C, Wang L, Huang D, Du X, Xu M, Sheng W. Hedgehog Interacting Protein 1 is a Prognostic Marker and Suppresses Cell Metastasis in Gastric Cancer. *J Cancer* 2018; 9: 4642-4649 [PMID: 30588248 DOI: 10.7150/jca.27686]
15 Song Y, Tu J, Cheng Y, Zhou F, Liu P, Zhou S, Gu Y, Sun Y. HHIP Overexpression Suppresses Human Gastric Cancer Progression and Metastasis by Reducing Its CpG Island Methylation. *Front Oncol* 2020; 10: 1667 [PMID: 33415068 DOI: 10.3389/fonc.2020.01667]
16 Song Y, Tian Y, Zuo Y, Tu JC, Feng YF, Qu CJ. Altered expression of PTCH and HHIP in gastric cancer through their gene promoter methylation: novel targets for gastric cancer. *Mol Med Rep* 2013; 7: 1159-1168 [PMID: 23440386 DOI: 10.3892/mmr.2013.1333]
17 Kihara Y, Maceyka M, Spiegel S, Chun J. Lysophospholipid receptor nomenclature review: IUPHAR Review 8. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 3575-3594 [PMID: 24602016 DOI: 10.1111/bph.12678]
18 Geraldo LHM, Spohr TCLS, Amaral RFD, Fonseca ACCD, Garcia C, Mendes FA, Freitas C, dosSantos MF, Lima FRS. Role of lysophosphatidic acid and its receptors in health and disease: novel therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 45 [PMID: 33526777 DOI: 10.1038/s41392-020-00367-5]
19 Li M, Xiao D, Zhang J, Qu H, Yang Y, Yan Y, Liu X, Wang J, Liu L, Wang J, Duan X. Expression of LPA2 is associated with poor prognosis in human breast cancer and regulates HIF-1α expression and breast cancer cell growth. *Oncol Rep* 2016; 36: 3479-3487 [PMID: 27805252 DOI: 10.3892/or.2016.5206]
20 Enooku K, Uranbileg B, Ikeda H, Kurano M, Sato M, Kudo H, Maki H, Koike K, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y. Higher LPA2 and LPA6 mRNA Levels in Hepatocellular Carcinoma Are Associated with Poorer Differentiation, Microvascular Invasion and Earlier Recurrence with Higher Serum Autotaxin Levels. *PLoS One* 2016; 11: e0161825 [PMID: 27583415 DOI: 10.1371/journal.pone.0161825]
21 Ishimoto K, Minami A, Minami K, Ueda N, Tsujiuchi T. Different effects of lysophosphatidic acid receptor-2 (LPA_2) and LPA_5 on the regulation of chemoresistance in colon cancer cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2021; 41: 93-98 [PMID: 32672083 DOI: 10.1080/10799893.2020.1794002]
22 Llona-Minguez S, Ghassemian A, Helleday T. Lysophosphatidic acid receptor (LPAR) modulators: The current pharmacological toolbox. *Prog Lipid Res* 2015; 58: 51-75 [PMID: 25704399 DOI: 10.1016/j.plipres.2015.01.004]
23 Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Ishikawa M, Hama K, Aoki J, Arai H, Nagawa H. Differential expression of lysophosphatidic acid receptor-2 in intestinal and diffuse type gastric cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 30-35 [PMID: 16353194 DOI: 10.1002/jso.20397]
24 Zhang R, Wang J, Ma S, Huang Z, Zhang G. Requirement of Osteopontin in the migration and protection against Taxol-induced apoptosis via the ATX-LPA axis in SGC7901 cells. *BMC Cell Biol* 2011; 12: 11 [PMID: 21406114 DOI: 10.1186/1471-2121-12-11]
25 Shim SJ, Shin E, Lee CS, Koo JS. The expressions of autotaxin-lysophosphatidate signaling-related proteins in metastatic breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12: 2920-2930 [PMID: 31934128]
26 Shin E, Koo JS. Expression of proteins related to autotaxin-lysophosphatidate signaling in thyroid tumors. *J Transl Med* 2019; 17: 288 [PMID: 31455351 DOI: 10.1186/s12967-019-2028-7]
27 Brindley DN, Lin FT, Tigyi GJ. Role of the autotaxin-lysophosphatidate axis in cancer resistance to chemotherapy and radiotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 74-85 [PMID: 22954454 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.08.015]
28 Tang X, Benesch MGK, Brindley DN. Role of the autotaxin-lysophosphatidate axis in the development of resistance to cancer therapy. Biochim Biophys *Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020; 1865: 158716 [PMID: 32305571 DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158716]
29 Zhang Z, Zhu X. Clinical Significance of Lysophosphatidic Acid Receptor-2 (LPA2) and Krüppel-Like Factor 5 (KLF5) Protein Expression Detected by Tissue Microarray in Gastric Adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2019; 25: 4705-4715 [PMID: 31235682 DOI: 10.12659/MSM.916336]
30 马琳娜, 张晨丽, 任志恒, 张晓, 张煦. 溶血磷脂酸受体2调控胃癌细胞SGC-7901侵袭迁移以及增殖凋亡. 科学技术与工程 2018; 18: 26-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-1815.2018.19.004]
31 Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, Kim BH, Park JK, Kim HK, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9

pathway in gastric cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7061-7070 [PMID: 21975935 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1338]
32 Wang Y, Shi J, Chai K, Ying X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2013; 13: 963-972 [PMID: 24168186 DOI: 10.2174/15680096113136660102]
33 Po A, Silvano M, Miele E, Capalbo C, Eramo A, Salvati V, Todaro M, Besharat ZM, Catanzaro G, Cucchi D, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G, Vacca A, Stassi G, De Smaele E, Tartaglia M, Screpanti I, De Maria R, Ferretti E. Noncanonical GLI1 signaling promotes stemness features and in vivo growth in lung adenocarcinoma. *Oncogene* 2017; 36: 4641-4652 [PMID: 28368412 DOI: 10.1038/onc.2017.91]

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 © 2021 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1055-1063

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1055

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义

张钊熊, 韩 强, 刘树业

张钊熊, 刘树业, 天津市第三中心医院检验科, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市人工细胞工程技术研究中心, 天津市肝胆疾病研究所 天津市300170

韩强, 中国医科大学基础医学院及附属第一医院病理科 辽宁省沈阳市 110000

张钊熊, 博士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81902986.

作者贡献分布: 此课题由刘树业与张钊熊设计; 研究过程由张钊熊与韩强完成; 数据分析由张钊熊与韩强完成; 论文写作由张钊熊与刘树业完成.

通讯作者: 刘树业, 教授, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院检验科. lshye@163.com

收稿日期: 2021-05-11
修回日期: 2021-06-07
接受日期: 2021-06-20
在线出版日期: 2021-09-28

Clinical significance of *PDE2A* in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis

Zhao-Xiong Zhang, Qiang Han, Shu-Ye Liu

Zhao-Xiong Zhang, Shu-Ye Liu, Department of Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases; Artificial Cell Engineering Technology Research Center; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin 300170, China

Qiang Han, Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences and First Affiliated Hospital of China Medical University; Shenyang 110000, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81902986.

Corresponding author: Shu-Ye Liu, Professor, Department of Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

Received: 2021-05-11
Revised: 2021-06-07
Accepted: 2021-06-20
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Gastrointestinal cancer is one of the most common malignant cancers, but its prognosis is still poor. Exploring potential biomarkers is an important aspect of cancer research. We intended to explore potential biomarkers for gastrointestinal cancer using bioinformatics methods.

AIM

To explore the correlation between the expression of PDE2A and immune infiltration in gastrointestinal cancer, and to investigate the prognostic value of PDE2A in gastrointestinal cancer.

METHODS

The mRNA and protein expression of PDE2A in different gastrointestinal cancers was analyzed based on the HPA, TIMER, and UALCAN databases. GEPIA database was used to investigate the effect of PDE2A on prognosis of patients with different gastrointestinal cancers. The relationship between PDE2A expression and immune infiltration was analyzed using the TIMER database. Frequencies of PDE2A mutations were analyzed using cBioPortal database. Protein–protein interaction network analysis of PDE2A was based on the STRING database.

RESULTS

The mRNA and protein expression of PDE2A in liver hepatocellular carcinoma (LIHC), stomach adenocarcinoma

(STAD), pancreatic adenocarcinoma (PAAD), colon adenocarcinoma (COAD), and esophageal carcinoma (ESCA) was lower than that in normal adjacent tissues. Patients with LIHC and PAAD with high PDE2A expression had a better prognosis. The expression of PDE2A was positively or negatively correlated with different immune cells such as CD4+ T cells, CD8+ T cells, B cells, macrophages, and neutrophils in LIHC, STAD, PAAD, COAD, and ESCA. Finally, there were missense mutations in *PDE2A* gene in STAD, PAAD, COAD, and ESCA.

CONCLUSION

The expression of PDE2A is related to immune infiltration in gastrointestinal cancer. Patients with LIHC and PAAD with high PDE2A expression have a better prognosis. PDE2A may be a potential immunotherapy target and prognostic marker for gastrointestinal cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal cancer; Immune infiltration; Prognosis; PDE2A; Bioinformatics analysis

Citation: Zhang ZX, Han Q, Liu SY. Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1055-1063

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1055.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1055

摘要

背景

消化系统肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一, 然而其预后仍不好. 探索潜在生物标志物是肿瘤研究的重要方向. 我们拟利用生物信息学方法探索消化系统的潜在标志物.

目的

探究在消化系统肿瘤中PDE2A表达与免疫浸润相关性, 探索PDE2A在消化系统肿瘤中的预后价值.

方法

通过HPA、TIMER和UALCAN数据库分析PDE2A在不同消化系统肿瘤中的mRNA及蛋白表达, 利用GEPIA数据库探索PDE2A在不同消化系统肿瘤患者预后的影响. 通过TIMER数据库探索PDE2A表达与不同消化系统肿瘤免疫浸润相关性. 利用cBioPortal数据库分析PDE2A在不同消化系统肿瘤的遗传突变信息. 通过STRING数据库探索PDE2A的潜在蛋白相互作用网络.

结果

PDE2A基因mRNA和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌组织中表达低于正常癌旁组织. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者较PDE2A低表达的患者预后良好. PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞呈正相关或负相关. *PDE2A*基因在胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变.

结论

PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. *PDE2A*基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗靶点和预后标志物.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化系统肿瘤; 免疫浸润; 预后; PDE2A; 生物信息学

核心提要: PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. *PDE2A*基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗靶点和预后标志物.

文献来源: 张钊熊, 韩强, 刘树业. 基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1055-1063

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1055.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1055

0 引言

癌症是全世界发病率和死亡率的主要原因, 给社会造成巨大的健康和经济负担[1]. 目前多种不同肿瘤的生存率仍不理想, 消化系统肿瘤是导致中国肿瘤患者死亡的主要原因之一[2]. 大样本、高通量和多肿瘤数据对我们找到致癌的关键基因十分必要. 一些医学公共数据库如TCGA (The Cancer Genome Atlas)数据库提供了丰富的组学数据, 使我们在不同组学层面进行探索成为可能.

越来越多的研究关注到肿瘤免疫和预后标志物的探索上. 例如, Ye等[3]发现CD96参与多种免疫应答, 调控免疫细胞浸润, 并影响各种癌症类型的恶性特性. 另有研究报道FOXD1可能为口腔鳞状细胞癌的潜在预后标志物和抗耐药治疗靶点[4]. 肿瘤免疫治疗和靶向药物治疗是肿瘤治疗的重要手段, 但目前对肿瘤免疫治疗和靶向药物治疗中出现的一些问题尚未完全阐明.

*PDE2A*基因(phosphodiesterase 2A), 中文名为磷酸二酯酶2A, 此基因位于染色体11q13.4上, 属于磷酸水解酶家族. *PDE2A*基因突变可引起不同的遗传病包括综合征

性阵发性运动障碍和非典型Rett综合征[5,6]. 此外, 有研究提示PDE2A在恶性黑色素瘤细胞生长和侵袭中发挥重要作用[7]. 然而, *PDE2A*基因在消化系统肿瘤中尚未见报道. 本研究中, 我们探索了PDE2A在不同肿瘤类型中的表达情况. 此外, 我们探索了PDE2A表达与5种不同消化系统肿瘤(肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌)预后和免疫浸润的相关性, 以期为消化系统肿瘤的诊治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)HPA数据库(https://www.proteinatlas.org/); (2)UALCAN数据库(http://ualcan.path.uab.edu/); (3)GEPIA数据库(http://gepia2.cancer-pku.cn/#index); (4)TIMER数据库(http://timer.cistrome.org/); (5)STRING数据库(https://string-db.org/).

1.2 方法

1.2.1 基因表达分析: 通过HPA数据库(https://www.proteinatlas.org/)获取PDE2A基因在不同肿瘤中的相对表达水平. 此外, 采用TIMER数据库(http://timer.cistrome.org/)分析PDE2A在不同癌组织和正常癌旁组织的表达情况. 利用UALCAN数据库(http://ualcan.path.uab.edu/)探索*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同病理分期的表达情况.

1.2.2 蛋白表达分析: 采用HPA数据库探索PDE2A蛋白在不同消化系统肿瘤和正常癌旁组织中的表达水平.

1.2.3 生存预后分析: 利用GEPIA数据库(http://gepia2.cancer-pku.cn/#index)分析*PDE2A* mRNA表达对肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者预后的影响.

1.2.4 免疫浸润分析: 通过TIMER数据库中的“Immune association”模块探索PDE2A与5种不同消化系统肿瘤免疫浸润程度的相关性, 包括CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞.

1.2.5 遗传突变分析: 通过cBioPortal数据库(https://www.cbioportal.org/)的“Cancer types summary”模块分析*PDE2A*基因在所有TCGA肿瘤类型的突变类型和拷贝数改变(Copy number alteration, CNV)信息. 此外, 利用“Mutations”模块分析*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中的遗传突变信息.

1.2.6 蛋白相互作用分析: 利用STRING数据库(https://string-db.org/)探索PDE2A的潜在蛋白相互作用网络.

统计学处理 肿瘤组和正常组表达数据两组比较采用Wilcoxon检验. 肿瘤患者的生存分析采用COX回归分析. 免疫分析采用Spearman相关分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *PDE2A*基因在不同肿瘤中的表达 我们通过HPA数据集分析了*PDE2A*基因在不同肿瘤组织中的表达(图1). 此外, 我们进一步分析了PDE2A在不同肿瘤组织和正常癌旁组织中的表达, TIMER数据库结果提示*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌组织中表达显著低于正常癌旁组织(图2). 最后, 我们通过UALCAN数据库分析了不同消化系统肿瘤不同病理分期中*PDE2A*基因的表达(图3A-E).

2.2 PDE2A蛋白在不同消化系统肿瘤中的表达 我们通过分析HPA数据库探索了PDE2A蛋白在不同消化系统中的表达情况. HPA数据库结果提示PDE2A蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌和结肠癌组织中呈阴性表达或低表达, 在正常肝组织、胃组织、胰腺组织和结直肠组织中呈中等表达或高表达(图4A-D).

2.3 PDE2A在不同消化系统肿瘤中的预后价值 为了进一步研究PDE2A在不同消化系统肿瘤中的预后价值, 我们分析了GEPIA数据库. 结果提示PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者较PDE2A低表达的患者预后良好(图5A、图5C). 然而PDE2A高表达的胃癌患者较PDE2A低表达的患者预后差(图5B). PDE2A表达对结肠癌和食管癌患者预后无影响(图5D、图5E).

2.4 PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润 为了探索PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞的相关性, 我们分析了TIMER数据库. 结果提示PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞呈正相关或负相关(图6A-E).

2.5 *PDE2A*基因在消化系统肿瘤中的遗传突变分析 我们通过cBioPortal数据库分析了*PDE2A*基因在不同肿瘤中的遗传突变信息, 结果提示*PDE2A*基因在不同肿瘤中存在结构变异、突变及染色体缺失等遗传改变(图7). 我们进一步通过“Mutations”模块分析了*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中的突变情况, 结果提示*PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变(图8B-E), 然而在肝癌中无基因突变发生(图8A).

2.6 PDE2A的潜在蛋白相互作用网络 为了探索PDE2A的潜在蛋白相互作用网络, 我们分析了STRING数据库. 结果提示PDE2A的潜在相互作用蛋白包括ADCY10、GUCY1A2、APRT和HPRT1等(图9).

3 讨论

目前针对消化系统肿瘤的治疗方法主要包括外科手术、

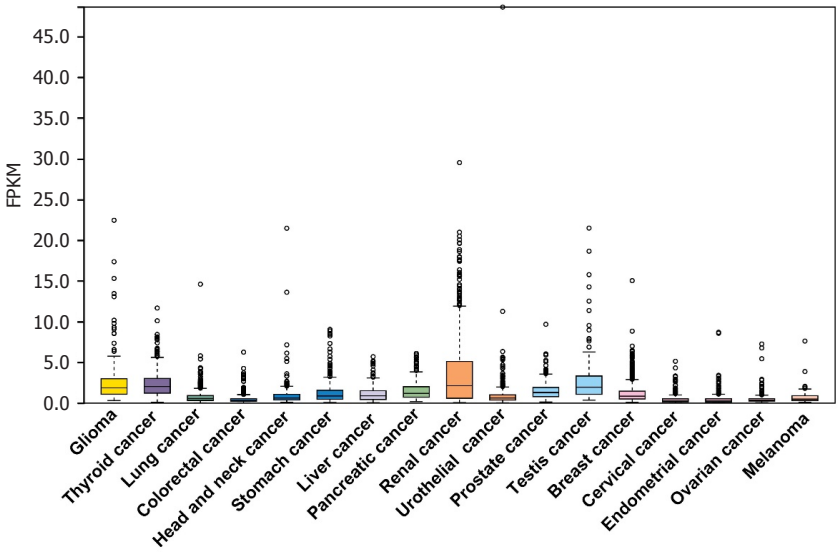


图 1 *PDE2A*在不同肿瘤中的表达.

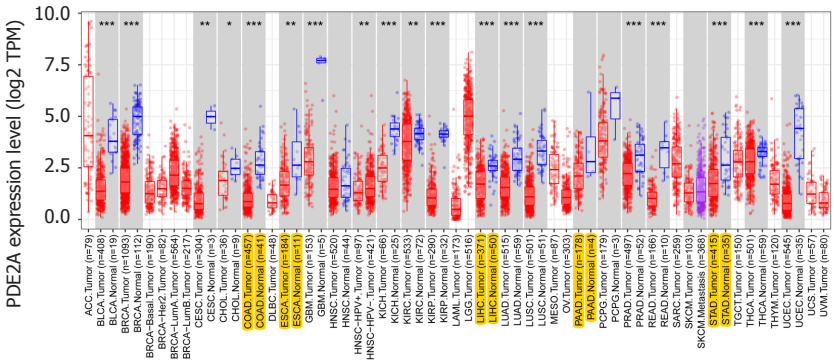


图 2 TIMER数据库中不同肿瘤类型*PDE2A*基因的表达水平.

化疗和免疫治疗[8]. 晚期消化系统肿瘤患者的生存率仍较低, 从分子角度寻找更好的消化系统肿瘤免疫治疗标志物和诊治标志物十分必要. Kang等[9]发现LIMK1可促进胃癌腹膜转移且可能是胃癌治疗的靶点. 另一研究提示血清外泌体中的miR-638可能为肝癌重要的独立预后标志物[10]. Peng等[11]发现CMTM6和PD-L1共表达与结直肠癌免疫微环境激活和预后良好相关. 上述研究对我们明确消化系统肿瘤的免疫机制和预后判断提供了有力证据, 但我们对消化系统肿瘤免疫和预后标志物的研究仍不足.

目前已有多篇研究发现PDE2A参与不同肿瘤的病理进展. 不同研究发现PDE2A可作为宫颈腺癌早期诊断和预后评估的生物标志物[12,13]. 另一学者的结果提示长链非编码RNA LINC01537通过促进PDE2A表达影响温伯格效应, 进而影响肺癌的能量代谢[14]. 以上研究均提示PDE2A在肿瘤中发挥重要作用, 然而PDE2A在消化系统肿瘤如肝癌等尚未见报道.

我们的研究首次探索了PDE2A在消化系统肿瘤中的表达, 基因分析结果提示*PDE2A*基因和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者中表达低于正常癌旁组织. 然而, Ding等的研究与我们的发现相反. 他们的结果提示PDE2A在宫颈癌组织和HeLa细胞中呈高表达[12]. 我们认为导致PDE2A在不同肿瘤中表达差异的原因可能为不同肿瘤间存在异质性. 此外, 我们还发现PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好, 然而PDE2A高表达的胃癌患者预后较差. 我们认为有如下原因: 首先, 纳入研究患者的数量不够大, 其次, 其他因素可能影响了肿瘤患者的预后.

免疫治疗在消化系统肿瘤如肝癌和肠癌中取得了显著效果[15,16]. 大量的证据表明, 免疫细胞浸润可影响肿瘤的发生和复发, 是决定免疫治疗反应和临床疗效的重要因素[17]. 因此, 越来越多的学者将研究重点关注到肿瘤的免疫方向. 我们的结果发现PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞等呈正相关或负相关, 提示PDE2A表达水平可反应消化道肿瘤的免疫状态. 肿瘤浸润性淋巴细胞包括T淋巴细胞和B淋巴细胞, 具有抗肿瘤

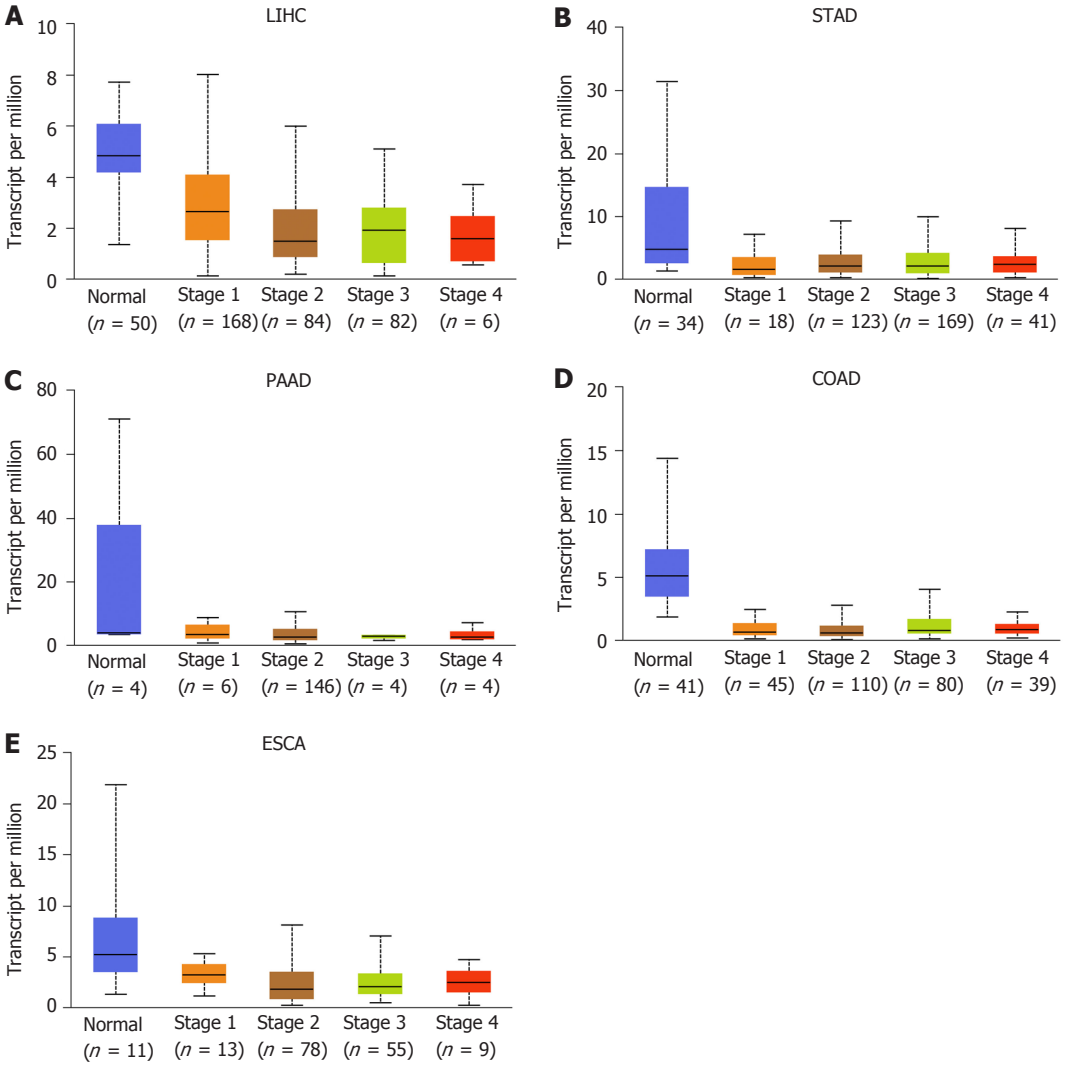


图 3　基于UALCAN数据库分析*PDE2A*基因在不同病理分期的表达.

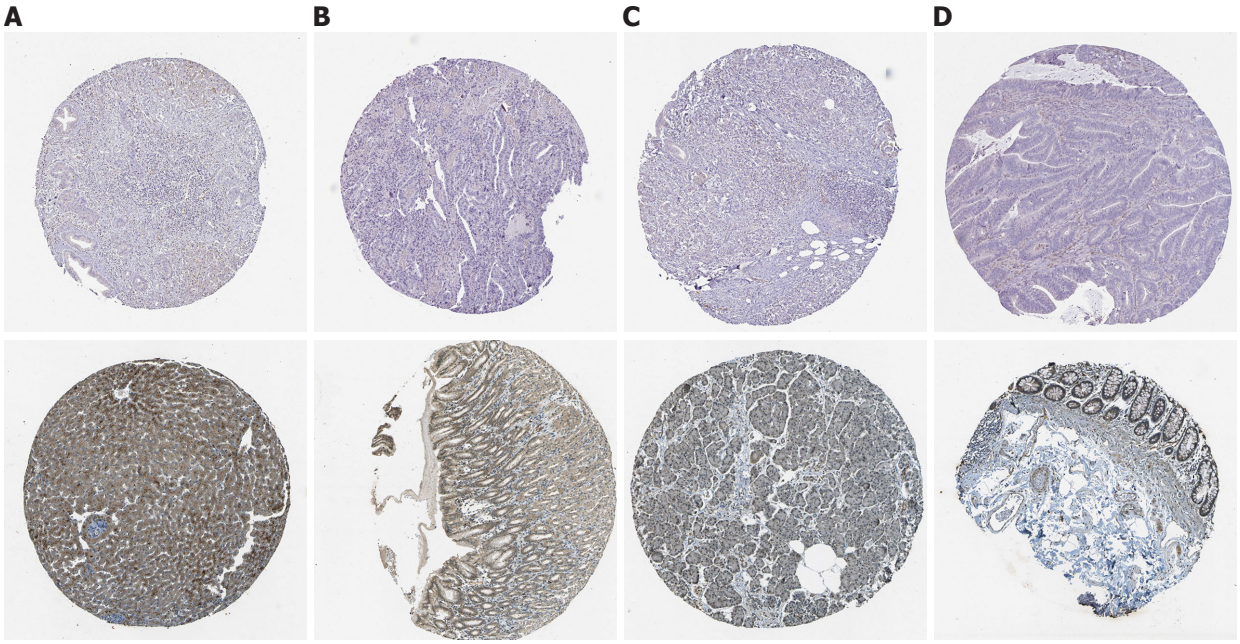


图 4　HPA数据集中PDE2A的蛋白表达. A: PDE2A在肝癌及正常肝组织中的蛋白表达; B: PDE2A在胃癌及正常胃组织中的蛋白表达; C: PDE2A在胰腺癌及正常胰腺组织中的蛋白表达; D: PDE2A在结肠癌及正常结直肠组织中的蛋白表达.

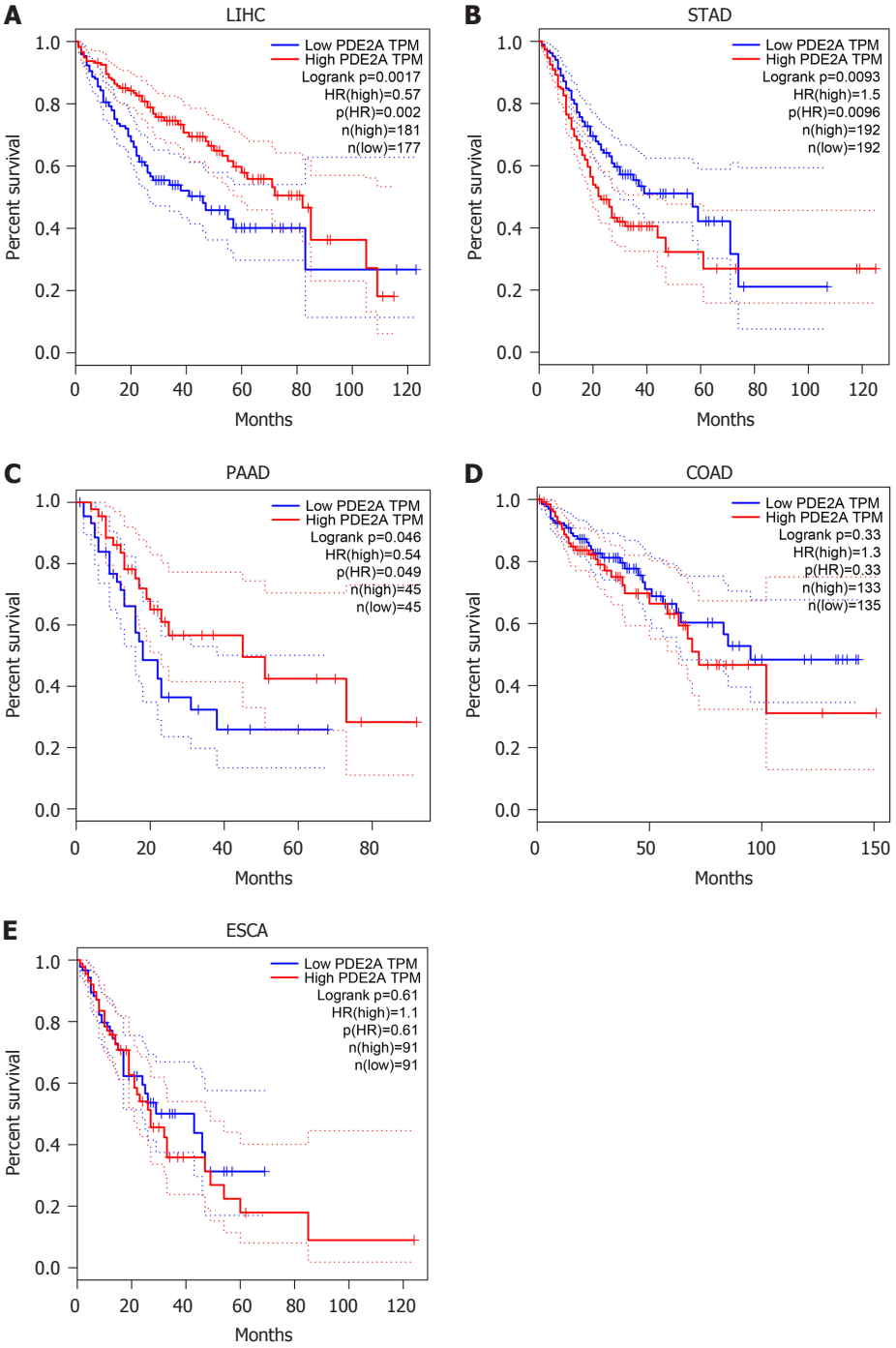


图 5 ***PDE2A*基因表达与胃肠道肿瘤生存预后的关系**. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

功能. 其中CD8 + T淋巴细胞能特异性识别主要组织相容性复合体抗原, 广泛应用于肿瘤靶向治疗[18]. 我们的结果可能为消化系统肿瘤免疫治疗的研究提供潜在依据. 我们同样分析了*PDE2A*基因在消化系统肿瘤中的遗传突变, 结果提示*PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变. 上述结果可能为消化系统疾病靶向药物的开发提供潜在线索.

然而, 我们的研究仍有一些不足. 首先, 我们的研究主要是基于数据库挖掘, 我们拟开展更多的体内外实验验证实验. 其次, PDE2A在不同消化系统肿瘤如肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中呈低表达, 但其低表达的分子机制尚不清楚. 我们拟在后续研究探索PDE2A在消化系统肿瘤中的具体分子机制.

4 结论

综上所述, 本研究利用生物信息学方法分析了*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义. 我们发现PDE2A mRNA和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠

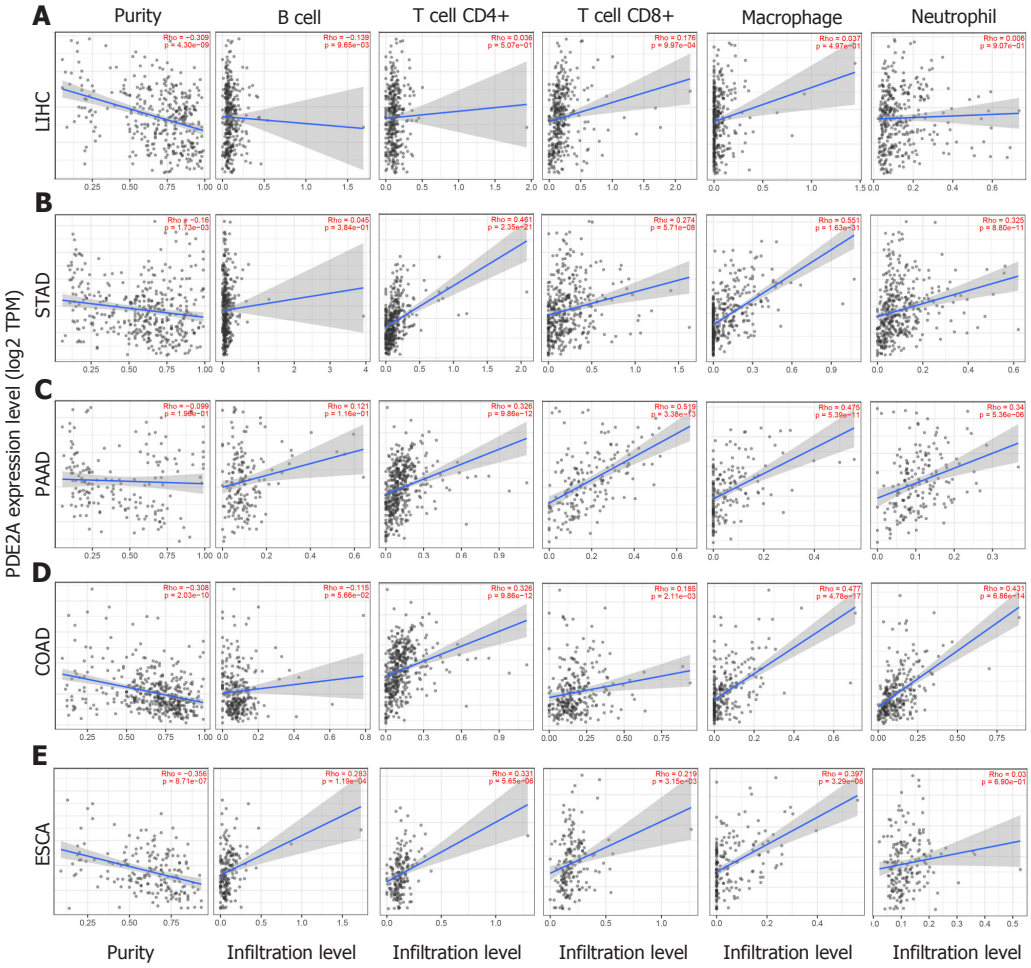


图 6　PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润的相关性. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

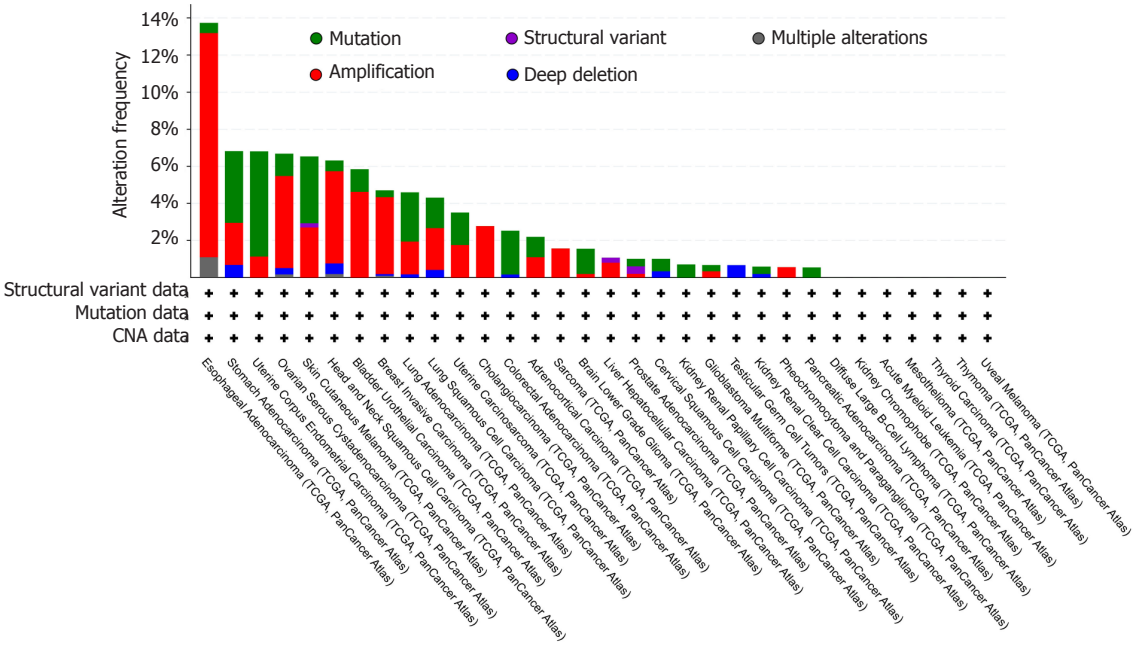


图 7　利用cBioPortal数据库分析不同TCGA肿瘤中*PDE2A*基因的遗传突变特征.

癌和食管癌患者呈低表达. 此外, PDE2A表达与不同消化系统肿瘤的免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. PDE2A可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗和预后标志物.

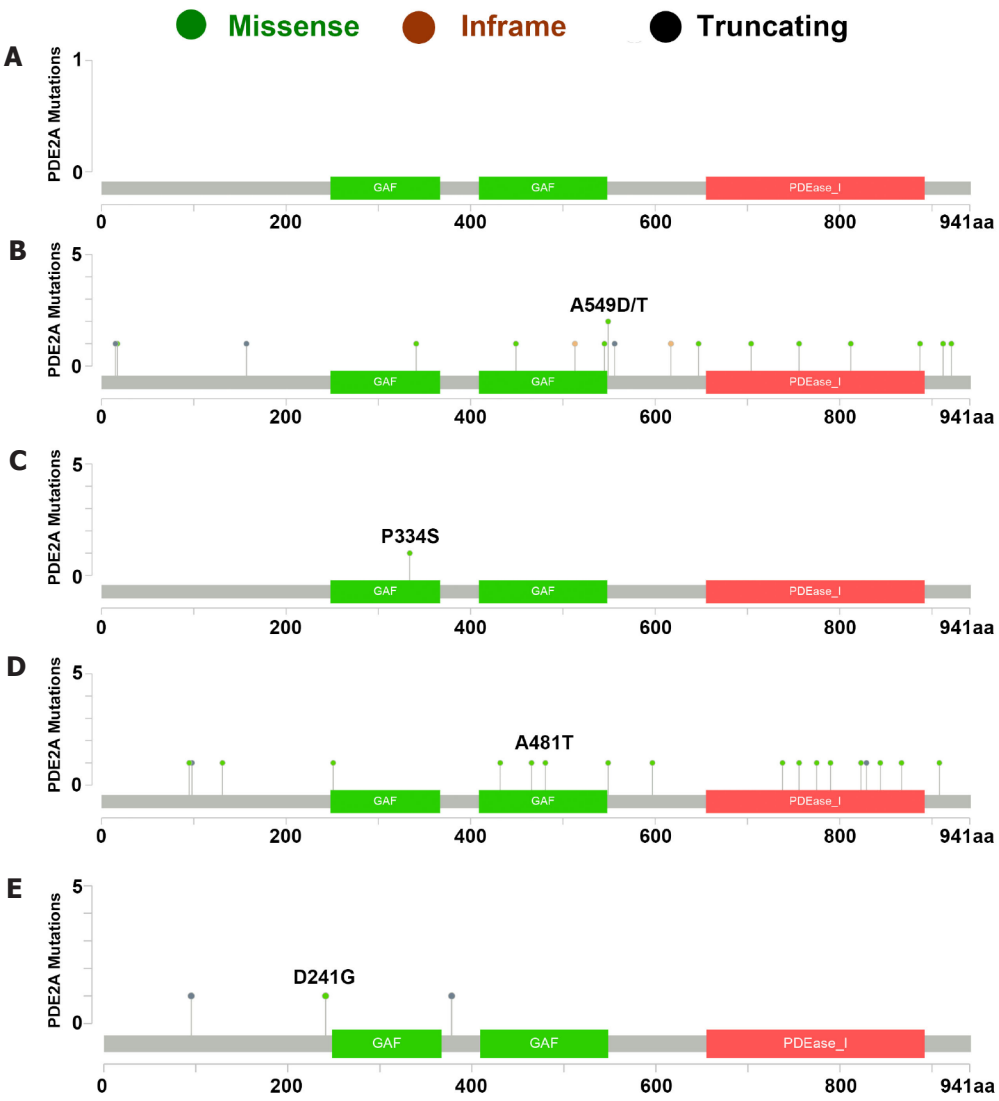


图 8　利用cBioPortal数据库分析消化系统肿瘤中*PDE2A*基因的遗传突变特征. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

文章亮点

实验背景

消化系统肿瘤的预后尚不理想. 生物标志物是肿瘤研究的重要方向之一, 探索新的消化系统肿瘤相关标志物十分必要.

实验动机

通过生物信息学探索PDE2A在消化系统肿瘤的潜在临床意义.

实验目标

探究PDE2A是否与消化系统肿瘤免疫浸润有关, 探索PDE2A是否影响消化系统肿瘤患者的预后.

实验方法

通过生物信息学分析PDE2A在不同消化系统肿瘤中的mRNA及蛋白表达. 探索PDE2A对消化系统肿瘤患者预后的影响. 分析PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润的相关性. 探索PDE2A在不同消化系统肿瘤的遗传突变情况.

实验结果

*PDE2A*基因的mRNA及蛋白在肝癌、胃癌和胰腺癌等消化系统肿瘤中呈低表达. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. PDE2A表达与不同消化系统肿瘤的免疫浸润有关. *PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变.

实验结论

*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者呈低表达且与免疫浸润有关.

展望前景

*PDE2A*基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗和预

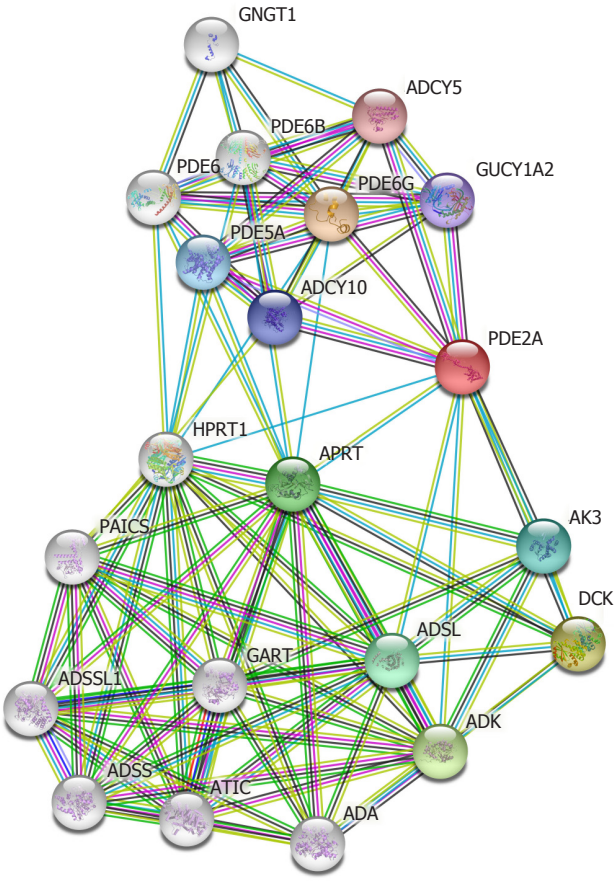


图 9　PDE2A的蛋白相互作用网络.

后标志物.

5　参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33 [PMID: 33433946 DOI: 10.3322/caac.21654]

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 Ye W, Luo C, Liu F, Liu Z, Chen F. CD96 Correlates With Immune Infiltration and Impacts Patient Prognosis: A Pan-Cancer Analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 634617 [PMID: 33680972 DOI: 10.3389/fonc.2021.634617]

4 Chen S, Yang M, Wang C, Ouyang Y, Chen X, Bai J, Hu Y, Song M, Zhang S, Zhang Q. Forkhead box D1 promotes EMT and chemoresistance by upregulating lncRNA CYTOR in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2021; 503: 43-53 [PMID: 33352248 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.046]

5 Doummar D, Dentel C, Lyautey R, Metreau J, Keren B, Drouot N, Malherbe L, Bouilleret V, Courraud J, Valenti-Hirsch MP, Minotti L, Dozieres-Puyravel B, Bär S, Scholly J, Schaefer E, Nava C, Wirth T, Nasser H, de Salins M, de Saint Martin A, Warde MTA, Kahane P, Hirsch E, Anheim M, Friant S, Chelly J, Mignot C, Rudolf G. Biallelic PDE2A variants: a new cause of syndromic paroxysmal dyskinesia. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1403-1413 [PMID: 32467598 DOI: 10.1038/s41431-020-0641-9]

6 Haidar Z, Jalkh N, Corbani S, Abou-Ghoch J, Fawaz A, Mehawej C, Chouery E. A Homozygous Splicing Mutation in PDE2A in a Family With Atypical Rett Syndrome. *Mov Disord* 2020; 35: 896-899 [PMID: 32196122 DOI: 10.1002/mds.28023]

7 Hiramoto K, Murata T, Shimizu K, Morita H, Inui M, Manganiello VC, Tagawa T, Arai N. Role of phosphodiesterase 2 in growth and invasion of human malignant melanoma cells. *Cell Signal* 2014; 26: 1807-1817 [PMID: 24705027 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.03.031]

8 Pan R, Zhu M, Yu C, Lv J, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, Hu Z, Chen Z, Li L, Shen H; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008-2013. *Int J Cancer* 2017; 141: 1315-1323 [PMID: 28593646 DOI: 10.1002/ijc.30825]

9 Kang X, Li W, Liu W, Liang H, Deng J, Wong CC, Zhao S, Kang W, To KF, Chiu PWY, Wang G, Yu J, Ng EKW. LIMK1 promotes peritoneal metastasis of gastric cancer and is a therapeutic target. *Oncogene* 2021; 40: 3422-3433 [PMID: 33883692 DOI: 10.1038/s41388-021-01656-1]

10 Yokota Y, Noda T, Okumura Y, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Murakami T, Umeshita K, Doki Y, Eguchi H. Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells. *Cancer Sci* 2021; 112: 1275-1288 [PMID: 33426736 DOI: 10.1111/cas.14807]

11 Peng QH, Wang CH, Chen HM, Zhang RX, Pan ZZ, Lu ZH, Wang GY, Yue X, Huang W, Liu RY. CMTM6 and PD-L1 coexpression is associated with an active immune microenvironment and a favorable prognosis in colorectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33579737 DOI: 10.1136/jitc-2020-001638]

12 Ding H, Xiong XX, Fan GL, Yi YX, Chen YR, Wang JT, Zhang W. The New Biomarker for Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (CESC) Based on Public Database Mining. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5478574 [PMID: 32351997 DOI: 10.1155/2020/5478574]

13 Feng G, Beilei Z, Caizhi C, Wen Z. Analysis of CASP12 diagnostic and prognostic values in cervical cancer based on TCGA database. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31804677 DOI: 10.1042/BSR20192706]

14 Gong W, Yang L, Wang Y, Xian J, Qiu F, Liu L, Lin M, Feng Y, Zhou Y, Lu J. Analysis of Survival-Related lncRNA Landscape Identifies A Role for LINC01537 in Energy Metabolism and Lung Cancer Progression. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31374807 DOI: 10.3390/ijms20153713]

15 黎华丽, 郑勇斌. 结直肠癌中CAR-T细胞免疫治疗的研究现状及展望. 中华实验外科杂志 2021; 38: 205-209 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200610-01204]

16 周艳召, 王征征, 李庆军, 陈勋, 朱瑞利, 杨楠木, 周进学. 肝细胞性肝癌免疫治疗研究进展. 中华肝胆外科杂志 2020; 26: 472-476 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20190127-00029]

17 Liu X, Wu S, Yang Y, Zhao M, Zhu G, Hou Z. The prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cell and immunomodulators in lung cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 55-61 [PMID: 28826097 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.003]

18 Duewell P, Steger A, Lohr H, Bourhis H, Hoelz H, Kirchleitner SV, Stieg MR, Grassmann S, Kobold S, Siveke JT, Endres S, Schnurr M. RIG-I-like helicases induce immunogenic cell death of pancreatic cancer cells and sensitize tumors toward killing by CD8(+) T cells. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1825-1837 [PMID: 25012502 DOI: 10.1038/cdd.2014.96]

科学编辑: 刘继红　制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1064-1070

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1064

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析

方家恒, 周 刚, 喻 玮, 陈 鑫, 孙倚天, 李国熊

方家恒, 周刚, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

喻玮, 国家传染病诊疗重点实验室, 国家传染病临床研究中心, 传染病诊疗协同创新中心, 浙江大学医学院第一附属医院 浙江省杭州市, 310006

方家恒, 住院医师, 研究方向为消化内科消化道早癌方向.

作者贡献分布: 此课题由李国熊、周刚、喻玮设计; 研究过程由周刚、方家恒、陈鑫、孙倚天操作完成; 研究所用分析工具由方家恒提供; 数据分析由李国熊、方家恒、喻玮完成; 本论文写作由方家恒、喻玮、陈鑫、孙倚天完成.

通讯作者: 李国熊, 主任医师, 310015, 杭州市温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. Liguoxiong_1963@163.com

收稿日期: 2021-05-12
修回日期: 2021-06-07
接受日期: 2021-07-27
在线出版日期: 2021-09-28

Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases

Jia-Heng Fang, Gang Zhou, Wei Yu, Xin Chen, Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li

Jia-Heng Fang, Gang Zhou, Xin Chen, Yi-Tian Sun, Guo-Xiong Li, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Wei Yu, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, No.126 Wenzhou Road, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. Liguoxiong_1963@163.com

Received: 2021-05-12
Revised: 2021-06-07
Accepted: 2021-07-27
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

The high mortality rate of gastric carcinoma (GC) is becoming a serious public concern around the world. Gastric intraepithelial neoplasia (GIN) is believed to be the pre-invasive lesions of GC. Therefore, this study aimed to investigate the clinicopathological characteristics of GIN and explore the risk factors for gastric precancerous lesions.

AIM

To analyze the clinical and pathological characteristics of GIN and identify its risk factors, so as to better guide the clinical diagnosis and treatment of GIN.

METHODS

A total of 653 Chinese patients undergoing diagnostic gastroscopy at a single center from June 2010 to October 2020 were included. The demographic, endoscopic, and pathological characteristics were collected to identify the risk factors associated with GIN.

RESULTS

There were 536 cases with low-grade gastric intraepithelial neoplasia (LGIN) (82.08%) and 117 cases with high-grade gastric intraepithelial neoplasia (HGIN) (17.92%). The gastric antrum was the most common location for GIN lesions (58.35%). The incidence of GIN lesions > 2 cm in the HGIN group (27/117, 23.08%) was twice as high as that of the LGIN group (56/536, 10.45%). The positive rate of atrophy and intestinal metaplasia improved as the age increased among patients 50-80 years old and > 60 years old, respectively. In addition, no statistical difference was observed in *Helicobacter pylori* infection rate between the LGIN and HGIN groups ($P = 0.162$).

CONCLUSION

Advanced age, lesion located at the antrum, lesion size > 1 cm, and presence of atrophy or intestinal metaplasia in the gastric mucosa are risk factors for HGIN. LGIN patients with these risk factors are more likely to develop into HGIN. *H. pylori* infection has no statistical correlations with LGIN and HGIN.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: GIN; Gastric cancer; Atrophy; Intestinal metaplasia; *Helicobacter pylori* infection

Citation: Fang JH, Zhou G, Yu W, Chen X, Sun YT, Li GX. Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1064-1070

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1064.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1064

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)因其高死亡率已成为世界各国关注的严重健康问题. 目前临床上普遍认为胃黏膜上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)是胃癌的前期阶段. 因此, 本研究旨在探讨GIN的临床病理特点, 探讨影响GIN的相关因素.

目的

准确诊断和早期干预GIN是GC防治的重要组成部分之一, 本文研究并分析了GIN的临床及病理特点, 探讨影响GIN的相关因素, 以期更好的区分、指导两种GIN的临床诊断、治疗.

方法

收集2010-06/2020-10在我院内镜中心接受胃镜检查的653例患者. 收集所有患者一般情况、内镜下表现和病理学特征等数据, 以探索与GIN相关的危险因素.

结果

653例GIN患者中有胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)536例(82.08%), 胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)117例(17.92%). 胃窦是GIN病变最常发生的部位, 占58.35%(381/653). HGIN组患者中病变大小>2 cm的发生率(27/117, 23.08%)是LGIN组(56/536, 10.45%)的两倍多. 萎缩的发生率在50-79岁年龄组中, 肠化的发生率在>60岁年龄组中随年龄增长而提高. 此外, LGIN组和HGIN组之间的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率无明显统计学差异($P = 0.162$).

结论

当LGIN患者伴随高龄, 病变位于胃窦、大于1 cm和(或)伴随胃粘膜萎缩或粘膜肠化时, 更易发展为HGIN, 应给予更为积极的随访和治疗. 此外, *H. pylori*感染对LGIN、HGIN发生的影响或许有待商榷.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃黏膜上皮内瘤变; 胃癌; 萎缩; 肠化; 幽门螺杆菌感染

核心提要: 目前临床上对胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)、胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)的活检病理和内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后病理存在较大的差异, 因此如何早期准确地鉴别两者成为胃癌(gastric cancer, GC)防治的重点. 本文研究了较大样本量的胃黏膜上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)患者, 发现当LGIN伴随高龄、病变位于胃窦、病灶大于1 cm、萎缩、肠化时更易发展为HGIN.

文献来源: 方家恒, 周刚, 喻玮, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊. 胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1064-1070

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1064.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1064

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)分别是全球男性和女性癌症死亡的第三和第五大原因[1]. 2017年, 全球大约有100万GC新病例, 其中约有782700例因GC死亡[2]. 东亚、东欧和拉丁美洲部分地区的发病率最高, 在非洲最低[2]. 有研究表明[3,4], 胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)和胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)的5年GC发生率在17%到30%之间. 因此, 我们越来越需要了解GC癌前阶段的临床、病理特点. 有文献表明[5], 胃黏膜上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)的病理诊断对选择适当的治疗方案很重要.

鉴于HGIN癌变率较高, 早期内镜干预或手术治疗已被广泛接受. 然而, 对于LGIN患者治疗方案的选择存在争议[6-8]. Jung等[7]发现LGIN可以逆转, 很少会发展为HGIN或GC. 因此, 他们支持选择药物治疗与内镜随访相结合. 然而, Choi等[8]发现11.8%的胃黏膜低度异型增生的患者在接受胃黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后病理证实为HGIN或GC. 因此他们支

持对LGIN患者选择ESD或外科手术切除病变. 综上, LGIN的治疗方案还未形成统一的认识. 因此, 本研究比较LGIN、HGIN的临床病理特点, 以期更好的区分、指导两种GIN的临床诊断、治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究为在我院进行的一项回顾性研究. 研究人群包括2010-06/2020-10期间在我院内镜中心诊断为GIN的患者. 本研究符合人体试验伦理学标准, 并得到本院伦理委员会的批准. GIN的诊断标准符合2000年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)国际标准[9]. 所有患者一般情况、内镜下表现和病理学特征和其他相关信息均从医院信息系统检索或与患者联系后获得.

1.2 方法 所有内镜操作和病理诊断均由两位经验丰富的资深医生完成. 研究中收集所有患者胃镜下活检部位的颜色、大小、形态等信息. 病变形态根据巴黎内镜分类日本胃癌协会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)的建议进行分类[10].

研究中, 对所有活检组织用HE染色后使用普通光学显微镜进行组织学观察, 根据修订的维也纳胃肠道上皮内瘤变病变分类[11], 将所有样本进一步分为LGIN组和HGIN组. 对活检组织进行亚甲蓝染色后观察, 如在胃小凹或腺腔内发现呈弯曲的短杆状、S形或C形细菌则判定为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染阳性.

统计学处理 使用*t*检验或Mann-Whitney *U*检验评估连续变量. 分类变量采用χ^2检验. 连续变量的结果表示为平均数±标准差(mean±SD), $P<0.05$被认为具有统计学意义. 数据分析采用SPSS 25.0 IOS版本进行.

2 结果

2.1 患者一般情况 653例GIN患者中, LGIN 536例(82.08%), HGIN 117例(17.92%)(图1). 其中, 男性448例, 女性205例. 中位年龄为65岁(26-92岁). GIN患者按年龄分为青年组: <49岁(99/653, 15.16%); 中年组: 49-59岁(203/653, 31.09%); 老年组: >60岁(351/653, 53.75%). 各年龄组间差异有统计学意义($P<0.001$).

2.2 内镜下特征 最常见的病变部位为胃窦(381/653, 58.35%), 其次是多部位(173/653, 26.49%)、胃角(71/653, 10.87%)、胃体(28例, 4.29%)(表1、图1). 如图1所示, 544例患者胃黏膜病变表现为0-IIa型(84.84%). 其在LGIN和HGIN分别为452例和92例(在LGIN、HGIN中分别占比84.33%、78.63%). 我们根据病变大小对患者进行分类. 653例中, GIN病变<1 cm者309例(47.32%). 261例GIN病变位于1-2 cm(39.97%). GIN病变>2 cm者83例(12.71%). 536例LGIN中, 三种病变大小的发生率分别为54.85%(294/536)、34.70%(186/536)、10.45%(56/536). 117例HGIN中, 三种病变大小的发生率分别为12.82%(15/117)、64.10%(75/117)、23.08%(27/117). 值得注意的是, 病变大小>2 cm(83/653, 12.71%)的患者例数远远小于≤2 cm的两个组患者例数. 而HGIN组中病变>2 cm的发生率(27/117, 23.08%)是LGIN组(56/536, 10.45%)的两倍多.

2.3 病理特征 在LGIN患者中, 萎缩占73.88%(396/536), 而在HGIN的患者中, 萎缩占54.70%(64/117)(表2). 此外, 在50-80年龄组>60随年龄组中, 萎缩的阳性率随着年龄的增长而提高(表2). LGIN组和HGIN组肠上皮化生发生率分别为79.85%(428/536)和51.28%(60/117)(表2). 共有178例患者确诊为*H. pylori*感染. 但LGIN组(26.12%)和HGIN组(32.48%)的感染率无统计学差异($P=0.162$).

3 讨论

目前, 临床上广泛认同GC的发生发展过程会经历一系列基因突变和细胞转化[12]. 研究表明, 38%-40%的LGIN病例可以逆转, 19%-28%的病例会维持LGIN状态, 0%-15%的病例转变为HGIN, 10%的病例将发展为GC[3,13]. 然而, 对于HGIN患者, 5%可以恢复, 14%的患者保持HGIN, 81%-85%的患者发展为GC[3]. 因此, 准确诊断和早期干预GIN是非常重要的. 本研究收集并分析了653例GIN患者的一般情况、内镜下表现和病理学特征, 为进一步了解GIN的发展提供了更多的信息. 经分析, 我们发现年龄、病变部位、病变大小、是否发生了萎缩和肠化生是鉴别LGIN和HGIN的相关因素.

本研究中, 两组GIN患者中均为男性更多见(表1, 图1). 这或许是男性有较大的生活压力、大强度的工作方式、更少的休息时间、经常吸烟饮酒等不健康的生活习惯导致的身体内环境紊乱, 从而增加了胃黏膜病变的机率. 统计结果显示, 在不同性别患者中, LGIN的发生率均高于HGIN的发生率, 两者均无明显相关性. 从年龄方面分析, GIN可以发生于26岁以上的任何年龄层人群, 而中老年人罹患GIN较多, 在HGIN组中尤为明显, $P<0.01$. 这可能是因为: (1)随着年纪的增长, 老年人的免疫能力逐渐下降; (2)老年人抑制肿瘤能力下降, 加上不良的生活习惯, GC及其癌前病变的发生几率大大增加; (3)表皮生长因子和血管内表皮生长因子被证实与人体胃黏膜修复过程密切相关[14], 而老年人的上述两种因子远远低于年轻人[15], 因此其胃黏膜受损后不易修复, 更易进展为严重的病变.

如表1和图1所示, LGIN患者的病变多发生在胃窦(61.94%), HGIN患者的病变多发生在胃窦(41.88%)及多部位(34.19%)(表1). 随着GIN的进展, 病变在胃近段(胃

表 1　653例GIN患者的一般特征、内镜下表现及病理特点

	LGIN (536例)	HGIN (117例)	χ^2	*P*值
性别			1.082	0.298
男	363 (55.59%)	85 (13.02%)		
女	173 (26.49%)	32 (4.90%)		
年龄[a]			22.537	<0.001
<49	93 (14.24%)	6 (0.92%)		
49–59	177 (27.11%)	32 (4.90%)		
≥60	266 (40.74%)	85 (13.02%)		
病变部位[a]			29.562	<0.001
胃角	57 (10.63%)	14 (11.97%)		
胃体	14 (2.61%)	14 (11.97%)		
胃窦	332(61.94%)	49 (41.88%)		
多部位	133(24.81%)	40 (34.19%)		
病变分型			2.241	0.134
0–IIa	452 (84.33%)	92 (78.63%)		
其它0型病变	84 (15.67%)	25 (21.37%)		
病变大小[a]			68.673	<0.001
<1 cm	294 (54.85%)	15 (12.82%)		
1 cm–2 cm	186 (34.70%)	75 (64.10%)		
>2 cm	56 (10.45%)	27 (23.08%)		
萎缩[a]			16.968	<0.001
萎缩	396 (73.88%)	64 (54.70%)		
非萎缩	140 (26.12%)	53 (45.30%)		
肠化[a]			41.509	<0.001
肠化	428 (79.85%)	60 (51.28%)		
非肠化	108 (20.15%)	57 (48.72%)		
H. pylori			1.959	0.162
阳性	140 (26.12%)	38 (32.48%)		
阴性	396 (73.88%)	79 (67.52%)		

LGIN组 *vs* HGIN组, [a]*P*<0.05. GIN: 胃黏膜上皮内瘤变; LGIN: 胃黏膜低级别上皮内瘤变; HGIN: 胃黏膜高级别上皮内瘤变. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

窦)的发生率逐渐下降(LGIN: 61.94%, HGIN: 41.88%), 而在胃近段(胃角、胃体、胃多部位)的发生率有所升高. 病变部位的分布在LGIN和HGIN之间比较有统计学意义. 这与Sun等[16]研究结果相似: 随着GIN的发展, 病变部位逐渐由胃较为远端的部位向近端转移. 此外, 我们发现在GIN病例中, 0-IIa型病变的患者数量远远多于其他0型病变的患者. 而LGIN组0-IIa型病变发生率(71.18%)与HGIN组(78.63%)基本相似, 无统计学意义.

有研究表明, 胃黏膜病变直径超过1 cm是发生HGIN的独立危险因素, 对其发生有预测作用, 此时内镜下黏膜切除(endoscopy mucosal resection, EMR)可以有效干预LGIN进展为HGIN[17]. 因此本次研究中我们选择将病灶大小分为<1 cm、1 cm-2 cm、>2 cm三个组. 结果显示, 病变大小这一因素在LGIN和HGIN之间有较大的差异(*P*<0.001)(表1). 崔建芳等[18]对98例GIN患者切除病灶后将活检组织标本与手术标本的病理结果进行比较, 发现病灶>2 cm时, 活检与内镜切除病理差异较大, 与我们的研究结果不谋而合. 因此病灶大小或许对我们评估GIN的发展有指导意义, 临床医师可通过在内镜下初步评估病变的大小, 以便给予患者更为个体化的治疗方案, 如对>2 cm的病灶建议早期内镜下切除.

目前临床上普遍认为, 胃黏膜萎缩与GIN的发生发展密切相关[16]. 同时, 对一些胃黏膜萎缩病变的早期切除对预防胃黏膜肠化、甚至GC的发生至关重要[19]. Fassan等[20]回顾研究了129例GIN患者, 他们的结果表明不同程度的胃黏膜萎缩可能有助于决定不同患者的随访策略. 在我院的653例病例中, LGIN组胃粘膜萎缩发生率(73.88%)高于HGIN组(54.70%), 差异有统计学意义. Lahner等[21]认为萎缩性胃炎是GC和I型胃良性肿瘤的前期, 与本次统计的结果相同. 值得注意的是, 如表1所示,

表 2　不同年龄组间肠化、萎缩在LGIN、HGIN间相关关系的统计

年龄组 (岁)	LGIN(536例)	HGIN(117例)	χ^2	*P*值	LGIN(536例)	HGIN(117例)	χ^2	*P*值
	萎缩				肠化			
20–39	18 (48.65%)	1 (100%)	1.03	0.311	17 (45.95%)	0 (0.00%)	41.51	<0.001
40–49	34 (60.71%)	5 (100%)	3.07	0.080	38 (67.86%)	3 (60.00%)	0.83	0.362
50–59	129 (72.88%)	14 (53.85%)	3.95	0.047	146 (82.49%)	6 (23.08%)	0.13	0.720
60–69	142 (81.14%)	17 (53.13%)	11.92	0.001	149 (85.14%)	11 (34.38%)	42.53	<0.001
70–79	55 (84.62%)	18 (50.00%)	13.86	<0.001	57 (87.69%)	25 (69.44%)	39.73	<0.001
>80	18 (69.23%)	9 (52.94%)	1.167	0.28	21 (80.77%)	15 (88.24%)	5.05	0.025

LGIN组 *vs* HGIN组. GIN: 胃黏膜上皮内瘤变; LGIN: 胃黏膜低级别上皮内瘤变; HGIN: 胃黏膜高级别上皮内瘤变.

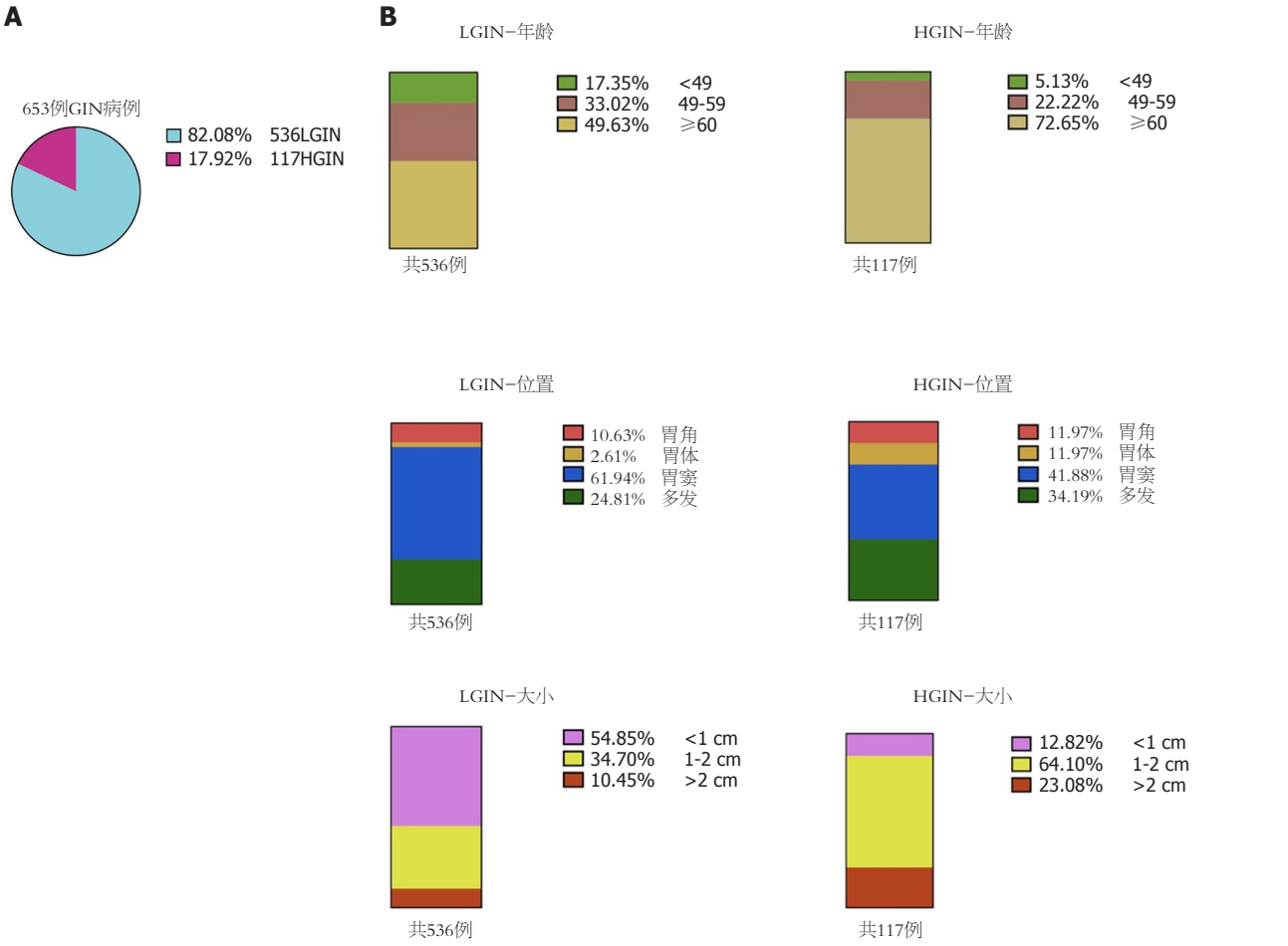


图 1　653例GIN患者年龄、病变位置、病变大小分布图. A: 653例GIN患者构成比分布图; B: 两组GIN患者的年龄、病变位置、大小构成比分布图. LGIN组 *vs* HGIN组. GIN: 胃黏膜上皮内瘤变; LGIN: 胃黏膜低级别上皮内瘤变; HGIN: 胃黏膜高级别上皮内瘤变.

LGIN患者中胃黏膜萎缩的发生率(73.88%)远比HGIN患者(54.7%)高; LGIN患者中发生胃黏膜萎缩的人数比例远大于非胃黏膜萎缩的人数比例(26.12%), HGIN患者中的发生胃黏膜萎缩的人数比例与非萎缩的人数比例(45.30%)相近. 这与前述胃黏膜萎缩是属于癌前病变, 其发生预示着上皮内瘤变的发生发展的假设相违背. 因此, 我们对653例患者按年龄分组进一步统计分析(表2). 分析后我们发现, 除50-59岁组、60-69岁组、70-79岁组外, 胃黏膜萎缩在其余各年龄组的LGIN和HGIN之间无统计学差异. 这表明了在某些年龄段中萎缩或许不能作为预判GIN发生发展的重要指标. 为了进一步佐证, 我们查阅了胃黏膜萎缩、GIN和GC的病理学定义. 病理学提示胃黏膜萎缩的形态学表现主要是固有腺体数量上的减少, 而GIN的表现主要为腺体结构的异常, 细胞分裂象以

及细胞核的变化. GC则主要为细胞形态学的变化, 有或没有腺管结构. 纵观LGIN进展为GC的过程中, 与腺体数量并无明显相关性, 这也从侧面佐证了萎缩或许与GIN的发生发展无明显相关性这一结果. 由此推测, 我们认为胃黏膜萎缩与GIN之间在非老年阶段(20-49岁年龄组)可能并无明显相关关系.

Shimoyama等[22]研究阐述, 肠化的出现与肠型GC的发生密切相关. 本研究结果显示: LGIN患者中有65.54%(428/653)有肠化生, 而HGIN患者中仅有51.28%(60/117). 因此, 我们还进一步对胃粘膜肠化的GIN患者进行了进一步年龄分组分析(表2). 分析后我们发现, LGIN患者更易伴随肠化的发生, 随着GIN的发生发展, 伴随肠化发生的可能性逐渐减小, 在20-39岁组、60-岁年龄组中, 两者间有差异. 这表明GIN的发生或许与年龄相关. 当≥60岁时, 人们更易患上GIN, 而非一定是由于发生了肠化才发生GIN. Kim等[23]观点佐证了这一点: GIN来自胃上皮细胞或是胃上皮肠化, 而非仅来自于胃上皮肠化. 综上, 或许我们应该更注意大于60岁、伴有肠化的GIN患者的随访, 并综合评估后给予他们较为积极的治疗.

临床上普遍认为*H. pylori*感染与GC的发生发展密切相关[19,24]. 然而, 在本研究中, LGIN患者的*H. pylori*感染率为26.12%(140 / 536), HGIN中*H. pylori*感染率为32.48%(38 / 117), 两者相近; 表1显示*H. pylori*的感染在LGIN、HGIN之间无相关性. Rugge等人[25]发现根除幽门螺杆菌对消除肿瘤进展风险几乎没有帮助, 从侧面支持我们的结论. Nguyen等人[26]进行了一项回顾性队列研究, 结果显示感染*H. pylori*的患者患非贲门型胃腺癌的几率较低, 并且随着时间的推移而减少, 与本研究的结果吻合. LGIN、HGIN患者中*H. pylori*感染率基本相似, 我们可以认为*H. pylori*或许并不是一个可以区分LGIN和HGIN的独立因素. Howden[27]认为根除*H. pylori*感染是众多降低GC风险的预防手段之一, 但不是唯一且重要的一项. 所有这些研究的结果都告诉我们, 或许*H. pylori*感染对GIN的发生的影响并没有我们认为的那么深远.

虽然病理检查是诊断GIN的金标准, 但由于活检部位、活检组织大小、临床医生的病理诊断能力、幽门螺杆菌感染后胃黏膜急性炎症等原因, 存在一定的局限性和盲目性[13,28]. 此外, LGIN患者的转归可能多样化. 因此, 临床医生应综合评价其临床和病理特征, 以便准确诊断和进一步治疗.

4 结论

综上所述, 当LGIN患者伴随高龄, 病变位于胃窦、大于1 cm和(或)伴随胃粘膜萎缩或粘膜肠化时, 更易发展为HGIN, 应给予更为积极的随访和治疗. 胃黏膜萎缩的出现在20-49、80-岁年龄段可能并不能做为预判GIN发展的独立因素. 今后我们还会进行更多的前瞻性随机对照临床试验以检验疗效和判断对临床结果的影响.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)因其恶性程度高、发现晚、预后差而成为了在临床上被认为是众多癌症中较为严重的癌症. 因其在全球范围内高发, 如何更好地防治成了一项重要课题. GIN作为GC的癌前病变也自然的成为了研究热点.

实验动机

目前临床上对胃黏膜上皮低级别内瘤变(low gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)、胃黏膜上皮高级别内瘤变(high gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)的诊断以及进一步的治疗仍存在一定的争议. 有较多内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后标本病理为HGIN的患者在内镜中活检病理诊断为LGIN, 影响着我们对HGIN的诊治以及进一步对GC的预防.

实验目标

本研究收集了653例GIN患者, 研究并统计分析了其临床、病理特点, 以期从患者一般情况、内镜下表现、病理特点等多方面寻找出鉴别LGIN、HGIN的影响因素, 从而更好的指导临床.

实验方法

本研究收集了2010-06/2020-10在我院内镜中心接受胃镜检查的653例患者的一般情况、内镜下表现、病理等信息, 使用*t*检验或Mann-Whitney *U*检验评估连续变量、χ^2检验评估分类变量. 最后得出了多项在LGIN、HGIN间有差异的临床、病理特点.

实验结果

GIN病变最常发生的部位是胃窦. HGIN组患者中病变大小>2 cm的发生率是LGIN组的两倍多. 萎缩的发生率在50-79岁年龄组中, 肠化的发生率在>60岁年龄组中随年龄增长而提高. 此外, LGIN组和HGIN组之间的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率无明显统计学差异($P = 0.162$).

实验结论

当LGIN患者伴随高龄, 病变位于胃窦、大于1 cm和(或)伴随胃粘膜萎缩或粘膜肠化时, 更易发展为HGIN, 应给予更为积极的随访和治疗. 此外, *H. pylori*感染对LGIN、

HGIN发生的影响或许有待商榷.

展望前景

今后我们还会进行更多的前瞻性随机对照临床试验以检验疗效和判断对临床结果的影响. 同时, 我们也会积极从分子层面寻找合适的鉴别指标.

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 American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2018

3 de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]

4 Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, Pennelli G, Farinati F; Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED). The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003; 52: 1111-1116 [PMID: 12865267 DOI: 10.1136/gut.52.8.1111]

5 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106 DOI: 10.1136/gut.51.1.130]

6 Kim JW, Jang JY. Optimal management of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 396-402 [PMID: 25901219 DOI: 10.4253/wjge.v7.i4.396]

7 Jung MK, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Bae HI. Endoscopic characteristics of gastric adenomas suggesting carcinomatous transformation. *Surg Endosc* 2008; 22: 2705-2711 [PMID: 18401651 DOI: 10.1007/s00464-008-9875-2]

8 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim S, Cho M. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1218-1225 [PMID: 22839759 DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.988]

9 魏玉霞. 慢性萎缩性胃炎近10年中医文献研究. 北京中医药大学 2012

10 Workshop PI. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-S43 [PMID: 14652541 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x]

11 Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol* 2001; 36: 445-456 [PMID: 11480788 DOI: 10.1007/s005350170067]

12 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]

13 Nishida T, Tsutsui S, Kato M, Inoue T, Yamamoto S, Hayashi Y, Akasaka T, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Treatment strategy for gastric non-invasive intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic biopsy. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 93-99 [PMID: 22180842 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.93]

14 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋. 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1768-1770 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2005.14.029]

15 王志红, 余玲, 张静芳, 鲍德明, 赵敏, 陈正徐, 杨善峰, 石振旺, 代多珍, 肖强. EGF、VEGF在老年人胃溃疡中的表达及其与溃疡愈合的关系. 中华全科医学 2012; 10: 187-189

16 Sun SB, Chen ZT, Zheng D, Huang ML, Xu D, Zhang H, Wang P, Wu J. Clinical pathology and recent follow-up study on gastric intraepithelial neoplasia and gastric mucosal lesions. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1597-1601 [PMID: 24627924 DOI: 10.5754/hge.13340]

17 Min BH, Kim KM, Kim ER, Park CK, Kim JJ, Lee H, Lee JH, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, Rhee JC. Endoscopic and histopathological characteristics suggesting the presence of gastric mucosal high grade neoplasia foci in cases initially diagnosed as gastric mucosal low grade neoplasia by forceps biopsy in Korea. *J Gastroenterol* 2011; 46: 17-24 [PMID: 20676900 DOI: 10.1007/s00535-010-0289-2]

18 崔建芳, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 郭涛, 周炜洵, 陆星华. 胃上皮内瘤变内镜活组织检查与内镜切除标本病理结果差异分析. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 30-33

19 胡柯峰, 叶国良, 郑拓, 张新军, 王伯军, 盛红. 胃黏膜活检低级别上皮内瘤变的转归及其与早期胃癌的关系. 浙江医学 2014; 2: 134-136

20 Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Nitti D, Zagonel V, Genta RM, Rugge M. Lesions indefinite for intraepithelial neoplasia and OLGA staging for gastric atrophy. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 727-732 [PMID: 22523210 DOI: 10.1309/AJCPEU41HTGXSJDQ]

21 Lahner E, Esposito G, Pilozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, Annibale B. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 856-865 [PMID: 25645880 DOI: 10.3109/00365521.2015.1010570]

22 Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Nakaji S, Munakata A. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with Helicobacter pylori. *Virchows Arch* 2000; 436: 585-587 [PMID: 10917173 DOI: 10.1007/s004289900179]

23 Kim S, Haruma K, Ito M, Sasaki A, Masuda H, Ohta M, Manabe N, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M. Magnifying video endoscopy is useful to diagnose histological gastritis - Applicable to the estimation of Helicobacter pylori eradication. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 53: AB213 [DOI: 10.1067/mge.2001.113917]

24 Yu Y, Fang C, Peng C, Shen S, Xu G, Sun Q, Li L, Su C, Zou X. Risk factors for gastric intraepithelial neoplasia in Chinese adults: a case-control study. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2605-2613 [PMID: 30147361 DOI: 10.2147/CMAR.S166472]

25 Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, Zorzi M, Pretis G, Graham DY, Genta RM. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2019; 68: 11-17 [PMID: 29306868 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314600]

26 Nguyen TH, Mallepally N, Hammad T, Liu Y, Thrift AP, El-Serag HB, Tan MC. Prevalence of Helicobacter pylori Positive Non-cardia Gastric Adenocarcinoma Is Low and Decreasing in a US Population. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2403-2411 [PMID: 31728790 DOI: 10.1007/s10620-019-05955-2]

27 Howden CW. One Step Forward But Room for Improvement in Reducing Risk of Gastric Cancer by Curing Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterology* 2020; 158: 466-467 [PMID: 31730770 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.008]

28 吴云林. 早期胃癌的临床筛查及治疗. 外科理论与实践 2005; 10: 401-403

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1071-1076

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1071

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

胆道出血6例临床分析及文献复习

王 寰, 郝燕蒙, 杨 爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李 婷, 王伟岸

王寰, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 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, 消化内镜诊治.

作者贡献分布: 此课题由王寰设计; 内镜操作由王寰、林栋雷、王晓枫完成; 资料收集由郝燕蒙、杨爽完成; 图片整理由曹金华、李婷完成; 数据分析由王寰完成; 本论文写作由王寰完成; 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: 2021-05-17
修回日期: 2021-06-07
接受日期: 2021-06-28
在线出版日期: 2021-09-28

Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review

Huan Wang, Yan-Meng Hao, Shuang Yang, Xiao-Feng Wang, Dong-Lei Lin, Ting Li, Wei-An Wang

Huan Wang, Yan-Meng Hao, Shuang Yang, Xiao-Feng Wang, Dong-Lei Lin, Ting Li, 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: 2021-05-17
Revised: 2021-06-07
Accepted: 2021-06-28
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Hemobilia is a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. Diagnosis and treatment of hemobilia can be difficult and challenging.

AIM

To explore the causes of and treatment methods for hemobilia to improve its diagnosis and treatment.

METHODS

The clinical data, causes of bleeding, and treatment methods for six patients with hemobilia diagnosed at our hospital from 2014 to 2018 were analyzed, and the relevant literature was reviewed to summarize the diagnosis and treatment processes of hemobilia.

RESULTS

Of the six patients with hemobilia (including two females; mean age, 54.2 years), two had tumor lesions, one had gallbladder stones, one had gallbladder pseudoaneurysm, one underwent liver transplantation previously, and one had biliary tract infection; two were treated by surgery, one underwent endoscopic treatment, one underwent vascular intervention, and two were pharmacologically treated; five were cured, and one died from hemorrhagic shock.

CONCLUSION

Diagnosis and treatment of hemobilia are difficult and challenging. Improving the understanding of hemobilia, timely and meticulous examination, and reasonable selection of treatment methods are the keys to improving the diagnosis and treatment of hemobilia.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hemobilia; Endoscopy; Diagnosis; Treatment

Citation: Wang H, Hao YM, Yang S, Wang XF, Lin DL, Li T, Wang WA. Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1071-1076
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1071.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1071

摘要

背景

胆道出血是上消化道出血的少见病因, 胆道出血诊治是困难及具有挑战性的.

目的

探讨胆道出血的原因及处理方法, 提高胆道出血诊治水平.

方法

分析我院2014-2018年确诊的6例胆道出血患者的临床资料、出血原因及其治疗方法, 并进行相关文献复习, 总结出胆道出血的诊治流程.

结果

胆道出血患者6例, 男性4例, 女2例, 26-68岁, 平均年龄54.2岁. 其中肿瘤病变2例, 胆囊结石1例, 胆囊假性动脉瘤1例; 肝移植术后1例; 胆道感染1例. 外科手术治疗2例, 内镜下治疗1例, 血管介入治疗1例; 内科保守治疗2例. 治愈5例, 失血性休克死亡1例.

结论

胆道出血诊治是困难及具有挑战性, 提高对胆道出血的认识, 及时细致的检查和合理选择处理方式, 是提高胆道出血诊治水平的关键.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆道出血; 内镜; 诊断; 治疗

核心提要: 胆道出血是上消化道出血的少见病因, 临床上仅22%-35%的病例表现为典型Quincke's三联征, 胆道出血诊治是困难及具有挑战性. 本门通过总结6例胆道出血诊治经验及结合文献, 提出胆道出血诊治流程, 以期提高胆道出血的诊治水平.

文献来源: 王寰, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 王伟岸. 胆道出血6例临床分析及文献复习. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1071-1076

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1071.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1071

0 引言

胆道出血是上消化道出血的少见病因, 出血可源于在胆管、胆囊、胰腺及壶腹部任何部位. 常表现为梗阻性黄疸、右上腹痛、显性或隐形消化道出血, 临床上称为Quincke's三联征, 但仅22%-35%的病例表现为这种三联征.多数胆道出血出血量少, 并多自发停止出血, 大量出血表现为呕血或黑便, 胆道出血有时为间歇性的, 内镜检查往往找不到出血部位, 容易延误诊断, 错失治疗时机[1]. 因此及时的做出胆道出血的临床诊断, 是胆道出血诊治成功的关键. 本文总结我中心6例胆道出血诊治经验及结合文献进行分析, 以提高胆道出血诊治水平.

1 材料和方法

1.1 *材料* 对2014-09/2018-06解放军总医院第三医学中心消化内镜室明确诊断的胆道出血6例患者. 6例胆道出血患者均为住院病人, 其中男性4例, 女性2例, 26-68岁, 平均年龄54.2岁. 详见表1. 本研究通过伦理委员会审查.

1.2 *方法* 对明确诊断的胆道出血6例患者的一般资料、临床表现、实验室检查、内镜检查情况、治疗选择及治疗效果等情况进行分析; 同时与国外资料进行比较.

统计学处理 所有数据统计分析使用SPSS软件.

2 结果

2.1 *临床表现* 6例胆道出血患者有2例出现Quincke's三联征; 2例临床表现为梗阻性黄疸和消化道出血; 1例表现为右上腹痛和消化道出血; 1例表现为右上腹痛. 6例胆道出血患者4例为黑便; 1例呕血; 1例无明显消化道表现, 只是在内镜检查时发现胆道出血. 详见表1.

2.2 *病因与诊断* 6例胆道出血患者2例为肿瘤病变, 其中1例为胆管肿瘤, 1例为转移性肝脏肿瘤; 1例为胆囊结石; 1例为胆囊假性动脉瘤; 1例为肝移植术后, 考虑动脉血管损伤, 1例为胆道感染, 考虑壶腹部肿瘤引起的胆道内感染. 6例胆道出血患者从入院到明确诊断所需时间1-13 d, 中位数为5.5 d. 明确诊断所需内镜检查次数最多为4次, 为3次胃镜和1次胶囊内镜. 最少为1次胃镜. 胆囊假性动脉瘤在诊断胆道出血过程最长, 内镜检查次数最多, 其血红蛋白及胆红素变化(图1).

2.3 *处理方法及效果* 6例患者中2例外科胆囊切除手术治疗; 1例内镜下治疗; 1例血管介入治疗; 2例内科保守治疗. 5例治疗成功, 1例肝移植手术后因胆道出血量大, 血管介入治疗失败死亡. 详见表1

3 讨论

文献报道胆道出血最早可追溯到1654年, Glisson报道一因外伤致消化道大出血死亡病例, 尸检显示是肝脏撕裂导致胆道系统出血. 1777年, Portal最早报道死前明确诊断后经尸检证实的胆道出血病例. 1871年Quincke总结了胆道出血的临床特征[2]: 右上腹痛、梗阻性黄疸和消化道出血, 现在称为Quincke's三联征[3]. 20世纪初文献开始包含了各种类型胆道出血报告, 但是直到1948年, Sandblom才提出"胆道出血(Hemobilia)"一词[4].

胆道出血的病因包括医源性、创伤性、肝胆肿瘤

表 1　6例胆道出血的患者的临床资料

临床资料	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
性别	男	男	男	女	女	男
年龄(岁)	63	26	68	47	65	56
WBC($\times 10^9$/L)	3.06	2.92	4.51	2.18	2.96	2.1
Hb(g/L)	97	77	139	65	88	72
T-bil(umol/L)	146.9	276.8	11.1	81.1	226.3	18.2
D-bil(umol/L)	108.5	209.3	3.2	65.8	144.9	7
PLT($\times 10^9$/L)	280	212	202	230	206	219
AST(IU/L)	234	95	15	149	107	30
ALT(IU/L)	490	68	10	160	62	24
ALP(IU/L)	579	1020	71	294	238	43
GGT(IU/L)	979	545	33	694	557	158
临床表现	梗阻性黄疸+右上腹痛+黑便	梗阻性黄疸+右上腹痛+黑便	右上腹痛	梗阻性黄疸+呕血	梗阻性黄疸+黑便	右上腹痛+黑便
病因	胆囊假性动脉瘤	结肠癌肝转移	胆囊结石	肝移植术后	胆管肿瘤	感染
诊断时间(d)	13	7	1	1	4	7
内镜检查次数(次)	4	2	1	2	1	2
治疗选择	外科手术	内镜下胆管支架置入	外科手术	血管介入	内科保守	内科保守
治疗结果	出院	出院	出院	死亡	出院	出院

实验室检查结果均为入院时检查结果. WBC: 白细胞; Hb: 血红蛋白; T-bil: 总胆红素; D-bil: 直接胆红素; PLT: 血小板; AST: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 转肽酶.

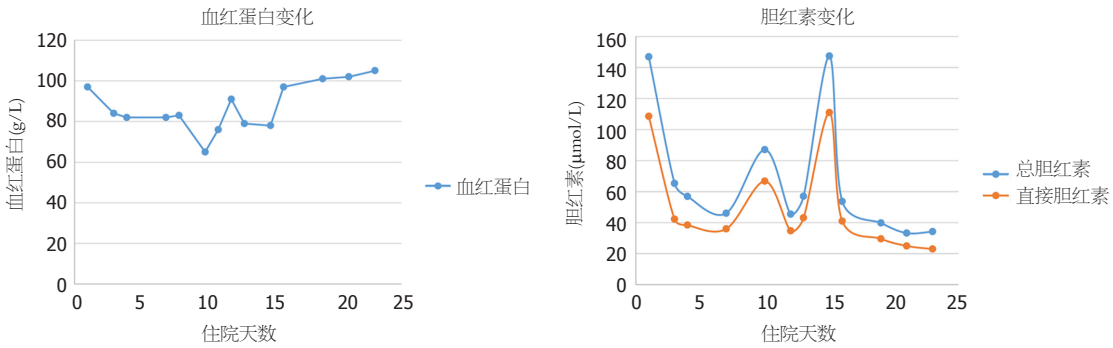


图 1　胆道出血血红蛋白及胆红素变化情况.

性病变、胆囊动脉假性动脉瘤及肝动脉动脉瘤破裂出血等, 部分病因不明. 流行病学数据主要来源于病例报告和三大系列病例报道. Sandblom等[5]于1973年首先对355例胆道出血病因进行分析, 发现医源性占16.6%, 外伤性占38.6%. 1987年, Yoshida等[6]报道的103例病例中医源性占41%, 创伤性占19%. Green等[7]在2001年对222例患者进行分析发现医源性占65%, 创伤性只有6%, 认为医源性胆道出血的病例越来越多. 本组中医源性胆道出血并不常见, 原因考虑一是与病例极少, 二是只局限于解放军总医院第三医学中心内镜室内镜明确诊断的病例.

临床上典型的Quincke's 三联征, 仅发生在22%-35%的病例中. 大多数患者的症状是不典型的, 胆道出血的速度可致血凝块形成在胆道系统的各个部位, 从而导致各种临床症状, 包括无黄疸性胆汁淤积、逆行性胆管炎、呕咖啡色样物、呕血、黑便、胰腺炎及胆囊炎等. 本研究[8-10]中只有2例临床表现为典型的Quincke's三联征. 胆道出血既可以来自动脉, 也可以来自静脉, 后者出血量少或自限性出血. 本研究中1例胆道出血只是在内镜检查中偶发胆道出血, 并没有梗阻性黄疸、呕血或黑便的临床表现, 血红蛋白及胆红素都在正常范围内. 大量出血时可出现呕血, 黑便或便血. 如果是血管性病变如肝动脉瘤、假性动脉瘤和胆管静脉或动脉导管瘘等, 侧出血量更大, 如诊治不及时, 会危机生命. 本研究中有1例表现为呕血, 4例表现为黑便. 胆道出血常表现为间断性的或是周期性出血. 本研究中1例胆道出血患者血红蛋白间断性降低, 胆红素呈周期性增高(图1). 可能因

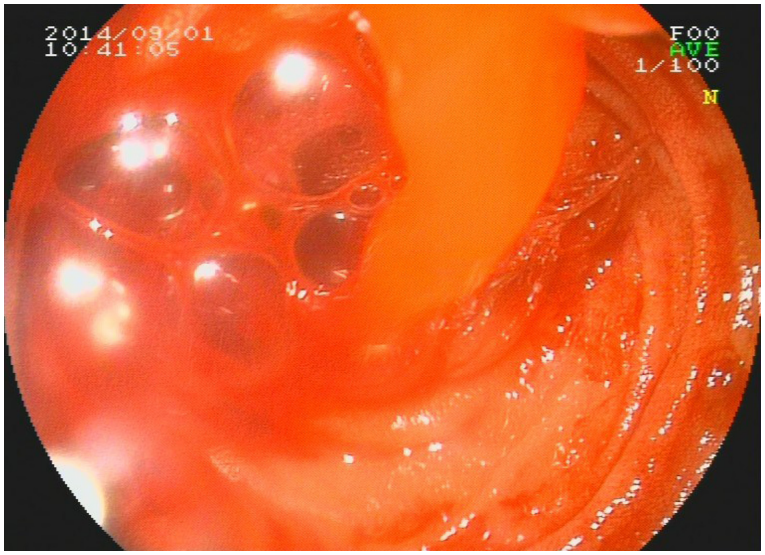


图 2　胆道出血内镜下表现.

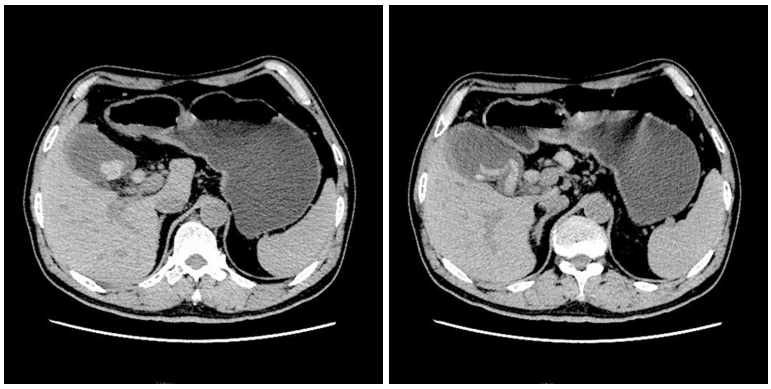


图 3　胆道出血的血凝块.

出血后血液凝固结痂致出血停止, 后胆汁腐蚀将血痂溶解后再次出血, 反复进行.

胆道出血的诊断具有挑战性, 容易遗漏. 一方面, 是内镜检查时十二指肠乳头有时并不容易观察, 二是在出血间歇, 观察到的十二指肠乳头常是正常的. 一旦内镜或十二指肠镜(侧视镜)观察到血块或鲜血从十二指肠乳头中流出, 则胆道出血诊断明确. 本研究中就有1例患者前后4次内镜检查, 才明确观察到血液从十二指肠乳头流出 (图2). 其他影像学检查有助于诊断和指导治疗方案的选择, 尽管影像学表现往往是非特异性的. 经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)有助于了解于胆管和胆囊情况, ERCP造影下血凝块的特征表现包括非定形、管形或铸造状充盈缺损, 胆囊充盈缺损以及其他无法解释的胆管扩张. 腹部的计算机断层扫描(computed tomography, CT)可以评估可疑胆道出血的有用方法, 优点是无创、快速, 具有强大的诊断性能和能评估腹部管腔内外病变. 值得注意的是, 胆道内的血凝块可能被误诊为胆道结石, 在临床上应注意鉴别(图3)[11]. 传统的血管造影术仍是诊断胆道出血的金标准, 但是由于其侵入性检查, 一般不作为一线诊断方法. 超声和磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)[12-15]对诊断胆道出血也有一定帮助, MRCP可也作为ERCP非侵入性检查的替代品, 但是耗时较长. 超声可以评估胆囊及大的胆管出血情况, 但容易被气体干扰, 尤其是胆道下端情况[16].

胆道出血的处理主要包括止血和维持胆道畅通. 胆道内形成血凝块可导致多种并发症, 如梗阻性黄疸, 急性胆囊炎, 急性胆管炎和急性胰腺炎, 因此维持维持胆汁流动畅通更加重要. 处理胆道出血的方法取决于出血源(动脉和静脉)、出血病因、失血程度和血流动力学稳定性等因素. 胆道出血量少且血流动力学稳定的患者[17], 通常可以保守的静脉输液和纠正任何潜在的凝血障碍治疗. 血红蛋白下降或持续出血胆道大出血, 通常需要

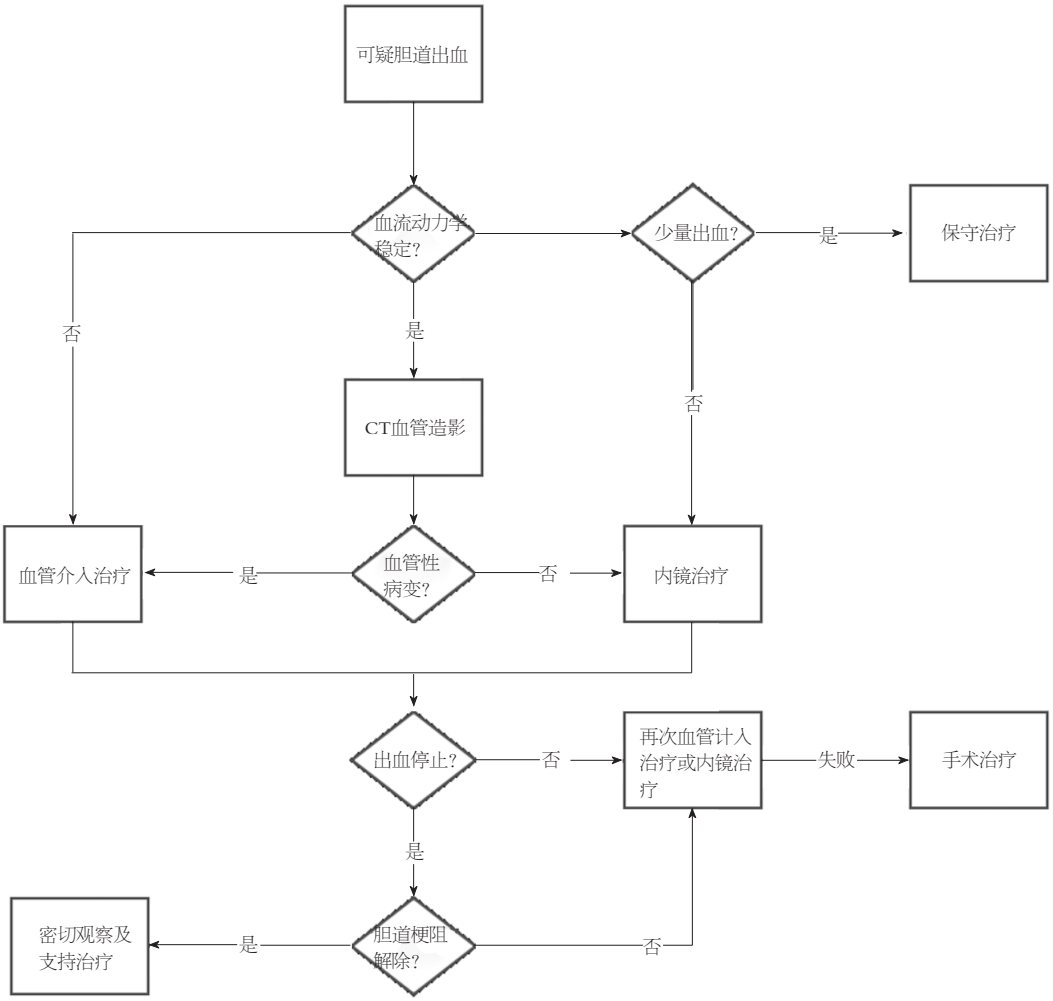


图 4　胆道出血诊治流程. 血管性病变包括肝动脉瘤、假性动脉瘤和胆管静脉或动脉导管瘘等.

内镜、介入或外科手术治疗. 严重血流动力学不稳定的患者, 一般情况下, 应直接介入放射科进行肝血管造影和栓塞治疗或手术治疗. 如果有急性胆管炎和/或胆道阻塞的迹象或症状, 应使用针对胆道微生物菌群的抗生素. 血管加压剂也可能需要作为心肺复苏工作的一部分, 作为下一步更明确的治疗方法的桥梁. 最近有些报道通过内镜超声来帮助诊断胆道出血. 也有报道通过内镜或经皮向动脉瘤内注射组织胶进行止血. 所有患者应进行全面的评估[18,19], 包括完整血计数、全面代谢和凝血参数评估, 并密切监测血流动力学不稳定迹象.

胆道出血是一种罕见的上消化道出血疾病, 其诊治较为困难, 具有挑战性. 本研究中胆道出血6例患者中有的患者诊断时间过长, 且有1例患者治疗失败. 因此指定一个合理的胆道出血诊治流程, 可以快速诊断并提高胆道出血治疗成功率. 我们结合文献, 提出如下胆道出血诊治流程(图4), 以期提高胆道出血的诊治水平.

4 结论

胆道出血诊治是困难及具有挑战性, 提高对胆道出血的认识, 及时细致的检查和合理选择处理方式, 是提高胆道出血诊治水平的关键.

文章亮点

实验背景

胆道出血是上消化道出血的少见病因, 临床上仅22%-35%的病例表现为典型Quincke's三联征, 容易延误诊断, 错失治疗时机.

实验动机

提高胆道出血诊治水平.

实验目标

总结出胆道出血的诊治流程.

实验方法

分析我院2014-2018年确诊的6例胆道出血患者的临床资料、出血原因及其治疗方法, 并进行相关文献复习.

实验结果

胆道出血患者6例, 男性4例, 女2例, 26-68岁, 平均年龄54.2岁. 其中肿瘤病变2例, 胆囊结石1例, 胆囊假性动脉瘤1例; 肝移植术后1例; 胆道感染1例. 外科手术治疗2例, 内镜下治疗1例, 血管介入治疗1例; 内科保守治疗2例. 治愈5例, 失血性休克死亡1例.

实验结论

提高对胆道出血的认识, 及时细致的检查和合理选择处理方式, 是提高胆道出血诊治水平的关键.

展望前景

一是制定出更加合理的胆道出血诊治流程, 二是新的内镜技术用于胆道出血的诊治.

5 参考文献

1 Zhornitskiy A, Berry R, Han JY, Tabibian JH. Hemobilia: Historical overview, clinical update, and current practices. *Liver Int* 2019; 39: 1378-1388 [PMID: 30932305 DOI: 10.1111/liv.14111]
2 Bates D. English manuscripts of Francis Glisson: from Anatomia hepatis (the anatomy of the liver), 1654. *Andrew Cunningham. Isis* 1996; 87: 357-358 [DOI: 10.1086/357520]
3 Quincke H. Ein Fall von Aneurysma der Leberarterie. *Berl Klin Wochenschr* 1871; 30: 349-352
4 SANDBLOM P. Hemorrhage into the biliary tract following trauma; traumatic hemobilia. *Surgery* 1948; 24: 571-586 [PMID: 18884132 DOI: 10.1097/00006534-194811000-00010]
5 Sandblom P. Hemobilia. *Surg Clin North Am* 1973; 53: 1191-1201 [PMID: 4205165 DOI: 10.1016/s0039-6109(16)40146-5]
6 Yoshida J, Donahue PE, Nyhus LM. Hemobilia: review of recent experience with a worldwide problem. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 448-453 [PMID: 3578223]
7 Green MH, Duell RM, Johnson CD, Jamieson NV. Haemobilia. *Br J Surg* 2001; 88: 773-786 [PMID: 11412246 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01756.x]
8 Murugesan SD, Sathyanesan J, Lakshmanan A, Ramaswami S, Perumal S, Perumal SU, Ramasamy R, Palaniappan R. Massive hemobilia: a diagnostic and therapeutic challenge. *World J Surg* 2014; 38: 1755-1762 [PMID: 24381048 DOI: 10.1007/s00268-013-2435-5]
9 Navuluri R. Hemobilia. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 324-331 [PMID: 27904252 DOI: 10.1055/s-0036-1592321]
10 Goffette PP, Laterre PF. Traumatic injuries: imaging and intervention in post-traumatic complications (delayed intervention). *Eur Radiol* 2002; 12: 994-1021 [PMID: 11976843 DOI: 10.1007/s00330-002-1396-0]
11 Bismuth H. Hemobilia. *N Engl J Med* 1973; 288: 617-619 [PMID: 4346967 DOI: 10.1056/NEJM197303222881207]
12 Zhornitskiy A, Berry R, Han JY, Tabibian JH. Hemobilia: Historical overview, clinical update, and current practices. *Liver Int* 2019; 39: 1378-1388 [PMID: 30932305 DOI: 10.1111/liv.14111]
13 Spitzer AL, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Salvalaggio PR, Reyes JD, Perkins JD. Intraoperative portal vein blood flow predicts allograft and patient survival following liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 166-173 [PMID: 20590883 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00137.x]
14 Saad WE, Davies MG, Darcy MD. Management of bleeding after percutaneous transhepatic cholangiography or transhepatic biliary drain placement. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008; 11: 60-71 [PMID: 18725142 DOI: 10.1053/j.tvir.2008.05.007]
15 Srivastava DN, Sharma S, Pal S, Thulkar S, Seith A, Bandhu S, Pande GK, Sahni P. Transcatheter arterial embolization in the management of hemobilia. *Abdom Imaging* 2006; 31: 439-448 [PMID: 16447087 DOI: 10.1007/s00261-005-0392-7]
16 Cathcart S, Birk JW, Tadros M, Schuster M. Hemobilia: An Uncommon But Notable Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 796-804 [PMID: 28644311 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000876]
17 Navuluri R. Hemobilia. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 324-331 [PMID: 27904252 DOI: 10.1055/s-0036-1592321]
18 Khan MA, Akbar A, Baron TH, Khan S, Kocak M, Alastal Y, Hammad T, Lee WM, Sofi A, Artifon EL, Nawras A, Ismail MK. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 684-703 [PMID: 26518417 DOI: 10.1007/s10620-015-3933-0]
19 Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1218-1227 [PMID: 26542374 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.033]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1077-1083

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1077

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析

伍燕侠, 李 朋

伍燕侠, 李朋, 浙江中医药大学/浙江省立同德医院急诊内科 浙江省杭州市 310053

伍燕侠, 研究方向为: 急诊内科.

作者贡献分布: 伍燕侠负责文章撰写及修改; 李鹏负责提供部分文献资料.

通讯作者: 伍燕侠, 本科, 副主任医师, 310053, 浙江省杭州市古翠路234号, 浙江省立同德医院急诊内科. dizhi9319799@163.com

收稿日期: 2021-03-24
修回日期: 2021-04-24
接受日期: 2021-08-24
在线出版日期: 2021-09-28

Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors

Yan-Xia Wu, Peng Li

Yan-Xia Wu, Peng Li, Department of Emergency Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine/Zhejiang Litongde Hospital, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Xia Wu, Bachelor, Associate Chief Physician, Department of Emergency Medicine, Zhejiang Litongde Hospital, No. 234 Gucui Road, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. dizhi9319799@163.com

Received: 2021-03-24
Revised: 2021-04-24
Accepted: 2021-08-24
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Interventional embolization is an important method for the treatment of peptic ulcer bleeding , which can effectively stop bleeding and improve the success rate of treatment. At present, the effect of interventional embolization in the treatment of massive bleeding from gastrointestinal ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients has been confirmed in many studies, but the incidence of postoperative rebleeding is high, and there are many influencing factors for rebleeding. There are still 10%-30% of patients with rebleeding, which is a serious threat to their life safety, and the results are different across studies and reports. Therefore, this study aimed to analyze the influencing factors for rebleeding in patients with gastrointestinal ulcer bleeding caused by antiplatelet drugs after interventional embolization through single and multi-factor methods, so as to provide a reference for future clinical treatment.

AIM

To investigate the effect of interventional embolization in the treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients, and to analyze the prognostic factors.

METHODS

From May 2016 to May 2020, 255 patients with massive gastrointestinal ulcer hemorrhage caused by antiplatelet drugs at our hospital were prospectively selected. All patients received interventional embolization. The hemostatic effect, complications, and prognosis were recorded. Logistic regression equation was used to analyze the prognostic factors.

RESULTS

The effective rate of hemostasis was 94.90% in 255 elderly patients with gastrointestinal ulcer bleeding caused by antiplatelet drugs, and the complication rate was 2.75% (7/255). After 30 d of follow-up, it was found that antiplatelet drugs caused serious bleeding in elderly

patients with gastrointestinal ulcer. The bleeding rate was 12.81%. According to the 30-day prognosis, the patients were divided into either a rebleeding group (n = 31) or a non-rebleeding group (n = 211); the two groups differed significantly in age, duration of antiplatelet drug use, ulcer history, gastrointestinal malignant tumor history, *Helicobacter pylori* positive status, hematemesis, shock, blood transfusion, Hb, ALB, ANC, BUN, PLT, ulcer location, and ulcer size (P < 0.05). Logistic regression analysis showed that age, duration of antiplatelet drug use, ulcer history, *Helicobacter pylori* positive status, shock, blood transfusion, ANC, BUN, and Forrest grade Ia were the prognostic risk factors for elderly patients with peptic ulcer bleeding caused by antiplatelet drugs, while Hb, ALB, and PLT were identified to be prognostic protective factors (P < 0.05).

CONCLUSION

Interventional embolization can improve the hemostatic effect of antiplatelet drugs in elderly patients with gastrointestinal ulcer hemorrhage, but rebleeding tends to occur. Since rebleeding is closely related to blood transfusion, BUN, Hb, and other factors, it is recommended that clinical monitoring and intervention of the above indicators be carried out to reduce the incidence of rebleeding and improve the prognosis.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hemorrhage from gastrointestinal ulcer; Elderly; Antiplatelet drugs; Emergency green channel endoscopy; Interventional embolization

Citation: Wu YX, Li P. Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1077-1083
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1077.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1077

摘要

背景

介入栓塞术式是当前治疗本病重要手段, 可有效止血, 提高救治成功率, 目前, 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果已得到诸多研究者肯定, 但术后再出血发生率较高, 加以再出血影响因素众多, 仍有10%-30%患者会发生再出血, 严重威胁其生命安全, 且各研究报道结果不一, 故尝试通过单、多因素方式分析本地区抗血小板药物致消化道溃疡出血患者介入栓塞术后再出血影响因素, 为今后临床治疗提供参考依据.

目的

探讨介入栓塞术在抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血中应用效果, 并分析预后影响因素.

方法

前瞻性选取2016-05/020-05我院255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者, 均接受介入栓塞术治疗, 统计止血效果、并发症及预后, Logistic回归方程分析预后影响因素.

结果

255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者止血有效率为94.90%, 并发症发生率为2.75% (7/255); 术后随访30 d发现, 抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者再出血率为12.81%, 根据30 d预后情况分为再出血组(n = 31)和未再出血组(n = 211); 两组年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、消化道恶性肿瘤史、Hp阳性、呕血、休克、输血量、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血小板计数(PLT)、溃疡位置、溃疡大小比较, 差异有统计学意义(P<0.05); Logistic回归方程分析, 发现年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素, Hb、ALB、PLT是预后保护因素(P<0.05).

结论

介入栓塞术可提高抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者止血效果, 但再出血发生情况不容乐观, 与输血量、BUN、Hb等因素密切相关, 建议临床做好上述指标监测及干预, 以降低再出血发生率, 改善预后.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化道溃疡大出血; 老年; 抗血小板药物; 急诊绿色通道内镜; 介入栓塞术

核心提要: 长期使用抗血小板药物可增加消化道溃疡大出血风险, 威胁患者生命安全. 介入栓塞术选用明胶海绵栓塞, 能有效避免误栓、错栓等现象, 快速止血, 提高止血成功率. 介入栓塞术和抗血小板药物联合应用可提高止血有效率, 减少并发症. 年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、中性粒细胞绝对值、尿素氮、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素, 可能与溃疡累及较粗血管, 出血量大, 血流动力学不稳定有关, 建议临床做好上述指标监测及干预, 以降低再出血发生率, 改善预后.

文献来源: 伍燕侠, 李朋. 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1077-1083
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1077.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1077

0 引言

随社会进步、经济发展, 心脑血管发病率不断攀升, 以氯吡格雷、阿司匹林为代表的抗血小板药物在心脑血管疾病一级及二级预防中发挥关键作用[1]. 然而口服抗血小板药物极易引发胃肠黏膜损伤, 导致糜烂、溃疡、出血, 最终演变为消化道溃疡大出血[2]. 介入栓塞术式是当前治疗本病重要手段, 可有效止血, 提高救治成功率, 但仍有10%-30%患者会发生再出血, 严重威胁其生命安全[3,4]. 目前, 影响抗血小板药物致消化道溃疡大出血患者再出血的因素多种多样, 如既往史、年龄、生化指标等, 当众多因素掺杂时, 临床医师无法准确评估患者病情, 从而影响治疗效果[5]. 因此本研究在探讨介入栓塞术治疗抗血小板药物致消化道溃疡出血效果基础上, 通过Logistic回归方程分析再出血影响因素, 以期指导临床诊治. 如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 经我院伦理委员会批准通过, 前瞻性选取2016-05/2020-05我院255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者, 纳入标准: (1)符合消化道溃疡大出血诊断标准[6]: 口服氯吡格雷或阿司匹林, 表现为血便、呕血、柏油样便, 入院后24-48 h急诊胃镜检查确诊; (2)年龄≥60岁; (3)患者家属均知晓并签署同意书. 排除标准: (1)其他病因所致消化道溃疡大出血; (2)肝、肾、心等脏器器质性病变; (3)凝血功能障碍; (4)精神疾病; (5)临床资料欠缺. 其中139例男, 116例女, 年龄60-80 (66.43±5.58)岁.

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 两组入院后均常规监测生命体征, 建立静脉通路, 充分扩充血容量、补液、抗休克等治疗, 随后行介入栓塞术, 经皮股动脉穿刺插管, 将5 F胃左导管选择性插入腹腔动脉及肠系膜上下动脉, 碘海醇造影, 确定出血部位、性质及血管, 超选择性进入出血靶血管, 以明胶海绵颗粒、条块及带纤毛金属钢圈进行栓塞, 再次造影确诊无活动性出血后, 加压包扎并制动24 h, 严格观察生命体征、呕血等情况.

1.2.2 调查方法: 自制抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血调查问卷, 涉及一般资料(性别、年龄、既往史、Hp阳性)、病情相关指标[入院临床表现、输血量、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]. 应用13C呼气试验检测Hp, 当DOB≥4.0即为阳性. 取清晨空腹静脉血4 mL, 均分为2份(各2 mL), 取2 mL血液标本, 应用雅培ALCYON300全自动生化分析仪测定ALB, CellDyn-1700血细胞分析仪测定Hb, 两点法测定BUN; 另取2 mL血液标本, 肝素抗凝, 凝血仪测定PT、APTT, CellDyn-1700血细胞分析仪测定PLT.

1.2.3 评估方法: (1)止血总有效率[7]: 无继续活动性呕血, 大便由黑色转黄色, 大便潜血转阴; 内镜证实出血停止; 胃管抽吸物转清亮, 符合以上两项指标之一即可判定为止血有效; (2)再出血评估[8]: 再次呕血, 黑边次数增加; 再次出现周围循环衰竭; 胃管抽出物较多新鲜血液; 内镜检查显示溃疡基底部活动性出血; 血液中Hb含量持续下降; 补液与尿量足够情况下, BUN持续或再次升高.

统计学处理 通过SPSS 22.0处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 行t检验, 计数资料以n (%)表示, 行χ^2检验, Logistic回归方程分析预后影响因素, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 止血效果及并发症 255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者中242例止血有效, 止血有效率为94.90% (242/255), 其余13例均因止血失败中转外科手术治疗. 仅发现7例并发症, 发生率为2.75% (7/255), 含4例发热, 3例腹痛, 均无因过度栓塞或误栓所致胃肠道坏死, 其中3例患者发热时间集中于术后3-6 d, 表现为持续高烧不退, 经实验室检查发现是感染所致发烧, 经抗生素对症处理后治愈, 另1例发热患者经物理降温后退烧; 腹痛者经腹部平片检查发现由胃肠穿孔所致, 立即禁食, 补充能量及电解质, 及时应用抗生素, 随后病情好转.

2.2 预后 术后随访30 d发现, 31例患者发生再出血, 发生率为12.81% (31/242), 均应用药物后出血控制. 根据30 d预后情况分为再出血组(n=31)和未再出血组(n=211).

2.3 预后单因素分析 两组年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、消化道恶性肿瘤史、Hp阳性、呕血、休克、输血量、Hb、ALB、ANC、BUN、PLT、溃疡位置、溃疡大小比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表1.

2.4 预后多因素分析 以术后30 d内有无再出血(无 = 0, 有 = 1)作为因变量, 将单因素中具有统计学意义因素(赋值见表2)作为自变量, 纳入Logistic回归方程分析, 发

表 1　预后单因素分析

临床资料	再出血组(n = 31)	未再出血组(n = 211)	χ^2/t	P
年龄(岁)	75.92 ± 3.34	65.03 ± 2.01	25.500	<0.001
性别			0.034	0.855
男	17 (54.84)	112 (53.08)		
女	14 (45.16)	99 (46.92)		
抗血小板药物使用时间(个月)			34.572	<0.001
<3	19 (61.29)	32 (15.17)		
≥3	12 (38.71)	179 (84.83)		
既往史				
饮酒史	8 (25.81)	44 (20.85)	0.393	0.531
吸烟史	11 (35.48)	55 (26.07)	1.208	0.272
溃疡史	12 (38.71)	16 (7.58)	22.643	<0.001
高血压史	10 (32.26)	53 (25.12)	0.716	0.398
消化道恶性肿瘤史	4 (12.90)	8 (3.79)	4.762	0.030
Hp阳性	13 (41.94)	18 (8.53)	24.096	<0.001
入院临床表现				
呕血	15 (48.39)	42 (19.91)	12.177	<0.001
休克	10 (32.26)	16 (7.58)	14.685	<0.001
输血量(mL)			16.206	<0.001
<1000	15 (48.39)	171 (81.04)		
≥1000	16 (51.61)	40 (18.96)		
Hb (g/L)	86.81 ± 10.13	101.05 ± 10.25	7.233	<0.001
ALB (g/L)	27.88 ± 3.35	33.65 ± 5.11	6.092	<0.001
ANC (%)	75.98 ± 4.54	68.89 ± 5.67	6.652	<0.001
BUN (mmol/L)	11.82 ± 2.21	9.43 ± 1.05	9.900	<0.001
PLT ($\times 10^9$/L)	165.93 ± 15.51	195.88 ± 17.12	9.198	<0.001
PT(s)	14.58 ± 1.22	13.96 ± 2.16	1.560	0.120
APTT(s)	40.05 ± 4.17	38.64 ± 3.69	1.953	0.052
溃疡位置			0.099	0.952
胃溃疡	13 (41.94)	88 (41.71)		
十二指肠球部溃疡	16 (51.61)	106 (50.24)		
复合型溃疡	2 (6.45)	17 (8.05)		
溃疡大小			5.101	0.024
> 20 mm	19 (61.29)	84 (39.81)		
≤20 mm	12 (38.71)	127 (60.19)		
Forrest分级			2.674	0.008
Ⅰa	6 (19.35)	14 (6.64)		
Ⅰb	10 (32.26)	42 (19.91)		
Ⅱa	8 (25.81)	70 (33.17)		
Ⅱb	7 (22.58)	85 (40.28)		

中转外科手术治疗患者已排除, Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; ANC: 中性粒细胞绝对值; BUN: 尿素氮; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

现年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素, Hb、ALB、PLT是预后保护因素(P<0.05). 见表3.

3 讨论

3.1 介入栓塞术治疗效果　抗血小板药物是治疗心脑血管疾病重要方案, 在抑制血小板聚集、控制病情进展等方面效果已得到临床学者肯定[9-11], 但长期使用抗血小板药物可增加消化道溃疡大出血风险, 威胁患者生命安全. 随着现代化医疗技术发展与完善, 急诊绿色通道内镜、介入栓塞术在消化道出血中应用效果受到越来越多学者关注[12,13], 鉴于本研究纳入对象病情相对严重, 入院后均需尽快止血, 故将两者联合应用于抗血小板药

表 2 赋值情况

自变量		赋值说明
X1	年龄	<70岁 = 1, ≥70岁 = 2
X2	抗血小板药物使用时间	<3 mo = 1, ≥3 mo = 2
X3	溃疡史	无 = 0, 有 = 1
X4	消化道恶性肿瘤史	无 = 0, 有 = 1
X5	Hp阳性	否 = 0, 是 = 1
X6	Forrest分级	Ⅰa = 1, Ⅰb = 2, Ⅱa = 3, Ⅱb = 4
X7	休克	无 = 0, 有 = 1
X8	输血量	< 1000 mL = 1, ≥1000 mL = 2
X9	Hb	< 90 g/L = 1, ≥90 g/L = 2
X10	ALB	< 30 g/L = 1, ≥30 g/L = 2
X11	ANC	< 70% = 1, ≥70% = 2
X12	BUN	< 10 mmol/L = 1, ≥10 mmol/L = 2
X13	PLT	< 180 ×10^9/L = 1, ≥180 ×10^9/L = 2

Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; ANC: 中性粒细胞绝对值; BUN: 尿素氮; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

表 3 预后多因素分析

自变量	*β*	*S.E.*	*Wald* χ^2	*P*	OR	95%CI
年龄≥70岁	0.972	0.261	13.876	<0.001	2.644	1.054–6.632
抗血小板药物使用时间≥3个月	1.233	0.348	12.560	<0.001	3.433	1.335–8.826
溃疡史	1.094	0.324	11.396	<0.001	2.986	1.151–7.744
Hp阳性	1.084	0.331	10.723	<0.001	2.956	1.113–7.852
Forrest分级Ⅰa	1.137	0.281	16.360	<0.001	3.116	1.102–8.811
休克	1.158	0.352	10.815	<0.001	3.182	1.264–8.012
输血量≥1000 mL	1.189	0.373	10.169	<0.001	3.285	1.224–8.818
Hb≥90 g/L	–0.845	0.233	14.349	<0.001	0.430	0.234–0.789
ALB≥30 g/L	–1.079	0.341	10.007	<0.001	0.340	0.211–0.548
ANC≥70%	1.094	0.324	11.396	<0.001	2.986	1.303–7.784
BUN≥10 mmol/L	0.964	0.246	15.354	<0.001	2.622	1.010–6.655
PLT≥180 ×10^9/L	–0.920	0.228	16.295	<0.001	0.398	0.229–0.693

Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; ANC: 中性粒细胞绝对值; BUN: 尿素氮; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间.

物致老年消化道溃疡大出血患者, 发现止血有效率达94.90%, 并发症发生率仅为2.75%, 说明联合应用可提高止血有效率, 减少并发症. 可能机制为: 内镜检查可快速明确出血部位及病因, 提高消化道出血诊断正确率, 加以其可作为内镜下治疗, 达到局部止血的目的[14]; 介入栓塞术选用明胶海绵栓塞, 能有效避免误栓、错栓等现象, 快速止血, 提高止血成功率[15], 联合应用可强化止血效果. 同时发现4例发热、3例腹痛, 产生原因与机体感染、手术操作等有关, 经对症处理后均得到缓解.

3.2 介入栓塞术预后及其影响因素 本研究随访发现, 抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者术后再出血率达12.81%, 稍低于张丽娜[16]报道数据(14.05%), 产生此种差异原因可能与选取患者、治疗方案及样本量大小等有关. 需注意的是, 再出血具有病因复杂、发病率高、病死率高等特点, 尽管目前已有关于再出血影响因素的相关报道, 但报道结果不尽相同[17,18], 故本研究收集31例再出血及211例未再出血患者临床资料进行统计分析, 发现年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后影响因素, Hb、ALB、PLT是预后保护因素(*P*<0.05). (1)年龄: 随着年龄增加, 胃体胃窦交界逐渐上移, 胃黏膜呈退行性病变, 削弱黏膜屏障

功能同时, 增加消化道溃疡及再出血发生风险[19]; (2)抗血小板药物使用时间: 抗血小板药物可抑制血栓素A_2介导的血小板凝集, 诱导胃黏膜出血, 随着用药时间延长, 胃黏膜损伤严重, 即使经过治疗仍有较高再出血风险; (3)既往史: 以往研究表明, 溃疡史、Hp阳性等均是消化道再出血高危因素, 符合本研究结论[20]. Hp感染不仅能增加抗小板药物对消化道损伤作用, 还能释放多种破坏胃黏膜屏障物质, 影响营养吸收, 诱发消化道再出血. 伴溃疡史患者受累血管粗, 血管压力大, 不易止血, 加以部分患者溃疡面积过大, Forrest分级Ⅰa过高, 易侵犯血管, 且愈合缓慢, 再出血几率高; (4)Hb、ALB、PLT及输血量: 资料显示, Hb、ALB、PLT均是再出血影响因素, 与本研究观点相似[21,22], 考虑原因与上述指标可抑制血管上皮细胞释放大量炎性因子, 减轻机体炎症反应, 促进溃疡愈合, 保护胃黏膜, 降低再出血风险有关. 若上述指标水平降低, 说明出血急、量大, 需要大量输血同时, 还会增加再出血发生风险. 因此建议患者手术前后做好上述指标监测, 预防出血发生. (5)休克: 入院时伴休克是消化道溃疡性大出血患者再出血危险因素之一. 可能与溃疡累及较粗血管, 出血量大, 血流动力学不稳定有关, 故对于入院伴呕血、休克患者, 需加强监护, 防治再出血发生. 与以往研究不同的是[23,24], 本研究两组吸烟、饮酒、PT、APTT等指标均无明显差异, 可能与地区、样本量选取、患者个体差异等因素有关.

4 结论

综上, 介入栓塞术应用于抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果确切, 但再出血发生情况不容乐观, 与输血量、BUN、Hb等因素密切相关, 建议临床做好上述指标监测及干预, 以降低再出血发生率, 改善预后.

文章亮点

实验背景

介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血已有相关研究, 但关于本地区抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者再出血发生情况及影响因素较少, 故针对性本地区人群展开研究, 旨在降低再出血发生率, 促进预后改善. 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果已得到诸多研究者肯定, 但术后再出血发生率较高, 加以再出血影响因素众多, 仍有10%-30%患者会发生再出血, 严重威胁其生命安全.

实验动机

目前, 影响抗血小板药物致消化道溃疡大出血患者再出血的因素多种多样, 如既往史、年龄、生化指标等, 当众多因素掺杂时, 临床医师无法准确评估患者病情, 从而影响治疗效果.

实验目标

本研究在探讨介入栓塞术治疗抗血小板药物致消化道溃疡出血效果基础上, 通过Logistic回归方程分析再出血影响因素, 以期指导临床诊治.

实验方法

对介入栓塞术联合抗血小板药物进行治疗, 探讨止血总有效率, 并对再出血情况进行评估. 自制抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血调查问卷, 涉及一般资料(性别、年龄、既往史、Hp阳性)、病情相关指标[入院临床表现、输血量、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]等, 通过Logistic回归方程分析再出血影响因素.

实验结果

255例抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血患者中242例止血有效, 止血有效率为94.90% (242/255), 其余13例均因止血失败中转外科手术治疗, 仅发现7例并发症, 发生率为2.75% (7/255). 术后随访30 d发现, 31例患者发生再出血, 发生率为12.81% (31/242), 均应用药物后出血控制. 年龄、抗血小板药物使用时间、溃疡史、Hp阳性、休克、输血量、ANC、BUN、Forrest分级Ⅰa是抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血预后危险因素.

实验结论

介入栓塞术应用于抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血效果确切, 但再出血发生情况不容乐观, 与输血量、BUN、Hb等因素密切相关.

展望前景

本次研究结果的危险因素可能与溃疡累及较粗血管, 出血量大, 血流动力学不稳定有关, 但存在一定局限性, 可能与地区、样本量选取、患者个体差异等因素有关, 建议进一步增大样本量, 进行更大规模的随机对照试验加以证实.

5 参考文献

1 田苗, 范亚林, 王梅英, 侯云生. PCI术后双联抗血小板治疗危险性急性上消化道出血的危险因素分析. 河北医药 2020; 42: 2446-2450 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.16.010]
2 Shaukat A, Waheed S, Alexander E, Washko D, Dawn B, Olyaee M, Gupta K. Etiology of gastrointestinal bleeding in

patients on dual antiplatelet therapy. *J Dig Dis* 2018; 19: 66-73 [PMID: 29314627 DOI: 10.1111/1751-2980.12575]
3 李恕军, 盛剑秋, 陆晓娟, 金鹏, 付蕾, 王继恒, 范如英, 杨欣艳, 李娜, 李京雨. 急诊绿色通道内镜联合选择性动脉造影诊治消化道大出血12例临床应用. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 237-239 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2012.04.018]
4 唐先志, 陈光斌, 李江山, 吴鹏, 谢兴武. 介入栓塞术治疗下消化道动脉性出血的预后影响因素分析. 医学影像学杂志 2020; 30: 907-910
5 赵琰, 李华, 孙趁意. 乙肝肝硬化并发急性上消化道出血患者预后的相关因素探究. 中国地方病防治杂志 2019; 34: 467-469
6 葛均波, 徐永健. 内科学(8版). 北京: 人民卫生出版社 2013: 452
7 常真, 田沅杼. 胃镜联合金属钛夹治疗溃疡性上消化道出血的效果观察. 实用临床医药杂志 2020; 24: 51-53 [DOI: 10.7619/jcmp.202006014]
8 李玲, 赵宝海, 田洁. 康复新液联合凝血酶冻干粉,奥美拉唑治疗消化道溃疡出血的临床研究. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 148-149,151
9 周昊, 严晓南, 李兆申. 双联抗血小板药物致胃肠道黏膜损伤内镜诊断的研究进展. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 62-65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.01.017]
10 张倩倩, 郑松柏. 抗血小板药物胃肠道损伤及其预防策略的研究进展. 中华老年医学杂志 2020; 39: 1488-1491 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.12.027]
11 Szabó IL, Mátics R, Hegyi P, Garami A, Illés A, Sarlós P, Bajor J, Szűcs A, Mosztbacher D, Márta K, Szemes K, Csekő K, Kővári B, Rumbus Z, Vincze Á. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2017; 26: 395-402 [PMID: 29253055 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra]
12 何小静, 李英, 杨晓蓉, 叱晓宁, 温馨. 内镜下止血联合不同剂量奥美拉唑治疗老年消化性溃疡出血的效果观察. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 183-185 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.02.020]
13 Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, McPherson S, Metzner M, Morris AJ, Murphy MF, Tham T, Uberoi R, Veitch AM, Wheeler J, Regan C, Hoare J. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68: 776-789 [PMID: 30792244 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317807]
14 文武, 蹇贻, 郑丽萍, 张传明, 颜峻松, 刘光环, 周维珍, 黄毅. 消化性溃疡高危险出血内镜征像对内镜治疗的指导价值. 重庆医学 2019; 48: 1131-1135 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.013]
15 秦军, 蔡婵娟, 刘雨晴. TIPS联合冠状静脉栓塞术治疗门脉高压性上消化道出血的疗效及安全性分析. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 1288-1291 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.016]
16 张丽娜. 消化性溃疡并出血预后影响因素研究. 宁夏医科大学 2012 [DOI: 10.7666/d.d225362]
17 范红顺, 熊志娇, 马超, 邱少霞, 沈莉华. 肝硬化患者并发上消化道出血的风险因素及预后因素分析. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 16-18
18 Choi JW, Jeon SW, Kwon JG, Lee DW, Ha CY, Cho KB, Jang BI, Park JB, Park YS. Volume of hospital is important for the prognosis of high-risk patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB). *Surg Endosc* 2017; 31: 3339-3346 [PMID: 27928663 DOI: 10.1007/s00464-016-5369-9]
19 Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 936-944.e3 [PMID: 27623102 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.049]
20 刘佛球, 梁杏花, 冯正平. 300例急性上消化道出血患者临床特征及其预后影响因素. 血栓与止血学 2019; 25: 190-193 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.02.003]
21 李志英. 肝硬化门静脉血栓患者并发上消化道出血危险因素与预后的影响因素分析. 中国医学创新 2019; 16: 54-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.32.014]
22 杨茉莉. 影响急性上消化道出血患者预后的高危因素分析. 现代诊断与治疗 2019; 30: 1712-1713
23 王梅英, 田苗, 范亚林, 侯云生. 抗血小板药物致上消化道出血的影响因素分析. 河北医科大学学报 2019; 40: 1336-1339 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.11.021]
24 彭琼辉, 王晓蕾. 1417例急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血危险因素的分析及其临床意义. 中华全科医学 2016; 14: 381-383 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.013]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): 1084-1088

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i18.1084

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性

盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李 东

盛陈卓娅, 浙江省湖州市德清县人民医院病理科 浙江省湖州市 313200

姚根新, 浙江省湖州市德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

张心荣, 浙江省湖州市德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

李东, 浙江医院超声科 浙江省杭州市 310013

盛陈卓娅, 主管技师, 主要从事病理技术研究方向.

作者贡献分布: 此课题由盛陈卓娅; 研究过程由盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由姚根新提供; 数据分析及论文写作由盛陈卓娅完成.

通讯作者: 张心荣, 副主任医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 德清县人民医院超声科. zhangxinrong2018@163.com

收稿日期: 2021-05-17
修回日期: 2021-06-30
接受日期: 2021-08-25
在线出版日期: 2021-09-28

Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions

Chen-ZhuoYa Sheng, Gen-Xin Yao, Xin-Rong Zhang, Dong Li

Chen-ZhuoYa Sheng, Department of Pathology, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Gen-Xin Yao, Xin-Rong Zhang, Department of Ultrasound, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Dong Li, Department of Ultrasound, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Rong Zhang, Deputy Chief Physician, Department of Ultrasound, Deqing People's Hospital, No. 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. zhangxinrong2018@163.com

Received: 2021-05-17
Revised: 2021-06-30
Accepted: 2021-08-25
Published online: 2021-09-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a kind of tumor with rich blood supply. The changes of blood perfusion occur in the whole pathological process of the tumor. By analyzing the changes of blood perfusion, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can objectively assess the state of angiogenesis, and then indirectly analyze its pathobiological characteristics, which has important clinical significance.

AIM

To investigate the correlation between the perfusion parameters of CEUS and ephrin type-B receptor 4 (EphB4) expression in HCC lesions.

METHODS

Fifty-two patients with HCC who underwent surgical resection at our hospital were selected as the subjects. All patients were examined by CEUS within 1 wk before operation, and the perfusion parameters of HCC and paracancerous tissues were measured, including maximum intensity (IMAX), time to peak (TTP), and washout time (WT). After operation, the specimens of HCC and paracancerous tissues were sent for pathological examination, and EphB4 expression and microvessel density (MVD) were measured.

RESULTS

IMAX in HCC was significantly higher than that in paracancerous tissue ($P < 0.05$). TTP and WT in HCC were significantly shorter than those in paracancerous tissue ($P < 0.05$). EphB4 expression and MVD in HCC were significantly higher than those in paracancerous tissue ($P < 0.05$). EphB4 expression in HCC was positively correlated with IMAX ($r = 0.862$, $P < 0.05$) and negatively correlated with TTP and WT ($r = -0.765$, $r = -0.781$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can quantitatively evaluate the flow state of HCC microcirculation, and there is a certain correlation between perfusion parameters and EphB4 expression, which can provide reference for clinical non-invasive evaluation of EphB4 expression.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasonography; Flow perfusion; Hepatocellular carcinoma; Ephrin type-B receptor 4

Citation: Sheng CZY, Yao GX, Zhang XR, Li D. Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(18): 1084-1088

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1084.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1084

摘要

背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为一种富血供肿瘤, 其血流灌注变化贯穿于肿瘤的整个病理学过程. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过分析肿瘤组织的血流灌注变化, 能客观反映其血管生成状态, 继而间接反映其病理生物学特征, 有着重要临床意义.

目的

探讨超声造影灌注参数与原发性肝细胞癌酪氨酸蛋白激酶受体B4(ephrin type-B receptor 4, EphB4)表达水平的相关性.

方法

选取在我院行手术切除治疗的52例HCC患者作为研究对象. 所有患者术前1周内行CEUS检查, 测定肝癌组织以及癌旁组织的血流灌注参数: 峰值强度(maximum intensity, IMAX)、达峰时间(time to peak, TTP)、流出时间(washout time, WT). 术后将肝癌组织以及癌旁组织标本送病理检测, 测定各组织EphB4表达水平及微血管密度(microvessel density, MVD).

结果

肝癌组织IMAX明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织TTP、WT明显短于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织EphB4表达水平及MVD明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织EphB4表达水平与IMAX 呈正相关($r = 0.862$, $P<0.05$), 与TTP、WT呈负相关($r = -0.765$, $r = -0.781$, 均$P<0.05$).

结论

CEUS能定量评估HCC微循环血流状态, 其灌注参数与EphB4表达水平有一定相关性, 可为临床无创性评估EphB4表达水平提供参考.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 血流灌注; 肝细胞癌; 酪氨酸蛋白激酶受体B4

核心提要: 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)作为一种真正意义的血池示踪技术, 能动态反映肿瘤组织的血流灌注过程, 并能定量分析其血流灌注状态, 可为临床无创性评估肿瘤病理学及生物学特征提供一种可靠的影像学手段.

文献来源: 盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东. HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1084-1088

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1084.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1084

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的肝脏恶性肿瘤, 其病死率居恶性肿瘤第二位, 恶性程度高, 转移率高, 预后较差[1,2]. HCC发生发展涉及多基因的调控表达[3]. 酪氨酸蛋白激酶受体B4(ephrin type-B receptor 4, EphB4)是酪氨酸蛋白激酶受体家族中的一员, 大量研究证实EphB4在多种人类恶性肿瘤中呈现高表达状态, 具有重要临床意义[4]. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能对组织的微循环血流状态进行定量分析, 能动态真实反映其血供情况[5]. 本研究旨在检测HCC肝癌组织与癌旁组织的EphB4表达水平差异, 分析EphB4表达水平与CEUS血流灌注参数的相关性, 以期为临床判断病情、评估预后提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2019-02/2021-03期间, 在我院行手术切除治疗的HCC患者作为研究对象, 共52例, 其中男38例, 女14例, 年龄28-77岁, 平均55.9岁±13.2岁. 纳入标准: (1)均为单发病灶; (2)均经病理证实为HCC; (3)术前未曾接受任何治疗; (4)无造影剂过敏; (5)能配合检查. 病灶大小1.83 cm -5.78 cm, 平均4.58 cm±1.04 cm. 本研究经本院医学伦理委员会审批通过. 所有患者均知情同意, 并签署知情同意书.

1.2 方法 CEUS检查: 采用Acuson S2000超声诊断仪进行检查, 选择4C1探头(频率4.0 MHz), 内置定量分析软件. 首先行常规超声扫查, 明确病灶位置、大小、边界、内部回声等一般情况. 启动CEUS模式, 以Sono Vue(意大利, Bracco公司)作为超声造影剂, 按说明书制成混悬

液. 经肘部浅静脉快速推注2.4 mL, 尾随生理盐水冲管, 同步计时并存储动态图像资料作后续分析. 分别于肝癌组织、癌旁组织(距离肿瘤病灶边缘1 cm处肝组织)选取实性部分作为感兴趣区, 尽可能避开大血管、囊性区以及坏死区. 感兴趣区选取深度、大小应保持一致. 系统将自动生成时间-强度曲线, 获得血流灌注参数: 峰值强度(maximum intensity, IMAX)、达峰时间(time to peak, TTP)、流出时间(washout time, WT). 由同一名经验丰富的副高职称超声科医师进行CEUS检查, 所有数据均测量3次取平均值. 见图1.

1.3 EphB 4 表达水平及微血管密度测定 术后获得HCC相应局部肝癌组织以及癌旁组织标本, 用生理盐水洗净, 加入RI-PA裂解液后充分研磨成研磨液, 于4 ℃条件下离心20 min(12000转/min), 分离上清液, 采用酶联免疫吸附试剂盒(上海酶联生物科技有限公司提供)检测EphB4表达量.

采用Elivision™二步法免疫组化染色, 严格按照Weidner等研究者报道的方法[6], 首先在40倍光镜下观察整张病理切片, 选取3个“热点”(血管高密度区), 然后在200倍光镜下计数血管数. 与周围血管、结缔组织细胞分开, 且棕染的内皮细胞或内皮细胞簇作为一个计数微血管. 计数3次, 取平均值作为微血管密度(microvessel density, MVD)最终值(图2).

统计学处理 使用SPSS 20.0统计学软件分析数据. 计量资料表示为mean±SD, 组间比较采用*t*检验. 相关性分析采用Pearson相关分析. $P<0.05$认为差异有统计学意义.

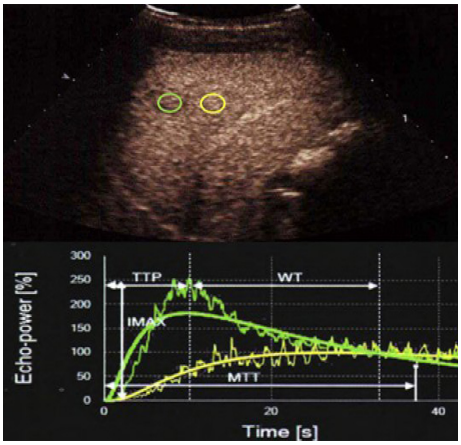


图 1 CEUS灌注参数示意图. 绿色线: 肝癌组织的时间–强度曲线; 黄色线: 癌旁组织的时间–强度曲线. CEUS: 超声造影; IMAX: 峰值强度; TTP: 达峰时间; WT: 流出时间.

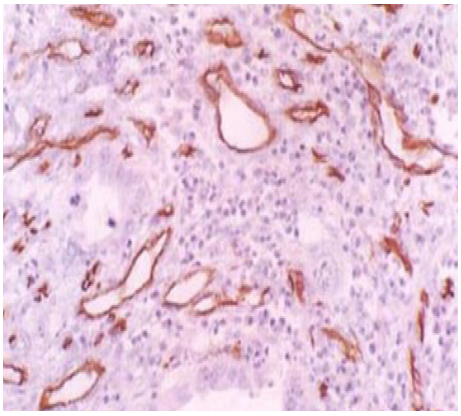


图 2 MVD检测. 在200倍光镜下, 术后病理组织可见棕染的微血管. MVD: 微血管密度.

2 结果

2.1 不同组织间CEUS灌注参数比较 肝癌组织IMAX明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织TTP、WT明显短于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 不同组织间EphB4表达水平及MVD水平比较 肝癌组织EphB 4 表达水平明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝癌组织MVD明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 CEUS灌注参数与EphB4表达水平相关性 肝癌组织中, EphB4表达水平与IMAX呈正相关($r = 0.862$, $P<0.05$), 而EphB4表达水平与TTP、WT呈负相关($r = -0.765$, $r = -0.781$, $P<0.05$).

3 讨论

HCC病灶内有着十分丰富的血供, 这与病灶内血管新生过程旺盛密切相关[7]. 大量新生血管可为肿瘤组织细胞增殖、生长及发展提供充足养分. 全面了解HCC肿瘤内的血供状态及组织细胞增殖情况, 不仅能为临床判断病情严重程度提供依据, 而且能为临床选择合适治疗方案提供参考.

CEUS作为近年来迅速发展起来的一项超声检查新技术, 其在监测组织微循环灌注方面有着独特优势. CEUS是微米级纯血池血管示踪技术, 能敏感动态反映组织内微循环血流, 进而定量评估其血流特征[8]. 本研究结果显示, 肝癌组织IMAX明显高于癌旁组织($P<0.05$), 而TTP、WT明显短于癌旁组织($P<0.05$). 提示肝癌组织的整体血流量较癌旁组织丰富, 且其血流动力学特征为快速流入、达峰后快速流出, 即为“快进快出”的造影模式. 原因可能是, 一方面HCC以动脉供血为主, 肿瘤组织在多种血管生成因子作用下, 生成大量不成熟微小血管, 而这些微小血管具有较高通透性; 另一方面, 肿瘤组织内存在大量动静脉短路, 导致肿瘤内血流量增大, 流速增快[9]. MVD是目前公认的能有效反映组织微血管生

表 1　不同组织间CEUS灌注参数比较

组别	IMAX(%)	TTP(s)	WT(s)
肝癌组织	123.11 ± 26.94	11.7692 ± 2.9745	21.15 ± 5.23
癌旁组织	72.71 ± 19.72	15.2142 ± 3.3030	28.13 ± 6.68
t/*P*值	10.886/0.000	−5.589/0.000	−5.938/0.000

IMAX: 峰值强度; TTP: 达峰时间; WT: 流出时间.

表 2　不同组织间EphB4表达水平及MVD比较

组别	EphB4(pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
肝癌组织	5.29 ± 1.14	75.74 ± 14.88
癌旁组织	2.87 ± 0.72	38.31 ± 12.29
t/*P*值	12.921/0.000	13.983/0.000

EphB4: 酪氨酸蛋白激酶受体B4; MVD: 微血管密度.

成状态的可靠指标. 本研究结果显示, 肝癌组织MVD明显高于癌旁组织($P<0.05$). 进一步证实了HCC肿瘤组织内存在大量新生微小血管. HCC肿瘤内MVD明显增加, 是导致肿瘤内血流量增加, 流速增快的重要原因之一.

HCC内丰富的血供有利于肿瘤细胞增殖, 而肿瘤细胞增殖受到原癌基因过表达影响. 原癌基因具有促细胞增殖作用, 在HCC病情发展中发挥着重要作用. EphB4作为 Ephrin家族中的一类酪氨酸蛋白激酶, 一方面通过作用于Rac1/Akt通路, 促进肿瘤细胞增殖, 另一方面能通过作用于上皮间质转化过程, 促进肿瘤细胞发生侵袭性生长[10,11]. 本研究结果显示, 肝癌组织EphB4表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$). 提示EphB4表达水平上调与HCC发生发展密切相关. 进一步分析HCC肿瘤组织血流灌注参数与EphB4表达水平的相关性显示: 在肝癌组织中, EphB4表达水平与IMAX 呈正相关, 而与TTP、WT呈负相关. 提示HCC肿瘤组织的血流灌注状态与EphB4表达调控关系密切. 随着HCC肿瘤组织内血供增多, 流速增快, EphB4表达量随之上升, 从而促进肿瘤细胞的增殖及转移.

4 结论

CEUS能定量评估HCC肿瘤组织的微循环血流状态, 其血流灌注参数与EphB4表达水平具有一定相关性, 可为临床评估EphB4表达水平提供参考.

文章亮点

实验背景

酪氨酸蛋白激酶受体B4(ephrin type-B receptor 4, EphB4)表达在原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展过程中发挥着重要作用, 而病理学方法评估EphB4表达状态具有创伤性, 难以满足术前评估要求. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)所具有的独特优势, 可为临床无创性评估EphB4表达状态提供一种可靠手段.

实验动机

采用CEUS定量分析HCC组织的血流灌注变化, 从而间接评估其EphB4表达水平, 为临床无创性评估EphB 4 表达状态提供参考.

实验目标

采用CEUS定量分析HCC血流灌注状态, 进而评估其EphB4表达水平. 结果显示: CEUS血流灌注参数与EphB4表达水平具有相关性, 可间接评估HCC的EphB4表达水平.

实验方法

本篇论文采用CEUS定量分析HCC血流灌注变化与EphB 4 表达水平的相关性. CEUS是一种纯血池示踪方法, 可定量分析目标组织的血流灌注特征.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示肝癌组织峰值强度(maximum intensity, IMAX)、EphB4表达水平及微血管密度(microvessel density, MVD)明显高于癌旁组织($P<0.05$); 肝癌组织达峰时间(time to peak, TTP)、流出时间(washout time, WT)明显短于癌旁组织($P<0.05$);

肝癌组织EphB4表达水平与IMAX、TTP、WT具有相关性. 本研究结果说明CEUS可无创性评估HCC的EphB4表达状态.

实验结论

本研究发现HCC血流参数与EphB4表达水平具有一定相关性. 本研究提出CEUS能有效反映HCC的EphB4表达水平, 从而指导临床治疗.

展望前景

CEUS检查时, 患者尽量放慢呼吸频率, 减少呼吸运动幅度, 超声医师将肿瘤图像置于显示屏中央区域进行观察. 本研究未来研究的方向是运用CEUS判定HCC组织EphB4表达水平的诊断效能. 本研究未来研究的最佳方法是CEUS联合血管生成相关因子评估HCC的EphB4表达水平.

5 参考文献

1 Yip TC, Wong GL, Wong VW. Negligible risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase: Myth or fact. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27: 273-277 [PMID: 33517606 DOI: 10.3350/cmh.2021.0019]

2 Murakami K, Kasajima A, Kawagishi N, Ohuchi N, Sasano H. Microvessel density in hepatocellular carcinoma: Prognostic significance and review of the previous published work. *Hepatol Res* 2015; 45: 1185-1194 [PMID: 25594920 DOI: 10.1111/hepr.12487]

3 李文菠, 孙成杰, 周国俊, 应伟, 冯彦超, 黄婷, 侍琳, 黄理政, 李健水, 冷政伟. 肝细胞癌发生发展关键基因及其功能的生物信息学分析. 中国普通外科杂志 2021; 30: 32-43 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.005]

4 Groppa E, Brkic S, Uccelli A, Wirth G, Korpisalo-Pirinen P, Filippova M, Dasen B, Sacchi V, Muraro MG, Trani M, Reginato S, Gianni-Barrera R, Ylä-Herttuala S, Banfi A. EphrinB2/EphB4 signaling regulates non-sprouting angiogenesis by VEGF. *EMBO Rep* 2018; 19 [PMID: 29643120 DOI: 10.15252/embr.201745054]

5 Negrão de Figueiredo G, Müller-Peltzer K, Rübenthaler J, Clevert DA. [CEUS-Diagnostic of malignant liver lesions]. *Radiologe* 2018; 58: 528-537 [PMID: 29704013 DOI: 10.1007/s00117-018-0386-4]

6 Kobayashi M, Sugimoto T, Okabayashi T, Okamoto K, Namikawa T, Tochika N, Moriki T, Araki K. Localization of thymidine phosphorylase in breast cancer tissue. *Med Mol Morphol* 2005; 38: 112-117 [PMID: 15944818 DOI: 10.1007/s00795-005-0282-7]

7 Eisenbrey JR, Gabriel H, Savsani E, Lyshchik A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in HCC diagnosis and assessment of tumor response to locoregional therapies. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 3579-3595 [PMID: 33825927 DOI: 10.1007/s00261-021-03059-y]

8 Jung EM, Clevert DA. [Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and image fusion for procedures of liver interventions]. *Radiologe* 2018; 58: 538-544 [PMID: 29797043 DOI: 10.1007/s00117-018-0411-7]

9 Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, Riccardi L, De Bonis L, Sangiovanni A, Leoni S, Zocco MA, Rossi S, Alessi N, Wilson SR, Piscaglia F; CEUS LI-RADS Italy study group collaborators:. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter restropective study of 1,006 nodules. *J Hepatol* 2018; 68: 485-492 [PMID: 29133247 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.007]

10 Zhu M, Shi X, Gong Z, Su Q, Yu R, Wang B, Yang T, Dai B, Zhan Y, Zhang D, Zhang Y. Cantharidin treatment inhibits hepatocellular carcinoma development by regulating the JAK2/STAT3 and PI3K/Akt pathways in an EphB4-dependent manner. *Pharmacol Res* 2020; 158: 104868 [PMID: 32407961 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104868]

11 曹阳, 吴念, 刘桦. EphB4在肝癌组织中的表达及临床意义. 重庆医学 2016; 45: 5110-5112 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.36.022]

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 © 2021 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年9月28日; 29(18): I-V

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

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学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学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

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

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

http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *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, 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, ℃), *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 kD改为*M*r 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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$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 ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.