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

2022 年 1 月 8 日　　第 30 卷　　第 1 期　　(Volume 30 Number 1)



1/2022

《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 01>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年一月八日 第三十卷 第一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年1月8日 第30卷 第1期 (总第693期)

述评

1 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究进展与现状

池肇春

基础研究

17 简短炎症性肠病生活质量问卷的信效度评价

张诗静, 罗建峰, 彭彬, 侯江涛, 徐谦, 陈丽霞, 李辉标, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林

临床研究

24 乙肝肝硬化患者门静脉宽度与门静脉血栓形成的关系

赵静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁剑, 郑爱平

文献综述

30 疫情防控模式下消化道息肉日间手术的安全管理

徐晓, 张禹, 程太钢

34 Hippo信号通路与原发性肝癌发生发展及治疗研究进展

唐惠仙, 易富珍, 黄赞松, 黄桂柳

临床实践

43 “悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用

王超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌

49 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎48周临床观察

刘刚, 刘芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静

病例报告

56 进行性家族性肝内胆汁淤积症3型合并AIH-PBC重叠综合征1例

王月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 柴晓哲, 李明, 钱峰, 朱传武

消　　息

33　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
42　《世界华人消化杂志》栏目设置
48　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
55　《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

刘杰民, 博士, 主任医师, 贵州省人民医院. 享受国务院津贴专家、贵州省省管专家、贵州省高层次创新“百层次”人才、贵州省“五一”奖章、贵州省“贵州工匠”荣誉称号获得者. 2013-2014赴美国俄克拉荷马大学医学中心作访问学者. 研究方向为溃疡性结肠炎中西医结合诊治的基础和临床研究. 发表学术论文100余篇, 其中SCI收录7篇, 北大中文核心期刊30余篇, 主持国家自然科学基金课题3项, 省级课题2项. 2014年研究成果受邀参加International Gastrointestinal Electrophysiology Society Workshop大会演讲交流, 获优秀青年研究者奖. 2016年研究成果获贵州医学科技奖一等奖. 2017年研究成果获贵州省科技进步二等奖.

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 2022-01-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 1 January 8, 2022

EDITORIAL

1 Research status and progress of metabolic associated fatty liver disease
Chi ZC

BASIC RESEARCH

17 Reliability and validity of the Chinese version of the Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
Zhang SJ, Luo JF, Peng B, Hou JT, Xu Q, Chen LX, Li HB, Liu SY, Zhong JM, He ZF, Chen XL

CLINICAL RESEARCH

24 Relationship between portal vein width and portal vein thrombosis in patients with hepatitis B cirrhosis
Zhao J, Li JR, Zhang AJ, Li XL, Liang J, Zheng AP

REVIEW

30 Safety management of daytime surgery for gastrointestinal polyps under the background of COVID-19 prevention and control
Xu X, Zhang Y, Cheng TG
34 Role of Hippo signaling pathway in occurrence, development, and treatment of primary hepatocellular carcinoma
Tang HX, Yi FZ, Huang ZS, Huang GL

CLINICAL PRACTICE

43 Clinical application of “suspension method” in endoscopic full-thickness resection for muscularis propria tumors of the gastric fundus
Wang C, Wang BQ, Li TT, Wang JL, Sun GB
49 Clinical effects of 48 weeks of direct antiviral therapy for chronic hepatitis C
Liu G, Liu F, Xiang HL, Zhang YP, Shi LL, Ye Q, Lv HM, Liang J

CASE REPORT

56 Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis combined with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A case report
Wang Y, Wang YL, Zhu YP, Xu WL, Huang JL, Chai XZ, Li M, Qian F, Zhu CW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 1 January 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie-Min Liu, Chief Physician, Guizhou Provincial People's Hospital, No. 83 Zhongshan East Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. liujiemin@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 8, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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 2022年1月8日; 30(1): 1-16

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.1

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

述评 EDITORIAL

代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究进展与现状

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: 2021-10-13
修回日期: 2021-11-09
接受日期: 2021-12-17
在线出版日期: 2022-01-08

Research status and progress of metabolic associated fatty liver disease

Zhao-Chun Chi

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

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2021-10-13
Revised: 2021-11-09
Accepted: 2021-12-17
Published online: 2022-01-08

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a more appropriate general predicate to describe non-alcoholic fatty liver disease. The new definition lists metabolic dysfunction as an important cause of liver disease, demonstrates the high heterogeneity of this condition, and speeds up the transformation path to new treatment. The incidence of extrahepatic complications and related diseases of MAFLD far exceed that of the liver disease itself, which seriously threatens human health. In view of the current insufficient understanding of its severity, and the imperfect understanding of the disease scope, pathogenesis, and diagnosis of extrahepatic complications, especially the lack of effective drug treatment, this paper introduces and reviews the research status and progress of extrahepatic complications of MAFLD.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Metabolic associated fatty liver disease; Extrahepatic complications

Citation: Chi ZC. Research status and progress of metabolic associated fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 1-16
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.1

摘要

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是作为描述这种疾病的一个更合适的总括述语, 新的定义将代谢功能障碍列为肝病的重要病因, 论证了MAFLD的高异质性, 加快了向新治疗的转化路径. MAFLD的肝外并发症其发生率和相关疾病, 远远超过肝病本身, 严重威胁着人类健康. 鉴于当前人们对其严重性认识不足, 且对肝外并发病的疾病范围、发病机制、诊断的研究还不完善, 尤其当前对其缺乏有效的药物治疗, 有鉴于此本文就MAFLD肝外并发症研究现状与进展作一介绍与述评, 与广大读者共享.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 肝外并发症

核心提要: 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症是近10余年来才逐渐被认识, 越来越多证据表明肝外并发症远远超过肝脏本身疾病, 现已证明, 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的死亡原因以心血管疾病居首位, 其次才是肝病, 肝外并发症范围之广, 涉及多个器官系统, 严重威胁人民健康. 出乎人们意料之外, MAFLD肝外并发症与临床多学科相关, 如内、外、儿、内分泌代谢、皮肤、神经、骨、眼、口腔等. 本文对MAFLD的并发症做一评述. 随着定义的改变, 目前对MAFLD的全貌尚不完全了解的今天, 因此, 在引起广泛重视的同时, 临床各科需要联手协作, 从病因、病理、生化、免疫、分子、基因、影像等方面进行深入研究与探索. 至目前为止除了流行病学调查外, 对并发症的发生机制、诊断和治疗的研究均未系统深入展开. 因此加强MAFLD并发症的研究与管理势在必行, 任务艰巨. 期待有共识的诊断手段和合理的治疗策略, 在诊治上有新的突破.

文献来源: 池肇春. 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 1-16
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.1

0 引言

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)肝外并发症是近10余年来才逐渐被认识, 越来越多证据表明肝外并发症远远超过肝脏本身疾病, 现已证明, MAFLD的死亡原因以心血管疾病居首位, 其次才是肝病, 肝外并发症范围之广, 涉及多个器官系统, 严重威胁人民健康. 出乎人们意料之外, MAFLD肝外并发症与临床多学科相关, 如内、外、儿、内分泌代谢、皮肤、神经、骨、眼、口腔等. 本文对MAFLD的并发症做一评述. 随着定义的改变, 目前对MAFLD的全貌尚不完全了解的今天, 因此, 在引起广泛重视的同时, 临床各科需要联手协作, 从病因、病理、生化、免疫、分子、基因、影像等方面进行深入研究与探索. 至目前为止除了流行病学调查外, 对并发症的发生机制、诊断和治疗的研究均未系统深入展开. 因此加强MAFLD并发症的研究与管理势在必行, 任务艰巨. 期待有共识的诊断手段和合理的治疗策略, 在诊治上有新的突破.

1 非酒精性脂肪性肝病改称及新定义的意义

自1980年Ludwig等采用“非酒精性脂肪性肝病”(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)一名词至今已沿用了40年[1], 通过临床实践与研究发现这一术语存在许多缺点与不足, 为了解决NAFLD命名及分型缺陷带来的一系列问题, 经无数争论之后, 于2020-02, 由22个国家30位专家组成的国际专家小组将“非酒精性脂肪性肝病”更名为“代谢相关脂肪性肝病”(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 专家们一致认为, NAFLD不反映当前的知识, 而代谢(功能障碍)相关脂肪性肝病被认为是一个更合适的总括性术语[2]. 这为研究团体更新命名和亚表型疾病的努力打开了大门, 从而加快了向新治疗的转化路径. 新的定义为肯定性诊断标准, 将代谢功能障碍列为肝脏性肝病的重要病因; 新的命名可以更好的定义MAFLD患者群体, 并有助于患者的疾病分型; 新的命名论证了MAFLD的高度异质性, 提出了代谢相关脂肪性肝炎(MASH)新药研发和肝纤维化无创诊断的临床研究对策. 修订后的名称的预期效益可与先前的建议相媲美. 首先, 向包容性诊断标准的转变--即代谢功能障碍的存在, 而不是没有其他疾病--更好地反映了我们对主要驱动MAFLD的潜在代谢功能障碍的了解. 第二, 这个术语应该更好地定义MAFLD患者的数量, 从而改进患者的分型, 为个性化的医学和更好的临床试验铺平道路. 第三, 这个定义没有提及酒精, 避免了酒精性肝病的诊断和MAFLD之间的竞争, 减少了羞辱患者的风险[3]. 随着新定义的问世, 研究的进展和经验的积累, 这将为MAFLD的诊治带来新认识, 在治疗上也必将带来新策略.

2 MAFLD是一多系统疾病

MAFLD全球流行率估计约占总人口的25.2%, 尤其是在西方国家, 非洲的流行率最低, 我国MAFLD患病率29.2%. 随着对MAFLD研究的深入与了解, 近几年发现MAFLD的肝外并发症, 包括心脑血管疾病、肿瘤、代谢性肾病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、骨质疏松症、银屑病、结直肠癌、铁超载和各种内分泌疾病(如2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、甲状腺功能障碍和多囊卵巢综合征) 等各系统疾病密切相关, 是一种影响多种肝外器官系统的多系统疾病[4,5]. 此外, 在年轻人中, 越来越多的证据表明MAFLD可能与肝外疾病有关. 如心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、T2DM、骨密度降低、肾功能不全、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)和多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)[6-8].

虽然MAFLD在人群中占相当大的比例, 但只有少数进展为晚期肝病或肝相关疾病招致死亡. 事实上, MAFLD患者死亡的主要原因是心血管疾病, 其次是肝外恶性肿瘤, 然后是肝相关死亡[9].

最近, 进一步的证据关注了与代谢疾病无关的病理

相关性, 也包括了广泛的全身性病变, 如甲状腺功能减退、牛皮癣、男性性功能障碍、牙周炎和尿石症. 因此, 临床医生应学会筛选和开始治疗这些肝外表现, 以提供适当的多学科评估和严格监测的需要[10].

由此可见尽管人们对MAFLD的肝外表现有了一定的认识, 但缺乏多学科协作和系统研究, 尚且还有许多问题尚不明确, 因此, 还有很长的路要走, 今后应从病理生理学、分子生物学、免疫学、病理学、临床诊断与治疗等多个学科、多个方面有组织的进行深入研究.

3 MAFLD与心血管疾病风险

CVD是MAFLD患者死亡的主要原因, 通常表现为经典的CVD危险因素, 包括胰岛素抵抗、高血压、动脉粥样硬化性血脂异常和肥胖[11]. 除了这些共同的心血管疾病危险因素和MAFLD相关外, MAFLD患者的证据还确定了许多非传统和新兴的心血管疾病的危险因素,包括促炎细胞因子(lL-6, PCR, TNF-α)、促凝血的因素(纤维蛋白原、纤溶酶原, 血管粘附分子)和高尿酸血症[12,13].

血清L-γ-谷氨酰基转移酶(L-γ-glutamyl transferas glutamyl, γ-GGT)水平是MAFLD的主要标志物之一, 即使在心血管风险较低或中等的患者中, 它也与心血管疾病和中风相关. 事实上, γ-GGT已从动脉粥样硬化斑块中分离出来, 它似乎通过诱导氧化应激而直接促进动脉粥样硬化病变的进展[14].

最近的一项荟萃分析的16个研究共有34043名成年个体表现出更高的心血管疾病风险事件. 在一个平均6.9年的随访期间MAFLD患者控制相比,用随机效应发现有总比值比(或1.64)和2.58更严重的MAFLD病例发生[15].

此外, 在CVD死亡率方面, 一项平均随访26.4年的229例经活检证实的MAFLD患者的研究显示, 与参考人群相比, CVD和肝脏相关疾病的死亡风险更高[16]. 最后, 在最近的一项针对458名患者的多国研究中, 有报道称, 与肝硬化患者相比, 具有桥接性纤维化的MAFLD患者的CVD死亡率更高, 而肝硬化患者的主要死亡原因是与肝脏相关的事件[17].

在CVD事件方面, 流行病学研究指出, MAFLD与心血管事件的风险之间存在关联. 在一项对17350名没有已知肝脏疾病或大量饮酒的受试者的研究中, 超声检测到MAFLD与使用弗雷明汉风险(framingham risk, FRS)评分估计的10年CVD风险升高相关, 与经典的危险因素和代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)的其他组成部分无关. 在对年龄、性别、BMI、腰围和MetS的个体组成进行控制后, MAFLD的优势比(OR)为1.35 (95%CI, 1.10比1.65), 在多变量模型中, FRS>为20%, 10年CVD风险增加1.35 (95%CI, 1.10比1.65)[18]. 最近的一项荟萃分析(包括34043名成年人)显示, 在中位6.9年的随访期间, MAFLD显著增加了致命和/或非致命CVD事件的风险, 随机效应为1.64 (95%CI, 1.26至3.75). 更严重的MAFLD也更有可能发展致命和非致命的CVD事件(OR, 2.58;95%CI, 从1.78到3.75).

综上所述, MAFLD患者患CVD的风险很高, 包括颈动脉和冠状动脉粥样硬化, 这超出了经典心血管危险因素、内脏肥胖和MetS的解释范围. 因此MAFLD患者应进行仔细的心血管监测. 此外, 那些有更严重形式的MAFLD需要特别注意, 以改善他们的CVD死亡的高风险.

4 MAFLD与心功能障碍(心肌病、心律失常)

除了越来越多的证据表明MAFLD对冠状动脉粥样硬化的不良影响外, 这种多器官疾病似乎会影响心脏的所有其他解剖结构, 从而增加了心肌病、心脏瓣膜钙化和心律失常的风险[19].

几个小研究显示MAFLD之间的显著相关性和舒张功能受损或左心室结构和异常,在最近的一项横断面研究2713名中年无症状的成年人,研究发现MAFLD是亚临床心肌重构和功能障碍密切相关[20]. 在最近的一项对308例MAFLD患者的病例对照研究中, 肝纤维化[经瞬时弹性成像(transient elastography, TE)]评估和[脂肪变性经受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)]评估, 结果发现与较大的左房容积、左室舒张功能障碍和较低的心肌葡萄糖摄入[经氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层成像(FDG-PET)]评估呈独立相关[21]. 同样, 其他经活检证实的MAFLD患者的研究报道了心肌功能障碍与MAFLD组织学严重程度之间的分级关系, 这表明, 由于心肌的改变早于肝硬化的发生很长一段时间, 心肌的改变可能不是门脉高压发生的直接后果[22,23]. 随后, 在一项对1058例平均随访3年的心力衰竭患者的研究中, MAFLD的严重程度(通过纤维组织活检-4评分)与左室舒张功能障碍、更大的心房容积和更高的全因死亡率呈独立相关[24]. 一些研究强调, 代谢脂肪性肝病与主动脉瓣硬化和二尖瓣环钙化之间的关系独立于多种心脏代谢危险因素, 这种情况与不良心血管结局和心律失常相关[25].

房颤(atrial fibrillation, AF)是最常见的持续性心律失常, 一些大队列研究一致证明MAFLD与AF发生率增加的风险呈独立相关[26]. 在MAFLD患者被报道队列研究的702例T2DM, AF的风险增加3.04倍. 在随后的前瞻性研究调查人员在一群T2DM病人随访10年, MAFLD与AF的发病率的危险增加4倍[27]. 在同样的问题上, 最近对

5项队列研究的荟萃分析(共238129名参与者)显示, AF的患病率和发病率几乎增加了2倍[28].

Chang等[29]最近进行了一项横断面研究, 评估了105328名受试者的酒精和代谢相关病因的冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)评分与脂肪性肝病的相关性. 研究表明, 酒精性肝病和MAFLD与CAC评分升高有关. 此外, 他们还发现, 即使在控制了传统的CV危险因素、MetS和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)后, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指数也被证明是一个稳健和独立的CAC评分预测因子.

Wolff等[30]评估了基于人群的Rotterdam研究中的2351名受试者, 并证明肝脂肪的比例增加与心外膜脂肪厚度(epicardial fat thicknee, EFT)和CAC的增加相关, 独立于传统的CV危险因素. 另一方面, Kim等[31]对2277名参与心脏代谢反应、EFT和亚临床动脉粥样硬化的相关性, 结果也发现EFT的增加和MAFLD的存在都与冠状动脉钙化有关.

另一项Jung等[32]旨在研究1218名受试者肝脂肪和血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)与CAC的关系的横断面研究. 结果提示同时伴有肝脂肪变性和ALT升高的受试者被发现与较高的CAC评分相关. 有报告称, 在MAFLD患者中, 较高的CAC评分与使用瞬时弹性成像评估的肝硬度值独立相关. MAFLD患者CAC、高血压、主动脉瓣硬化、舒张功能障碍、动脉粥样硬化斑块和颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)增加的发生率高于非MAFLD患者[33]. Perera等[34]注意到46.7%的急性冠状动脉综合征患者存在MAFLD.

5 MAFLD与颈动脉疾病

CIMT与MAFLD、亚临床动脉粥样硬化、心肌梗死和卒中独立相关. Kim等[35]研究了脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)中动脉粥样硬化疾病与性别差异的关系, 得出结论: 男性FLD、颈动脉斑块的患病率高于女性. IR可能是女性代谢异常和亚临床动脉粥样硬化的介质. Li等[36]最近对1007名绝经后妇女进行了一项研究. 据报道, MAFLD与绝经后妇女动脉僵硬风险增高相关, 而与是否存在MetS无关. 使用磁共振波谱和肝坏死炎症标记物血清细胞角蛋白-18评估的MAFLD严重程度改善与CIMT进展减少相关.

6 MAFLD患者心脏结构和功能的改变

目前大多数研究报告MAFLD与左室功能和结构改变相关, 即使在校正了常见的CV代谢危险因素后仍有显著相关性. 在非病态肥胖、高血压和糖尿病的MAFLD患者中, 即存在轻度左室几何结构改变和左室舒张功能障碍的早期特征. 同时发现无症状MAFLD患者中也有亚临床心功能不全. 有报告称肝脂肪的量与舒张功能障碍和IR之间存在强烈的正相关, 这是研究中发现的与MAFLD相关的唯一独立参数. Petta等[37]对147例经活检证实的MAFLD患者进行了评估肝纤维化和心脏并发症严重程度进行的研究. 报道了几种心脏结构的改变, 如舒张后壁厚度、左室质量、相对壁厚度、左房容积以及左室舒张功能障碍、射血分数、下侧组织多普勒成像、舒张早期二尖瓣环的速度峰值(E'值)和重力血流峰值比率, 由心房收缩引起的舒张早期(E波)至舒张晚期(A波)的峰值流速(E/A比值)均与严重肝纤维化有关. 通过评价冠状动脉微血管循环的完整性后得出结论, 与健康对照组相比, 即使在校正了肥胖、传统CV危险因素和MetS之后MAFLD患者的冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)仍较低. Oğuz等[38]进行横断面研究, 得出结论: MAFLD患者的心外膜脂肪厚度(EFT)和骨保护素水平升高, 而使主动脉血流传播速度降低. 另一项研究涉及868名受试者, 来自Baragetti等[39]进行的PLIC研究, 据报道, 肝脂肪变性和EFT与心外斑块的发病率增加有关.

7 MAFLD与亚临床动脉粥样硬化

MAFLD加速动脉粥样硬化的发生和发展. 冠状动脉钙化(CAC)是动脉粥样硬化负荷的替代指标, 也是CHD风险的独立指标. 一份研究分析了10153名接受腹部超声检查评估脂肪肝和心脏CT CAC评分的职业人群的数据. 脂肪肝与CAC评分>0相关, 与所有MetS特征无关(OR = 1.21; 95%CI: 1.01-1.45)[40]. 超声诊断的肝脂肪变性与电子束断层扫描量化的CAC呈正相关. 肝脂肪变性患者中CAC的患病率较高(52% *vs* 37%, $P = 0.001$). 另一项研究包括2424名年轻人冠状动脉风险发展研究的参与者. 本研究使用CT来量化肝脏脂肪、CAC和腹主动脉钙化(calcification of abdominal aorta, AAC). MAFLD患者CAC (37.9% *vs* 26.0%, $P<0.001$)和AAC (65.1% *vs* 49.9%, $P<0.001$)的患病率增加. MAFLD与CAC和AAC的关系在人口统计学和健康行为调整后持续存在. 然而, 在调整内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)后, 这种关联并没有达到统计学意义. 超声测量CIMT是亚临床动脉粥样硬化的标志, CIMT是预测未来血管事件的有力指标, 与心肌梗死相比, 它能更好地预测中风风险. Logistic回归分析显示, 与常规危险因素和MetS的存在无关, MAFLD增加了35%的CIMT升高的几率[41]. 更大的荟萃分析包括4项研究[68], 1947名患者, 35.1%的MAFLD患者存在病理性CIMT, 而

非MAFLD患者为21.8% (P<0.0001)[42].

心踝血管指数(cardio ankle vascular index, CAVI)表示从主动脉到足踝的整个动脉段的硬度. CAVI反映动脉硬化的进展, 与冠状动脉粥样硬化的严重程度呈正相关. CAVI也预测颈动脉硬化和中风. 在对2954名受试者的横断面分析中, MAFLD与动脉硬化风险增加42%相关. 动脉僵硬的风险随着MAFLD的严重程度而增加. 在校正了包括体重指数、腰围、吸烟状况、糖尿病和高血压在内的其他危险因素后, 这种相关性具有统计学意义[43].

动脉硬度的另一个测量指标是肱踝脉搏波速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV). 一项前瞻性研究包括728名无高血压和糖尿病的男性和497名女性. 随访5年, 在研究期间, MAFLD组的baPWV变化明显大于非MAFLD组[44]. 多元线性Logistic回归分析显示MAFLD与baPWV呈正相关且独立相关[45].

8 MAFLD与动脉粥样硬化性CVD

多项流行病学研究表明MAFLD与CVD风险增加有关. MAFLD组动脉粥样硬化性CVD (CHD、缺血性卒中和脑出血)的发生率高于非MAFLD组. 多变量分析表明, MAFLD是CVD的独立预测因子.

在多元回归分析中, MAFLD是影响CAD严重程度评分的唯一独立因素[46]. 单因素分析显示MAFLD的存在对CAD有独立影响(OR = 2.58; P<0.01), 对Gensini评分也有独立影响(OR = 2.02; P<0.05). Sun等[47]纳入542名计划接受冠状动脉造影的患者. 冠状动脉造影前进行腹部电脑断层扫描(CT)检查MAFLD. Logistic回归分析显示, MAFLD的存在独立地增加了冠状动脉造影显示CHD的风险(OR = 7.585; 95%CI: 4.617-12.461). CHD严重程度的增加, 在MAFLD在患者中更为常见. MAFLD与较高的平均CIMT、最大CIMT和病理CIMT的存在相关. CIMT可预测包括中风在内的未来动脉粥样硬化性CVD的风险. 此外, Chung等[43]的研究. 也显示了MAFLD与亚临床动脉粥样硬化之间的关系, 其严重程度依赖于MAFLD. 多变量分析显示, 55岁以下年龄组的MAFLD与动脉僵硬(中重度MAFLD: OR = 1.97, 95%CI: 1.28-3.01, 趋势P = 0.002)之间存在严重依赖关系. 流行病学数据存在直接连接到MAFLD的CAD. 发病率更高, CHD的严重程度更高, 未来CV事件的风险更高, 动脉粥样硬化性CVD增加[48]. 目前的认识是, IR是胰岛素抗脂解作用抵抗的原因, 并与MAFLD内脏和病理异位脂肪堆积相结合, 导致游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的可用性增加. 持续的慢性亚临床炎症、氧化应激增加和内皮功能障碍增加了FFA的可利用性, 从而促进动脉粥样硬化和CV功能不良发生.

9 MAFLD与MetS

MetS的典型特征是至少存在以下三种危险因素: 中枢性肥胖、高血压、高血糖、高血清三酰甘油和低血清高密度脂蛋白胆固醇. MetS在MAFLD患者中非常普遍. MetS的患病率随着体重指数(BMI)的增加而增加, 据报告304名MAFLD患者中, 由于MetS进行高风险的存在和严重的肝纤维化患者非肥胖MAFLD患者的患病率从18%增加到67%. 最近的一项研究从MASH临床研究网络报道, 由组织学确定的MASH MetS的风险增加了40%[48]. 使用国家健康与营养考试的分析和调查(NHANES), 虽然肥胖与MAFLD患者全因死亡风险的增加无关, 但MetS与MAFLD患者整体死亡风险的增加独立相关[49].

可能存在一种双向的关系, 研究的大约1000名参与者的弗雷明汉心脏研究发现MAFLD比没有MAFLD患者, 更多的并存高血压、T2DM和MetS[50]. Kwon[51]等研究表明, 非肥胖比肥胖代谢相关性脂肪性肝病与MetS的相关性更强. 另一项荟萃分析报告说, 经肝酶或超声检查确诊的MAFLD在5年随访期间显著增加了发生MetS的风险[52].

MAFLD、MetS和T2DM有许多病理生理方面的共同点, 脂肪组织、肠道和肝脏的炎症过程已经发展成为非常重要的因素. MAFLD患者多为肥胖, 易发生MetS和T2DM, 但MAFLD在MetS和T2DM患者中也很常见. 由于MetS和MAFLD有许多共同的病理机制, 并且在两种诊断的同时两者常常共存, 因此因果问题无法得到解答. MAFLD和MetS的全球患病率均为25%, 这也反映了这一点.

10 MAFLD与T2DM/胰岛素对抗

流行病学研究表明, 18%-33%的MAFLD患者也患有T2DM, 66%-83%的脂肪肝患者有某种形式的胰岛素抵抗[53]. 对MAFLD患者进行两步高胰岛素正血糖钳夹分析的研究中, 所有MAFLD患者均表现为胰岛素抵抗. 虽然胰岛素抵抗对脂肪肝和T2DM的发展都是必不可少的, 但肝脏对胰岛素的感觉障碍本身并不会诱发MAFLD.

MAFLD发生过程中的一个关键事件似乎是胰岛素介导的对肝脏葡萄糖和脂质生成的调控被解除. 在健康人中, 胰岛素在促进脂肪生成的同时也会损害糖异生. 在MAFLD中, 尤其是在T2DM的情况下, IR导致抑制糖异生的能力降低, 而胰岛素驱动的脂肪生成仍然存在甚至增强, 这是一种矛盾的情况. 这些情况导致了一种假设, 即肝脏IR是部分的, 限制了蛋白激酶B(Akt)信号臂, 同时仍然允许固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP1c)激活. 事实上, 动物研究已经表明, 肝脏对胰岛素受体的清除不会导致肝脏或循环中三酰甘油(TG)水平升高. Akt信号缺陷导

致糖异生增加, 而蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) λ活化受损与血脂降低和SREBP1c表达降低有关[54].

T2DM导致MAFLD加重的第二个因素是肥胖引起的慢性全身炎症, 它起源于内脏脂肪组织[55]. 当脂肪细胞由于营养过剩而变得肥大时, 它们获得适当氧合的机会就会减少, 它们会受到基质的物理限制. 因此, 肥大脂肪细胞诱导细胞膜上应激配体的表达, 从而激活局部免疫系统, 并在脂肪组织中驱动无菌炎症反应. 随着肥胖的发展, 脂肪组织炎症加剧, 最终导致促炎细胞因子[56]. 由IR引起的循环中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的增加刺激了肝脏对FFA的吸收, 从而导致肝脏中的脂质积聚和炎症, 并导致MAFLD的发生. 肥胖会导致代谢紊乱相关脂肪性肝病, 其严重程度可能与肌肉和肠道微生物群紊乱有关.

T2DM是严重肝病发展的关键危险因素[53]. 患有T2DM的MAFLD患者, 与没有这种疾病的人相比, 患MASH的风险高出2.6倍. 随着体重的增加, 这种风险进一步增加. 肥胖的T2DM合并MAFLD患者时MASH的发生率可能高达40%, 而非T2DM患者MASH的发生率低于5%. T2DM与肝纤维化进展速度加快有关, 并强烈增加发展为肝硬化的风险. Miele和他的同事已经证明, 与对照组相比, T2DM患者患肝细胞癌的风险几乎高出3倍. 结果, T2DM使MAFLD患者肝相关死亡的风险增加了22倍[57].

MAFLD与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的病理生理关系错综复杂, 具有双向性;事实上, 大多数与MAFLD相关的肝外表现都有一个共同的病因. 最近报告对296439人进行的19项研究的荟萃分析估计, MAFLD患者患T2DM的风险比一般人群高出2倍, 而且在出现晚期纤维化时[58], 这一风险进一步增加4.7倍. 在一项对129名经活检证实的平均年龄为51岁的MAFLD患者的研究中, 评估了中位随访时间为13.7年的T2DM发展风险, 结果显示78%的MAFLD患者发展为T2DM, 而MASH患者的风险要高出3倍[59]. 可见T2DM是MAFLD进展为MASH和进展性纤维化的最具预测性的因素.

脂联素是最重要的脂肪细胞因子之一, 参与糖脂代谢, 同时具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用. 高浓度脂联素与血清低密度脂蛋白和三酰甘油水平呈负相关, 与高密度胆固醇呈正相关. 因此, 在MAFLD患者中发现脂联素浓度与IR呈负相关, 且其水平较低[60]. 其活性可抑制IR, 促进脂肪酸氧化和葡萄糖利用, 抑制脂肪酸合成. 促炎细胞因子,如白细胞介素-6和TNF-α在MAFLD, 减弱介导信号通过各种与压力相关的蛋白激酶的激活作用减弱, 包括N端激酶(物)和抑制剂kappaβ激酶(IKK)[61]. 同样, 脂肪代谢产物如神经酰胺和二酰基甘油的积累, 由于MAFLD中游离脂肪酸代谢的增加, 会激活许多激酶, 如JNK和IKK, 通过IRS影响胰岛素信号传导. 肠道菌群组成通常在MAFLD患者中受损,与胰岛素敏感性之间的关系, 发现其在IR中具有诱导作用. 此外, 抗生素和益生菌处理对肠道菌群失调调节后的胰岛素敏感性也有改善, 瘦人肠道菌群移植对MetS患者的胰岛素敏感性也有提高[62]. 最后, 线粒体功能障碍, 一个共同的发现在MAFLD, 可能由于过多的游离脂肪酸, 导致活性氧连续生产. 长链肉毒碱、神经酰胺和二酰基甘油的积累, 由不完全氧化和脂肪毒性中间体产生, 可能直接改变胰岛素信号通路[63].

T2DM是MAFLD进展为MASH和进展性纤维化的最具预测性的因素. 研究认为T2DM可能促进MAFLD进展为肝硬化和HCC的发展. 此外, T2DM的存在确定了MAFLD患者肝相关死亡率的增加[64]. 肝脏是参与胰岛素抵抗过程中血糖控制改变的主要器官之一; 事实上, MAFLD和T2DM患者与仅有T2DM患者相比, 血糖控制较差. 还注意到, T2DM患者并发代谢脂肪性肝病的微血管糖尿病并发症, 如视网膜病变和肾病, 明显更频繁, 而与混杂因素无关, 包括年龄、性别、体重指数(BMI)、高血压、吸烟状况和药物使用.

11 内脏脂肪过多

患有肥胖症的减肥手术患者肝活检中MAFL的患病率高达90%; MASH的发生率为30%至50%, 5%的患者为肝硬化[9]. 此外, 与皮下脂肪沉积相比, 内脏脂肪沉积似乎具有更高的MAFLD风险. 相反, 皮下脂肪组织的较大面积与MAFLD的退行性变密切相关[65]. 随着时间的推移, 内脏脂肪组织面积的增加也与发生MAFLD事件的可能性相关, 而随着时间的推移, 内脏脂肪组织面积缩小与MAFLD退化的可能性相关. 在MAFLD内, VAT区还可预测MAFL、MASH和MAFLD合并纤维化的可能性, VAT较大的区域与更晚期的肝病相关[66]. 总之, 这些数据表明, 某些类型的体脂是MAFLD的危险因素, 而其他类型的脂肪可以降低MAFLD的风险. 内脏肥胖很可能是未来治疗MAFLD和晚期纤维化的重要靶点.

12 MAFLD和慢性肾脏疾病

脂质和葡萄糖代谢主要由肝脏调节, 肝脏也是与慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)和CVD发病相关的炎症介质的主要来源. IR是MAFLD发生发展的关键病理生理因素. 此外, IR也被认为是CKD的发展因素. 肥胖是已知的CKD的独立危险因素. IR是MAFLD及其相关共病发生的主要致病因素, 因为它增加了肝脏对FFA的摄取. 如上所述, IR可能是MAFLD和CKD的联系机制, 因为它是

CKD的危险因素[67]. 当FFA流入增多, 出现慢性炎症时, 全身炎症的靶点和促发因素可能是肝脏. 因此, 肝细胞损伤和脂肪源性因子介导的肝内细胞因子表达增加可能在MAFLD的CKD进展中起作用[66,68].

研究认为, MAFLD和CKD的发生机制是通过两种血清蛋白: 胎球蛋白A和脂联素建立的, 它们的血清水平与MetS的关键成分相关, 但方向相反. MAFLD和CKD患者血清胎球蛋白A水平较高. 胎球蛋白-A抑制脂联素合成, 同时也是炎症信号和IR的诱导因子, 炎症信号和IR是驱动T2DM、CVD和CKD发展的主要因素[67].

另一个被认为是MAFLD和CKD之间联系的“谜团”是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS). 当肝损伤激活时, 肝星状细胞(HSCs)和其他肝肌成纤维细胞表达RAS的多种成分, 包括血管紧张素转换酶受体和血管紧张素1 (AT1)受体. 因此, 通过AT1受体诱导HSCs的收缩和增殖是由于HSCs可以合成AngⅡ. 在肝脏中, 血管紧张素Ⅱ (AngⅡ)和促炎细胞因子的产生促进了IR和从头脂肪生成. 血管紧张素Ⅱ也能刺激一系列的成纤维作用(包括细胞迁移、细胞增殖和胶原合成). 最近的研究证实了HSC通过AngⅡ的激活和分化为肌成纤维细胞的假说. 此外, 也证实了血管紧张素Ⅱ促进炎症细胞因子的释放, 以及细胞外基质蛋白的过度沉积[66,69].

CKD被定义为肾功能的逐渐丧失, 评估为肾小球滤过率降低到60 mL/min/1.73 m^2以下, 蛋白尿异常, 或明显蛋白尿. CKD在MAFLD患者中尤为常见, 约为20%-50%, 提示不论高血压、T2DM等常见危险因素如何, MAFLD均可加速CKD的发生发展[104].

荟萃分析研究共有63902名参与者, 慢性肾病的患病率和发病率评估单纯的脂肪肝患者, MASH和进行性的纤维化, 结果显示逐步增加CKD患病率和发病率的风险(分别为5.2倍和3.3倍), 证明MAFLD的严重程度与CKD是直接相关的[70].

对261例经活检证实为MASH患者的RCT进行的一项事后分析显示, 经过一年的生活方式干预后, 发现肝纤维化与GFR改善之间存在相关性, 并且在没有MASH解决方案的患者中发现肾功能改善较少, 这表明MAFLD对肾功能有不利影响[106]. 在肥胖患者中, 肾素-血管紧张素系统的活性增加是由于脂肪细胞产生血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)和血管紧张素(Ang)-2所致[108]. Ang2对肝脏有促进胰岛素抵抗、新生脂肪生成、线粒体功能障碍、活性氧生成和促炎细胞因子生成作用, 对肾脏有促进肾异位脂质沉积、氧化应激、炎症和纤维化作用, 提示对肝肾都有不利影响. ACE-2是这一机制的反调节因子, 在Ang(1-7)中降解Ang2, 而Ang2的生物活性与之相反. 在肥胖和实验性高脂诱导的MASH患者中, ACE-2表达下调. 组蛋白去乙酰化酶(Sirtuin, SIRT)-1具有上调和下调基因转录活性, 可改善肝脏、肌肉和脂肪组织的糖脂稳态[72]. 此外, SIRT-1活性对肝脏和肾脏组织具有抗氧化和抗炎作用, 在MAFLD和CKD中发挥重要作用[73]. Nrf-2是一种转录因子, 可上调多种抗氧化和解毒酶;其功能障碍对MAFLD和CKD进展有不利影响.

增加果糖摄入已被证明可诱发和促进MetS的所有特征, 包括内皮功能障碍、氧化应激、肝脂肪变性和肾脏疾病. 果糖除了通过抑制瘦素活动和刺激中脑边缘系统中的多巴胺来改变饱腹感外, 还会引起内脏脂肪堆积和胰岛素抵抗. 在肝细胞中, 果糖代谢会促进ATP的消耗, 并导致AMP降解为尿酸的增加, 从而导致三酰甘油的积累. 因此, 尿酸本身可诱导线粒体氧化应激, 进一步促进脂肪积累和IR. 此外, 它还可能直接或作为IR的结果改变内皮细胞中一氧化氮的生成, 导致内皮功能障碍, 对肾脏产生不利影响[74]. 在动物研究中, CKD介导的代谢失调导致脂肪分解和脂质动员增强. 此外, CKD通过尿毒症毒性代谢物(尿素、硫酸吲哚氧基、三甲基胺- n -氧化物)的积累诱发肠道菌群失调和全身炎症, 促进MAFLD和胰岛素抵抗. 氨和氢氧化铵引起的紧密连接的改变, 会增加脂多糖的通过, 导致全身炎症, 促进尿素代谢微生物株的生长. 在小鼠慢性肾病模型,研究口服活性炭吸收尿素和尿素氮、降低血浆内毒素水平和其他系统性炎症介质,包括IL-6, TNF-α, 丙二醛, 恢复上皮紧密连接蛋白[75]. 这些发现支持了MAFLD和CKD在这两种疾病的发展和进展中相互关联的假说. 因此, 改善MAFLD也可能改善CKD, 而对CKD的处理也可能改善MAFLD患者的临床结局.

Sun等[76]采用多变量Logistic回归分析, 结果MAFLD和NAFLD的患病率分别为30.2% (n = 3794)和36.2% (n = 4552). MAFLD患者表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)水平较低CKD患病率(29.60%比26.56%, P<0.001)明显高于NAFLD组(P<0.05). MAFLD组CKD患病率高于非代谢功能障碍相关NAFLD组(P<0.05). 值得注意的是, 经性别、年龄、种族、饮酒和糖尿病因素调整后, 患慢性肾脏病的风险增加了1.34倍(P<0.05). 结论是MAFLD识别CKD患者优于NAFLD. 肝纤维化评分增高的MAFLD和NAFLD与CKD和异常蛋白尿密切相关.

13 MAFLD与结直肠癌

结直肠癌是世界范围内最常见的肿瘤之一. 最近的研究表明, 75%-95%的结直肠癌不是由遗传因素引起的, 而是与生活方式有关.

近年来的研究表明MS、IR和慢性炎症在大肠癌发病中的重要性. 此外, 脂联素水平的降低促进了结肠细胞的恶性改变. 另一方面, MAFLD的主要结果是从“发炎的肝脏”中增加不同促炎因子和促凝血因子的产生. 如前所述, MAFLD患者的保护性脂肪因子和脂联素水平降低. 因此, MAFLD、结肠息肉和CRC的共同因素包括IR、慢性炎症、氧化应激和脂联素水平下降[77,78]. 近年来, 越来越多的文献认为MAFLD是腺瘤性息肉和CRC发生的独立危险因素. Lee等人[78]分析了5517名患者, 其中833名患者通过腹部超声检测到MAFLD. 作者发现MAFLD患者患腺瘤性息肉的风险是正常人的2倍, 患CRC的风险是正常人的3倍. Wong等人[79]的一项研究讨论了MAFLD患者发生结直肠癌风险增加的重要性, 他们利用组织病理学分析来检测MAFLD, 并发现MAFLD的存在与腺瘤性息肉和结肠癌前病变的发病率增加有关. 值得注意的是, 研究人员发现单纯性脂肪变性患者的风险并没有增加. 作者认为MAFLD的存在与结直肠癌和高级别结直肠癌的高发病率有关. 最多的腺瘤位于右结肠.

迄今为止的研究表明, MAFLD与腺瘤、息肉和结直肠癌的发病风险之间可能存在关联, 尽管二者之间存在着很大的异质性. 未来的研究有必要确认NAFLD患者发生CRC和腺瘤的风险. 进一步的研究应确定是否有必要对这些患者进行大肠癌筛查, 以及是否有必要对患有MetS和MAFLD的年轻患者进行筛查. 此外, 未来的研究应确定MAFLD患者是否需要更频繁和更早的预防性结肠镜检查, 以降低CRC的发病率和死亡率. 大多数良性腺瘤需要10年才能发展成恶性肿瘤(即腺瘤-癌序列).

由于缺乏精心设计的前瞻性研究(至少10年随访), MASH与结直肠癌之间的真正因果关系目前无法得到证实. 未来的研究将需要确认不同MAFLD人群中结直肠癌(或晚期腺瘤)的风险, 并评估早期大肠筛查(即, 年轻)在这一高危人群中的应用.

在流行病学研究中发现, MetS及其单个成分与大肠腺瘤和/或癌症风险增加相关. 在最近的一项荟萃分析中, 共有6263名受试者参与了5项研究(4个横断面, 1个回顾性队列), MAFLD与大肠腺瘤显著相关[合用优势比(OR) 1.74, 95%可信区间(CI): 1.53-1.97][80]. 直至目前 为止在筛查人群中, 结直肠癌的检出率很低, 因此没有多少统计数据来检测这种相关性. 此外, 总的随访时间很短(例如<10年), 没有一项纳入的研究是前瞻性设计的. 因此, MAFLD/MASH与大肠腺瘤和/或癌症之间的真正因果关系尚不确定. 需要进一步的研究来确定不同MAFLD人群和种族背景中结直肠癌(或晚期腺瘤)的相关风险.

14 MAFLD与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)

OSA是一种睡眠呼吸障碍, 其特征是睡眠期间上呼吸道阻塞的重复性事件, 导致反复的氧合血红蛋白降低, 称为慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)[81]. 以睡眠过程中慢性间歇性缺氧(CIH)为特征, 反复发生上气道部分或完全塌陷. 据估计, OSA的患病率男性为4%-5%, 女性为2%, 而肥胖个体的患病率为30%-50%. 多项研究表明, OSA和CIH是肝损伤诱导的独立因素[82]. CIH可导致氧化应激、脂质过氧化和全身炎症.

最近对9项研究(2272名参与者)的荟萃分析表明, OSA与MAFLD在肝酶和组织学改变方面的发展和进展有关. 在MAFLD患者中, 与对照组相比, OSA与肝纤维化和球囊化显著相关, 表明OSA可能使患者更易发生肝脂肪变性进展[83]. 据报道OSA患者发生MAFLD的风险增加了2倍, 而伴有OSA的MAFLD患者发生进展性MASH的风险增加了2倍. 阻塞性睡眠呼吸障碍还与肠损伤风险增加有关, 其表现为CIH与连蛋白(zonulin)水平呈负相关, 与总胆固醇、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、GGT和高敏感性C反应蛋白(CRP)呈正相关[84].

持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)无创通气是治疗OSA的“金标准”, 可消除上气道塌陷, 改善睡眠碎片化. 有几项研究探讨了CPAP对肝脂肪变性的影响, 但其结果存在争议. 最近的一项荟萃分析的五个研究肥胖的成人患者(192例)在阻塞性睡眠呼吸暂停综合症的患者经历了CPAP治疗至少3 mo, 表现出显著AST和ALT水平降低[85]. 在一项基于台湾人群的研究中, CPAP治疗组在2000年至2008年共纳入5214名OSA患者, 随访10年, 结果显示CPAP治疗组的MAFLD或肝硬化的累积发病率较低[86]. 另一方面, 最近的研究表明, CPAP治疗对非糖尿病患者的胰岛素抵抗有积极的影响;此外, 一项涉及699名受试者的6项随机对照试验的荟萃分析表明, CPAP治疗降低了总胆固醇和三酰甘油水平[87]. 此外,最近的两项荟萃分析表明,CPAP治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合症患者可显著降低血清炎症标记物的水平,包括C反应蛋白、肿瘤坏死因子α(TNF-α)[88].

然而, 尽管有这些结果, 其他随机对照试验的结果却相互矛盾; 在一组成人OSA患者中, 经过两个月的CPAP治疗后, 肝损伤标志物的水平没有发现差异. 此外, 在一个类似的、更近期的RCT中, 通过纤维蛋白MAX检测, 没有发现肝脏脂肪变性和纤维化的差异[89]. 然而, 在这些试验中, CPAP治疗的持续时间不到两个月, 因此作者得出结论, 缺乏良好的结果可能是由于短期的治疗过

程. 最后, 最近的另一项荟萃分析证实了这些发现, 表明CPAP治疗后肝脏脂肪变性改善和肝脏损伤标志物无差异[90].

在最近发表的一项对226名怀疑OSA的受试者(包括非肥胖受试者)的研究中, Minville等[137]证明了肥胖受试者(BMI>37.8 kg/m^2)中夜间CIH的严重程度与肝损伤之间的剂量-反应关系. 这一发现在患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的瘦身受试者中没有重复. 此外, 作者证明, 在OSA的情况下, 严重的肝脂肪变性和临界或可能的MASH与较高的心血管疾病风险相关, 如高血压和更严重的内皮功能障碍[91]. 最后建议在肥胖的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中, 应考虑对潜在的MAFLD进行调查, 并监测疾病的进展.

15 甲状腺功能减退

甲状腺合成的激素在调节多种代谢过程中起着重要作用. 此外, 甲状腺激素浓度的紊乱可能促进高脂血症和肥胖, 从而可能有助于MAFLD的发展[5]. 一项对2324例年龄和性别匹配的甲状腺功能减退患者的横断面研究表明, 在甲状腺刺激激素(thyroid stimulating hormone, TSH)增加和游离甲状腺素(T4)减少的情况下, 包括亚临床甲状腺功能减退和明显的甲状腺功能减退, MAFLD患病率更高. 多变量分析显示, 亚临床和明显的甲状腺功能减退与MAFLD密切相关, 与代谢危险因素无关[92]. 多因素分析显示, “甲状腺功能低下”与MASH (OR, 1.61; 95%CI, 1.04-2.50)和晚期纤维化(OR, 2.23; 95%CI, 1.18至4.23)相关. 在正常甲状腺范围内的血浆TSH对MAFLD相关组织学损害的影响, 发现低正常性甲状腺功能(TSH, 2.5至4.5)也可能产生与明显的亚临床甲状腺功能减退类似的负面健康影响. 亚临床甲状腺功能减退症, 即使在TSH正常水平以上, 也与MAFLD呈剂量依赖关系[93]. 甲状腺功能低下和亚临床甲状腺功能减退患者的晚期纤维化患病率明显高于甲状腺功能高度正常的患者. 研究发现, 多变量分析显示, “低正常值”甲状腺功能和亚临床甲状腺功能减退与增加1.9倍呈显著相关(OR, 1.94; 95%CI, 1.10至3.44)和增加2.1倍(OR, 2.05; 95%CI, 分别为1.01-4.16)[94]. 最近的一项研究推测, 甲状腺激素受体可能激活肝星状细胞, 提示甲状腺激素信号在肝纤维化中的潜在作用.

最近的一项系统回顾发现, 在2003-2013年间, 11项研究评估了MAFLD与甲状腺功能减退之间的关系, 包括12924名参与者(88名). 重要的是, 五项研究使用肝活检来诊断MAFLD. MAFLD和/或MASH患者甲状腺功能减退的患病率在15.2%-36.3%之间[5]. 在一项小型研究中, 活检证实MASH与甲状腺功能减退有关, 与年龄和MetS成分无关[95]. 自那以后, 一项对2000多名患有显性或亚临床甲状腺功能减退症的受试者进行的更大规模研究证实了这种联系, 其中包括一个甲状腺刺激素(TSH)水平正常的亚群[96]. 临床上, 未来的研究需要评估MAFLD/MASH和甲状腺功能减退患者的甲状腺替代治疗是否会改善疾病进展和预后.

16 多囊性卵巢综合征(PCOS)

PCOS的特征是高雄激素血症、多囊卵巢出现、少月经或闭经, 在5%至18%的妇女中发生. 根据诊断标准和人群, PCOS人群中MFLD的患病率估计为15%至55%[97]. 相反, 女性患者在肝脏诊所的一项小型研究发现PCOS的患病率为71%在生殖期的女性与非酒精性脂肪肝与PCOS的高患病率MASH. 的确, 几个荟萃分析表明, 与PCOS妇女, 有一个更高的风险共存的非酒精性脂肪肝与匹配控制与估计从2.2倍到3.9倍, 独立于MetS的特点. 与MAFLD一样, PCOS与T2DM和胰岛素抵抗有关, 约50%-80%的PCOS女性表现出与IR相关[98]. 胰岛素抵抗可能直接参与多囊卵巢综合征的发病机制. 有趣的是, 多项研究表明, 与没有脂肪变性的多囊卵巢综合征患者相比, 患有多囊卵巢综合征和肝脂肪变性患者的胰岛素抵抗水平更高[99]. 在PCOS患者中, 升高的丙氨酸氨基转移酶水平也与胰岛素抵抗相关, 这是通过高胰岛素血症钳位测量得到的, 而在正常的丙氨酸氨基转移酶组中与健康对照组相似. 同样, 大约60%的多囊卵巢综合征患者也有肥胖, 50%的患者有MetS[97]. 然而, 最近的一项研究报告显示, 在非肥胖人群中, PCOS患者的MAFLD患病率高于无PCOS患者. 雄激素过多症的危险因素非肥胖MAFLD不分年龄、肥胖、血脂、胰岛素抵抗或血糖状态[100].

有几项研究强调PCOS患者患MAFLD的风险更高, 最近对17项研究的荟萃分析证实了这种相关性, 其估计风险高出3.3倍. 然而, 在没有高雄激素血症的患者中, PCOS和MAFLD之间没有相关性[101]. 中国的一项研究表明PCOS妇女MAFLD具有更高的BMIs、胰岛素抵抗水平和三酰甘油[102].

在最近的一项对275名患有多囊卵巢综合征的非肥胖女性的病例对照研究中, MAFLD明显比未患多囊卵巢综合征的对照组更频繁, 且不论年龄、血脂水平和胰岛素抵抗, 用游离睾酮和游离雄激素指数评估的雄激素水平与MAFLD相关. 这提示高雄激素作用对MAFLD的发生有独立的贡献[100].

从分析的数据来看, 很明显这两种病理有共同的危险因素, 但是关于它们的病理生理关系还有很多需要澄清的地方. 然而, 在患有多囊卵巢综合征的女性中,

NAFLD的存在应该被调查, 即使目前在这一人群中还没有确定最佳的筛查方法.

17 MAFLD和骨质疏松症

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病, 以骨量减少和骨微结构恶化为特征, 是慢性肝病患者的常见表现. 骨质矿化不良风险的增加通常与衰老有关, 但最近MAFLD被证明与骨质疏松和肥胖风险的增加有关[103]. 在一项涉及7797名中国人的亚洲回顾性研究中, MAFLD与骨质疏松性骨折的风险增加2.5倍相关, 且只在男性受试者中存在[104]. 众所周知,在骨质疏松症的发展上雌激素具有保护作用,通过下调促炎细胞因子(IL-1、IL-6、TNF-α-csf)和TGF-ß间接抑制破骨细胞活动, 抑制骨吸收. 因此, MAFLD对骨质疏松症发展影响的研究主要针对绝经后妇女. 绝经后MAFLD患者的腰椎骨密度(bone mineral density, BMD)明显低于非MAFLD患者. 同样老年、非肥胖男性和绝经后女性的髋部和股骨颈的骨密度也较低. 在对其他风险因素(年龄、BMI、腰围)进行调整后, 这些相关性仍然显著. 然而, 单纯性脂肪肝似乎与骨质疏松症无关;事实上, 在伴有血清丙氨酸氨基转移酶升高和高敏感性C反应蛋白水平的肝脂肪变性患者中, 骨量值较低的情况较为常见, 这提示有 MASH可能. 在最近一项对231名无症状受试者(160名绝经后妇女)的研究中, 经瞬时弹性成像评估, 骨密度与肝纤维化呈负相关, 这在MAFLD患者中得到了证实. 此外, 利用多变量线性回归分析, 肝纤维化与MAFLD患者的低BMD独立相关[105].

此外, MAFLD和肥胖也可能损害儿童患者的骨矿物质获取, 并将注意力集中在其他与衰老无关的骨质疏松的潜在危险因素上. 一项意大利病例对照研究中对44名患有MAFLD诊断的肥胖儿童, 发现与未诊断MAFLD的儿童相比, 腰椎(LS)骨密度Z-评分明显降低. 在MAFLD感染的肥胖儿童中, 肝脏活检评估MASH和肝纤维化的存在, 结果显示MASH儿童的腰椎骨密度(LS BMD) Z-评分(Z值指的是将测得的骨密度值与同龄人的骨密度值相比较而得, 可以反应骨质疏松的程度, 脊柱骨密度Z值正常值一般是1.0, 不同部位的的骨密度值会有所不同)明显低于单纯脂肪变性儿童, 因此指出低度炎症在骨量丢失过程中的作用. 在另一项对38名经活检证实为代谢相关脂肪性肝病的儿童进行的研究中也发现了类似的结果, 在这些儿童中, 与单纯性脂肪肝相比, MASH患儿的骨质脱矿更为严重[106].

维生素D不足在骨内平衡中的作用是众所周知的, 在MAFLD患者中, 与健康对照组相比, 血清维生素D水平较低.

在动物研究中抗纤维化效应, 25 $(OH)_2D_3$是维生素D的活性形式, 通过抑制肝星状细胞,导致TGF-ß和血小板源生长因子表达的下调. 此外, 一项与肥胖相关的MASH大鼠模型研究表明, 人工光照可导致维生素D_3活性形式的升高, 或维生素D_3的补充可改善MASH进展, 减少肝细胞凋亡, 减少炎症反应[107]. 同样, 生长激素/IGF-1轴的改变在MAFLD或MASH成人中经常发现, 生长激素(growth hormone, GH)不足是常见的. 在肝细胞中, GH直接降低脂肪生成, 从而诱导脂解, 脂解决定胰岛素抵抗, 而IGF-1活性通过促进胰岛素信号转导来刺激葡萄糖摄取[108]. 在MASH患者中, 与健康对照组相比, IGF-1水平较低, 而且这种差异与肝纤维化的组织学严重程度较高相一致. 此外, 在饮食诱导的MAFLD小鼠模型中, GH和IGF-1的补充可显著改善肝脏脂肪变性和炎症[109]. IGF-1的活性也参与了骨组织成熟和骨骼重建, 因此, IGF-1的低水平与髋部和椎骨骨折的高风险相关. GH/IGF-1轴的破坏可能与MAFLD患者的低骨密度有关, 但需要更多的研究来探索这种关系的长期后果.

与NAFLD发病机制相关的慢性炎症过程似乎与BMD的降低有关. 细胞脂质超载导致细胞脂毒性, 触发由肝星状细胞和树突状细胞介导的炎症级联反应, 产生多种促炎症、促凝血和促纤维化分子. 这种所谓的“无菌性炎症”与局部损伤有关, 并导致肝纤维化和炎症性骨质疏松[110]. TNF-α是一种诱导破骨细胞同时抑制成骨细胞生成的因子, 在炎症条件下可诱导骨丢失, 强调其他促炎症分子如IL-6和巨噬细胞集落刺激因子的作用. 这一证据可能表明炎症与NAFLD和骨质疏松症有关.

为了证明肥胖引起的炎症和骨质疏松症之间的直接联系, 进行了几项研究. 结果显示骨桥蛋白(osteopontin, OPN)通过减少钙晶体的生长和聚集来调节骨矿化. OPN在肥胖和/或MAFLD患者中表达显著上调, 抗体介导的OPN对巨噬细胞浸润和炎症性肝损伤具有保护作用[111].

骨孕激素(Osteoprogesterin, 骨保护素)在骨转换、抑制破骨细胞分化和活化、促进破骨细胞凋亡等方面具有重要作用. 研究发现, 腹部肥胖、IR和MAFLD患者的骨孕激素水平下降.

脂联素与NAFLD的存在及严重程度成反比, 具有抗骨质疏松、促进成骨细胞分化和抑制骨孕激素分泌的作用[112].

尽管目前有广泛的证据, MAFLD和骨质疏松症之间的确切病因关系尚未确定. 需要进一步的临床研究来确定适合这类患者的治疗方法.

18 MAFLD和银屑病

银屑病是一种慢性、炎性、免疫性皮肤病. 银屑病斑块

的形成和维持取决于患者的先天免疫和适应性免疫.

18.1 MAFLD与银屑病的流行病学证据 有文献表明, 银屑病患者的MAFLD患病率几乎是对照组的两倍(47%对28%, P<0.001). 即使排除了轻度中度饮酒的受试者(即每天饮酒少于30克的受试者), 这种差异仍然显著(37%对21%; P<0.01)[113,114]. 银屑病和MAFLD患者的循环C反应蛋白、IL-6和脂联素水平也比无MAFLD患者高. 此外, 根据银屑病面积和严重程度指数(PASI)评分, 调整许多心血管代谢危险因素后, MAFLD与银屑病的临床严重程度更高相关. 在另一项回顾性研究中, 在142名成人银屑病患者的门诊队列中发现MAFLD患病率为59.2%. 尽管有MAFLD或无MAFLD的银屑病患者在PASI评分上没有差异, 但MAFLD患者更有可能患有银屑病性关节炎和更严重的MAFLD, 根据MAFLD纤维化评分的非侵袭性估计. 不幸的是, 只有5名银屑病患者的肝活检数据可用, 但显示其中3名患者经组织学证实为MASH.

值得注意的是, 多因素回归分析显示, 银屑病患者患MAFLD的可能性比无银屑病患者高70%(比值比(OR) 1.70, 95%可信区间(CI)1.1-2.6, P = 0.01), 与MetS和其他常见AFLD危险因素无关. 在随后对同一队列的分析中, 报道了通过瞬时弹性成像检测到的晚期肝纤维化在银屑病患者中的患病率高于非银屑病患者(8.1%比3.6%, P<0.05), 银屑病患者发生晚期肝纤维化的可能性是正常人的2倍(校正或2.57, 95%CI 1.0-6.6)[115]. 同样, 在一个较小的病例对照研究中, Gisondi等人[116]报告, 银屑病患者的MAFLD纤维化评分(即一个识别晚期肝纤维化的无创评分系统)高于对照组, 银屑病预测晚期肝纤维化, 独立于MetS特征和其他潜在的混杂因素. 此外, 与以往的研究相似, 研究还发现NAFLD银屑病患者的PASI评分明显高于非MAFLD患者.

现有的数据显示, MAFLD在银屑病患者中的患病率非常高(影响了这些患者的50%), 独立于共存的MetS成分. 此外, 银屑病患者活检显示的MASH的相对晚期表明, 在这一患者群体中, 长期肝相关并发症的风险增加[117]. 因此, 目前的证据表明, 对慢性斑块型银屑病患者MAFLD的存在应进行更仔细的监测和评估.

18.2 银屑病与非酒精性脂肪肝的潜在生物学机制 到目前为止, MAFLD与银屑病之间的联系机制还很复杂, 尚未完全了解. 然而, 确定这两种疾病的病理生理机制具有临床意义, 因为它可能为新的药理学方法提供希望.

银屑病和MAFLD具有多种炎症和细胞因子介导的机制, 是一个有趣的遗传、临床和病理生理特征网络的一部分. 事实上, 可以假设MAFLD与银屑病之间的联系是多因素的(包括遗传和环境因素), 并且经常与代谢异常重叠, 代谢异常在银屑病患者中经常共存.

银屑病和MAFLD与内脏肥胖和胰岛素抵抗密切相关, 因此很难区分MAFLD对银屑病炎症和代谢表现的个体贡献. 虽然文献中的研究不能清楚地确定MAFLD与银屑病之间的联系的方向性, 但可以想象, 有几种促炎性细胞因子(如IL-6、IL-17、IL-1、IL-2、IL-3, 局部由淋巴细胞和角质形成细胞过度分泌到银屑病患者皮肤中的肿瘤坏死因子(TNF-α)可能至少部分参与全身性胰岛素抵抗的发病机制, 胰岛素抵抗程度较高的银屑病患者是MAFLD患者. 毫无疑问, 扩张和发炎(功能失调)的内脏脂肪组织在胰岛素抵抗、慢性炎症和MAFLD的发展中起着关键作用, 可能通过分泌多种因素, 如非酯化脂肪酸的释放增加, 增加各种激素和促炎性脂肪细胞因子(包括TNF-α、IL-6、瘦素、内脂素和抵抗素)的产生, 减少脂联素的产生. 在肥胖和胰岛素抵抗的情况下, 非酯化脂肪酸流入肝脏的数量增加. 现在有大量证据表明, 非酯化脂肪酸通过增加肝内氧化应激和激活炎症途径, 在直接促进肝损伤中发挥关键作用. 肝细胞因子的产生在MAFLD进展中的中心作用得到了研究的支持, 研究表明, 细胞因子可能复制与MASH相关的所有组织学特征, 包括中性粒细胞趋化性、肝细胞坏死和星状细胞活化[118,119]. 可以认为, 在胰岛素抵抗的情况下, 扩张和功能失调的脂肪组织释放的非酯化游离脂肪酸增加, 也可能对银屑病的炎症性皮肤损伤产生有害影响. 然而, 目前还没有可靠的数据表明非酯化脂肪酸在银屑病发病中的直接致病作用. 为了更好地阐明这个问题, 有待进一步的研究.

迄今为止, 越来越多的证据表明MAFLD, 特别是其坏死性炎症和进行性形式(MASH), 可能加重胰岛素抵抗, 易导致动脉粥样硬化性血脂异常, 并释放大量促炎症、促凝血、促氧化和促纤维化介质(如C-反应蛋白、IL-6、纤维蛋白原, 纤溶酶原激活物抑制物-1, 转化生长因子-β)可能在银屑病的病理生理学中发挥重要作用[118,120]. 可能通过角质形成细胞增殖增加、炎症增加和各种血管粘附分子的上调而对银屑病的严重性产生不利影响. 实验还表明, 恶唑啉酮诱导的MAFLD小鼠皮肤炎症比正常小鼠更明显; 与正常小鼠相比, 恶唑啉酮激发显著增加MAFLD小鼠的耳厚、耳重、核因子-κB活性和皮肤炎症的组织学特征[121].

18.3 结论 尽管已发表的证据仅限于观察性(横断面和病例对照)研究, 但越来越多的临床证据表明MAFLD与银屑病之间存在着密切的关系. 已发表的研究表明, MAFLD在成人银屑病患者中是一种非常常见的疾病(影响到这些患者的50%), 银屑病和MAFLD患者

比没有MAFLD的患者更容易出现MetS和更严重的皮肤病程度. 此外, 银屑病患者更容易患上更严重的MAFLD(也就是说, 大约1/4的银屑病患者在发病过程中可能患上MASH). 然而, MAFLD是否仅仅是MetS并存特征的一种附生现象, 或是银屑病发生发展的独立危险因素尚需进一步研究. 还需要进一步的研究来更好地阐明MAFLD与银屑病的生物学机制. 这种新的“肝-真皮轴”的特殊介质需要进一步研究, 以发现创新的药物和治疗方法.

同时, 鉴于MAFLD与银屑病之间的密切联系, 我们认为银屑病患者之后的医疗保健提供者应注意这种在银屑病患者中常见的潜在进展性肝病. 在选择药物治疗时也应考虑到MAFLD的存在, 因为一些治疗银屑病的常规药物具有潜在的肝毒性.

这些发现意味着银屑病患者应定期进行MAFLD筛查, 并应考虑将这些患者转介给肝病专家进行进一步评估. 筛选的最佳方法目前有肝超声和瞬时弹性成像结合MAFLD纤维化评分或其他非侵入性纤维化评分系统可作为一线选择, 在银屑病患者中鉴别疑似MASH的患者提交活检[122,123,124]. 此外, 所有这些患者都应定期随访, 以监测肝相关、代谢和心血管并发症的发展[125].

19 结论

本文介绍NAFLD改名为MAFLD的重大意义. 简单的介绍了MAFLD肝外并发症, 除上述介绍之外, 尚有MAFLD与反流性食管炎、炎症性肠病、肠易激综合征、胃癌、胰腺炎症与癌、老年痴呆、神经变性疾病、脑卒中、脑肿瘤、胆囊炎结石与癌、牙周炎、男性性功能、泌尿系结石、视网膜病变、微量元素等等均有重要的相关性, 限于篇幅不作一一介绍与评述. 本文作者主编《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》即将由天津科技出版社出版[126], 可供广大读者共享. 目前对MAFLD肝外并发病的广泛存在尚缺乏足够的重视, 随着对MFALD新定义的深入了解, 今后应加强病因学、流行病学、发病机制、免疫学、分子生物学、微生物学、诊断与治疗学的广泛和深入的研究, 群策群力, 共同努力 , 期待在防治上有新的重大突破.

20 参考文献

1 Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbæk H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209 [PMID: 32278004 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039]

2 Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]

3 The Lancet Gastroenterology Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 419 [PMID: 32277896 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30091-1]

4 Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, Wensveen F, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9488-9505 [PMID: 27920470 DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9488]

5 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263-2273 [PMID: 26057287 DOI: 10.1001/jama.2015.5370]

6 Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, Africa J, Behling C, Donithan M, Clark JM, Schwimmer JB; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr* 2016; 170: e161971 [PMID: 27478956 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971]

7 Ayonrinde OT, Adams LA, Doherty DA, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Hickey M, Sloboda DM, Olynyk JK, Hart R. Adverse metabolic phenotype of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease plus polycystic ovary syndrome compared with other girls and boys. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 980-987 [PMID: 26589977 DOI: 10.1111/jgh.13241]

8 Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest* 2008; 133: 92-99 [PMID: 18187742 DOI: 10.1378/chest.07-0773]

9 Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357-1365 [PMID: 23175136 DOI: 10.1002/hep.26156]

10 Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 [PMID: 31540048 DOI: 10.3390/ijerph16183415]

11 Federico A, Dallio M, Masarone M, Persico M, Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4731-4741 [PMID: 27906428]

12 Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism* 2013; 62: 392-399 [PMID: 23036645 DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.013]

13 Northup PG, Argo CK, Shah N, Caldwell SH. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 39-48 [PMID: 22418887 DOI: 10.1055/s-0032-1306425]

14 Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers* 2015; 2015: 818570 [PMID: 26543300 DOI: 10.1155/2015/818570]

15 Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600 [PMID: 27212244 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013]

16 Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up.

Hepatology 2015; 61: 1547-1554 [PMID: 25125077 DOI: 10.1002/hep.27368]
17 Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, Eslam M, Gonzalez-Fabian L, Alvarez-Quiñones Sanz M, Conde-Martin AF, De Boer B, McLeod D, Hung Chan AW, Chalasani N, George J, Adams LA, Romero-Gomez M. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology* 2018; 155: 443-457.e17 [PMID: 29733831 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.034]
18 Choi SY, Kim D, Kim HJ, Kang JH, Chung SJ, Park MJ, Kim YS, Kim CH, Choi SH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Cho SH, Sung MW, Oh BH. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1953-1960 [PMID: 19491838 DOI: 10.1038/ajg.2009.238]
19 Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 425-439 [PMID: 29713021 DOI: 10.1038/s41575-018-0010-0]
20 VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, Lewis CE, Rinella ME, Shah SJ. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 2015; 62: 773-783 [PMID: 25914296 DOI: 10.1002/hep.27869]
21 Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, Kim G, Yoon HJ, Jo K, Youn JC, Yun M, Park JY, Shim CY, Lee BW, Kang SM, Ha JW, Cha BS, Kang ES. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol* 2018; 68: 764-772 [PMID: 29175242 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.023]
22 Petta S, Argano C, Colomba D, Cammà C, Di Marco V, Cabibi D, Tuttolomondo A, Marchesini G, Pinto A, Licata G, Craxì A. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 928-933 [PMID: 25445395 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.030]
23 Simon TG, Bamira DG, Chung RT, Weiner RB, Corey KE. Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 1313-1316 [PMID: 28745025 DOI: 10.1002/oby.21879]
24 Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Saitoh SI, Takeishi Y. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart* 2017; 4: e000598 [PMID: 28674631 DOI: 10.1136/openhrt-2017-000598]
25 Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Valbusa F, Bertolini L, Zenari L, Pichiri I, Dauriz M, Zoppini G, Barbieri E, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2015; 64: 879-887 [PMID: 25957758 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.04.003]
26 Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, Hoogeveen RC, Chen LY, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Selvin E. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 2014; 100: 1511-1516 [PMID: 24924619 DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305756]
27 Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, Zoppini G, Mantovani W, Barbieri E, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e57183 [PMID: 23451184 DOI: 10.1371/journal.pone.0057183]
28 Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 525-532 [PMID: 28866089 DOI: 10.1016/j.clinre.2017.08.001]
29 Chang Y, Ryu S, Sung KC, Cho YK, Sung E, Kim HN, Jung HS, Yun KE, Ahn J, Shin H, Wild SH, Byrne CD. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study. *Gut* 2019; 68: 1667-1675 [PMID: 30472683 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317666]
30 Wolff L, Bos D, Murad SD, Franco OH, Krestin GP, Hofman A, Vernooij MW, van der Lugt A. Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1361-1367 [PMID: 27550661 DOI: 10.1093/ehjci/jew174]
31 Kim BJ, Cheong ES, Kang JG, Kim BS, Kang JH. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 619-626.e1 [PMID: 27206950 DOI: 10.1016/j.jacl.2016.01.008]
32 Jung DH, Lee YJ, Ahn HY, Shim JY, Lee HR. Relationship of hepatic steatosis and alanine aminotransferase with coronary calcification. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1829-1834 [PMID: 20961204 DOI: 10.1515/CCLM.2010.349]
33 Wójcik-Cichy K, Koślińska-Berkan E, Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 1-6 [PMID: 29594192 DOI: 10.5114/ceh.2018.73155]
34 Perera N, Indrakumar J, Abeysinghe WV, Fernando V, Samaraweera WM, Lawrence JS. Non alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 37 [PMID: 26869052 DOI: 10.1186/s12872-016-0212-8]
35 Kim HJ, Lim CW, Lee JH, Park HB, Suh Y, Cho YH, Choi TY, Hwang ES, Cho DK. Gender-based differences in the relationship between fatty liver disease and atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27: 281-286 [PMID: 26972662 DOI: 10.5830/CVJA-2016-014]
36 Li X, Shi H, Wang Z, Chang L, Zhang M, Dong X. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hypertens* 2017; 35: 1226-1234 [PMID: 28441694 DOI: 10.1097/HJH.0000000000001285]
37 Petta S, Argano C, Colomba D, Cammà C, Di Marco V, Cabibi D, Tuttolomondo A, Marchesini G, Pinto A, Licata G, Craxì A. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 928-933 [PMID: 25445395 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.030]
38 Oğuz D, Ünal HÜ, Eroğlu H, Gülmez Ö, Çevik H, Altun A. Aortic flow propagation velocity, epicardial fat thickness, and osteoprotegerin level to predict subclinical atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 974-979 [PMID: 27025201 DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6706]
39 Baragetti A, Pisano G, Bertelli C, Garlaschelli K, Grigore L, Fracanzani AL, Fargion S, Norata GD, Catapano AL. Subclinical atherosclerosis is associated with Epicardial Fat Thickness and hepatic steatosis in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 141-153 [PMID: 26777475 DOI: 10.1016/j.numecd.2015.10.013]
40 Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch Med Sci* 2018; 14: 1233-1244 [PMID: 30393477 DOI: 10.5114/aoms.2017.68821]
41 VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, Shay CM, Wilkins J, Carr JJ, Terry JG, Lloyd-Jones DM, Jacobs DR Jr, Carnethon MR. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis* 2014; 235: 599-605 [PMID: 24956534 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.962]
42 Kang JH, Cho KI, Kim SM, Lee JY, Kim JJ, Goo JJ, Kim KN, Jhi

JH, Kim DJ, Lee HG, Kim TI. Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis Beyond Metabolic Disorders in Non-Diabetic Patients. *J Cardiovasc Ultrasound* 2012; 20: 126-133 [PMID: 23185655 DOI: 10.4250/jcu.2012.20.3.126]
43 Chung GE, Choi SY, Kim D, Kwak MS, Park HE, Kim MK, Yim JY. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e654 [PMID: 25816034 DOI: 10.1097/MD.0000000000000654]
44 Li N, Zhang GW, Zhang JR, Jin D, Li Y, Liu T, Wang RT. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 218-223 [PMID: 25456154 DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.002]
45 Yu XY, Zhao Y, Song XX, Song ZY. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 879-887 [PMID: 25294377 DOI: 10.1631/jzus.B1400028]
46 Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, Ontürk E, Akyol A, Nurkalem Z, Cakmak N, Erdinler I, Gürkan K. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 376-381 [PMID: 19155640]
47 Sun L, Lü SZ. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 867-872 [PMID: 21518594]
48 Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810-820 [PMID: 21319198 DOI: 10.1002/hep.24127]
49 Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010; 59: 1410-1415 [PMID: 20660697 DOI: 10.1136/gut.2010.213553]
50 Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, Benjamin EJ, Levy D, Fox CS, Long MT. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol* 2017; 66: 390-397 [PMID: 27729222 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.022]
51 Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1852-1858 [PMID: 23032980 DOI: 10.1038/ajg.2012.314]
52 Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936-944 [PMID: 26667191 DOI: 10.1111/jgh.13264]
53 López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol* 2014; 13: 166-178 [PMID: 24552858]
54 Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, Wensveen F, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9488-9505 [PMID: 27920470 DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9488]
55 Hydes TJ, Summers N, Brown E, Alam U, Thomaides-Brears H, Wilding JPH, Cuthbertson DJ. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabet Med* 2020; 37: 1793-1806 [PMID: 32619031 DOI: 10.1111/dme.14356]
56 Lanthier N, Rodriguez J, Nachit M, Hiel S, Trefois P, Neyrinck AM, Cani PD, Bindels LB, Thissen JP, Delzenne NM. Microbiota analysis and transient elastography reveal new extra-hepatic components of liver steatosis and fibrosis in obese patients. *Sci Rep* 2021; 11: 659 [PMID: 33436764 DOI: 10.1038/s41598-020-79718-9]
57 Miele L, Bosetti C, Turati F, Rapaccini G, Gasbarrini A, La Vecchia C, Boccia S, Grieco A. Diabetes and Insulin Therapy, but Not Metformin, Are Related to Hepatocellular Cancer Risk. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 570356 [PMID: 26074956 DOI: 10.1155/2015/570356]
58 Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41: 372-382 [PMID: 29358469 DOI: 10.2337/dc17-1902]
59 Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873 [PMID: 17006923 DOI: 10.1002/hep.21327]
60 Zhang H, Niu Y, Gu H, Lu S, Zhang W, Li X, Yang Z, Qin L, Su Q. Low serum adiponectin is a predictor of progressing to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22709 [PMID: 30390352 DOI: 10.1002/jcla.22709]
61 Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Corrales A, Blanco R, Garcia-Unzueta MT, Hernandez JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Anti-TNF-α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1325-1330 [PMID: 25353352 DOI: 10.1111/jdv.12814]
62 Han R, Ma J, Li H. Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota. *Front Med* 2018; 12: 645-657 [PMID: 30178233 DOI: 10.1007/s11684-018-0645-9]
63 Patterson RE, Kalavalapalli S, Williams CM, Nautiyal M, Mathew JT, Martinez J, Reinhard MK, McDougall DJ, Rocca JR, Yost RA, Cusi K, Garrett TJ, Sunny NE. Lipotoxicity in steatohepatitis occurs despite an increase in tricarboxylic acid cycle activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310: E484-E494 [PMID: 26814015 DOI: 10.1152/ajpendo.00492.2015]
64 Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-97.e10 [PMID: 25935633 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043]
65 Kim D, Chung GE, Kwak MS, Kim YJ, Yoon JH. Effect of longitudinal changes of body fat on the incidence and regression of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 389-395 [PMID: 29373238 DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.014]
66 Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 562 [PMID: 27089331 DOI: 10.3390/ijms17040562]
67 Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 638-652 [PMID: 25085644 DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.05.019]
68 Orlić L, Mikolasevic I, Bagic Z, Racki S, Stimac D, Milic S. Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease-is there a link? *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 847539 [PMID: 24729784 DOI: 10.1155/2014/847539]
69 Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V, Anic K, Jelic I, Racki S. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 355-362 [PMID: 25412597 DOI: 10.1007/s00508-014-0661-y]
70 Jia G, Di F, Wang Q, Shao J, Gao L, Wang L, Li Q, Li N. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is a Risk Factor for the Development

of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2015; 10: e0142808 [PMID: 26566287 DOI: 10.1371/journal.pone.0142808]
71 Han R, Ma J, Li H. Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota. *Front Med* 2018; 12: 645-657 [PMID: 30178233 DOI: 10.1007/s11684-018-0645-9]
72 Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015; 4: 74-82 [PMID: 25664248 DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.74]
73 Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan DX, Reiter RJ. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mech Ageing Dev* 2015; 146-148: 28-41 [PMID: 25824609 DOI: 10.1016/j.mad.2015.03.008]
74 Rabadi MM, Xavier S, Vasko R, Kaur K, Goligorksy MS, Ratliff BB. High-mobility group box 1 is a novel deacetylation target of Sirtuin1. *Kidney Int* 2015; 87: 95-108 [PMID: 24940804 DOI: 10.1038/ki.2014.217]
75 Vaziri ND, Yuan J, Khazaeli M, Masuda Y, Ichii H, Liu S. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *Am J Nephrol* 2013; 37: 518-525 [PMID: 23689670 DOI: 10.1159/000351171]
76 Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, Rios RS, Zhang HY, Targher G, Byrne CD, Yuan WJ, Zheng MH. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism* 2021; 115: 154433 [PMID: 33212070 DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154433]
77 You J, Huang S, Huang GQ, Zhu GQ, Ma RM, Liu WY, Shi KQ, Guo GL, Chen YP, Braddock M, Zheng MH. Nonalcoholic fatty liver disease: a negative risk factor for colorectal cancer prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e479 [PMID: 25654388 DOI: 10.1097/MD.0000000000000479]
78 Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 91-95 [PMID: 21679251 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x]
79 Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Fan T, Chu WC, Woo J, Chan AW, Choi PC, Chim AM, Lau JY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60: 829-836 [PMID: 21339204 DOI: 10.1136/gut.2011.237974]
80 Shen H, Lipka S, Kumar A, Mustacchia P. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 440-446 [PMID: 25436123 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.061]
81 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310-318 [PMID: 25682233 DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0]
82 Lin QC, Chen LD, Chen GP, Zhao JM, Chen X, Huang JF, Wu LH. Association between nocturnal hypoxia and liver injury in the setting of nonalcoholic fatty liver disease. *Sleep Breath* 2015; 19: 273-280 [PMID: 24870112 DOI: 10.1007/s11325-014-1008-7]
83 Jin S, Jiang S, Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2018; 22: 841-851 [PMID: 29335916 DOI: 10.1007/s11325-018-1625-7]
84 Savransky V, Nanayakkara A, Vivero A, Li J, Bevans S, Smith PL, Torbenson MS, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology* 2007; 45: 1007-1013 [PMID: 17393512 DOI: 10.1002/hep.21593]
85 Chen LD, Lin L, Zhang LJ, Zeng HX, Wu QY, Hu MF, Xie JJ, Liu JN. Effect of continuous positive airway pressure on liver enzymes in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; 12: 373-381 [PMID: 27614004 DOI: 10.1111/crj.12554]
86 Sundaram SS, Halbower AC, Klawitter J, Pan Z, Robbins K, Capocelli KE, Sokol RJ. Treating Obstructive Sleep Apnea and Chronic Intermittent Hypoxia Improves the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Pediatr* 2018; 198: 67-75.e1 [PMID: 29752170 DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.028]
87 Lin MT, Lin HH, Lee PL, Weng PH, Lee CC, Lai TC, Liu W, Chen CL. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2015; 19: 809-817 [PMID: 25450153 DOI: 10.1007/s11325-014-1082-x]
88 Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med* 2013; 14: 1139-1150 [PMID: 24054505 DOI: 10.1016/j.sleep.2013.07.006]
89 Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, Yee BJ, Liu PY, Wong KK, Grunstein RR. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 40: 913-918 [PMID: 22267762 DOI: 10.1183/09031936.00177011]
90 Labarca G, Cruz R, Jorquera J. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med* 2018; 14: 133-139 [PMID: 29151428 DOI: 10.5664/jcsm.6900]
91 Minville C, Hilleret MN, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, Borel JC, Lévy P, Zarski JP, Pépin JL. Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea. *Chest* 2014; 145: 525-533 [PMID: 24264333 DOI: 10.1378/chest.13-0938]
92 Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150-156 [PMID: 22425701 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.027]
93 Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 123-131.e1 [PMID: 28823829 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.014]
94 Kim D, Yoo ER, Li AA, Fernandes CT, Tighe SP, Cholankeril G, Hameed B, Ahmed A. Low-Normal Thyroid Function Is Associated With Advanced Fibrosis Among Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2379-2381 [PMID: 30458247 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.024]
95 Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian LM, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 528-534 [PMID: 22183820 DOI: 10.1007/s10620-011-2006-2]
96 Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150-156 [PMID: 22425701 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.027]
97 Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, Setji TL. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14172-14184 [PMID: 25339805 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14172]
98 Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 141-154 [PMID: 14752302 DOI: 10.1097/01.OGX.0000109523.25076.E2]
99 Karoli R, Fatima J, Chandra A, Gupta U, Islam FU, Singh G. Prevalence of hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6: 9-14 [PMID: 23869143 DOI: 10.4103/0974-1208.112370]
100 Kim JJ, Kim D, Yim JY, Kang JH, Han KH, Kim SM, Hwang KR, Ku SY, Suh CS, Kim SH, Choi YM. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-

alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1403-1412 [PMID: 28370150 DOI: 10.1111/apt.14058]
101 Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health* 2018; 15: 77 [PMID: 29747678 DOI: 10.1186/s12978-018-0519-2]
102 Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, Deguchi F, Kojima T, Isozaki A, Tomofuji T. Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep* 2018; 8: 7496 [PMID: 29760403 DOI: 10.1038/s41598-018-25857-z]
103 Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 [PMID: 31540048 DOI: 10.3390/ijerph16183415]
104 Li M, Xu Y, Xu M, Ma L, Wang T, Liu Y, Dai M, Chen Y, Lu J, Liu J, Bi Y, Ning G. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2033-2038 [PMID: 22466338 DOI: 10.1210/jc.2011-3010]
105 Kim G, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. Significant liver fibrosis assessed using liver transient elastography is independently associated with low bone mineral density in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017; 12: e0182202 [PMID: 28759632 DOI: 10.1371/journal.pone.0182202]
106 Pardee PE, Dunn W, Schwimmer JB. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low bone mineral density in obese children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 248-254 [PMID: 22111971 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04924.x]
107 Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, Huang YZ, Honda H, Chen KD, Wang CC, Chiu KW, Jawan B, Eng HL, Goto S, Chen CL. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011; 55: 415-425 [PMID: 21184788 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.028]
108 Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med* 2016; 14: 3 [PMID: 26733412 DOI: 10.1186/s12967-015-0762-z]
109 Cabrera D, Cabello-Verrugio C, Solís N, San Martín D, Cofré C, Pizarro M, Arab JP, Abrigo J, Campos F, Irigoyen B, Carrasco-Avino G, Bezares K, Riquelme V, Riquelme A, Arrese M, Barrera F. Somatotropic Axis Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Beneficial Hepatic and Systemic Effects of Hormone Supplementation. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29724029 DOI: 10.3390/ijms19051339]
110 Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066-1079 [PMID: 25066777 DOI: 10.1002/hep.27332]
111 Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, Yao X, Maradit Kremers H. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 286-292 [PMID: 29322175 DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5417]
112 Ramezani-Moghadam M, Wang J, Ho V, Iseli TJ, Alzahrani B, Xu A, Van der Poorten D, Qiao L, George J, Hebbard L. Adiponectin reduces hepatic stellate cell migration by promoting tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) secretion. *J Biol Chem* 2015; 290: 5533-5542 [PMID: 25575598 DOI: 10.1074/jbc.M114.598011]
113 Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 656-662 [PMID: 25418531 DOI: 10.1111/jdv.12847]
114 Phan K, Onggo J, Charlton O, Smith SD. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease - Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol* 2019; 60: e352-e355 [PMID: 30906989 DOI: 10.1111/ajd.13015]
115 van der Voort EA, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hofman A, Janssen HL, Schouten JN, Wakkee M. Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 213-217 [PMID: 26062958 DOI: 10.2340/00015555-2161]
116 Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 282-287 [PMID: 26537011 DOI: 10.1111/jdv.13456]
117 Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM, Harrison SA. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 293-300 [PMID: 25521607 DOI: 10.1111/apt.13042]
118 Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
119 Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015; 16: 448-457 [PMID: 25898198 DOI: 10.1038/ni.3153]
120 Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 144-152 [PMID: 23337953 DOI: 10.1038/nrendo.2012.258]
121 Kulkarni NM, Jaji MS, Shetty P, Kurhe YV, Chaudhary S, Vijaykant G, Raghul J, Vishwakarma SL, Rajesh BN, Mookkan J, Krishnan UM, Narayanan S. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm Biol* 2015; 53: 1110-1117 [PMID: 25430922 DOI: 10.3109/13880209.2014.960944]
122 Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59: 859-871 [PMID: 23751754 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044]
123 Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 666-675 [PMID: 24061203 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.175]
124 Ballestri S, Romagnoli D, Nascimbeni F, Francica G, Lonardo A. Role of ultrasound in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 603-627 [PMID: 25694178 DOI: 10.1586/17474124.2015.1007955]
125 Lonardo A, Ballestri S, Targher G, Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 629-650 [PMID: 25327387 DOI: 10.1586/17474124.2015.965143]
126 池肇春, 李瀚旻, 王雪凤, 孙方利, 孙焕霞, 穆标, 主编. 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症. 天津:天津科学技术出版社, 2022

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 2022年1月8日; 30(1): 17-23

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.17

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

基础研究 BASIC RESEARCH

简短炎症性肠病生活质量问卷的信效度评价

张诗静, 罗建峰, 彭 彬, 侯江涛, 徐 谦, 陈丽霞, 李辉标, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林

张诗静, 罗建峰, 徐谦, 陈丽霞, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林, 广州中医药大学基础医学院 广东省广州市 510006

彭彬, 广州中医药大学第一临床医学院 广东省广州市 510400

侯江涛, 李辉标, 广州中医药大学第一附属医院 广东省广州市 510400

张诗静, 在读硕士, 主要从事中医大数据统计分析研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81774451和No.82104501; 广州中医药大学“薪火计划”, No.XH20190102.

作者贡献分布: 课题由陈新林设计并主导实施; 张诗静、罗建峰、彭彬、侯江涛参与临床现场测试; 徐谦、陈丽霞、李辉标负责统计分析及文章校对; 刘诗颖、何镇帆、钟嘉敏负责数据整理及校对; 论文写作由张诗静、罗建峰共同完成.

通讯作者: 陈新林, 教授, 博士生导师, 510006, 广东省广州市番禺区外环东路232号, 广州中医药大学基础医学院. chenxlsums@126.com

收稿日期: 2021-11-09
修回日期: 2021-11-26
接受日期: 2021-12-17
在线出版日期: 2022-01-08

Reliability and validity of the Chinese version of the short inflammatory bowel disease questionnaire

Shi-Jing Zhang, Jian-Feng Luo, Bin Peng, Jiang-Tao Hou, Qian Xu, Li-Xia Chen, Hui-Biao Li, Shi-Ying Liu, Jia-Min Zhong, Zhen-Fang He, Xin-Lin Chen

Shi-Jing Zhang, Jian-Feng Luo, Qian Xu, Li-Xia Chen, Shi-Ying Liu, Jia-Min Zhong, Zhen-Fang He, Xin-Lin Chen, School of Basic Medical Science, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Bin Peng, The First Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510400, Guangdong Province, China

Jiang-Tao Hou, Hui-Biao Li, The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510400, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81774451 and No. 82104501; Science Program for Overseas Scholars of Guangzhou University of Chinese Medicine, No. XH20190102.

Corresponding author: Xin-Lin Chen, Professor, Doctoral Advisor, School of Basic Medical Science, Guangzhou University of Chinese Medicine, No. 232 Waihuan East Road, Panyu District, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China. chenxlsums@126.com

Received: 2021-11-09
Revised: 2021-11-26
Accepted: 2021-12-17
Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

The short inflammatory bowel disease questionnaire (SIBDQ) is a widely used assessment tool to measure the health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease (IBD).

AIM

To translate and validate the SIBDQ in Chinese IBD patients.

METHODS

A simplified Chinese version of SIBDQ (SIBDQ-C) was obtained according to Brislin's translation and back-translation procedure. The patients with IBD were measured in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine and the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University between June 2020 and June 2021. Cronbach's α, split-half reliability, and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to test the reliability of the SIBDQ-C. Confirmatory factor analysis was used to evaluate its structural validity.

RESULTS

A total of 113 patients with IBD were enrolled, and 112 were eventually included for analysis. Cronbach's α of the SIBDQ-C was 0.90, and split-half coefficient was 0.86.

ICCs of the four dimensions ranged from 0.61 to 0.77. Confirmatory factor analysis showed that root mean square error of approximation, non-normed fit index, comparative fit index, and goodness-of-fit index were 0.08, 0.93, 0.97, and 0.92, respectively. There were significant differences in the SIBDQ-C score and the scores of four dimensions in patients with different fecal characters (P < 0.05).

CONCLUSION

The SIBDQ-C has good reliability and validity, which can be used to measure the quality of life of patients with IBD in mainland China.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Short inflammatory bowel disease Questionnaire; Reliability; Validity

Citation: Zhang SJ, Luo JF, Peng B, Hou JT, Xu Q, Chen LX, Li HB, Liu SY, Zhong JM, He ZF, Chen XL. Reliability and validity of the Chinese version of the Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 17-23
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/17.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.17

摘要

背景

简短炎症性肠病问卷(the short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ) 广泛用于评估炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的健康相关生活质量.

目的

引进SIBDQ量表并评估其信效度.

方法

根据Brislin模型的翻译-回译流程得到中文版SIBDQ(SIBDQ-C). 对2020-06/2021-06就诊于广州中医药大学第一附属医院、中山大学第一附属医院IBD患者进行测评; 使用克朗巴赫系数、分半信度和重测信度检验量表的信度, 使用验证性因子分析评价其结构效度.

结果

共发放问卷113份, 最终回收112份.SIBDQ-C的Cronbach's α为0.90, 折半系数为0.86; 量表四个维度间的Spearman相关系数在0.61到0.77之间; 验证性因子分析的近似误差方根、非范拟合指数、比较拟合指数、拟合优度指数分别为0.08、0.93、0.97、0.92; 不同粪便形态患者的SIBDQ-C总分及各维度得分均有统计学差异(P<0.05).

结论

SIBDQ-C具有良好的信度及效度, 可以用于临床测量我国IBD患者的生活质量.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 简短炎症性肠病生活质量问卷; 信度; 效度

核心提要: 简短炎症性肠病问卷(the short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ) 被广泛用于评估炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的健康相关生活质量.本研究对SIBDQ进行汉化并通过收集临床资料证实了其良好的信度及效度, 可用于临床测量我国IBD患者生活质量.

文献来源: 张诗静, 罗建峰, 彭彬, 侯江涛, 徐谦, 陈丽霞, 李辉标, 刘诗颖, 钟嘉敏, 何镇帆, 陈新林. 简短炎症性肠病生活质量问卷的信效度评价. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 17-23
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/17.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.17

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种胃肠道慢性、非特异性、复发性炎症疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 目前, 我国IBD患病率是亚洲最高的[1,2]. IBD尚无根治方法, 且疾病反复发作, 严重影响患者的生活质量. 健康相关生活质量量表被临床医生视为重要的结局指标. 陈新林等[3]评估和比较IBD疾病特异性的健康相关生活质量工具, 指出对于成年IBD患者, 简短版炎症性肠病生活质量问卷(short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ)具有良好的测量特性, 在全球范围内被广泛使用. 然而, 未见文献报道SIBDQ的中文版的翻译工作和测量性能评价. 本研究对SIBDQ进行汉化并对评价其信效度, 为临床医生测量我国IBD患者生活质量提供可靠的工具.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 本研究获得广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(编号: ZYYECK[2019]160). 2020-06/2021-06, 纳入广州中医药大学第一附属医院、中山大学第一附属医院就诊的炎症性肠病患者, 对其进行问卷调查. 对于疾病稳定的患者, 在1-4周后重新发放中文版SIBDQ(SIBDQ-C), 以评估量表的重测信度[4]. 纳入标

准: (1)参照2018年《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》[5]中推荐的标准, 符合UC或CD诊断标准的病人; (2)年龄在(16-75)岁; (3)能正常沟通交流, 单独或在他人帮助下能够完成问卷; (4)自愿签署知情同意书. 排除标准: 并发其他对生活质量有严重影响的疾病, 如癌症、心脏病等的患者.

1.1.2 研究工具: 调查问卷包括基本人口学资料、SIBDQ-C量表、布里斯托尔大便量表. (1)基本人口学资料包括性别、年龄、婚姻状况和文化程度; (2)翻译得到的SIBDQ-C量表与原版具有相同的条目数量及维度结构.量表共有10个条目, 分为四个不同的维度: 肠道症状、心理功能、社会功能和全身症状. 其中肠道症状维度由条目4、6和9组成, 社会功能维度包括条目2和3, 心理功能维度由条目5、8和10组成(其中条目8为反向条目), 全身症状由条目1和7组成.所有条目均以7分李克特量表评分作为反应选项, 范围从1分(所有时间)到7分(完全没有). SIBDQ-C的总分范围从10到70, 得分越高, 生活质量越高; (3)布里斯托尔大便量表(bristol stool form scale, BSFS)是Lewis等人[6]为评估粪便形态研发的量表. 该量表的有效性和可靠性已经得到验证并在临床实践和研究中广泛使用[7,8]. BSFS将大便类型分为7个分类: 最硬(类型1)到最软(类型7). 1型和2型被认为是硬便(以及其他指示便秘的症状), 3、4、5型是理想型大便(指示正常大便形态), 而6型和7型被认为是稀烂/液体大便(以及其他指示腹泻的症状). 本研究使用BSFS量表评估患者粪便形态以研究区分度和评估参与重测患者的病情变化情况.

1.2 方法

1.2.1 量表的汉化: SIBDQ是一种广泛使用的工具, 用于评估炎症性肠病患者的健康相关生活质量[9-13]. 在获得SIBDQ作者授权后, 根据Brislin模型[14]对原始版本的SIBDQ进行翻译和回译工作. 首先, 原始版本的SIBDQ由两位具有专业英语水平的研究者单独翻译成中文. 在不改变原量表的原始含义的基础上, 双方对有争议部分进行讨论并修改, 形成SIBDQ-C的初稿. 然后由两名未接触过原始量表的双语胃肠道疾病医师将SIBDQ-C回译成英文, 并将回译后的英文版本进行校对整合. 最后由研究小组对回译后得到的英文版量表与原始量表进行语义偏差的对比, 最终形成SIBDQ-C.

1.2.2 资料收集: 调查采用电子问卷的形式进行资料收集. 问卷内容由研究者录入问卷星后通过网络向患者发放. 为了让研究人员熟知调查的目的和意义, 熟悉和掌握资料收集的要求和方法, 确保资料的准确性和可靠性, 对参与调查的研究人员进行调查前培训. 在进行问卷调查前, 先向患者进行解释, 阐明此次调查的研究目的, 获得患者同意后, 开始调查研究. 患者通过研究者提供电子设备进行自行填写. 问卷填写完毕后, 研究者进行人工排查, 剔除无效问卷(信息不完整, 填写时间少于10秒).

统计学处理 采用Microsoft Office Excel 2016建立数据库, 由两名研究者核对数据以避免研究过程中数据错误. 采用SPSS 25.0统计软件和AMOS 21.0软件进行统计分析. 计量资料且服从正态分布采用均数±标准差(mean±SD)描述, 非正态分布用中位数和四分位间距描述; 计数资料使用频数及百分比描述. (1)SIBDQ-C的信度分析包括: 采用克朗巴赫(Cronbach's α)系数和分半信度系数评估其内部信度. 采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估SIBDQ-C的重测信度. ICC<0.4表示重测信度差, ICC>0.7表示重测信度好[4]; (2)SIBDQ-C的效度分析包括: ①采用各条目得分与其所属维度得分的Spearman相关系数评价量表的聚合效度、判别效度, 相关系数大则表明量表的内容效度好. ②采用AMOS 21.0软件进行验证性因子分析, 计算拟合度指标χ^2/df、近似误差方根(RMSEA)、非范拟合指数(NFI)、比较拟合指数(CFI)和拟合优度指数(GFI); (3)SIBDQ-C的区分度分析: 比较UC及CD患者的总分及其各维度得分, 比较不同粪便形态患者的SIBDQ-C总分及其各维度得分, 评价量表的区分度. P≤0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 一共发放问卷113份, 去除1份无效问卷(信息不完整), 最终得到有效问卷112份.受试者平均年龄(38.94±13.59)岁, 其中69例UC患者, 43例为CD患者, 其他人口学特征见表1. 选取40例病情稳定患者进行重测.

2.2 量表信度 SIBDQ-C的Cronbach's α为0.90, 4个维度的Cronbach's α分别为肠道症状0.77、全身症状0.74、心理功能0.56、社会功能0.90. 分半信度: 采用前后分半, 计算两半量表得分的系数, 本量表分半信度为0.86. 本量表的ICC系数(表2)分别为总量表0.94, 肠道症状0.89, 全身症状0.88, 心理功能0.75, 社会功能0.88, 说明SIDBQ-C的重测信度良好.

2.3 量表效度 SIBDQ-C各维度之间Spearman相关系数0.61-0.74, 各维度与总分之间的Spearman相关系数为0.83-0.89(表3), 说明量表的内容效度好. 量表各条目与所属的维度相关系数最高, 且均>0.4, 提示量表具有良好的聚合效度和判别效度(表4). 对中文版SIDBQ拟合因子模型, 结果如图1所示, 各条目与各维度(潜在变量)的因子负荷均大于0.60, 每个条目对应潜变量的解释率较大. 拟合度指标χ^2/df、RMSEA、NFI、CFI、GFI分别为1.78、0.08、0.93、0.97、0.92.

表 1 SIBDQ-C测试者的人口学特征(*n* = 112)

	IBD(*n* = 112)	UC(*n* = 69)	CD(*n* = 43)	重测患者(*n* = 40)
性别(%)				
男	72(64.3)	46(66.7)	26(60.5)	30(75.0)
女	40(35.7)	23(33.3)	17(39.5)	10(25.0)
年龄(mean ± SD)	38.9 ± 13.6	44.6 ± 12.9	29.8 ± 9.0	38.0 ± 14.1
婚姻状况(%)				
未婚	73(65.2)	58(84.1)	15(34.9)	26(65.0)
已婚	39(34.8)	11(15.9)	28(65.1)	14(35.0)
文化程度(%)				
初中及以下	17(15.2)	11(15.9)	6(14.0)	7(17.5)
高中、中专	30(26.8)	21(30.4)	9(20.9)	11(27.5)
大专	22(19.6)	13(18.8)	9(20.9)	8(20.0)
大学本科	37(33.0)	19(27.5)	18(41.9)	12(30.0)
研究生及以上	6(5.4)	5(7.2)	1(2.3)	2(5.0)

IBD: 炎症性肠病; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病.

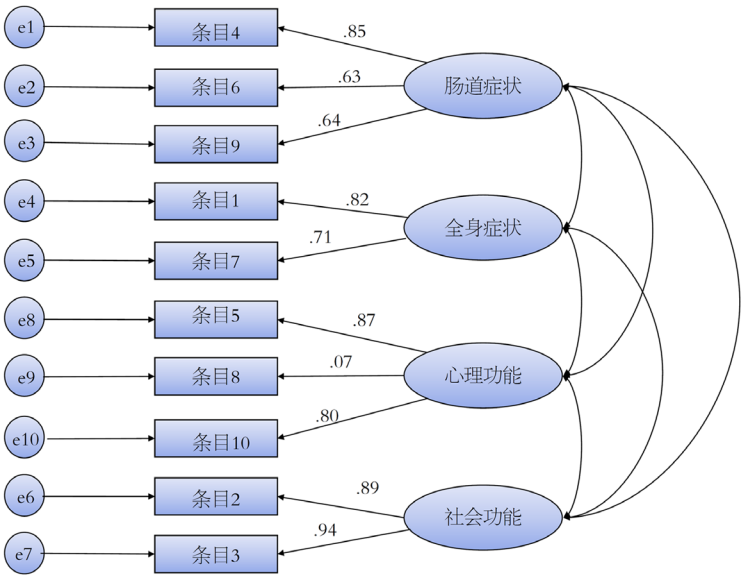


图 1 中文版SIBDQ-C的因子结构. 肠道症状、全身症状、心理功能、社会功能表示量表的4个维度(潜在变量); 条目1-条目10表示量表的10个条目(测定变量); e1-e10表示各条目的残差; 双箭头弧线表示相关关系; 线条上的数字表示协方差; 单箭头直线表示因果关系, 线条上数字表示标准回归系数.

2.4 量表区分度 UC及CD患者的总得分及其各维度得分差异均无统计学意义. 不同粪便形态的患者的总分及其各维度得分均有统计学差异(P<0.05), 腹泻患者SIBDQ-C的总分和各维度得分均低于正常或便秘患者, 表明其生活质量更差(表5).

3 讨论

生活质量是一个多维概念, 被视为潜在变量, 包括幸福感和角色功能的身体、社会和心理方面[15]. 评估IBD患者的健康相关生活质量是医疗管理和临床决策的重要组成部分, 在过去十年中, 国内评估IBD患者生活质量的量表迅速增加. 炎症性肠病生活质量问卷(IBDQ)是国内使用最为广泛的量表, 但是包含32个条目, 涵盖疾病相关症状评估、全身症状评估、心理功能评估和社会功能评估4个方面[16], 测评需要花费较多时间, 在一定程度上增加了被测试者的负担. 而SIBDQ由于测量耗时少, 且具有良好的信度、效度, 已经被多国学者翻译并修正且推广使用. 英国[9]、德国[10]、美国[11]、西班牙[12]和葡萄牙语版[13]的SIBDQ的被证实具有良好的信度、效度. 随着我国IBD患者的患病率逐年增加, 临床试验及科研

表 2　中文版SIBDQ的重测信度分析

维度	首测得分	复测得分	ICC	*P*值
总量表	50.60 ± 10.94	49.90 ± 10.16	0.94	< 0.01
肠道症状	16.35 ± 3.84	15.73 ± 3.73	0.88	< 0.01
全身症状	9.85 ± 3.02	10.13 ± 3.02	0.88	< 0.01
心理功能	14.60 ± 2.62	14.35 ± 2.89	0.75	< 0.01
社会功能	9.98 ± 2.97	9.53 ± 3.05	0.88	< 0.01

ICC: 组间相关系数.

表 3　SIBDQ各维度和总量表得分之间的Spearman 相关系数

	总分	肠道症状	全身症状	心理功能	社会功能
总分	1.00				
肠道症状	0.89[a]	1.00			
全身症状	0.89[a]	0.74[a]	1.00		
心理功能	0.83[a]	0.68[a]	0.61[a]	1.00	
社会功能	0.86[a]	0.64[a]	0.77[a]	0.61[a]	1.00

[a]*P* < 0.001.

表 4　条目与各维度的Spearman相关系数

	肠道症状	全身症状	心理功能	社会功能
肠道症状				
条目4	0.84[a]	0.71[a]	0.68[a]	0.66[a]
条目6	0.83[a]	0.55[a]	0.45[a]	0.47[a]
条目9	0.81[a]	0.51[a]	0.52[a]	0.41[a]
全身症状				
条目1	0.70[a]	0.87[a]	0.61[a]	0.74[a]
条目7	0.63[a]	0.90[a]	0.49[a]	0.64[a]
心理功能				
条目5	0.73[a]	0.71[a]	0.83[a]	0.68[a]
条目8[R]	–0.01	0.01	0.50[a]	0.06
条目10	0.73[a]	0.61[a]	0.80[a]	0.59[a]
社会功能				
条目2	0.59[a]	0.71[a]	0.60[a]	0.95[a]
条目3	0.63[a]	0.75[a]	0.60[a]	0.96[a]

[a]*P* < 0.001; [R]: 条目8按照反转分数计算.

研究的需求增加, 因此需要翻译和验证中文版SIBDQ以便临床使用.

接受测量的患者均可在10分钟内完成SIBDQ-C, 测试者可快速计算临床评分, 可见SIBDQ-C具有良好的可操作性. SIBDQ-C具有高内部一致性和高重测性. 中文版SIBDQ的Cronbach's α系数为0.90, 高于量表研发作者报告的0.78[17]及葡萄牙版本的0.80[13], 与德国版本的0.84较为接近[10], 说明该量表具有很好的内部一致性. 各个维度Cronbach's α均在0.61-0.77之间, 说明各个维度下, 条目测量内容的一致性较好.

SIBDQ-C在少数IBD患者中进行了重复评估. 在临床情况不变的情况下, 重复评估的结果显示可重复和一致性. 肠道症状、全身症状、社会功能维度的ICC均大于0.8, 心理功能ICC为0.73, 高于原版的0.65, 葡萄牙语版本的0.69(CI 0.50-0.82), 及德语版本的0.60.这可能重测间隔时间较短有关, 本次评价间隔时间最短6天, 最长

表 5 不同疾病及不同粪便形态的患者的SIBDQ-C得分比较

	总分	肠道症状	全身症状	心理功能	社会功能
疾病分类					
UC(n = 69)	47.77 ± 11.44	15.39 ± 3.99	9.28 ± 2.94	13.75 ± 3.05	8.94 ± 3.31
CD(n = 43)	47.26 ± 12.63	15.84 ± 3.80	9.49 ± 3.17	14.19 ± 3.38	8.35 ± 3.12
t值	−0.05	−0.59	0.94	−0.25	0.36
P值	0.94	0.56	0.35	0.80	0.72
粪便形态					
硬便	54.33 ± 15.50	16.00 ± 5.00	10.67 ± 3.01	16.33 ± 4.51	11.33 ± 3.05
正常大便	51.21 ± 9.93	16.90 ± 3.24	9.63 ± 2.93	14.63 ± 2.95	10.07 ± 2.84
稀便	38.97 ± 11.18	12.83 ± 3.79	6.81 ± 3.05	11.67 ± 3.55	7.67 ± 2.69
F值	17.11	16.71	11.10	8.93	11.10
P值	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

24天, 间隔6-8的病例数占所有复测病例数的75%. 根据Hernaez[18]建议的划分标准, 依然在可接受范围内, 本次研究重测ICC均大于0.7, SIBDQ-C仍然是可靠的测量工具.

验证性因子分析结果显示, SIBDQ-C具有良好的结构效度. NFI、CFI、GFI均大于0.90, 并且χ^2/df小于2. 虽然RMSEA大于0.05, 但小于0.1, 在可接受范围内. 通过4个维度得分与总得分的相关分析显示心理功能为显著相关, 其余3个维度都与量表总分存在高度相关性.

本研究中采用的BSFS量表经循证验证, 信效度良好, 可以根据患者的粪便形态进行评分, 无创、简单易行且不增加患者痛苦和经济负担. 结果显示, SIBDQ-C可以较好的区分患者腹泻和便秘状态. 因此, SIBDQ-C不仅是一种有效的健康生活质量测量方法, 也是一种可靠和一致的测量方法.

本研究存在一定的不足之处. 重测的样本量偏小, 研究者推荐重测样本量应大于50[19], 且重测间隔时间短, 被调查者可能存在记忆效应. 本研究暂未对SIBDQ-C进行校标效度评价, 且本研究仅纳入广州市双中心的IBD患者作为研究对象, 在今后的研究中, 应纳入更多地区的患者进行研究并进行校标效度评价, 以期全面评价量表普适性.

4 结论

综上所述, SIBDQ-C是测量IBD患者健康相关生活质量的一种简单、有效、可靠的测量工具, 可以被应用于临床实践和科学研究.

5 致谢

感谢广州中医药大学第一附属医院脾胃病科及中山大学附属第一医院消化内科医务人员在本研究开展中给与的帮助.

文章亮点

实验背景

简短炎症性肠病问卷(the short inflammatory bowel disease questionnaire, SIBDQ)广泛用于评估炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的健康相关生活质量, 但未见文献报道SIBDQ的中文版的翻译工作和测量性能评价.

实验动机

旨在汉化SIBDQ量表并评估其信效度.

实验目标

通过评估中文版SIBDQ量表, 为临床医生引进可靠的测量IBD患者生活质量的工具.

实验方法

根据标准的翻译-回译流程得到中文版SIBDQ(SIBDQ-C). 收集并分析2020-06/2021-06就诊于广州中医药大学第一附属医院、中山大学第一附属医院IBD患者的临床信息, 评价SIBDQ-C的信效度.

实验结果

SIBDQ-C的Cronbach's α高于其他语言版本; 量表四个维度间的Spearman相关系数提示各个维度下, 条目的内容一致性较好; 验证性因子分析显示SIBDQ-C具有良好的结构效度.

实验结论

SIBDQ-C具有良好的测量特性并适用于测量我国IBD患

者的生活质量.

展望前景

本研究发现SIBDQ-C适用于测量中国IBD患者的生活质量, 未来可通过多中心研究并进行校标效度评价, 以期全面评价量表普适性.

6 参考文献

1 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]

2 Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, Tanyingoh D, Wei SC, Lin WC, Lin HH, Li J, Bell S, Niewiadomski O, Kamm MA, Zeng Z, Chen M, Hu P, Ong D, Ooi CJ, Ling KL, Miao Y, Miao J, Janaka de Silva H, Niriella M, Aniwan S, Limsrivilai J, Pisespongsa P, Wu K, Yang H, Ng KK, Yu HH, Wang Y, Ouyang Q, Abdullah M, Simadibrata M, Gunawan J, Hilmi I, Lee Goh K, Cao Q, Sheng H, Ong-Go A, Chong VH, Ching JYL, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 107-115 [PMID: 30177785 DOI: 10.1038/s41395-018-0233-2]

3 Chen XL, Zhong LH, Wen Y, Liu TW, Li XY, Hou ZK, Hu Y, Mo CW, Liu FB. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 177 [PMID: 28915891 DOI: 10.1186/s12955-017-0753-2]

4 Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 34-42 [PMID: 17161752 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012]

5 吴开春, 梁洁, 冉志华, 钱家鸣, 杨红, 陈旻湖, 何瑶. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). 中华消化杂志 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]

6 Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924 [PMID: 9299672 DOI: 10.3109/00365529709011203]

7 Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut* 1996; 39: 109-113 [PMID: 8881820 DOI: 10.1136/gut.39.1.109]

8 Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 693-703 [PMID: 27492648 DOI: 10.1111/apt.13746]

9 Jowett SL, Seal CJ, Barton JR, Welfare MR. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2921-2928 [PMID: 11693327 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04682.x]

10 Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Körber J, Arck P, Dignass A, Klapp B. [Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ)]. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 277-286 [PMID: 10820859 DOI: 10.1055/s-2000-14868]

11 Lam MY, Lee H, Bright R, Korzenik JR, Sands BE. Validation of interactive voice response system administration of the Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 599-607 [PMID: 19023897 DOI: 10.1002/ibd.20803]

12 López-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999; 60: 274-280 [PMID: 10343142 DOI: 10.1159/000007670]

13 Roseira J, Sousa HT, Marreiros A, Contente LF, Magro F. Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: translation and validation to the Portuguese language. *Health Qual Life Outcomes* 2021; 19: 59 [PMID: 33602252 DOI: 10.1186/s12955-021-01698-9]

14 Jones PS, Lee JW, Phillips LR, Zhang XE, Jaceldo KB. An adaptation of Brislin's translation model for cross-cultural research. *Nurs Res* 2001; 50: 300-304 [PMID: 11570715 DOI: 10.1097/00006199-200109000-00008]

15 Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 137-145 [PMID: 25152653 DOI: 10.31887/DCNS.2014.16.2/mbullinger]

16 Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-810 [PMID: 2644154 DOI: 10.1016/S0016-5085(89)80080-0]

17 Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1571-1578 [PMID: 8759664]

18 Hernaez R. Reliability and agreement studies: a guide for clinical investigators. *Gut* 2015; 64: 1018-1027 [PMID: 25873640 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308619]

19 Elting LS, Bodey GP. Is a picture worth a thousand medical words? A randomized trial of reporting formats for medical research data. *Methods Inf Med* 1991; 30: 145-150 [PMID: 1857251 DOI: 10.1055/s-0038-1634825]

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 2022年1月8日; 30(1): 24-29

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.24

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

乙肝肝硬化患者门静脉宽度与门静脉血栓形成的关系

赵 静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁 剑, 郑爱平

赵静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁剑, 郑爱平, 天津市北辰医院超声科 天津市 300400

郑爱平, 副主任医师, 本科, 研究方向: 肝胆疾病超声介入治疗.

基金项目: 天津市北辰区科技计划项目, No. 2018-SHGY-17.

作者贡献分布: 此课题由赵静和郑爱平设计; 研究过程由赵静、李建如、张爱军、李晓蕾及梁剑操作完成;数据收集和分析由赵静、李建如及张爱军完成; 本论文写作由赵静完成.

通讯作者: 郑爱平, 教授, 副主任医师, 300400, 天津市北辰医院超声科, 天津市北辰医院北医道7号. doctorzheng76@126.com

收稿日期: 2021-10-19
修回日期: 2021-11-21
接受日期: 2021-12-20
在线出版日期: 2022-01-08

Relationship between portal vein width and portal vein thrombosis in patients with hepatitis B cirrhosis

Jing Zhao, Jian-Ru Li, Ai-Jun Zhang, Xiao-Lei Li, Jian Liang, Ai-Ping Zheng

Jing Zhao, Jian-Ru Li, Ai-Jun Zhang, Xiao-Lei Li, Jian Liang, Ai-Ping Zheng, Department of Ultrasound, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Supported by: Tianjin Beichen District Science and Technology Plan Project, No. 2018- SHGY-17.

Corresponding author: Ai-Ping Zheng, Professor, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Tianjin Beichen Hospital, No. 7 Beiyi Road, Tianjin Beichen hospital, Tianjin 300400, China. doctorzheng76@126.com

Received: 2021-10-19
Revised: 2021-11-21
Accepted: 2021-12-20
Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

The early diagnosis of portal vein thrombosis (PVT) is still a difficult clinical problem. There is an urgent need to find noninvasive indexes that can predict PVT.

AIM

To investigate the relationship between portal vein width and PVT.

METHODS

A total of 418 patients with hepatitis B cirrhosis were collected. They were divided into a PVT group (n = 66) and a non-PVT group (n = 352) according to whether PVT occurred. The general data of the two groups were compared, and the risk factors affecting PVT were analyzed retrospectively by multivariate logistic regression. The effectiveness of different risk factors in predicting PVT was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS

Compared with the non-PVT group, the PVT group had a significantly higher Child-Pugh score, lower rate of Child-Pugh A class, higher platelet count and D-dimer level, wider portal vein width, and slower portal vein blood flow (P < 0.05). Logistic regression showed that portal vein width (odds ratio [OR] = 3.941, P = 0.001), portal vein blood flow (OR = 0.841, P = 0.007), platelet count (OR = 1.024, P = 0.008), and D-dimer level (OR = 2.383, P = 0.000) were independent risk factors for PVT in patients with liver cirrhosis. The maximum area under the ROC curve of portal vein width in the diagnosis of PVT was 0.874, and the best diagnostic threshold was > 12.5 mm, with a predictive sensitivity and specificity of 78% and 82%, respectively.

CONCLUSION
The increase of portal vein diameter is a risk factor for PVT in patients with liver cirrhosis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Cirrhosis; Thrombosis; Portal vein; Predictive diagnosis

Citation: Zhao J, Li JR, Zhang AJ, Li XL, Liang J, Zheng AP. Relationship between portal vein width and portal vein thrombosis in patients with hepatitis B cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 24-29
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/24.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.24

摘要
背景
门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的早期诊断仍是临床上一个难题, 急需要发现可早期预测诊断的无创指标.

目的
探讨门静脉宽度与PVT形成之间的关系.

方法
收集418例乙肝肝硬化患者.根据是否发生PVT分为PVT组(n = 66)和非PVT组(n = 352)组. 比较两组患者的一般资料差异, 使用多因素Logistic回顾分析影响PVT发生的危险因素. 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估不同危险因素预测PVT的效能.

结果
与非PVT组患者相比, PVT组患者的Child-Pugh评分更高、Child-Pugh A级比例更低、血小板水平更高、D-二聚体水平更高、门静脉宽度更宽、门静脉血流更慢, 上述差异均存在统计学意义(P<0.05). Logistic回归显示门静脉宽度(OR = 3.941, P = 0.001)、门静脉血流(OR = 0.841, P = 0.007)、血小板水平(OR = 1.024, P = 0.008)和D-二聚体水平(OR = 2.383, P = 0.000)是肝硬化患者发生PVT的独立危险因素.门静脉宽度诊断PVT的ROC曲线下面积最大为0.874, 最佳诊断值为>12.5 mm, 此时的预测敏感性和特异性分别为78%和82%.

结论
门静脉直径增加是肝硬化患者PVT发生的危险因素, 对PVT诊断具有一定价值.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙肝; 肝硬化; 血栓形成; 门静脉; 预测诊断

核心提要: 慢性乙型病毒性肝炎肝硬化患者门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的发生比例较高. 本研究从我院收治的慢乙肝肝硬化患者的临床资料中分析得出血小板水平、D-二聚体水平、门静脉宽度、门静脉血流与患者PVT发生密切相关, 且这四个危险因素都体现了潜在的PVT预测诊断价值, 值得今后进一步研究.

文献来源: 赵静, 李建如, 张爱军, 李晓蕾, 梁剑, 郑爱平. 乙肝肝硬化患者门静脉宽度与门静脉血栓形成的关系. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 24-29
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/24.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.24

0 引言
尽管门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)在普通人群中发生率不足1%, 但在肝硬化患者中其发生率却高达0.6%-15.8%[1]. 研究已经证实, 存在PVT的肝硬化患者的失代偿肝硬化发生率、食管静脉曲张破裂出血、移植死亡率、肝动脉血栓形成等不良预后明显增加[2-4]. 因此, 早期发生PVT并尽早干预会对患者带来获益.目前, 诊断PVT主要依靠CT加三维血管成像(CT angiography, CTA)等影像学检查.但由于CTA成本高、使用的造影剂易造成肾脏损伤等影响[5]. 因此, CTA不适合肝硬化高危人群的筛查.目前超声检查被广泛用于PVT的高危人群筛查, 根据报道其诊断准确率为88%-98%[6,7]. 该方法还可测量门静脉的门静脉宽度、血流速度、充盈缺损等其他参数.研究表明, 门静脉扩张在肝硬化中往往是持续存在的, 而扩张的门静脉易产生内皮细胞损伤[8], 增加血栓形成风险.但门静脉宽度对肝硬化患者PVT形成的影响现在仍未确定. 基于此, 本研究探讨门静脉宽度对肝硬化患者PVT发生和预后的影响, 以期为患者早期诊断和干预提供新的策略.

1 材料和方法
1.1 材料 回顾性分析2018-01/2021-06在我院住院治疗的418例乙肝肝硬化患者临床资料.纳入标准: (1)患者肝硬化诊断符合中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》[9]; (2)患者接受了肝脏超声检查; (3)住院期间进行了门静脉CTA检查; (4)Child-Pugh分级为A或B级. 排除标准如下: (1)存在肝癌等恶性肿瘤; (2)活动性出血; (3)急性感染; (4)血液增殖性疾病,接受抗血小板或抗凝治疗; (5)食管胃底静脉曲张内镜治疗史, 脾切除术等腹部手术史, 接受过经颈静脉肝内门腔静脉分流术. 本研究经过了我院伦理委员会审核, 并获得了患者知情同意豁免.

表 1 有无门静脉血栓患者一般资料对比

项目	PVT组(n = 66)	非PVT组(n = 352)	统计值	P值
年龄(岁)	54.72 ± 10.54	55.85 ± 11.61	0.736	0.462
性别(n, %)				
男性	39 (59.09)	217 (61.65)	0.153	0.696
女性	27 (40.91)	44 (38.35)		
Child-Pugh 评分(分)	6.41 ± 1.15	5.81 ± 0.96	4.509	0.000
Child-Pugh分级(n, %)				
A	37 (56.06)	272 (77.49)	12.973	0.000
B	29 (43.94)	79 (22.51)		
实验室检查				
血小板($\times 10^9$)	128.46 ± 44.18	79.55 ± 22.82	13.365	0.000
D-二聚体(mg/L)	2.44 ± 0.93	1.07 ± 0.82	12.186	0.000
总胆固醇(mmol/L)	3.66 ± 1.06	3.56 ± 0.93	0.784	0.434
甘油三酯(mmol/L)	0.85 ± 0.31	0.92 ± 0.36	1.480	0.140
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.91 ± 0.47	1.82 ± 0.52	1.309	0.191
超声检查结果				
门静脉宽度(mm)	14.02 ± 3.03	10.81 ± 1.12	15.042	0.000
门静脉血流(cm/s)	16.62 ± 5.74	19.05 ± 2.93	5.146	0.000
PVT位置(n, %)				
门静脉主干	49 (74.24)			
门静脉右支	26 (39.39)			
门静脉左支	25 (37.88)			
脾静脉	11 (16.67)			
肠系膜上静脉	12 (18.18)			

PVT: 门静脉血栓.

1.2 方法 根据CTA检查报告是否存在PVT, 将全部患者分为PVT组和非PVT组.

收集患者的年龄、性别、血小板计数、D-二聚体、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平、肝功能等其他生化参数. 收集患者肝脏超声报告结果中门静脉宽度和血流速度. 其中超声检查中对门静脉直径测量, 由2名工作5年以上超声医生进行测量.

统计学处理 所有分析均使用SPSS 22进行统计分析. 连续变量使用平均值±标准差进行描述, 组间差异使用t检验. 分类变量使用频数和比例进行描述, 组间差异使用χ^2检验, 当理论频数<5时使用Fisher精确检验.使用多因素Logistic回顾评估影响PVT发生的危险因素. 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估不同危险因素预测PVT的敏感性和特异性, 并通过Youden指数确定最佳诊断值. P<0.05被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般资料特征 纳入418例患者中PVT组66例, 非PVT组352例. 与非PVT组患者相比, PVT组患者的Child-Pugh评分更高、Child-Pugh A级比例更低、血小板水平更高、D-二聚体水平更高、门静脉宽度更宽、门静脉血流更慢, 上述差异均存在统计学意义(P<0.05). PVT组56例患者存在2处及以上静脉血管发生血栓.两组间其他一般资料差异无统计学意义, 详见表1.

2.2 门静脉宽度对PVT发生的危险因素 以患者发生PVT为因变量, 以Child-Pugh评分、血小板水平、D-二聚体水平、门静脉宽度、门静脉血流为自变量构建PVT发生的危险因素Logistic回归分析.结果可见, 门静脉宽度(OR = 3.941, P = 0.001)、门静脉血流(OR = 0.841, P = 0.007)、血小板水平(OR = 1.024, P = 0.008)和D-二聚体水平(OR = 2.383, P = 0.000)是肝硬化患者发生PVT的独立危险因素, 详见表2.

2.3 不同危险因素预测诊断的价值 分别使用门静脉宽度、门静脉血流、血小板水平和D-二聚体水平构建预测PVT患者发生的ROC曲线可见.门静脉宽度诊断PVT的ROC曲线下面积最大为0.874, 最佳诊断值为>12.5 mm, 此时的预测敏感性和特异性分别为78%和82%. 详

表 2　肝硬化患者发生门静脉血栓的多因素Logistic分析

因素	β	SE	Wald值	*P*值	OR	95%CI
Child-Pugh评分	0.440	0.415	1.122	0.430	1.552	0.688-3.501
血小板水平	0.024	0.009	6.944	0.008	1.024	1.006-1.042
D-二聚体水平	0.868	0.211	16.937	0.000	2.383	1.576-3.604
门静脉宽度	1.371	0.416	10.868	0.001	3.941	1.744-8.907
门静脉血流	-0.173	0.065	7.097	0.007	0.841	0.740-0.955

表 3　不同危险因素诊断门静脉血栓的受试者工作特征曲线参数

因素	AUC	灵敏度%	特异性%	诊断值
门静脉宽度	0.874	78	82	12.50
门静脉血流	0.781	69	76	18.50
血小板	0.693	58	67	111.50
D-二聚体	0.791	71	64	0.94

AUC: 曲线下面积.

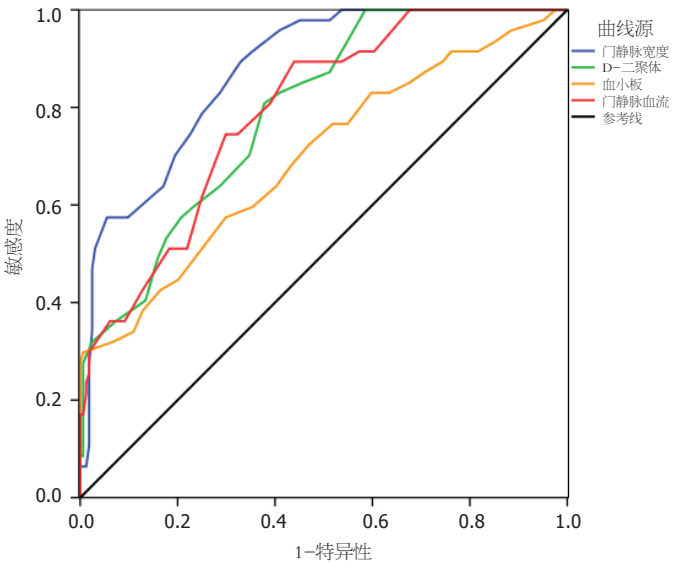


图 1　不同危险因素诊断门静脉血栓的受试者工作特征曲线.

见表3, 图1.

3 讨论

慢性乙型肝炎病毒感染是造成我国肝硬化的最常见原因. 而乙肝病毒也被认为是导致PVT发生的危险因素[10]. 由于大部分PVT早期没有明显症状, 因此在PVT发生早期易被漏诊、误诊[11]. 然而由于PVT严重影响肝硬化患者的预后. 因此, 筛选PVT的早期发生的危险因素对预测诊断和及时干预至关重要.

肝硬化中PVT的发展是多因素的, 例如凝血抗凝系统功能紊乱、患者高凝状态、门静脉高压引起的血流淤滞、血管壁内皮损伤等[7,12]. 本项研究中, 纳入的患者均来自医院收治的慢性乙肝肝硬化患者, 比较了伴或不伴有PVT的肝硬化患者生化资料和超声影像学参数. 通过对418例的肝硬化患者的资料回顾, 研究得出乙肝肝硬化患者的门静脉宽度、门静脉血流、血小板计数和D-二聚体是PVT发生的危险因素.

关于肝硬化患者的报道中, 也有其他一些危险因素被证实与PVT的发生、发展存在关系[11,13-15]. 有国外研究报道, 血脂水平升高与静脉血栓形成有关[16]. 然而在本

研究中, 并未发现患者血脂水平与PVT间的相关性, 这可能与纳入患者基础疾病、人种差异存在关系. 本研究经过回归分析仅得出门静脉血流、血小板计数、Child-Pugh评分、D-二聚体和门静脉宽度与PVT的关系. 其中门脉血流与PVT发生呈负相关, 门静脉血流缓慢时会增加血小板与血管壁间的接触机会和时间, 这有利于血栓形成.既往报道, 门静脉血流<15 cm/s是PVT的发生的危险因素[17]. 而本研究经过ROC曲线证实, 在乙肝肝硬化患者中门静脉血流<18.5 cm/s已经是PVT的危险因素.

与既往报告不同[18], 我们在本研究中没有发现Child-Pugh评分与PVT发展之间存在显著关联, 这可能与本研究纳入患者多为代偿期患者, Child-Pugh评分相对较低有一定关系. 而根据报道, 对于终末期肝病患者, PVT发生率高达40%[11]. 这部分患者的Child-Pugh评分则相对较高.而本研究人群中Child-Pugh分级多为A或B级. PVT组血小板水平未见较正常范围升高, 而是较正常水平无明显下降, 非PVT组血小板较正常水平明显下降. 血小板数量减少表明肝硬化程度较重, 有可能门静脉压力更高, 血流速度更慢,更易导致患者发生门静脉血栓[18]. D-二聚体是血栓形成的主要指标, D-二聚体的检测目前已广泛应用于静脉血栓形成的预测和诊断.本研究证实了, 血小板计数、D-二聚体与PVT之间的相关性.

肝硬化导致的门静脉高压会持续导致门静脉扩张. 门静脉扩张将进一步损害内皮细胞, 从而促进血栓的形成[11]. 迄今为止, 关于肝硬化门静脉宽度与PVT发生关系的临床研究相对较少. 本研究证实了, 门静脉宽度与PVT之间存在显着相关性, 且其预测PVT的ROC曲线下面积高于其他危险因素. 提示对于肝硬化患者可以通过超声筛查PVT高危患者, 对早期疾病、干预改善肝硬化患者预后提供帮助. 本研究证实, 当门静脉宽度>12.5 mm时对PVT预测具有较高的敏感性, 由于纳入PVT患者多存在门静脉系统中多处血栓, 因此在实际应用中即使对于门静脉宽度>12.5 mm但在门静脉主干并未发现血栓的患者, 也应提高警惕, 增加对门静脉系统其它血管分支的筛查.

本研究存在以下局限性: (1)受限于回顾性研究设计和资料完整性, 未考虑乙肝抗病毒治疗的时间、药物影响, 并未考虑肝硬化的病程长短和肝硬化程度, 未讨论门静脉不同宽度与血流速度、血小板数量是否相关; (2)纳入患者多为代偿期肝硬化, 以Child-Pugh A或B级为主, 是否具有结果外推性仍需要进一步研究; (3)PVT临床表现差异很大,受限于PVT患者病例数, 并未根据PVT解剖-功能分类法Sarin分类法进一步分类研究; (4)此外, 未进行长时间随访不同PVT患者预后差异. 因此, 今后仍需要针对不同原因肝硬化患者进行前瞻性大样本研究分层讨论不同患者的上述问题, 以进一步明确门静脉宽度与肝硬化患者PVT关系.

4 结论

综上所述, 门静脉宽度增加是乙肝肝硬化患者PVT发生的危险因素, 门静脉宽度>12.5 mm对预测诊断患者PVT发生具有较高效能. 对于门静脉宽度与肝硬化PVT发生的动态随访研究仍值得今后进一步探讨.

文章亮点

实验背景

乙肝肝硬化患者门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)发生率较普通人群明显增高. PVT一旦发生严重影响患者预后, 但对于PVT的早期识别较为困难.

实验动机

目前对于肝硬化患者PVT诊断主要依靠CT加三维血管成像和超声诊断的直接证据, 对于PVT的早期诊断尚缺少有效手段. 基于此, 本研究探讨了PVT发生的危险因素, 及其预测诊断的效能.

实验目标

探索乙肝肝硬化患者PVT的危险因素, 分析危险因素预测诊断PVT的最佳诊断界值和敏感度、特异度.

实验方法

根据患者是否发生PVT将患者分为PVT组和非PVT组, 比较两组患者之前临床资料和影像学资料. 使用多因素Logistic回顾分析影响PVT发生的危险因素.

实验结果

门静脉宽度增加、门静脉血流缓慢、血小板水平升高和D-二聚体水平升高乙肝是肝硬化患者发生PVT的独立危险因素. 门静脉宽度诊断PVT的受试者工作特征曲线下面积最大.

实验结论

门静脉直径增加是肝硬化患者PVT发生的危险因素, 对PVT诊断具有一定价值.

展望前景

门静脉直径增加对于PVT的诊断具有较高效能, 今后值得进一步随访门静脉直径变化对无PVT患者的PVT发生情况预测价值.

5 参考文献

1 陈帅, 杨长青. 门静脉血栓病因及危险因素研究进展. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 761-764 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.001]
2 Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ, Northup PG. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7: 2774-2780 [PMID: 26644821 DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2774]
3 黄晓铨, 倪礼爱, 姜思雨, 夏睿琦, 马丽黎, 王剑, 李锋, 陈世耀. 门静脉血栓影响内镜治疗预防乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的疗效. 中华肝脏病杂志 2020; 28: 747-752 [DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20200616-00326]
4 Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, Porte RJ, Northup PG. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 279-286 [PMID: 27017168 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.008]
5 Riva N, Ageno W. Clinical manifestations and imaging tools in the diagnosis of splanchnic and cerebral vein thromboses. *Thromb Res* 2018; 163: 252-259 [PMID: 28673473 DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.030]
6 姜水清, 张建凤, 黄梅. 超声造影检查鉴别诊断门静脉栓子良恶性的价值分析. 中国超声医学杂志 2019; 35: 52-55 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2019.05.016]
7 Cagin YF, Bilgic Y, Berber İ, Yildirim O, Erdogan MA, Firat F, Arslan AK, Colak C, Seckin Y, Harputluoglu M. The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3189-3194 [PMID: 30936992 DOI: 10.3892/etm.2019.7300]
8 Dong G, Huang X, Jiang S, Ni L, Chen S. Simvastatin Mitigates Apoptosis and Transforming Growth Factor-Beta Upregulation in Stretch-Induced Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 6026051 [PMID: 31934265 DOI: 10.1155/2019/6026051]
9 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
10 刘娟娟, 薛挥. 肝硬化门静脉血栓形成的临床诊治进展. 医学综述 2019; 25: 124-128 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.02.023]
11 Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1582-1599.e1 [PMID: 30771355 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.265]
12 李卿, 呼奇轩, 王丽林. 肝硬化合并门静脉血栓患者应用低分子肝素钠抗凝的临床价值分析. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 1137-1139 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.10.013]
13 Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4437-4451 [PMID: 31496623 DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4437]
14 Roncati L, Manenti A, Gallo G, Bernardelli G, Farinetti A. Prognostic Elements of Portal Vein Thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2020; 65: e307-e308 [PMID: 31639482 DOI: 10.1016/j.avsg.2019.10.035]
15 刘皎皎, 戴玲, 薛敬东, 李瀚旻. 慢性乙型肝炎肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素分析及抗凝治疗效果探讨. 实用医院临床杂志 2019; 16: 167-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2019.04.052]
16 Morelli VM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 695-701 [PMID: 28135040 DOI: 10.1111/jth.13640]
17 Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, Caldwell SH, Northup PG. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int* 2018; 38: 94-101 [PMID: 28632958 DOI: 10.1111/liv.13500]
18 Mikuła T, Kozłowska J, Stańczak W, Sapuła M, Różyk A, Wiercińska-Drapało A. Serum ADAMTS-13 Levels as an Indicator of Portal Vein Thrombosis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 3287491 [PMID: 29849584 DOI: 10.1155/2018/3287491]

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 2022年1月8日; 30(1): 30-33

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.30

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

文献综述 REVIEW

疫情防控模式下消化道息肉日间手术的安全管理

徐 晓, 张 禹, 程太钢

徐晓, 程太钢, 浙江新安国际医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

张禹, 太原钢铁(集团)有限公司总医院消化内科 山西省太原市 030003

徐晓, 主治医师, 研究方向为内镜治疗及炎症性肠病.

作者贡献分布: 徐晓与张禹对此文所作贡献两均等; 程太钢负责审核与指导.

通讯作者: 张禹, 在职研究生, 主任医师, 030003, 山西省太原市尖草坪区柏杨树街23号, 太原钢铁(集团)有限公司总医院消化内科. 651778569@qq.com

收稿日期: 2021-10-11
修回日期: 2021-11-06
接受日期: 2021-11-30
在线出版日期: 2022-01-08

Safety management of daytime surgery for gastrointestinal polyps under the background of COVID-19 prevention and control

Xiao Xu, Yu Zhang, Tai-Gang Cheng

Xiao Xu, Tai-Gang Cheng, Xin'an International Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Yu Zhang, General Hospital of TISCO, Taiyuan 030003, Shanxi Province, China

Corresponding author: Yu Zhang, On-Job Postgraduate, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of TISCO, No. 23 Baiyangshu Street, Jiancaoping District, Taiyuan 030003, Shanxi Province, China. 651778569@qq.com

Received: 2021-10-11
Revised: 2021-11-06
Accepted: 2021-11-30
Published online: 2022-01-08

Abstract

This article discusses the implementation of day surgery in the Gastroenterology Departments of Taigang General Hospital and Xin'an International Hospital during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, with an aim to provide a basis for managing safety and effectiveness in clinical work in this special period. In accordance with the prevention and control requirements of the health administrative department and the hospitals, the Centers for Digestive Endoscopy of our hospitals have formulated a series of prevention and control management measures and accurately implemented them in accordance with the characteristics of the department's work, so that clinical work can achieve good results on the basis of safety protection. During 2020-2021, our Centers for Digestive Endoscopy have completed more than 2000 day surgery cases, and there were no suspected cases of surgical infection and COVID-19. Strict epidemic prevention and control and high-quality management have played an active and effective role in performing day surgery in the centers, the safe and optimized diagnosis and treatment process gives patients and their families peace of mind, and the medical staff strictly implements protective measures to ensure the safety of the operation and the smooth and efficient work efficiency.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COVID-19; Gastroenterology; Day surgery; Safety management

Citation: Xu X, Zhang Y, Cheng TG. Safety management of daytime surgery for gastrointestinal polyps under the background of COVID-19 prevention and control. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 30-33
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/30.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.30

摘要

本文探讨了新型冠状病毒肺炎疫情期间及防控常态

化下太钢总医院消化内科和新安国际消化内科实施日间手术的情况, 旨在为在特殊时期的临床工作提供安全及有效性的依据. 我们医院消化内镜中心按照卫生行政部门及医院防控要求, 结合科室工作特点, 制定了一系列防控管理措施并准确落实, 使临床工作在安全防护的基础上取得良好的效果. 2020-2021消化内镜中心共完成日间手术2000余例, 无疑似手术感染和新型冠状病毒肺炎病例. 严格的疫情防控及高质量的管理为该中心日间手术的积极开展发挥了积极有效作用; 安全优化的诊疗流程, 让患者及家属安心; 医务人员严格执行防护措施, 保证了手术的安全和工作效率的流畅高效.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 消化内科日间手术; 安全管理

核心提要: 消化道息肉日间手术可以降低患者住院日, 减少患者费用, 提高周转率, 在新冠肺炎疫情下, 消化道内镜诊疗是新冠疫情院内感染的高危传播途径, 本文就如何在新冠疫情下消化道日间手术继续发挥优势, 保障日间手术高效及安全.

文献来源: 徐晓, 张禹, 程太钢. 疫情防控模式下消化道息肉日间手术的安全管理. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 30-33
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/30.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.30

0 引言

2019-12开始发生了多起新型冠状病毒(corona virus disease 2019, COVID-19)感染的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)病例[1]. 呼吸道飞沫和接触传播是此次冠状病毒的主要传播途径, 目前已经发现传播途径也可能包括气溶胶、消化道传播[2]. 消化内镜的诊疗过程中容易出现携带病原体的飞沫或气溶胶扩散, 是院内感染的高危传播途径[3]. 如何做到防患于未然, 尽量减少人员聚集, 在满足患者各种医疗需求和保证疗效的同时, 缩短患者就诊时间, 降低院内“交叉感染”概率, 日间手术是一种比较好的模式. 日间手术是指患者接受手术并在同一工作日出院的手术方式, 需要选择有一定适应症的患者, 按照诊疗方案, 在48 h内完成住院、术前评估、手术和术后恢复的过程[4]. 日间手术已在全球发展了多年, 虽然我们医院开展的时间不长, 但日间手术具有“提高手术质量和数量”、“为患者省钱”的优势[5], 医院越来越重视日间手术. 本研究对我们医院在疫情防控下接受胃肠息肉切除术的日间手术住院患者进行安全性进行评价.

1 术前就诊管理

1.1 疫情下日间手术患者选择标准 门诊医师除对消化道息肉日间手术入院患者进行甄选. 消化道息肉日间手术标准: (1)胃肠镜检查提示有消化道息肉; (2)息肉数量≤10枚, 小于15 mm; (3)除外严重心肺疾患、急性脑梗、心梗患者. 要注意排查: (1)患者有无新冠肺炎的典型症状, 是否有流行病学史; (2)注意检查是否有近期出境经历, 是否有与境外至中国的人员的接触史. 排除境外输入病例导致患病的可能性; (3)排查国内中、高风险地区人员接触史.

1.2 门诊流调 疫情下, 患者就诊时, 先进行测体温、检查健康码、行程码, 再由医生在门诊指导患者及家属填写“中华医学会消化内镜学分会”推荐的新型冠状病毒肺炎准入筛查表.

1.3 规范入院流程 日间手术流程: 门诊挂号, 门诊医生检查, 确认是否入院行日间手术, 术前检查, 开住院证, 办理入院缴费, 院前肠道准备, 住院, 术前数据采集及签署各项知情同意书, 手术, 术后宣教, 并在(24-48) h内出院. 门诊医师开具入院证前, 要掌握新冠肺炎的临床表现和流行病学特点[5], 进行相关的术前检查, 如血常规、胸部X线或胸部CT、新型冠状病毒核酸检测等, 进一步排查新冠肺炎.

2 入院后管理

2.1 患者管理 患者需要有健康绿码, 无发热和呼吸道等症状, 患者行新型冠状病毒核酸检测+胸片或肺部CT检查; 住院期间, 患者须规范佩戴口罩, 一律不得请假外出; 病区实行24 h门禁管理, 严格限制探视, 提倡网络视频探视或手机电话探视; 患者饮食由医院食堂提供. 入院后由主管医生或责任护士再次指导患者及家属填写“中华医学会消化内镜学分会”推荐的新型冠状病毒肺炎准入筛查表, 进行新冠肺炎流行病学筛查.

2.2 陪护管理 实现人员固定, 限1人陪护. 陪护人员须持有健康绿码, 省外(除疫区)陪护人员, 按各地行政管理部门防疫要求, 新型冠状病毒流行病学筛查为阴性; 无发热和呼吸道症状. 如需进行健康观察者不能留陪. 陪护在原则上不出医院; 必须规范佩戴口罩, 注意手卫生, 接触公共物品后要正确洗手; 每日监测一次体温, 当体温>37.3 ℃不得陪护, 体温>37.5 ℃护送至发热门诊就诊; 建议在食堂用餐, 禁止订外卖. 责任护士每天对陪护人员的体温及健康情况进行评估与登记.

2.3 医护人员管理 医院员工只要离开本市前, 需要在钉钉办公自动化系统(office automation, OA)审批流程中申请及审批, 回单位后按各地行政管理部门防疫要求上班、健康观察或隔离, 以及核酸检测; 每日在钉钉系统

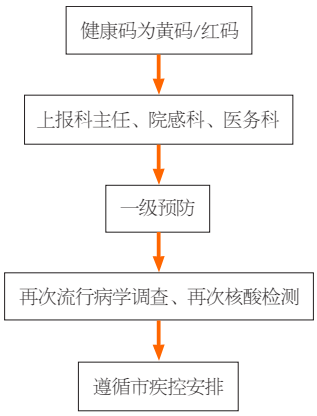


图 1　应急预案.

内上报体温及健康状态. 医务人员在诊疗过程中均应保证正确佩戴医用口罩, 接触患者血液、体液、分泌物或排泄物时, 按标准预防加戴乳胶手套. 医护人员应注意手卫生.

2.4 内镜室环境监管　环境监测仍是重中之重, 所以, 内镜中心依据国家规范对内镜室环境清洁消毒指引要求, 对防控要求严格落实. 按规范要求, 对物体表面、地面、空气等落实消毒管理, 诊室每天开窗通风, 紫外线灯照射或空消机按要求进行室内及物表的消毒, 医院每周对医务人员及物体表面进行病毒核酸检测, 确保安全.

2.5 病房管理　病区设置门禁, 严格执行无陪侍证禁止进入病区, 禁止探视. 病区包括日间病房, 设置缓冲区, 核酸结果尚未回报者, 先进入缓冲区, 如果患者及家属核酸结果为阴性, 且无鼻塞、流涕、咽痛、干咳等呼吸道症状、腹泻等消化道症状, 可直接进入普通病房, 如果患者及家属未携带核酸结果, 或患者核酸结果阴性, 但有鼻塞、流涕、咽痛、干咳、结膜炎、肌痛、腹泻等症状的, 先进入缓冲病房. 病房要严格消毒, 日间手术病房在患者术后返回病房时应再次消毒. 医、护查房时, 接触不同患者前后均应进行手消毒. 患者出院后应尽快更换床单、被罩, 并对日间病房进行消毒. 住院期间告知患者及陪护人员不要到其他病房“串门”.

2.6 应急预案　在分诊或收入院后患者或家属健康码突然变成黄码或红码时, 将患者隔离至缓冲病房, 立即上报科室主任, 并报告院感科及市疾控相关部门, 限制科室内人员流动, 穿戴隔离衣, 再次向黄码或红码人员进行流行病学史调查, 测体温, 集中隔离, 医学观察. 指定一名医务人员, 一级防护, 再次留取核酸检测, 送至医院核酸检测实验室. 应急预案见图1.

3 手术延伸服务

3.1 术前术后宣教　患者门诊开具住院证后, 扫码入群, 进行如何清洁肠道、降压药物服药情况等术前健康宣教, 住院后进行手术后的注意事项、饮食、活动等的健康宣教, 出院后, 有情况可以随时网上咨询, 避免聚集及交叉感染. 如果一旦有相关症状出现, 可以立即在家隔离, 避免传播他人.

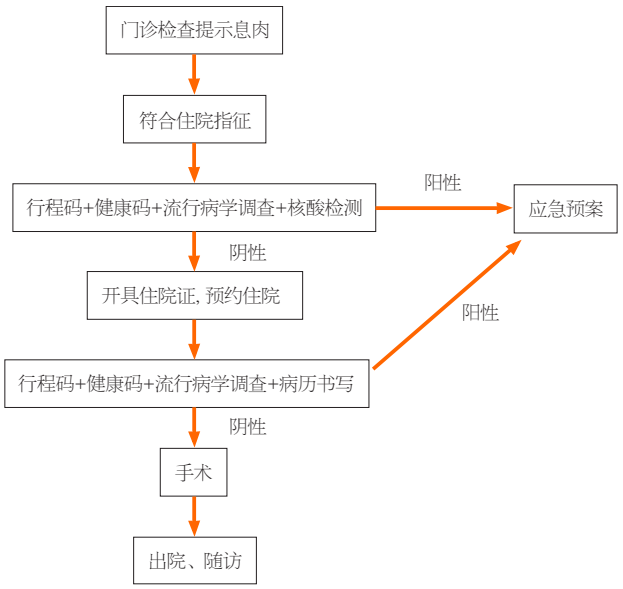


图 2　疫情下消化道息肉日间手术流程.

3.2 术后追踪　出院后患者病理情况, 复查时间均可提供网上和患者及家属进行交流, 避免患者多次至医院, 同样避免患者聚集及交叉感染.

4 小结及体会

新冠肺炎在全球范围内流行, 世界各地的医务人员都面对这场艰难的战斗, 科学家们在不断地尝试寻找抗病毒疫苗, 不断地丰富对新冠肺炎病毒的认识, 前方的道路还是很曲折漫长的, 我们现在处于疫情防控的常态化下, 如何进一步满足患者就医需求, 并加速患者术后康复, 缩短住院时间, 减少患者聚集, 我们认为日间手术是很重要的一种方式, 我们按照制定的流程对日间手术患者进行筛选、评估、住院、手术、出院随访. 具体流程见图2.

日间手术具有住院时间短、恢复快和成本低、医疗资源使用率高等特点, 越来越被更多的临床医生和患者认可. 在当前疫情防控下, 可以明显减少患者和家属在医院等高危场合的聚集和流动, 缩短住院天数, 提高病床周转率, 减少人员接触, 确保医疗服务正常开展.

患者出院后的随访工作非常重要, 尤其是出院后1周、2周、1月, 随访内容根据新冠肺炎的临床特点, 除询问相关消化道情况外, 可以询问患者是否有发热、干咳、咽痛等其他典型症状. 一旦出院患者成为疑似病例, 需要对与患者密切接触的医护人员进行及时的隔离和核酸检测. 在疫情防控期间, 我们科室消化道息肉日间

手术的医疗及护理服务质量未受影响, 出院后, 患者满意度调查在98%以上. 我们医院自2019年开始消化道息肉日间手术治疗, 2020-02/2021-06, 共完成手术2000余例, 较疫情发生前, 病例数并无明显减少, 且无1例新冠肺炎疑似病例发生, 这也充分证明了在疫情防控常态化下, 消化道息肉日间手术是有效的和安全的.

5 参考文献

1 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506 [PMID: 31986264 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5]

2 国家卫生健康委办公室, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm , 2020-02-04/2021-10-11

3 张亚飞, 方军, 王红玲, 段玲玲, 朱跃, 杨鹏程, 张小丹, 赵秋, 新型冠状病毒肺炎疫情下消化内镜工作的实践与思考. 中华消化内镜杂志 2021; 38: 195-199 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201021-00851]

4 Deng X, Liang S, Li H, Gouda D, Zhu T, Xiao K. A cross-sectional study to assess the difference in perception of day surgery information between patients and medical staff in China. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 381-387 [PMID: 30880922 DOI: 10.2147/PPA.S196674]

5 黄耿文. 新型冠状病毒肺炎疫情下实施普通外科手术的思考和建议. 中国普通外科杂志 2020; 29: 127-130 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.02.001]

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 © 2022 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 2022年1月8日; 30(1): 34-42

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.34

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

文献综述 REVIEW

Hippo信号通路与原发性肝癌发生发展及治疗研究进展

唐惠仙, 易富珍, 黄赞松, 黄桂柳

唐惠仙, 易富珍, 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, 黄桂柳, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 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

唐惠仙, 在读硕士研究生, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金项目, No.2014GXNSFAA118143; 广西科技基地和人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No.AD17129025; 广西医药卫生计划课题, No.Z20170224; 广西中医药管理局计划课题, No.20210316.

作者贡献分布: 文献综述由唐惠仙完成; 部分文献查阅由易富珍完成; 黄赞松、黄桂柳负责论文修改及审校.

通讯作者: 黄赞松, 医学硕士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 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. 1019846481@qq.com

收稿日期: 2021-08-30
修回日期: 2021-09-29
接受日期: 2021-12-20
在线出版日期: 2022-01-08

Role of Hippo signaling pathway in occurrence, development, and treatment of primary hepatocellular carcinoma

Hui-Xian Tang, Fu-Zhen Yi, Zan-Song Huang, Gui-Liu Huang

Hui-Xian Tang, Fu-Zhen Yi, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Gui-Liu Huang, Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Guangxi Clinical 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; Guangxi Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 20210316.

Corresponding author: Zan-Song Huang, MD, Professor, Chief Physician, Supervisor of Master Students, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, No. 18 Zhongshan Second Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2021-08-30
Revised: 2021-09-29
Accepted: 2021-12-20
Published online: 2022-01-08

Abstract

The Hippo signal transduction pathway, first discovered in drosophila, is a highly conserved signaling pathway that inhibits cell growth. Its core molecules include Hpo, Sav, Wts, Mats, and downstream effector factor YAP/TAZ. Corresponding homologous analogs in humans are STE20 protein-like kinase 1/2, Salvatore family 1, large tumor suppressor gene 1/2 kinase, and MOB kinase activator 1A/1B. Inactivation of this pathway promotes the survival, proliferation, invasive migration, and metastasis of cancer cells. This process can be seen in liver cancer, lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, melanoma, glioma, and other cancers, which can lead to the occurrence of resistance to chemotherapy, radiotherapy, or immunotherapy. This paper aims to review the role of the Hippo signaling pathway in the occurrence, development, and treatment of liver cancer, in order to provide reference for new targeted therapies for liver cancer.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hippo signaling pathway; Primary liver cancer; Cell proliferation; Tumor metastasis; Tumor microenvironment; Treatment

Citation: Tang HX, Yi FZ, Huang ZS, Huang GL. Role of Hippo signaling pathway in occurrence, development, and treatment of primary hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 34-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/34.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.34

摘要

Hippo信号转导通路首先在果蝇体内被发现, 是一条高度保守、抑制细胞生长的信号通路. 其核心分子包括Hpo、Sav、Wts、Mats及下游效应因子YAP/TAZ, 在人类中有对应的同源类似物, 分别为哺乳动物STE20蛋白样激酶家族1/2(mammalian STE20 protein-like kinase 1/2, MST1/2)、萨尔瓦多家族1(salvatore family 1, SAVl)、大肿瘤抑制基因1/2激酶(large tumor suppressor gene 1/2 kinase, LATS1/2)和MOB激酶激活物1A/1B(mob kinase activator 1A/1B, MOB1A/1B). 当该通路失活时, 可促进癌细胞存活、增殖、侵袭性迁移和转移, 该过程可见于肝癌、肺癌、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、以及黑素瘤和胶质瘤等多种癌症中, 可导致化疗、放疗或免疫治疗耐药的发生. 因此, 本文旨在综述Hippo信号通路对肝癌发生发展及治疗的影响, 以期为肝癌新的靶向疗法提供参考.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Hippo信号通路; 原发性肝癌; 细胞增殖; 肿瘤转移; 肿瘤微环境; 治疗

核心提要: Hippo信号通路是抑制细胞增殖的信号通路, 该通路失活与细胞增殖及肿瘤进展密切相关, 本文综述了Hippo信号通路对肝癌细胞增殖、自噬、转移、代谢重编程和肿瘤微环境的影响以及治疗的进展, 为肝癌的诊治提供新的思路.

文献来源: 唐惠仙, 易富珍, 黄赞松, 黄桂柳. Hippo信号通路与原发性肝癌发生发展及治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 34-42
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/34.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.34

0 引言

原发性肝癌(primary carcinoma of the liver, PLC), 简称肝癌, 是指由肝细胞或肝内胆管细胞发生的癌肿, 其中超过90%的肝癌为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 发病率呈明显上升趋势, 全球负担增加. 2020年全球肝癌新发病例905677例, 死亡病例830180例, 分别占癌症发病和死亡总数的4.7%和8.3%[1]. 尽管新的治疗方法不断出现, HCC患者的预后仍然非常差, 5年生存率低于15%[2], 目前国内外认为HCC发生发展是遗传、环境双重因素交互作用的结果, 但其确切致病机制仍未完全阐明, 因此, 对HCC发病机制和治疗的研究一直是肿瘤学者基础与临床研究的难点和热点. 迄今已有研究发现[3-6]: HCC的发生发展与多种信号通路的异常激活或抑制相关, 如 JAK/STAT信号通路、Wnt/β-catenin信号通路、Hedgehog信号通路、Hippo信号通路等, 其中Hippo信号通路的重要性逐渐被揭示. Hippo信号通路1994年在黑腹果蝇体内被发现, 故以果蝇STE20样激酶Hippo命名[7], 在进化上高度保守. Hippo信号通路除了参与早期胚胎发育、组织再生、器官大小调节等生长发育过程之外, 还参与调控包括HCC在内的多种肿瘤的发生发展[8,9]. 多项研究表明Hippo信号通路通过调节细胞增殖和凋亡来实现对器官的调控, 在哺乳动物器官大小的调控中至关重要. 在HCC发展过程中, 该通路可能在肿瘤起始细胞中失活, 使其逃脱周围正常组织的抑制, 从而允许克隆扩增和肿瘤发展. 在包括肝癌在内的几种人类癌症中已经发现Yes相关蛋白(yes-associated protein, YAP)或含PDZ结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ), 也称WWTR1的异常激活. Hippo信号通路的抑制或激活, 可使得YAP/TAZ的活性增强或减弱. 在小鼠模型中, YAP/TAZ在肝细胞中的激活导致肝癌发生表明YAP/TAZ是治疗人肝癌的潜在靶点. 本文就Hippo信号通路在肝癌发生发展中的多种调控机制及治疗进行综述, 介绍Hippo/YAP/TAZ在控制肝细胞增殖、自噬、转移和代谢中的作用.

1 Hippo通路的组成与肝癌

Hippo通路作为抑制果蝇组织生长的关键信号通路, 在20世纪末首次被发现, 在进化上高度保守, 调控细胞增殖、存活、分化及器官大小. 在果蝇中, 该通路核心成分包括Hpo和Wts的激酶级联, Hpo与支架蛋白Sav结合并激活Wts, Wts随后与其调节蛋白Mats形成复合物, 磷酸化转录共激活因子Yki, 促进Yki与14-3-3的相互作用并将其隔离在细胞质中. 相反, 当Hippo通路失活时, 未磷酸化的Yki易位到细胞核中, 与TEAD/TEF家族转录因子结合, 启动基因表达, 促进细胞存活和增殖. 在哺乳动物中, Hippo通路的核心成分为哺乳动物STE20蛋白样激酶家族1/2(mammalian STE20 protein-like kinase 1/2, MST1/2)、大肿瘤抑制基因1/2激酶(large tumor suppressor gene 1/2 kinase, LATS1/2)、萨尔瓦多家族1(salvatore family

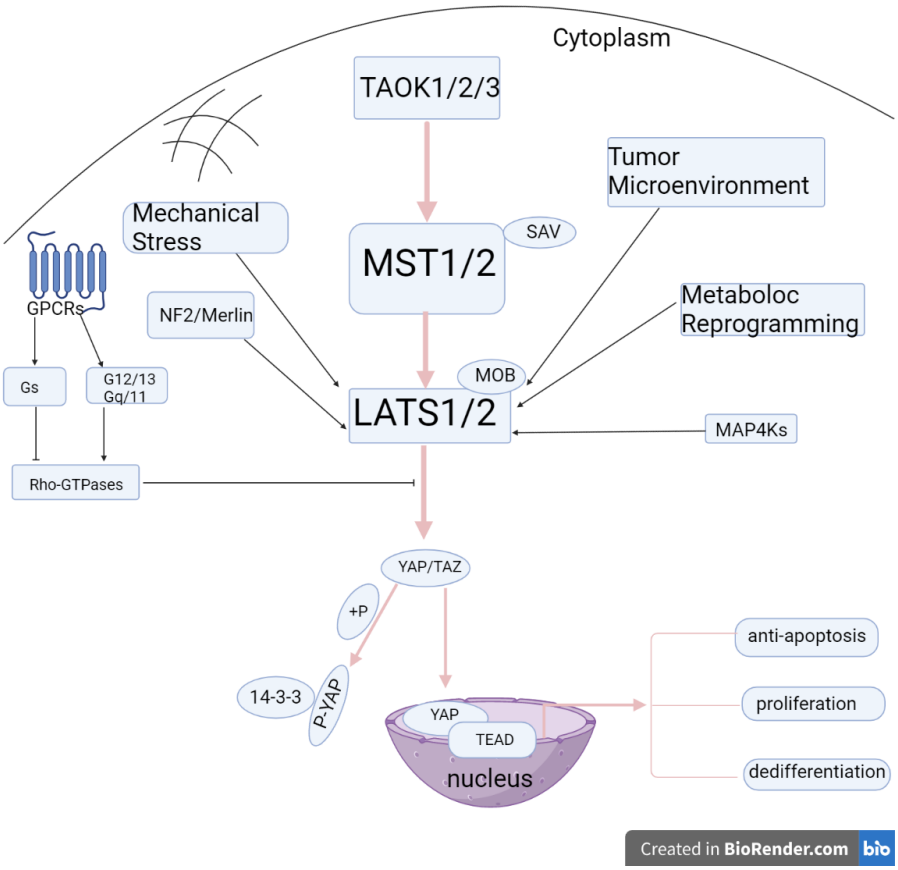


图 1　Hippo信号通路调控机制[7-10]. Hippo信号在肝细胞中起多种作用, 当细胞内(如细胞机械应力、肿瘤微环境、细胞代谢产物)发生改变时, 可以激活或抑制Hippo信号通路, 当该通路激活, YAP被磷酸化, 磷酸化的YAP与细胞质中14-3-3蛋白结合, 以依赖泛素的方式降解; 相反, 当该通路被抑制, YAP与细胞核中的转录增强结合域TEAD结合, 致细胞抗凋亡、增殖、分化等, 促进肝癌进展. Gs、G12/13、Gq/11: G蛋白家族成员; NF2/Merlin: 神经纤维瘤蛋白2/梅林; TAOK1/2/3: TAO激酶1/2/3; MST1/2: 哺乳动物STE20蛋白样激酶家族1/2; LATS1/2: 大肿瘤抑制基因1/2激酶; YAP: Yes相关蛋白; TAZ: PDZ结合基序转录共激活因子; TEAD: 转录增强结合域; P-YAP: 磷酸化的Yes相关蛋白; SAV: 含有萨尔瓦多家族WW结构域的蛋白质; MOB: MOB激酶激活物; MAP4Ks: 丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶.

1, SAV1)和MOB激酶激活物1A/1B(mob kinase activator 1A/1B, MOB1A/1B), SAV1能使MST1/2与LATS1/2在空间上彼此靠近, 以便MST1/2磷酸化LATS1/2, 而MOB1A/B能够使LATS1/2激酶活性增强, 下游效应因子包括YAP和TAZ.各核心激酶分子之间构成蛋白激酶级联反应转导通路[10]. Hippo通路激活后, LATS1/2介导YAP Ser127磷酸化, 磷酸化的YAP与14-3-3蛋白结合被隔离在细胞质中, 以依赖泛素-蛋白酶体的方式降解, 而未磷酸化的YAP与TEAD家族转录因子促进细胞增殖和器官生长. 除TEAD家族转录因子外, YAP/TAZ还与Smad、Runx1/2、p73、ErbB4、Pax3、T-box转录因子5等其他转录因子相互作用, 介导多种基因的转录. 但这些转录因子在介导Hippo信号转导中的生物学功能尚需进一步研究.

在HCC和胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)中, 已经观察到Hippo通路的YAP和TAZ的异常激活, 并与高进展和低分化的肿瘤类型相关, 导致HCC预后不良[11,12]. 在临床研究中, HCC患者中YAP的过表达与肿瘤分化(P = 0.02)和血清甲胎蛋白水平(alpha fetal protein, AFP)(P<0.001)呈正相关, 更重要的是, YAP是HCC患者无病生存期和总生存期的独立预测因子[13].

2 Hippo信号通路在HCC发生发展中的调控作用

Hippo信号通路主要通过影响细胞增殖、转移、自噬、代谢重编程和免疫微环境参与HCC发生和发展(图1), 其抑癌作用主要是通过灭活YAP/TAZ实现的. Hippo信号通路核心激酶盒的分子活性受到抑制, 或各种因素导致YAP/TAZ入核增加均可促进肿瘤的发生. 目前以YAP/TAZ在HCC中作用的研究最为丰富, 对其他核心分子的研究也在逐渐展开.

2.1 调控增殖　从认识到Hippo通路可调控器官大小及增殖相关事件以来, 肝脏Hippo信号成分在肝脏大小和肿瘤形成中的作用已被广泛研究. 该通路上游调控因子如NF2、TAOK或者通路中主要的抑癌基因如Mst1/2或Lats1/2的失活、肝脏特异性过表达YAP均可导致肝脏肿大和肿瘤形成, 而降低YAP/TAZ水平可以挽救Hippo通

路失活所致的肝肿瘤, 表明YAP/TAZ激活介导了HCC的发生[14].

过去多项研究证明Hippo信号受物理因素的调控, 如细胞外基质(extracellular matrix, ECM)刚度、液体剪切力、细胞密度、细胞骨架等[15]. ECM沉积增加导致基质刚度增加, 促进肝纤维化和肝硬化, 基质刚度增加也是HCC发生的一个强有力的预测指标[16]. 慢性肝纤维化的高硬度环境通过促进细胞增殖、间充质表型和化疗耐药促进HCC进展. 相反, 柔软的生理环境会诱导干细胞休眠和减弱克隆能力[17]. 液体剪切力是流体粘度和剪切速率的乘积, 是流动液体中细胞应力的一个重要参数, HCC部分切除后由于门静脉压力增加, 剪切应力发生显著变化, 激活YAP/TAZ[18], 促进再生增殖[19]. 此外, 在Song等[20]的研究中, 通过构建条件性工具小鼠与Alb-Cre小鼠杂交, 在Cre酶作用下, 子代小鼠肝细胞特异性缺失Mst1和Mst2, 导致HCC和CCA形成. 而Nf2或Lats1/2缺失所致的肝脏肿瘤使肝脏出现同时具有HCC和肝内胆管细胞癌特征, 提示Hippo通路中不同成分的缺失与肝细胞的命运相关, 决定肝脏肿瘤类型[21].

胆汁酸(bile acid, BAs)作为信号分子在肝脏再生和肿瘤促进中发挥重要作用, 在HCC中水平升高. Moore的研究小组发现[22], 由于调节BAs稳态的胆汁酸受体和小异质二聚体伴侣缺失导致YAP激活, 肝祖细胞增殖, 发生自发性HCC.

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)在HCC的发生发展中起着重要作用, 研究表明, YAP在HBV感染肝癌HepG2.2.15细胞株和肝癌组织乙肝病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)中的表达显著升高, YAP启动子的232/+115区域包含环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cyclic adenosine phosphate response element binding protein, CREB)元件, HBx与该区域结合后以CREB依赖的方式激活YAP启动子, 进而影响HCC细胞的增殖[23].

细胞分化蛋白SEPT6是GTP结合蛋白家族的成员, 在真核生物中高度保守, 调控多种生物学功能, 包括细胞分裂和细胞迁移等, 在包括肝癌在内的多种肿瘤中表达上调. Fan等[24]的研究首次证实SEPT6过表达可促进cyclin D1、MMP2的表达, 促进HCC细胞增殖和G1/S过渡. 其上调可能通过抑制LATS1的磷酸化使Hippo信号失活, 从而抑制YAP磷酸化, YAP蛋白被转位到细胞核, 导致基因转录增强, 促进HCC的增殖.

微小RNA(micro RNAs, miRNAs)是一种小型非编码RNA, 主要通过促进mRNA降解来沉默靶基因的表达. miRNA-375通过抑制内源性YAP蛋白水平, 从而抑制HCC细胞的增殖和侵袭[25]. Xin等[26]通过miR-135b模拟剂和抑制剂处理肝癌SMMC7721细胞, 结果显示miR-135b模拟剂通过靶向MST1的30-UTR沉默MST1的表达, 而miR-135b抑制剂增加了MST1蛋白的表达. miR-135b下调磷酸化的LATS1和YAP, miR-135b抑制剂则发挥相反的作用. 在Lu等[27]的研究中发现, miR-1254的上调通过降低PAX5使Hippo-YAP信号通路失活, 从而促进HCC细胞增殖、侵袭和迁移.

2.2 调控自噬 自噬与肝脏代谢相关, 在慢性肝损伤中自噬受损, 导致细胞成分清除减少, 线粒体和细胞完整性失调[28]. 自噬在癌症中有双重作用, 在肿瘤启动过程中, 自噬去除受损的细胞器和活性氧, 以维持基因组的稳定, 促进癌基因诱导的衰老, 从而抑制恶性转化. 在晚期肿瘤和转移瘤中, 自噬可能促进肿瘤细胞在低营养条件和化疗诱导应激下生存. 已有研究证实[29]YAP通过增强自噬通量促进癌细胞存活, 自噬受损是YAP稳定和活性的潜在驱动因素, 慢性肝病中自噬受损为YAP活性增强与HCC发生提供了潜在基础. 在既往的研究中, 自噬缺乏的小鼠模型发生良性腺瘤和肝肿大, 这归因于p62/Sqstm1-Nrf2轴的激活[30]. 而在Lee[31] 的实验中, 通过对YAP进行免疫染色, 发现L-Atg7 KO的小鼠肝脏和从该小鼠分离的原代培养肝细胞中细胞质和细胞核YAP均增加. 该研究证实了YAP在L-Atg7 KO小鼠肝脏中积累并被激活, YAP可以通过自噬降解, 自噬受损的肝脏会导致YAP的核积累. YAP是自噬缺陷肝脏中组织重塑、祖细胞激活和HCC发生的重要下游介质.

转化生长因子β激活的LncRNA(lncRNA activated by transforming growth factor beta, lncRNA-ATB)是一种由转化生长因子β信号调控的lncRNA转录体, 通过竞争性结合MiR-200家族成员介导转化生长因子信号下游的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT). 最近, 有报道称[32]lncRNA-ATB在多种人类癌症中上调, 并发现在癌细胞中影响多种细胞功能, 包括自噬调节[33]. Wang等[34]的研究发现, 在肝癌细胞SMMC-7721和HepG2细胞中磷酸化的YAP(p-YAP)表达降低, lncRNA-ATB过表达诱导YAP从细胞质转位到细胞核, 表明lncRNA-ATB诱导YAP的核转位. 此外为了证实lncRNA-ATB是否通过激活YAP来促进自噬, 使用siRNA抑制YAP的表达, YAP敲低后可部分减弱lncRNA-ATB诱导的HCC细胞自噬, 表明lncRNA-ATB通过调节YAP激活来促进HCC细胞的自噬.

2.3 调控代谢重编程

2.3.1 葡萄糖代谢: YAP/TAZ促进细胞生长和增殖需要高营养物质, 葡萄糖是能量的重要来源, 也是细胞代谢的基础. 研究表明[35], YAP通过将底物的糖异生能量消耗过程转向生长的合成代谢过程来重新编程细胞代谢. YAP可增强葡萄糖摄取和利用. 高迁移率

组盒1(high mobility group box 1, HMGB1)是一种高度保守的非组蛋白染色体蛋白, 通过YAP/缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor, HIF1α)依赖的有氧糖酵解在HCC启动过程中发挥重要作用. YAP/TAZ通过抑制肝脏中G6PC和PEPCK的表达来调控胰高血糖素抑制糖异生的作用, 并为HCC细胞的生长和增殖提供能源[36]. YAP可以被去乙酰化酶(sirtuin1, SIRT1)去乙酰化, 增强YAP/TEAD4在HCC细胞中的关联和转录活性, 导致细胞生长和肿瘤形成[37]. YAP的靶基因胰岛素受体底物2(insulin receptor substrate 2, IRS2)是胰岛素信号通路的重要组成部分, YAP/TAZ复合物正向调节人HCC中IRS2的表达, 导致非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和HCC[38]. O-GlcNAc糖基化是由O-GlcNAc转移酶催化的蛋白质翻译后修饰, 一项研究表明, 在高糖条件下, YAP在丝氨酸(S109)位点被O-GlcNAc糖基化, 阻止YAP-LATS相互作用, 从而激活YAP, 这对高糖诱导的HCC的发生至关重要[39,40].

2.3.2 *脂肪酸代谢*: 癌细胞需要高水平的脂质来维持它们的生长和增殖, 越来越多的证据表明, YAP/TAZ不仅被脂质代谢途径失调激活, 而且在癌症脂质代谢适应中发挥作用. 脂噬是脂滴的自噬降解过程, 最近的一项研究表明氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)脂噬与YAP激活和HCC进展有关[41]. 在肝脏中, 过量的营养供应会导致NAFLD, 异常脂质积累导致肝细胞炎症和死亡, 促进纤维化、肝硬化, 最终导致HCC. 在小鼠NAFLD模型和人类脂肪性肝炎样本中, 已经观察到YAP/TAZ水平的增加可以促进炎症、NAFLD和肿瘤的形成[42]. 此外, 游离脂肪酸超载诱导与冠状动脉疾病相关的连接蛋白(junction coronary artery disease, JCAD)显著高表达, JCAD过表达通过去磷酸化和促进YAP核转位来激活YAP转录, JCAD与LATS2激酶结构域结合, 抑制LATS2磷酸化YAP的能力, 进而激活YAP促进HCC细胞增殖[43]. 棕榈酸是常见的饱和脂肪酸, 可通过上调MST1抑制YAP, 从而抑制内皮细胞增殖、迁移和血管生成. 其机制为棕榈酸诱导线粒体损伤, 导致线粒体DNA(mitochondrial DNA, MTDNA)释放到细胞质, 进而诱导MST1转录[44].

2.3.3 *氨基酸代谢*: 在肿瘤中, Hippo通路与氨基酸代谢相互调节. 谷氨酰胺(glutamine, Gln)参与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的能量产生、分子的生物合成、氧化还原稳态的控制和细胞信号传导的调节, 增强Gln摄取和分解是癌细胞增殖和存活所必需的, YAP/TAZ通过上调参与Gln代谢的各种基因参与Gln代谢[45]. 有报道称, YAP/TAZ直接调控谷氨酰胺转运蛋白SLC38A1和SLC7A5在HCC中的表达, 而这些转运蛋白是YAP/TAZ介导HCC细胞增殖所必需的[46]. 同时, YAP/TAZ还与其他氨基酸的调控相关, 氨基酸的上调导致哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)信号通路激活, mTOR通路通过抑制自噬、MST1和AMOTL2等多种机制控制YAP/TAZ活性[47].

2.4 *影响肿瘤微环境* 肿瘤微环境主要由炎症细胞协调, 是肿瘤发生发展过程中不可或缺的参与者, 促进增殖、生存和迁移. 在大多数情况下, HCC是由慢性病毒性肝炎、代谢性肝病和酒精滥用引起的多种炎症反应发展而来. 来自循环单核细胞前体的巨噬细胞是参与炎症、纤维化和癌症进展的起始和维持的关键成分[48], 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)分泌的因子被认为有助于肿瘤的起始和生长. Kim等[14]通过建立删除Mst1和Mst2基因肝癌模型, 发现肝细胞中Mst1和Mst2的基因缺失导致了HCC的发生, 在该模型中单核细胞趋化因子1(monocyte chemoattractant protein 1, Mcp1)的表达高水平上调, M1和M2混合表型巨噬细胞大量浸润, 巨噬细胞通过减少Mst1和Mst2的基因缺失显著降低了小鼠的肝炎和HCC的发展. 巨噬细胞在响应微环境信号时, 可获得两种不同的M1(经典)和M2(交替)表型, 表现出抑制或促进肿瘤的活性. M1型经典活化的特点是抗原呈递活性增高和产生IL-12及其他促炎细胞因子, 导致的Th1型免疫应答的启动, 对被吞噬的微生物和癌细胞表现出高的细胞毒性. M2型极化是在IL-4、IL-13、IL-10、糖皮质激素及toll样受体的激活下发生的, 可减少抗原呈递活性和一些细胞因子和趋化因子的表达(如IL-10和TGFβ). M2巨噬细胞激活Th2型免疫反应, 诱导血管生成和组织再生[49].

2.5 *影响转移* 转移是HCC高复发和高死亡率的主要因素. 转移的发生通过多个步骤级联反应, 癌细胞首先获得迁移和侵袭的能力并从原发肿瘤中分离出来, 进入血液和淋巴管, 到达远处的组织和器官, 形成继发性肿瘤. 在包括肝癌在内的多种癌症类型的异种移植小鼠模型中, YAP/TAZ的过表达或激活可促进癌细胞转移的能力, 相反, YAP/TAZ的失活抑制了小鼠(肝癌)模型的转移[50]. 有研究表明[51]PDZ和LIM结构域蛋白1(PDLIM1)在HCC组织中显著下调时预示预后不良, 在机制上, PDLIM1竞争性地与细胞骨架交联蛋白ACTN4结合, 导致ACTN4与F-肌动蛋白(F-actin)分离, 防止F-actin过度生长, 相反, PDLIM1缺失诱导F-actin过度形成, 导致LATS1去磷酸化和YAP激活, 从而促进肝癌转移. 肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)是HCC中一个经常突变的抑癌因子, 在HCC细胞株中较正常肝细胞株相比降低, 提示其过表达降低了细胞的活力和侵袭性. Qiu等[52]的研究证实LKB1的缺

失诱导了多种EMT标记蛋白的表达, 包括锌指E(E-box binding homeobox 1, ZEB1), ZEB1通过激活YAP促进HCC进展. 视网膜脱氢酶5(retinal dehydrogenase 5, RDH5)是一种重要的酶, 可抑制HCC细胞增殖, 在HCC组织中其表达明显下调, 其低表达与转移和预后差相关, 而过表达RDH5可通过逆转EMT过程来抑制转移, 抑制RDH5可以激活Hippo/YAP信号通路, 促进YAP入核, RDH5通过调节Hippo/YAP信号通路影响转移[53]. 卷曲蛋白2(frizzled2, FZD2)诱导的EMT可能是HCC转移和早期复发的关键步骤, 在Ou等[54]的研究中, 证实了HepG2细胞中FZD2过表达会抑制LATS1、MST1/2的表达水平, 激活YAP, 而FZD2敲低导致核YAP显著缺失. TAZ是Hippo信号通路中的关键效应因子, 在HCC组织和细胞系中过表达, 过表达与肝癌患者肝切除术后总生存率降低相关. TAZ敲低使E-cadherin表达的增加, N-钙粘蛋白、波形蛋白、Snail和Slug表达减少, 抑制基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9, 从而逆转EMT, 减少HCC细胞的迁移和侵袭[55]. miR-103通过直接抑制LATS2促进HCC转移和EMT, 并与增强的转移和不良结果相关[56]. 目前尚未发现Hippo信号通路对HCC转移影响的临床研究的报道.

3 Hippo信号通路与HCC的治疗

3.1 Hippo信号通路与HCC的药物治疗 Hippo信号通路的功能主要是由YAP/TAZ和相关转录因子TEAD1-4介导的, 可以在多个水平上被调节, 鉴于Hippo是一条抑制细胞增殖的信号通路, 抑制抑癌基因Lats、Mst可能会引起细胞增殖, 导致不良后果. 因此阻断Hippo信号主要通过干扰YAP/TAZ- TEAD的相互作用来实现. 迄今, 在临床已发现有一些药物也能影响Hippo信号通路, 从而起到抑癌作用. Liu和同事[57]发现卟啉家族化合物, 如维替泊芬(verteporfin, VP), 是一种用于消除与年龄相关的黄斑变性等疾病的眼内异常血管的光动力疗法的光敏剂, 新近发现能有效阻断YAP-TEAD相互作用, 但由于其蛋白毒性及较差的药代动力学, 临床上用于治疗HCC仍有限制. VP能够与YAP结合并改变其构象, 从而破坏YAP和TEAD之间的相互作用, 抑制下游靶基因转录. VP能够减轻由YAP过表达引起的小鼠肝过度生长, 提示维替泊芬作为YAP-TEAD抑制剂具有治疗HCC的潜力. Vgll4模拟肽可以与TEAD结合, 已被开发出来取代TEAD中的YAP[58]. 甲羟戊酸途径抑制剂, 包括他汀类药物、香叶酰香叶酰转移酶抑制剂(geranyl geranyl transferase inhibitor, GGTI)和唑来膦酸(zoledronic acid, ZA), 通过作用于Rho GTPase下游的激酶阻断YAP1/TAZ核定位[42], 端锚聚合酶抑制剂XAV939可阻断AMOT降解, 使YAP1定位于细胞质[59], 有资料显示[58]他汀类药物可抑制HCC细胞增殖, 以辛伐他汀和氟伐他汀的作用最强, 而普伐他汀无抑制作用. Higashi等[60]对29例的HCC切除术后患者进行了服用他汀类药物的随访观察, 结果除了普伐他汀以外的他汀类药物, 都能延长无瘤生存期. 蛋白激酶C抑制剂(protein kinase C inhibitor, PKCi)通过磷酸化AMOTs, 阻断其与YAP1的相互作用, 金诺芬是一种PKCi, 可以降低YAP的核定位[61]. 此外, 磷酸二酯酶抑制剂罗利普兰和异丁司特, 通过激活cAMP-PKA信号抑制YAP[62], 二甲双胍通过激活AMPK活化Lats、磷酸化YAP从而起到抑制YAP的作用[63].

3.2 Hippo信号通路与HCC的靶向治疗 靶向Hippo信号通路的药物也正在积极研发. Zhou等[64]设计了一种环状YAP样肽, 可直接靶向TEAD来阻断YAP-TEAD复合物的形成. 他们还构建了TEAD1点突变细胞系, 该突变可阻断YAP和TEAD1的结合, 然后使用TEAD1突变HCC细胞系在小鼠体内构建移植瘤模型, 结果发现突变组小鼠肿瘤明显较对照组小, 证明YAP与TEAD的结合对于YAP发挥致癌作用至关重要, 提示开发YAP与TEAD结合的抑制剂是一种有前途的抗肿瘤策略. CT-707是中国已批准进入II期临床试验的一种多激酶抑制剂, 用于ALK阳性非小细胞肺癌患者. Zhu等[65]研究发现: CT-707能够促进YAP磷酸化、抑制YAP核易位, 从而抑制小鼠体内HCC的生长.

3.3 Hippo信号通路与HCC治疗的耐药 目前HCC的治疗方法主要有手术切除、局部消融、肝动脉化疗栓塞、肝移植及酪氨酸激酶抑制剂. 然而经过现有方法治疗后, 患者生存率仍不理想. 导致治疗效果不佳的重要原因之一是肿瘤细胞产生耐药性, 如索拉菲尼、瑞格菲尼能抑制细胞增殖, 诱导凋亡和抑制血管生成, 但因为HCC细胞易对其产生耐药性, 效果并不持久. Suemura等[66]研究发现: 敲减LATS2后, 瑞格菲尼处理过的HCC细胞凋亡减少, 抑制LATS2表达使YAP活性增加, 导致YAP下游凋亡抑制基因 Bcl-xL和多耐药相关基因*ABCB1*表达增强, 促使HCC细胞对瑞格菲尼耐药.

YAP的表达水平与肝癌细胞对索拉非尼的敏感性有关, YAP表达下调提高了SK-Hep-1细胞对索拉非尼的敏感性, 而表达上调可以降低Hun7细胞对索拉非尼的敏感性, 索拉非尼一方面可通过抑制MAPK通路抑制肿瘤生长, 另一方面抑制肿瘤新生血管的形成, 使肿瘤细胞处于缺氧微环境中, 缺氧环境可刺激YAP表达升高, 活性增强, 导致肿瘤细胞增殖能力提高, 耐药形成[67]. Zhou等[68]发现: 在人肝癌5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)耐药细胞系 BEL/FU中, YAP表达上调, 并通过抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生, 维持mTOR的活化, 阻断自噬相关细胞死亡, 促进HCC细胞对5-FU和多柔比星

产生耐药性. Chen等[69]的研究也发现: YAP能促进多柔比星耐药, 并且YAP靶基因*ABCB1*的表达增强. 这与YAP促进瑞格菲尼耐药的机制相似, 有可能是YAP诱导耐药过程中普遍存在的一种机制. 以上研究均提示Hippo信号通路与HCC细胞产生耐药性有关, 激活Hippo信号通路可能会促进耐药逆转, 提高对药物的敏感性.

4 结论

Hippo信号通路及其效应蛋白YAP/TAZ对肝脏稳态和HCC的发生发展至关重要. 通过对文献的梳理发现, 在肝再生过程中, Hippo信号关闭, 不仅允许细胞增殖, 还允许细胞存活、去分化, 干细胞和祖细胞的扩张; Hippo通路和/或YAP/TAZ的异常调控导致HCC发生, 细胞增殖和肿瘤不受控制; Hippo信号通路有望成为HCC治疗靶点, 但目前针对该通路的治疗药物并不多; 总的来说, 虽然我们对其分子调控机制、Hippo信号组成有了更深入的了解, 但仍有许多未知因素; 随着研究的深入将继续扩大我们对Hippo信号成分的理解, 并可能为HCC的治疗提供新的治疗选择, 改善HCC患者预后.

5 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]

2 李友炳, 江家骥. 原发性肝癌系统治疗新进展. 肝脏 2021; 26: 349-352 [DOI: 10.14000/J.cnki.issn.1008-1704.2021.04.001]

3 Dimri M, Satyanarayana A. Molecular Signaling Pathways and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32093152 DOI: 10.3390/cancers]

4 倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松. Wnt/β-catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 190-196 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.190]

5 邓志华, 黄桂柳, 覃小珊, 黄赞松. p38 MAPK信号通路与肝脏疾病关系的研究进展. 医学综述2020; 26: 4395-4403 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.22.006]

6 陈椿, 杨哲, 黄赞松. 细胞信号转导通路与肝癌相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1330-1338 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i21.1330]

7 Justice RW, Zilian O, Woods DF, Noll M, Bryant PJ. The Drosophila tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation. *Genes Dev* 1995; 9: 534-546 [PMID: 7698644 DOI: 10.1101/gad.9.5.534]

8 Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer. *Cell* 2015; 163: 811-828 [PMID: 26544935 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.044]

9 Lu L, Finegold MJ, Johnson RL. Hippo pathway coactivators Yap and Taz are required to coordinate mammalian liver regeneration. *Exp Mol Med* 2018; 50: e423 [PMID: 29303509 DOI: 10.1038/emm.2017.205]

10 Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 246-257 [PMID: 23467301 DOI: 10.1038/nrc3458]

11 Guo Y, Pan Q, Zhang J, Xu X, Liu X, Wang Q, Yi R, Xie X, Yao L, Liu W, Shen L. Functional and clinical evidence that TAZ is a candidate oncogene in hepatocellular carcinoma. *J Cell Biochem* 2015; 116: 2465-2475 [PMID: 25650113 DOI: 10.1002/jcb.25117]

12 Weiler SME, Pinna F, Wolf T, Lutz T, Geldiyev A, Sticht C, Knaub M, Thomann S, Bissinger M, Wan S, Rössler S, Becker D, Gretz N, Lang H, Bergmann F, Ustiyan V, Kalin TV, Singer S, Lee JS, Marquardt JU, Schirmacher P, Kalinichenko VV, Breuhahn K. Induction of Chromosome Instability by Activation of Yes-Associated Protein and Forkhead Box M1 in Liver Cancer. *Gastroenterology* 2017; 152: 2037-2051.e22 [PMID: 28249813 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.018]

13 Xu MZ, Yao TJ, Lee NP, Ng IO, Chan YT, Zender L, Lowe SW, Poon RT, Luk JM. Yes-associated protein is an independent prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 4576-4585 [PMID: 19551889 DOI: 10.1002/cncr.24495.]

14 Kim W, Khan SK, Liu Y, Xu R, Park O, He Y, Cha B, Gao B, Yang Y. Hepatic Hippo signaling inhibits protumoural microenvironment to suppress hepatocellular carcinoma. *Gut* 2018; 67: 1692-1703 [PMID: 28866620 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314061]

15 Liu S, Martin JF. The regulation and function of the Hippo pathway in heart regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2019; 8: e335 [PMID: 30169913 DOI: 10.1002/wdev.335]

16 Suh B, Park S, Shin DW, Yun JM, Yang HK, Yu SJ, Shin CI, Kim JS, Ahn E, Lee H, Park JH, Cho B. High liver fibrosis index FIB-4 is highly predictive of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *Hepatology* 2015; 61: 1261-1268 [PMID: 25502481 DOI: 10.1002/hep.27654]

17 Schrader J, Gordon-Walker TT, Aucott RL, van Deemter M, Quaas A, Walsh S, Benten D, Forbes SJ, Wells RG, Iredale JP. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2011; 53: 1192-1205 [PMID: 21442631 DOI: 10.1002/hep.24108]

18 Sabine A, Bovay E, Demir CS, Kimura W, Jaquet M, Agalarov Y, Zangger N, Scallan JP, Graber W, Gulpinar E, Kwak BR, Mäkinen T, Martinez-Corral I, Ortega S, Delorenzi M, Kiefer F, Davis MJ, Djonov V, Miura N, Petrova TV. FOXC2 and fluid shear stress stabilize postnatal lymphatic vasculature. *J Clin Invest* 2015; 125: 3861-3877 [PMID: 26389677 DOI: 10.1172/JCI80454]

19 Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2-13 [PMID: 20019184 DOI: 10.2353/]

20 Song H, Mak KK, Topol L, Yun K, Hu J, Garrett L, Chen Y, Park O, Chang J, Simpson RM, Wang CY, Gao B, Jiang J, Yang Y. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 1431-1436 [PMID: 20080598 DOI: 10.1073/pnas.0911409107]

21 Lee DH, Park JO, Kim TS, Kim SK, Kim TH, Kim MC, Park GS, Kim JH, Kuninaka S, Olson EN, Saya H, Kim SY, Lee H, Lim DS. LATS-YAP/TAZ controls lineage specification by regulating TGFβ signaling and Hnf4α expression during liver development. *Nat Commun* 2016; 7: 11961 [PMID: 27358050 DOI: 10.1038/ncomms11961]

22 Anakk S, Bhosale M, Schmidt VA, Johnson RL, Finegold MJ, Moore DD. Bile acids activate YAP to promote liver carcinogenesis. *Cell Rep* 2013; 5: 1060-1069 [PMID: 24268772 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.10.030]

23 Zhang T, Zhang J, You X, Liu Q, Du Y, Gao Y, Shan C, Kong G, Wang Y, Yang X, Ye L, Zhang X. Hepatitis B virus X protein modulates oncogene Yes-associated protein by CREB to promote growth of hepatoma cells. *Hepatology* 2012; 56: 2051-2059 [PMID: 22707013 DOI: 10.1002/hep.25899]

24 Fan Y, Du Z, Ding Q, Zhang J, Op Den Winkel M, Gerbes AL, Liu M, Steib CJ. SEPT6 drives hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion via the Hippo/YAP signaling pathway. *Int J Oncol* 2021; 58 [PMID: 33846777 DOI: 10.3892/ijo.2021.5205]

25 Liu AM, Poon RT, Luk JM. MicroRNA-375 targets Hippo-signaling effector YAP in liver cancer and inhibits tumor properties. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 623-627 [PMID: 20226166 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.036.]

26 Xin Y, Yang X, Xiao J, Zhao W, Li Y, Lu L, He X, Zhan M. MiR-135b promotes HCC tumorigenesis through a positive-feedback loop. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 530: 259-265 [PMID: 32828296 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.07.008]

27 Lu X, Yang C, Hu Y, Xu J, Shi C, Rao J, Yu W, Cheng F. Upregulation of miR-1254 promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation, Migration, and Invasion via Inactivation of the Hippo-YAP signaling pathway by decreasing PAX5. *J Cancer* 2021; 12: 771-789 [PMID: 33403035 DOI: 10.7150/jca.49680]

28 Ueno T, Komatsu M. Autophagy in the liver: functions in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 170-184 [PMID: 28053338 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.185]

29 Song Q, Mao B, Cheng J, Gao Y, Jiang K, Chen J, Yuan Z, Meng S. YAP enhances autophagic flux to promote breast cancer cell survival in response to nutrient deprivation. *PLoS One* 2015; 10: e0120790 [PMID: 25811979 DOI: 10.1371/journal.pone.0120790]

30 Haga S, Yimin, Ozaki M. Relevance of FXR-p62/SQSTM1 pathway for survival and protection of mouse hepatocytes and liver, especially with steatosis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 9 [PMID: 28086800 DOI: 10.1186/s12876-016-0568-3]

31 Lee YA, Noon LA, Akat KM, Ybanez MD, Lee TF, Berres ML, Fujiwara N, Goossens N, Chou HI, Parvin-Nejad FP, Khambu B, Kramer EGM, Gordon R, Pfleger C, Germain D, John GR, Campbell KN, Yue Z, Yin XM, Cuervo AM, Czaja MJ, Fiel MI, Hoshida Y, Friedman SL. Autophagy is a gatekeeper of hepatic differentiation and carcinogenesis by controlling the degradation of Yap. *Nat Commun* 2018; 9: 4962 [PMID: 30470740 DOI: 10.1038/s41467-018-07338-z]

32 Xiao H, Zhang F, Zou Y, Li J, Liu Y, Huang W. The Function and Mechanism of Long Non-coding RNA-ATB in Cancers. *Front Physiol* 2018; 9: 321 [PMID: 29692736 DOI: 10.3389/fphys.2018.00321.]

33 Sun T. Long noncoding RNAs act as regulators of autophagy in cancer. *Pharmacol Res* 2018; 129: 151-155 [PMID: 29133213 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.009]

34 Wang CZ, Yan GX, Dong DS, Xin H, Liu ZY. LncRNA-ATB promotes autophagy by activating Yes-associated protein and inducing autophagy-related protein 5 expression in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5310-5322 [PMID: 31558875 DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5310]

35 Plouffe SW, Meng Z, Lin KC, Lin B, Hong AW, Chun JV, Guan KL. Characterization of Hippo Pathway Components by Gene Inactivation. *Mol Cell* 2016; 64: 993-1008 [PMID: 27912098 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.034]

36 Hu Y, Shin DJ, Pan H, Lin Z, Dreyfuss JM, Camargo FD, Miao J, Biddinger SB. YAP suppresses gluconeogenic gene expression through PGC1α. *Hepatology* 2017; 66: 2029-2041 [PMID: 28714135 DOI: 10.1002/hep.29373]

37 Mao B, Hu F, Cheng J, Wang P, Xu M, Yuan F, Meng S, Wang Y, Yuan Z, Bi W. SIRT1 regulates YAP2-mediated cell proliferation and chemoresistance in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2014; 33: 1468-1474 [PMID: 23542177 DOI: 10.1038/onc.2013.88]

38 Straßburger K, Tiebe M, Pinna F, Breuhahn K, Teleman AA. Insulin/IGF signaling drives cell proliferation in part via Yorkie/YAP. *Dev Biol* 2012; 367: 187-196 [PMID: 22609549 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.05.008]

39 Peng C, Zhu Y, Zhang W, Liao Q, Chen Y, Zhao X, Guo Q, Shen P, Zhen B, Qian X, Yang D, Zhang JS, Xiao D, Qin W, Pei H. Regulation of the Hippo-YAP Pathway by Glucose Sensor O-GlcNAcylation. *Mol Cell* 2017; 68: 591-604.e5 [PMID: 29100056 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.010]

40 Zhang X, Qiao Y, Wu Q, Chen Y, Zou S, Liu X, Zhu G, Zhao Y, Chen Y, Yu Y, Pan Q, Wang J, Sun F. The essential role of YAP O-GlcNAcylation in high-glucose-stimulated liver tumorigenesis. *Nat Commun* 2017; 8: 15280 [PMID: 28474680 DOI: 10.1038/ncomms15280]

41 Bhat KP, Salazar KL, Balasubramaniyan V, Wani K, Heathcock L, Hollingsworth F, James JD, Gumin J, Diefes KL, Kim SH, Turski A, Azodi Y, Yang Y, Doucette T, Colman H, Sulman EP, Lang FF, Rao G, Copray S, Vaillant BD, Aldape KD. The transcriptional coactivator TAZ regulates mesenchymal differentiation in malignant glioma. *Genes Dev* 2011; 25: 2594-2609 [PMID: 22190458 DOI: 10.1101/gad.176800.111]

42 Sorrentino G, Ruggeri N, Specchia V, Cordenonsi M, Mano M, Dupont S, Manfrin A, Ingallina E, Sommaggio R, Piazza S, Rosato A, Piccolo S, Del Sal G. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 357-366 [PMID: 24658687 DOI: 10.1038/ncb2936]

43 Shu Z, Gao Y, Zhang G, Zhou Y, Cao J, Wan D, Zhu X, Xiong W. A functional interaction between Hippo-YAP signalling and SREBPs mediates hepatic steatosis in diabetic mice. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 3616-3628 [PMID: 30821074 DOI: 10.1111/jcmm.14262]

44 Matés JM, Di Paola FJ, Campos-Sandoval JA, Mazurek S, Márquez J. Therapeutic targeting of glutaminolysis as an essential strategy to combat cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2020; 98: 34-43 [PMID: 31100352 DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.012]

45 Xie SC, Zhang JQ, Jiang XL, Hua YY, Xie SW, Qin YA, Yang YJ. LncRNA CRNDE facilitates epigenetic suppression of CELF2 and LATS2 to promote proliferation, migration and chemoresistance in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2020; 11: 676 [PMID: 32826865 DOI: 10.1038/s41419-020-02853-8]

46 Janse van Rensburg HJ, Azad T, Ling M, Hao Y, Snetsinger B, Khanal P, Minassian LM, Graham CH, Rauh MJ, Yang X. The Hippo Pathway Component TAZ Promotes Immune Evasion in Human Cancer through PD-L1. *Cancer Res* 2018; 78: 1457-1470 [PMID: 29339539 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3139]

47 Dasari VR, Mazack V, Feng W, Nash J, Carey DJ, Gogoi R. Verteporfin exhibits YAP-independent anti-proliferative and cytotoxic effects in endometrial cancer cells. *Oncotarget* 2017; 8: 28628-28640 [PMID: 28404908 DOI: 10.18632/oncotarget.15614]

48 Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 2014; 41: 49-61 [PMID: 25035953 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010]

49 Novikova MV, Khromova NV, Kopnin PB. Components of the Hepatocellular Carcinoma Microenvironment and Their Role in Tumor Progression. *Biochemistry (Mosc)* 2017; 82: 861-873 [PMID: 28941454 DOI: 10.1134/S0006297917080016]

50 Wang J, Rouse C, Jasper JS, Pendergast AM. ABL kinases promote breast cancer osteolytic metastasis by modulating tumor-bone interactions through TAZ and STAT5 signaling. *Sci Signal* 2016; 9: ra12 [PMID: 26838548 DOI: 10.1126/scisignal.aad3210]

51 Huang Z, Zhou JK, Wang K, Chen H, Qin S, Liu J, Luo M, Chen Y, Jiang J, Zhou L, Zhu L, He J, Li J, Pu W, Gong Y, Li J, Ye Q, Dong D, Hu H, Zhou Z, Dai L, Huang C, Wei X, Peng Y. PDLIM1 Inhibits Tumor Metastasis Through Activating Hippo Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2020; 71: 1643-1659 [PMID: 31509262 DOI: 10.1002/hep.30930]

52 Qiu B, Wei W, Zhu J, Fu G, Lu D. EMT induced by loss of LKB1 promotes migration and invasion of liver cancer cells through ZEB1-induced YAP signaling. *Oncol Lett* 2018; 16: 6465-6471 [PMID: 30405784 DOI: 10.3892/ol.2018.9445]

53 Hu H, Xu L, Luo SJ, Xiang T, Chen Y, Cao ZR, Zhang YJ, Mo Z, Wang Y, Meng DF, Yu L, Lin LZ, Zhang SJ. Retinal dehydrogenase 5 (RHD5) attenuates metastasis via regulating HIPPO/YAP signaling pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Med Sci* 2020; 17: 1897-1908 [PMID: 32788868 DOI: 10.7150/ijms.46091]

54 Ou H, Chen Z, Xiang L, Fang Y, Xu Y, Liu Q, Hu Z, Li X, Huang Y, Yang D. Frizzled 2-induced epithelial-mesenchymal transition correlates with vasculogenic mimicry, stemness, and Hippo signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2019; 110: 1169-1182 [PMID: 30677195 DOI: 10.1111/cas.13949]

55 Xiao H, Jiang N, Zhou B, Liu Q, Du C. TAZ regulates cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2015; 106: 151-159 [PMID: 25495189 DOI: 10.1111/cas.12587]

56 Han LL, Yin XR, Zhang SQ. miR-103 promotes the metastasis and EMT of hepatocellular carcinoma by directly inhibiting LATS2. *Int J Oncol* 2018; 53: 2433-2444 [PMID: 30272278 DOI: 10.3892/ijo.2018.4580]

57 Liu-Chittenden Y, Huang B, Shim JS, Chen Q, Lee SJ, Anders RA, Liu JO, Pan D. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP. *Genes Dev* 2012; 26: 1300-1305 [PMID: 22677547 DOI: 10.1101/gad.192856.112.]

58 Jiao S, Wang H, Shi Z, Dong A, Zhang W, Song X, He F, Wang Y, Zhang Z, Wang W, Wang X, Guo T, Li P, Zhao Y, Ji H, Zhang L, Zhou Z. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer. *Cancer Cell* 2014; 25: 166-180 [PMID: 24525233 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.010.]

59 Troilo A, Benson EK, Esposito D, Garibsingh RA, Reddy EP, Mungamuri SK, Aaronson SA. Angiomotin stabilization by tankyrase inhibitors antagonizes constitutive TEAD-dependent transcription and proliferation of human tumor cells with Hippo pathway core component mutations. *Oncotarget* 2016; 7: 28765-28782 [PMID: 27144834 DOI: 10.18632/oncotarget.9117]

60 Higashi T, Hayashi H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Arima K, Taki K, Nakagawa S, Okabe H, Nitta H, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Beppu T, Baba H. Statin attenuates cell proliferative ability via TAZ (WWTR1) in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2016; 33: 123 [PMID: 27734263 DOI: 10.1007/s12032-016-0845-6]

61 Wang Y, Justilien V, Brennan KI, Jamieson L, Murray NR, Fields AP. PKCι regulates nuclear YAP1 localization and ovarian cancer tumorigenesis. *Oncogene* 2017; 36: 534-545 [PMID: 27321186 DOI: 10.1038/onc.2016.224.]

62 Yu FX, Zhang Y, Park HW, Jewell JL, Chen Q, Deng Y, Pan D, Taylor SS, Lai ZC, Guan KL. Protein kinase A activates the Hippo pathway to modulate cell proliferation and differentiation. *Genes Dev* 2013; 27: 1223-1232 [PMID: 23752589 DOI: 10.1101/gad.219402.113.]

63 Zhao Y, Yang X. The Hippo pathway in chemotherapeutic drug resistance. *Int J Cancer* 2015; 137: 2767-2773 [PMID: 25348697 DOI: 10.1002/ijc.29293]

64 Zhou Z, Hu T, Xu Z, Lin Z, Zhang Z, Feng T, Zhu L, Rong Y, Shen H, Luk JM, Zhang X, Qin N. Targeting Hippo pathway by specific interruption of YAP-TEAD interaction using cyclic YAP-like peptides. *FASEB J* 2015; 29: 724-732 [PMID: 25384421 DOI: 10.1096/fj.14-262980.]

65 Zhu H, Wang DD, Yuan T, Yan FJ, Zeng CM, Dai XY, Chen ZB, Chen Y, Zhou T, Fan GH, Ying M, Cao J, Luo P, Liu XJ, Hu Y, Peng Y, He Q, Yang B. Multikinase Inhibitor CT-707 Targets Liver Cancer by Interrupting the Hypoxia-Activated IGF-1R-YAP Axis. *Cancer Res* 2018; 78: 3995-4006 [PMID: 29669759 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1548]

66 Suemura S, Kodama T, Myojin Y, Yamada R, Shigekawa M, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. CRISPR Loss-of-Function Screen Identifies the Hippo Signaling Pathway as the Mediator of Regorafenib Efficacy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31540262 DOI: 10.3390/cancers11091362]

67 郭立文, 邵国良, 罗君, 郝伟远, 姚征, 郑家平. YAP调控肝癌细胞增殖活性及对索拉非尼敏感性的影响. 中华肿瘤杂志 2018; 40: 818-823 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.004]

68 Zhou Y, Wang Y, Zhou W, Chen T, Wu Q, Chutturghoon VK, Lin B, Geng L, Yang Z, Zhou L, Zheng S. YAP promotes multi-drug resistance and inhibits autophagy-related cell death in hepatocellular carcinoma via the RAC1-ROS-mTOR pathway. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 179 [PMID: 31337986 DOI: 10.1186/s12935-019-0898-7]

69 Chen M, Wu L, Tu J, Zhao Z, Fan X, Mao J, Weng Q, Wu X, Huang L, Xu M, Ji J. miR-590-5p suppresses hepatocellular carcinoma chemoresistance by targeting YAP1 expression. *EBioMedicine* 2018; 35: 142-154 [PMID: 30111512]

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 © 2022 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

世界华人消化杂志 2022年1月8日; 30(1): 43-48

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.43

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

“悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用

王 超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌

王超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化内科 天津市 300450

王超, 医师, 2013年大连医科大学硕士, 主要从事消化内镜诊断和治疗方面工作.

作者贡献分布: 查阅文献及手稿的写作由王超完成; 手术操作由孙光斌完成; 资料收集由王超、王柏清、李甜甜、王珏磊共同完成.

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化内科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2021-10-29
修回日期: 2021-11-23
接受日期: 2021-12-20
在线出版日期: 2022-01-08

Clinical application of “suspension method” in endoscopic full-thickness resection for muscularis propria tumors of the gastric fundus

Chao Wang, Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li, Jue-Lei Wang, Guang-Bin Sun

Chao Wang, Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li, Jue-Lei Wang, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, 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 Road, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2021-10-29
Revised: 2021-11-23
Accepted: 2021-12-20
Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

With the development of endoscopic technology, clinicians often use endoscopic full-thickness resection (EFTR) for the treatment of gastric muscularis propria tumors, but traditional methods have many disadvantages for gastric fundus submucosal tumors. Using suspension method to assist EFTR can solve the disadvantages of traditional methods, but there are few clinical studies on its efficacy and safety.

AIM

To investigate the clinical value of “suspension method” in EFTR for muscularis propria tumors of the gastric fundus.

METHODS

A retrospective analysis was performed on the clinical data of 22 patients with muscularis propria tumors in the gastric fundus who underwent EFTR at the Gastroenterology Department of Tianjin Fifth Central Hospital from August 2017 to June 2021. According to the surgical method used, the patients were divided into a traditional EFTR group and a modified “suspension method” + EFTR group. Operative time, intraoperative bleeding, wound suture time, and hospital stay were compared between the two groups.

RESULTS

The operative time, intraoperative bleeding, and wound suture time in the modified “suspension method” + EFTR group were significantly lower than those in the traditional EFTR group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

“Suspension method” combined with EFTR can shorten the operation time and wound suture time, and decrease the intraoperative bleeding. It is a safe, feasible, and effective method for the treatment of muscularis propria tumors of the gastric fundus, and is suitable for clinical application.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric fundus; Muscularis propria; Submucosal tumor; Endoscopic full-thickness resection; Suspension method

Citation: Wang C, Wang BQ, Li TT, Wang JL, Sun GB. Clinical application of “suspension method” in endoscopic full-thickness resection for muscularis propria tumors of the gastric fundus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 43-48
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/43.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.43

摘要

背景

随着内镜技术的发展, 对于起源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)临床医师常采用内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)切除; 然而对于胃底黏膜下肿瘤应用传统方法有诸多缺点, 应用悬吊法辅助EFTR可解决传统方法的弊端, 对其效果及安全性的临床研究尚不多.

目的

探讨“悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用价值.

方法

回顾性分析天津市第五中心医院消化内科2017-08/2021-06期间22例胃底固有肌层肿瘤的患者接受EFTR的临床资料. 按不同手术方式分为传统EFTR组和改良“悬吊法”+EFTR组. 对照组12例患者进行传统EFTR, 观察组10例患者进行改良“悬吊法”+EFTR. 比较两组方法的手术时间、术中出血量、创面缝合时间、住院时间.

结果

观察组比对照组患者手术时间、创面缝合时间短, 术中出血量少, 两组间具有统计学差异($P<0.05$).

结论

“悬吊法”+EFTR可更好地缩短手术时间及创面缝合时间, 降低术中出血量, 对于治疗胃底固有肌层肿瘤是一种安全的、可行的、有效的方法, 适合在临床应用.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃底; 固有肌; 黏膜下肿瘤; 内镜全层切除术; 悬吊法

核心提要: 随着内镜技术的发展, 无腹腔镜辅助的内镜全层切除术越来越多的应用于临床, 尤其适用于起源于固有肌层、突向浆膜下或部分腔外生长的肿瘤, 应用悬吊法辅助完成内镜全层切除术可使手术操作视野清晰, 防止肿瘤漏入腹腔以及避免伤及邻近脏器等优点, 值得在临床推广.

文献来源: 王超, 王柏清, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌. “悬吊法”在胃底固有肌层肿瘤内镜全层切除术中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 43-48
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/43.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.43

0 引言

随着内镜技术和内镜设备的发展, 以及患者对于微创手术的需求, 内镜治疗的适应症不断扩大; 对于起源较为表浅且凸向腔内的胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)可通过内镜下圈套切除或内镜黏膜下剥离术安全切除, 对于起源于固有肌层或更深层伴或不伴部分凸向腔外的胃SMT可通过内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)完整切除. 2009年我国中山医院周平红教授首次在国际报道了无腹腔镜辅助的内镜全层切除固有肌层肿瘤[1]. EFTR可完整切除消化道管壁来源的, 特别是固有肌层深层的病变, 但该技术难度大, 且切除肿瘤位置深, 在操作过程中往往视野不佳操作困难, 切除过程中有漏入腹腔造成种植播散的风险, 国内学者[2-4]曾报道使用双钳道内镜体外牙线牵引辅助EFTR治疗, 受该技术启发, 我院使用单钳道内镜皮圈牵引辅助EFTR悬吊肿物, 该操作方法既可使操作视野清晰, 又可防止肿瘤漏入腹腔以及避免伤及邻近脏器. 本文旨在探讨“悬吊法”+EFTR在胃底固有肌层肿瘤切除中有效性及安全性.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选取2017-08/2021-06期间于天津市第五中心医院行胃镜检查确诊为胃底黏膜下隆起的22例临床资料进行分析. 对照组12例患者采用传统EFTR治疗, 观察组10例患者采用“悬吊法”+EFTR, 对照组男性7例, 女性5例, 年龄(38-65)岁, 观察组男性4例, 女性6例, 年龄(45-72)岁. 所有患者术前均接受超声胃镜检查, 确定肿瘤的起源及大小; 均接受腹部CT检查评估肿瘤与周围脏器关系(图1). 纳入标准如下: (1)经超声胃镜检查评估病灶起源于固有肌层或更深层且无恶性征象; (2)经腹部CT评估病灶与邻近脏器无粘连, 无远处转移; (3)患者愿意接受内镜下治疗且无严重心肺功能疾病, 无凝血功能障碍. 医院医学伦理委员会批准, 患者术前签署知情同意书, 并告知可能获得的益处和风险.

手术器械: 单钳道治疗胃镜带附送水(GIF-HQ290, 奥林巴公司), 透明帽(D-201-13404), 勾刀(KD-

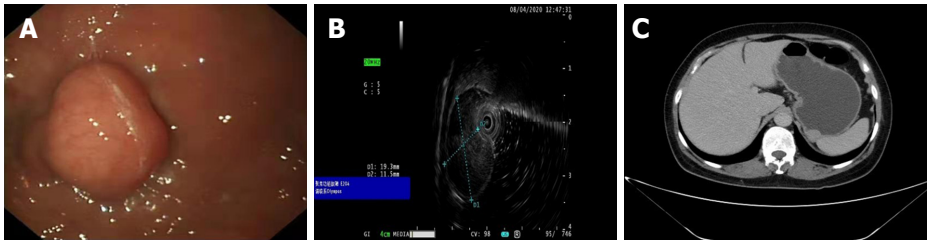


图 1　术前检查. A: 胃镜, 胃底可见一黏膜下隆起, 大小约1.5 cm; B: 超声胃镜, 病变来源于固有肌层, 呈不均匀回声, 根部及部分层面与浆膜层分界欠清晰, 横切面大小约2.0 cm × 1.2 cm; C: 全腹CT, 胃底部后壁可见类圆形结节, 最大截面约22.4 mm × 17.8 mm, 病变同时突入胃内外, 局部与脾上缘分界不清.

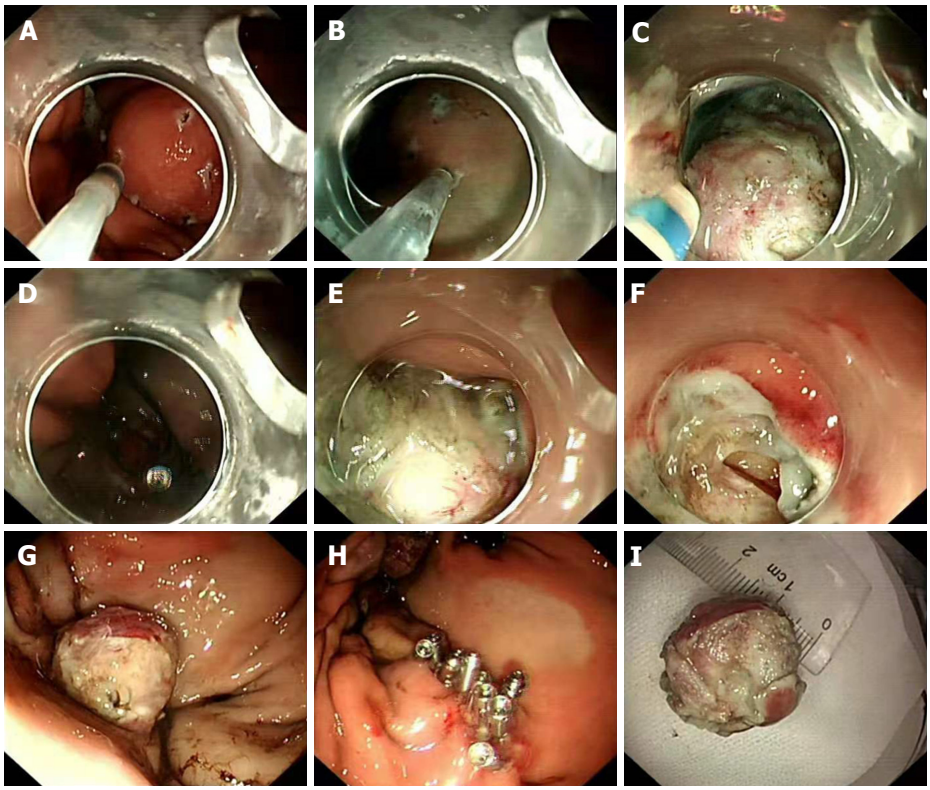


图 2　操作过程. A: 标记肿瘤; B: 黏膜下注射; C: 切开暴露肿瘤; D: 钛夹带皮圈悬吊肿瘤; E: 悬吊后暴露肿瘤根部; F: 全层切除过程中形成“主动穿孔”; G: 全层切除肿瘤; H: 钛夹缝合创面; I: 切除后的肿瘤.

620LR), Dual刀(KD-650L), 高频止血钳(FD-410LR), 注射针(NM-4L-1), 钛夹(HA-I-1及HA-II-1), 圈套器(AG-5074-242), 日本奥林巴斯公司CO_2气泵, 德国ERBE VIO 200D高频电刀工作站.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 所有患者术前均停抗凝药物1周, 完善血常规、凝血功能、肿瘤标志物、心肺功能等检查. 所有手术均由同一具有专业资质的医生完成, 均于手术室气管插管全麻下进行, 术中均使用CO_2气, 患者取左侧卧位.

1.2.2 观察组手术操作步骤(图2): ①标记及注射: 胃镜前端安置透明帽, 进镜确定肿瘤位置, 以Dual刀环形标记肿瘤边界, 黏膜下注射生理盐水+美兰; ②切开: 以Dual刀沿标记点环周切开黏膜, 边注射边剥离, 并用热止血钳电凝出血或裸露血管; ③悬吊: 剥离至肿瘤根部, 退出内镜, 将钛夹自胃镜活检孔道送出, 将皮圈(扎头发用皮圈)挂于钛夹两臂中间, 后夹闭钛夹退至透明帽内, 将钛夹及皮圈一起送入肿瘤处, 以钛夹带皮圈夹住肿瘤顶端黏膜并释放钛夹, 再次送入一枚钛夹, 夹住皮圈另一端, 向肿瘤远端牵拉皮圈使肿瘤外翻, 当肿瘤根部视野暴露清晰时, 以钛夹带皮圈夹住附近胃黏膜并释放, 应用“悬吊法”将肿瘤悬吊提起; ④全层切除: 以Dual刀或IT刀继续沿肿瘤边缘边注射边剥离, 肿瘤位于固有肌深层, 与浆膜面无法分离, 行胃壁全层切除术, 形成“主动穿孔”(肿瘤剥离过程中可先用钛夹夹闭穿孔创面), 将肿瘤完整剥离; ⑤缝合: 以钛夹夹闭缝合剩余创面, 观察胃

表 1 两组患者基线资料比较

基线资料	观察组	对照组	t	P
n	10	12		
男/女/例	4/6	7/5		0.670
年龄(岁, mean ± SD)	55.75 ± 8.39	58.30 ± 8.90	0.690	0.498
瘤体大小[mm, (P_{25}, P_{75})]	0.9(0.8,1.5)	0.65(0.5,1.2)		0.061

表 2 两组患者围术期指标对比

围术期指标	观察组(n = 10)	对照组(n = 12)	t	P
手术时间(min, mean ± SD)	55.20 ± 9.90	87.58 ± 10.79	7.27	0.000
出血量(mL, mean ± SD)	7.20 ± 3.68	15.66 ± 2.13	2.12	0.047
缝合时间(min, mean ± SD)	11.40 ± 2.41	17.67 ± 5.65	3.482	0.003
住院时间(d, mean ± SD)	5.80 ± 0.92	6.75 ± 1.22	2.032	0.056
术后发热(发热/正常)	1/9	3/9		0.594
拔胃管时间[d, (P_{25}, P_{75})]	2.5(2, 3)	3(3, 3)		0.232

腔充气良好, 吸引胃腔内气体, 将标本取出, 退镜结束操作. 所有患者在手术操作过程中均采用CO_2泵送气; ⑥术后标本处理: 观察切除标本包膜是否完整, 浸泡于含有福尔马林溶液的标本袋中, 送病理.

1.3 术后处理 术后禁食水(48-72) h, 留置胃肠减压, 给予抗感染、抑酸及营养补液支持治疗. 观察有无发热、腹痛、腹膜刺激征、呕血、黑便等情况. 术后(48-72) h若无不适症状, 可拔除胃管, 进食流食并逐渐过渡饮食, 出院后口服质子泵抑制剂2月.

1.4 随访 术后6月、12月复查胃镜, 对疑有复发的患者完善超声胃镜及全腹CT检查. 术后病理间质瘤17例(77.3%), 神经鞘瘤1例(4.5%), 平滑肌瘤3例(13.6%), 脂肪瘤1例(4.5%), 其中间质瘤病理均为极低危险度, 核分裂像＜5个/50 HPF. 术后6月、12月随访均未发现复发及远处转移.

1.5 观察指标 ①基线资料: 性别、年龄、瘤体大小; ②围术期指标: 手术时间、术中出血量、创面缝合时间、平均住院时间、术后胃管拔除时间.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 23.0进行所有数据统计. 满足正态分布的计量资料采用mean±SD表示, 两组比较采用独立样本t检验; 不满足正态分布的计量资料采用$M(P_{25}, P_{75})$, 两组比较采用Mann-Whitney U检验; 定性资料两组间比较采用*Fisher*确切概率法; P＜0.05为两组间有统计学意义.

2 结果

2.1 基线资料 观察组性别、年龄、瘤体大小等基线资料与对照组无统计学差异; 见表1.

2.2 围术期指标 两组手术时间、创面缝合时间、术中出血量比较, 差异有统计学意义(P＜0.05), “悬吊法”+EFTR较传统EFTR手术时间、创面缝合时间短, 术中出血量少; 两组住院时间及术后拔除胃管时间比较, 差异无统计学意义. 见表2.

3 讨论

以往对于起源于固有肌层的胃SMT行内镜黏膜下剥离术成功率有限, 常常需要外科手术治疗; 随着内镜微创技术的发展, EFTR可对起源于固有肌层、肿瘤突向浆膜下或部分腔外生长的肿瘤进行完整切除[5]; 该技术优势在于不用进行消化道的切除和重建, 没有改变消化道的结构, 最大限度的保留了消化道的正常生理结构, 这与病人的意愿是不谋而合的.

随着对全层切除术的不断探索和改进, 中山医院周平红教授于2009年[6,7]首次在国际报道了无腔镜辅助的内镜下全层切除固有肌层肿瘤, 26例患者均完成EFTR, 切除率100%. 王光林等[8]报道25例胃巨大间质瘤患者行EFTR, 其中1例肿瘤大于5 cm经EFTR完整切除, 另2例大于5 cm肿瘤因术中出血无法控制转外科手术; 因此建议直径小于5 cm, 包膜完整, 无浸润或远处转移可行EFTR治疗. Zhao等[9]对216例胃间质瘤病人分别行EFTR、腹腔镜和外科手术, 发现EFTR组术后并发症明显减少, 住院时间短、费用低.

本研究22例患者均经超声胃镜及全腹CT评估明确肿瘤大小、界限、起源层次、与周围脏器的关系及区域淋巴结, 最终均行EFTR且完整切除; 患者术后均无明显腹痛, 无腹膜刺激征、呕血、黑便等情况; 其中4例患

者出现术后发热, 体温均低于38 ℃, 观察组1例, 对照组3例, 给予抗感染治疗后体温均降至正常, 两组间比较无统计学意义. Jain等人[10]Meta分析中回顾起源于固有肌层的胃肿瘤EFTR的平均成功率为96.8%, 平均手术时间37 min-105 min, 多数研究总的并发症发生率低, 常见为腹胀、发热、局部腹膜炎等, 最常见的组织学诊断为胃肠道间质瘤和平滑肌瘤, 这与我们的研究基本一致.

本研究22例胃肿瘤均位于胃底, 胃底是内镜下切除和闭合极具挑战的部位, 因其需要极端的倒转内镜[11], Lu[12]等认为单钳道内镜下体外牵引技术是胃困难部位EFTR十分安全、有效的辅助手段. 其中观察组中有4例患者SMT突向腔外且与脾脏紧邻(最终病理证实为胃间质瘤)(图1), 对于行传统EFTR极易伤及脾脏, 应用改良EFTR即 “悬吊术”+EFTR, 将肿瘤完整剥离且未伤及脾脏; 此方法中仅用到钛夹、皮圈, 都是平时临床常用的内镜器械, 容易获得、操作简单且成本低. 通过观察两组围手术期指标发现, 观察组的手术时间、缝合时间及术中出血量等指标明显优于对照组, 总结此方法有如下优点: (1)改良EFTR采用单钳道内镜即可操作, 无需更换双钳道内镜, 操作简单、缩短了手术时间; (2)应用皮圈悬吊肿瘤, 术者在倒镜操作时不受影响, 且皮圈张力及韧性大, 在悬吊时通过牵拉皮圈调整方向, 使操作视野清晰暴露; (3)应用钛夹带皮圈将肿瘤牵拉提起, 防止肿瘤完整剥离时通过“主动穿孔”掉入腹腔; (4)本研究中有4例患者胃SMT突向腔外且与脾脏紧邻, 应用“悬吊法”将肿瘤悬吊起来, 防止肿瘤切除过程中伤及邻近脏器; (5)改良EFTR可将手术视野充分暴露, 于可视下预先处理裸露血管, 降低出血风险; (6)当肿瘤切除过程中出现“主动穿孔”而瘤体未全部被剥离时即可缝合缺损创面, 这样防止更多的气体漏入腹腔导致胃腔塌陷手术视野不佳, 同时防止因更多胃液漏入腹腔所致的并发症. 相较传统的体外牙线牵引, 此方法的最大的优势在于操作过程中通过牵拉皮圈随意调整悬吊方向, 增加了悬吊过程的灵活性及稳定性. 此研究中所入选的病例病变均位于胃底, 因胃底张力大、操作时需倒转镜身, 当操作过程中出现“主动穿孔”后肿瘤极易漏入腹腔; 于此位置采用“悬吊法”我们均获得了完整的标本, 提示了此方法的安全性和有效性. 但我们所选取的样本量小, 位置存在偏倚, 这是此方法的局限点.

4 结论

总之, “悬吊法”用于辅助EFTR是一种安全的、可行的、有效的方法, 可缩短手术时间及创面缝合时间, 降低术中出血量, 此技术与传统技术相比有很多优点, 值得在临床推广应用. 但本文所研究的样本量小且存在偏倚, 我们仍希望在今后的临床工作中对该技术不断研究并改进.

文章亮点

实验背景

随着超声内镜技术的成熟发展, 越来越多的胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)被发现, 部分肿瘤具有潜在恶变的风险, 长期定期的监测给患者带来了巨大的精神和经济压力, 传统的治疗方法主要为腹腔镜辅助下胃楔形切除术, 但因其有创伤大、费用高、部分肿瘤定位不确切等弊端.

实验动机

对于起源于胃底固有肌层的肿瘤, 内镜医师往往采用内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR), 传统EFTR切除过程中有视野不清、肿瘤易漏入腹腔、创面缝合困难等缺点, 本研究采用悬吊法+EFTR解决了传统治疗方法中的诸多问题, 该方法操作简单易行, 效果显著.

实验目标

本研究的主要目标是比较悬吊法+EFTR与传统EFTR的围术期指标, 为临床治疗胃底固有肌层肿瘤提供新的方法.

实验方法

通过纳入排除标准选取22例临床患者资料, 比较悬吊法+EFTR与传统EFTR的手术时间、创面缝合时间、术中出血量、住院时间, 通过两组独立样本t检验统计学方法, 验证了悬吊法+EFTR的可行性及应用价值.

实验结果

本研究发现悬吊法+EFTR可缩短手术时间及创面缝合时间, 降低术中出血量, 术后随访未发现复发及远处转移.

实验结论

应用“悬吊法”辅助EFTR是安全且有效的, 具有良好的临床应用价值, 值得推广.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 存在纳入样本量较小且位置偏倚等不足, 在未来还需进一步扩大样本量, 可进行多中心的前瞻性研究进一步论证.

5 参考文献

1 周平红, 姚礼庆, 秦新裕. 无腹腔镜辅助的内镜全层切除术治疗源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 617-621

[DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2009.12.001]
2 刘靖正, 胡健卫, 任重, 朱俊宇, 刘祖强, 钟芸诗, 徐美东, 周平红. 体外牙线牵引辅助在内镜全层切除术治疗胃黏膜下肿瘤中的应用. 中国内镜杂志 2017; 9: 94-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.018]
3 刘靖正, 钟芸诗, 周平红, 姚礼庆. 体外牵引技术辅助内镜黏膜下剥离术治疗胃角及胃窦早癌二例. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 288-289 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.05.017]
4 蔡世伦, 钟芸诗, 周平红, 姚礼庆. 牙线牵引辅助在内镜黏膜下剥离术治疗直肠肿瘤中的应用体会. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 612-613 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.022]
5 周平红, 钟芸诗, 李全林. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018). 中华消化内镜杂志 2018; 35: 536-546 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.08.002]
6 周平红, 姚礼庆, 徐美东, 钟诗芸, 马丽黎, 张轶群, 陈巍峰, 秦新裕. 无腹腔镜辅助的内镜全层切除术治疗胃黏膜下肿瘤. 国际腔镜外科会议暨北京国际微创外科论坛 2009
7 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
8 王光林, 冯先才, 何前进, 张晨露. 内镜切除治疗巨大胃间质瘤的临床效果及安全性分析. 临床外科杂志 2016; 6: 434-436 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.06.013]
9 Zhao Y, Pang T, Zhang B, Wang L, Lv Y, Ling T, Zhang X, Huang Q, Xu G, Zou X. Retrospective Comparison of Endoscopic Full-Thickness Versus Laparoscopic or Surgical Resection of Small (≤5 cm) Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 2714-2721 [PMID: 31823317 DOI: 10.1007/s11605-019-04493-6].]
10 Jain D, Mahmood E, Desai A, Singhal S. Endoscopic full thickness resection for gastric tumors originating from muscularis propria. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 489-495 [PMID: 27499831 DOI: 10.4253/wjge.v8.i14.489]
11 Modayil RJ, Zhang X, Khodorskiy D, Stavropoulos SN. Advanced resection and closure techniques for endoscopic full-thickness resection in the gastric fundus. *VideoGIE* 2020; 5: 61-63 [PMID: 32051911 DOI: 10.1016/j.vgie.2019.11.001]
12 Lu J, Jiao T, Li Y, Zheng M, Lu X. Facilitating retroflexed endoscopic full-thickness resection through loop-mediated or rope-mediated countertraction (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 223-228 [PMID: 26364964 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.063]

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 © 2022 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 2022年1月8日; 30(1): 49-55

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.49

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎48周临床观察

刘 刚, 刘 芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶 青, 吕洪敏, 梁 静

刘刚, 天津市南开区三潭医院消化科 天津市 300190, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

刘芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静, 天津医科大学三中心临床学院, 天津市第三中心医院消化肝病科 天津市 300170

刘刚, 医师, 研究生, 研究方向为肝病科.

作者贡献分布: 本课题由梁静设计并负责数据统计分析; 研究过程、数据整理及论文书写由刘刚完成; 病例收集由刘芳、向慧玲、张亚苹、叶青及吕洪敏负责; 患者随访由史利利负责.

通讯作者: 梁静, 博士, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津医科大学三中心临床学院, 天津市第三中心医院消化科.
haolele77@sina.com

收稿日期: 2021-09-14
修回日期: 2021-10-21
接受日期: 2021-12-20
在线出版日期: 2022-01-08

Clinical effects of 48 weeks of direct antiviral therapy for chronic hepatitis C

Gang Liu, Fang Liu, Hui-Ling Xiang, Ya-Ping Zhang, Li-Li Shi, Qing Ye, Hong-Min Lv, Jing Liang

Gang Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Nankai District Santan Hospital, Tianjin 300190, China; The Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Fang Liu, Hui-Ling Xiang, Ya-Ping Zhang, Li-Li Shi, Qing Ye, Hong-Min Lv, Jing Liang, Department of Hepatology, The Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, , Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Jing Liang, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third Central Hospital of Tianjin Medical University, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. haolele77@sina.com

Received: 2021-09-14
Revised: 2021-10-21
Accepted: 2021-12-20
Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic hepatitis C is a global public health problem. With the application of direct acting antiviral (DAA) drugs in China, DAA therapy has become the first-line antiviral regimen for chronic hepatitis C (CHC) in China. However, there is a lack of real-world long-term efficacy data after DAA treatment.

AIM

To observe the virological response and clinical efficacy of DAA therapy in patients with CHC.

METHODS

Patients with newly diagnosed chronic hepatitis C who received DAA treatment at Tianjin Third Central Hospital from April 1, 2018 to April 30, 2020 were collected continuously. The virological response, liver function, creatinine, liver stiffness, aspartate aminotransferase (AST)-platelet ratio index (APRI), and clinical outcomes were evaluated at baseline, 12 and 48 wk after treatment, and the end of treatment.

RESULTS

A total of 291 patients with CHC treated with DAA were collected, of whom 145 completed antiviral therapy and were followed for 48 wk. The patients with liver cirrhosis accounted for 28.3%, and those infected by genotypes 1b, 2a, 3a, and 6A accounted for 78.0%, 17.2%, 2.8%, and 2.0%, respectively. The proportion of patients with sustained virological response (SVR) was 97.9%, 97.2%, and 100% at 12 and 48-week after treatment and at the end of DAA treatment, respectively. The SVR at 48 wk in patients infected by genotypes 1b, 2a,

3a, and 6A was 97.3%, 96%, 100%, and 100%, respectively. Compared with baseline values, the normalization rates of alanine aminotransferase (ALT), AST, total bilirubin (TBIL), and albumin (ALB) were 93.2%, 91.7%, 73.3%, and 97.7%, respectively. After 48 wk of treatment, liver stiffness (LSM) and APRI were significantly decreased compared with baseline values (LSM: 12.5 kpa *vs* 10.2 kpa, $P < 0.01$; APRI: 0.34 *vs* 0.13, $P < 0.01$), and decreased significantly in both the cirrhotic group and non-cirrhotic group ($P < 0.05$). During the 48-wk follow-up period, four (2.8%) patients with CHC progressed to cirrhosis, eight (5.6%) with cirrhosis progressed to decompensated cirrhosis, and three (2.1%) with cirrhosis developed hepatocellular carcinoma (HCC).

CONCLUSION
The overall SVR rate to 48 wk of DAA treatment in patients with chronic hepatitis C in the real world is higher, and liver function, liver stiffness, and APRI value can be significantly improved. A small portion of patients may develop HCC.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis C; Direct acting antiviral drugs; Sustained virus response rate; Liver stiffness

Citation: Liu G, Liu F, Xiang HL, Zhang YP, Shi LL, Ye Q, Lv HM, Liang J. Clinical effects of 48 weeks of direct antiviral therapy for chronic hepatitis C. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 49-55
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/49.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.49

摘要
背景
慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是全球公共卫生问题, 随着直接抗病毒药(direct antiviral therapy, DAA)在中国的应用, DAA药物成为目前国内慢性丙型肝炎抗病毒一线方案, 但目前真实世界DAA治疗后长期疗效数据尚少.

目的
观察慢性丙型肝炎患者接受直接抗病毒药物抗病毒治疗后48 wk病毒学应答及临床疗效.

方法
连续收集2018-04-01/2020-04-30在天津市第三中心医院接受DAA治疗的初治CHC患者, 评估治疗基线、治疗结束、治疗后12 wk及48 wk的病毒学应答及肝肾功能、肝硬度、APRI及临床结局.

结果
共收集291例应用DAA治疗的CHC患者, 纳入145例完成抗病毒治疗及随访的CHC患者进入本研究. 其中肝硬化患者占28.3%, 基因型1b、2a、3a、6a分别占78.0%、17.2%、2.8%、2.0%. DAA治疗结束、治疗后12 wk及48 wk获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)比例分别为100%、97.9%和97.2%, 其中基因型1b、2a、3a、6a的SVR48分别为97.3%、96%、100%、100%. 治疗结束后48 wk与基线相比较, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素及白蛋白的复常率分别为93.2%、91.7%、73.3%及97.7%. 治疗结束后48 wk肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)及APRI与基线水平相比均明显下降(LSM 12.5 *vs* 10.2kpa $P<0.01$; APRI 0.34 *vs* 0.13 $P<0.01$), 肝硬化组及非肝硬化组患者均有明显下降($P<0.05$). 48 wk随访期间, 其中4例(2.8%) CHC患者进展为肝硬化, 8例(5.6%)肝硬化患者进展为肝硬化失代偿, 3例(2.1%)肝硬化患者发生新发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC).

结论
本研究真实世界中慢性丙型肝炎患者应用DAA治疗后48 wk, 总体病毒持续应答率较高, 肝功能、肝硬度及APRI值均明显改善. 2.1%患者出现新发HCC.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性丙型肝炎; 直接抗病毒药; 病毒应答率; 肝硬度

核心提要: 本文为慢性丙型肝炎应用直接抗病毒药治疗后真实世界研究, 纳入145例完成抗病毒治疗疗程及48w随访的慢性丙型肝炎患者, 对治疗期间病毒学应答、肝肾功能、临床疗效及结局的评价.

文献来源: 刘刚, 刘芳, 向慧玲, 张亚苹, 史利利, 叶青, 吕洪敏, 梁静. 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎48周临床观察. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 49-55
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/49.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.49

0 引言
慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是进展为肝硬化、肝癌的重要病因, 全球大约1.5亿人感染丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)[1]. 在2020年, 中国HCV感染者约1000万人[2], 且近年来报道丙型肝炎病例呈平稳增长趋势. 直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)的出现极大提高了丙型肝炎治疗效果, 由于其高效、耐受性好及短疗程的优点已经成为CHC的一线治疗方案. 随着我国直接抗病毒治疗的开展, 慢性丙肝患者应用DAA治疗的病毒应答率可达98.39%, 约95.65%患者可获得12 wk病毒学应答[3], 但由于我国应用DAA治疗时间较

欧美国家晚, 真实世界中DAA治疗后临床长期获益的报道较少, 本研究旨在观察慢性丙型肝炎患者在DAA治疗后48 wk病毒应答情况及肝功能及临床指标改变.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 本研究为非干预性前瞻性观察研究, 连续纳入2018-04-01/2019-04-30就诊于天津市第三中心医院, 接受无干扰素的初治DAA治疗的患者, 对完成治疗疗程及随访48 wk患者进行疗效评估. 治疗方案选择参照《丙型肝炎防治指南2015年更新版》[4]、《2018欧洲肝病学会慢性丙型肝炎指南》[5].

1.1.2 纳入标准: 年龄≥18 wk岁, 经血清检测确诊为慢性丙型肝炎的患者, 定义为抗HCV阳性, HCV RNA>6.9×10^7 IU/mL持续6 mo以上[6,7], 且无DAA及利巴韦林禁忌症, 签署知情同意书并接受治疗及48周随访.

1.2 方法

1.2.1 排除标准: (1)合并肝恶性肿瘤的患者; (2)合并HBV感染的患者; (3)治疗期间自行中断疗程, 或存在酗酒、吸毒的患者; (4)合并自身免疫性疾病或遗传代谢性疾病的患者; (5)治疗方案中含有干扰素的患者; (6)既往接受过DAA治疗的患者; (7)失访或数据严重不全的患者.

1.2.2 疗效评估: 接受治疗的患者在基线、治疗结束、治疗结束后第12 wk、48 wk评估持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)、肝功能检测(天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)及白蛋白(albumin, ALB)、肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)、天门冬氨酸/血小板比值(aspartateaminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)、及临床结局. 肝硬度评估应用超声技术反映肝纤维化测值量数值, APRI公式参照无创肝纤维化指南[8]: APRI = AST(/ULN)/PLT(10^9/L)×100. 肝硬化诊断符合《肝硬化诊治指南2019年版》的诊断标准, 代偿性肝硬化诊断标准符合肝脏影像学检测(包括B超或CT检查)提示肝脏硬化的形态改变及门静脉高压表现伴LSM测定符合不同病因的肝硬化诊断界. 失代偿肝硬化诊断标准符合肝硬化的诊断依据同时出现门静脉高压相关并发症: 如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征. 肝癌诊断参照《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》具有两种典型影像学表现(US、CT、MRI或选择性肝动脉造影)病灶>2 cm, 或一项典型影像学表现, 病灶>2 cm, AFP>400 ng/mL.

1.2.3 伦理学审查: 本方案通过天津市第三中心医院伦理委员会审批, 所有纳入患者在接受治疗前均签署知情同意.

表 1 纳入患者基线资料

项目	数据
男[例(%)]	62 (42.7)
年龄(岁)	58 (24–83)
肝硬化病例[例(%)]	41 (28.3)
失代偿病例[例(%)]	13 (8.9)
透析患者	5 (3.4)
HCV RNA (log10 IU/mL)	6.1 (2.3–7.5)
HGB (g/L)	140 (87–179)
PLT	154.5 (20–354)
Cr	63 (40–964)
LSM	12.5 (4.2–51.9)
APRI	0.34 (0.05–3.4)
基因型[例(%)]	
1b	113 (78.0)
2a	25 (17.2)
3a	4 (2.8)
6a	3 (2.0)
治疗方案[例(%)]	
索磷布韦/利巴韦林	37 (25.5)
奥比帕利/达塞布韦	77 (53.1)
阿舒瑞韦/达拉他韦	4 (2.7)
索磷布韦/达拉他韦	6 (4.1)
艾尔巴韦/格拉瑞韦	12 (8.2)
索磷布韦维帕他韦	9 (6.2)

HCV: 丙肝病毒; HGB: 血红蛋白; PLT: 血小板; LSM: 肝硬度; APRI: 天门冬氨酸/血小板比值.

统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计分析. 血清HCV RNA由原始值进行对数转换, 非正态分布资料以M(P_{25}-P_{75})表示, 治疗前后复常率比较进行卡方检验, 组间比较应用非参数秩和检验. P<0.05表示存在统计学意义.

2 结果

2.1 纳入患者的基本资料及DAA方案 截止2020-08-01, 291例患者完成DAA药物治疗, 其中145例随访至48 wk患者纳入本研究, 其中男62例女83例, 中位年龄58岁, 其中肝硬化患者占28.3%, 基因型1b, 2a、3a、6a所占比例分别为77.8%、17.2%、2.7%、2.0%, 详细数据见表1.

2.2 病毒学应答 145例患者在抗病毒治疗在治疗结束后及治疗结束后第12 wk、48 wk病毒学应答为100%、97.9%、97.2%, 其中在治疗结束后12 wk 3例患者出现病毒学复发, 4例患者在治疗后48 wk出现病毒学复发. 不同基因型病毒学应答情况详见表2.

2.3 DAA治疗后肝功能变化 截止2020-08-01, 131例患者

表 2　不同基因型患者病毒学应答率

治疗时间/组别	总体	基因型			
		1b	2a	3a	6a
		n (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)
治疗结束(*n* = 145)	100%	113 (100)	25 (100)	4 (100)	3 (100)
肝硬化患者		33 (100)	6 (100)	1 (100)	1(100)
非肝硬化患者		80 (100)	19 (100)	3 (100)	2 (100)
治疗后12 wk (*n* = 143)	97.9%	109 (98.2)	24 (96)	4 (100)	3 (100)
肝硬化患者		31 (97.0)	5 (83.3)	1 (100)	1 (100)
非肝硬化患者		78 (100)	19 (100)	3 (100)	2 (100)
治疗后48 wk (*n* = 143)	97.2%	108 (97.3)	24 (96)	4 (100)	3 (100)
肝硬化患者		31 (93.9)	5 (83.3)	1 (100)	1 (100)
非肝硬化患者		77 (98.7)	19 (100)	3 (100)	2 (100)

表 3　基线与直接抗病毒药物治疗结束及随访12 wk、48 wk肝功能变化及复常率

指标	基线, *n* = 145	治疗结束, *n* = 143	12 wk, *n* = 133	48 wk, *n* = 131
ALT	69 (10–819); 49.7% (71/143)	26 (4–148); 90.9% (130/143)[a]	17 (3–103); 92.5% (123/133)[a]	21 (2–110); 93.2% (124/133)[a]
AST	42 (10–735); 50.0% (70/143)	32 (10–102); 88.9% (127/143)[a]	22 (8–79); 90.0% (120/133)[a]	22 (10–79); 91.7% (122/133)[a]
ALP	95 (19–289); 86.0% (117/136)	83 (18–167); 87.5% (126/144)	70 (37–175); 94.7% (125/132)[a]	72 (16–156); 97.7% (130/133)[a]
GGT	50 (11–936); 55.9% (76/136)	23 (8–141); 91.0% (131/144)[a]	21 (4–145); 86.4% (114/132)[a]	21 (7–127); 88.7% (118/133)[a]
TBIL	17 (5–55); 65.2% (90/138)	15 (5–57); 69.6% (96/138)	13 (4–40); 73.0% (96/132)	14 (4–52); 73.3% (96/131)
ALB	46 (32–55); 96.3% (130/135)	47 (31–554); 97% (131/135)	48 (34–55); 97.7% (129/132)	48 (24–56); 97.7% (129/132)
Cr	63 (40–964); 91.8% (123/134)	64 (39–1075); 92.5% (124/134)	65.5 (40–966); 89.8% (106/118)	66 (38–946); 99.1% (111/112)[a]

[a]*P*<0.05. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白.

在接受治疗后48 wk完成了肝功能随访, 与治疗前基线相比, 治疗结束及治疗结束后48 wk, ALT、AST、ALP、GGT、复常率明显升高, 见表3. 患者经DAA治疗后48 wk肝功能复常率分别为ALT 93.2%, AST 91.7%, 与基线相比明显升高, 肝功能临床上恢复好转, 在治疗后48 wk内, 接受治疗的患者血肌酐正常比率无显著变化.

2.4 接受DAA治疗后LSM及APRI的对比 治疗结束后48 wk, CHC患者中位LSM与基线相比明显下降(12.5Kpa *vs* 10.2Kpa, *P*<0.01), 中位APRI与基线相比改善明显(0.34 *vs* 0.13 *P*<0.01)根据肝硬化进行分组, 肝硬化及非肝硬化患者LSM及APRI均明显改善(*P*<0.05) (表4、5).

2.5 临床结局 在患者接受DAA治疗48 wk期间, 其中4例(2.8%) CHC患者进展为肝硬化, 8例(5.6%)肝硬化患者出现腹水、食管胃底静脉曲张等并发症, 进展为失代偿肝硬化, 4例(2.8%) HCC术后病人未再复发, 3例(2.1%)患者经影像学检查(B超及CT)筛查出肝恶性肿瘤, 其中2例患者完成射频消融术, 1例患者进行肝动脉化疗栓塞治疗(表6).

3 讨论

DAA药物的出现为慢性丙型肝炎开启了新的治疗时代, DAA药物因具有高病毒清除率、口服方便及疗程短, 不良反应少的特点[9], 目前已经成为国内外指南一致推荐的一线药物. 我国DAA治疗起步稍晚, 国内报道慢性丙肝肝炎患者真实世界长期获益观察研究数据较少, 本研究旨在观察CHC患者DAA治疗后长期随访是否可维持持续病毒学应答及肝功能改善, 减轻肝炎症纤维化情况, 降低肝硬化失代偿的发生.

本研究共纳入145例完成DAA治疗的初治CHC患者并随访至48 wk, 肝硬化患者比例占28.3%, 发现HCVRNA阳性后立即抗病毒治疗, 平均年龄偏高, 多以初治因型以1b为主, 与我国CHC临床试验人群相比基因分型情况类似[10,11].

本研究中CHC患者DAA治疗结束、治疗后12 wk及48 wk总体SVR分别为100%、97.9%和97.2%, 其中基因型1b、2a、3a、6a的SVR48分别为97.3%、96%、100%、100%. 1b型相较3其他基因型患率较高, 与我国CHC综合监测数据基因分型数据相符[12]. 治疗结束后48 wk大多数病人获得SVR, 3例未获得SVR患者为肝硬化患者, 结合既往研究表明肝硬化是慢性丙型肝炎DAA治疗失败的独立因素[13]. 1例患者治疗后12 wk获得病毒学应答但48

表 4　基线与直接抗病毒药物治疗后48 wk肝硬度的变化

组别	LSM (KPa)					
	例数	基线	例数	治疗48 wk	*Z*值	*P*值
所有患者	131	12.5 (4.2–51.9)	74	10.2 (3.9–22.7)	–3.387	0.01
肝硬化患者	39	19.8 (6.2–51.9)	22	13.4 (9.3–22.4)	–3.214	0.01
非肝硬化患者	92	10.45 (4.2–38)	52	8.1 (3.9–22.7)	–2.951	0.03

LSM: 肝硬度.

表 5　基线与DAA治疗后48 wk APRI的变化

组别	APRI					
	例数	基线	例数	治疗48 wk	*Z*值	*P*值
所有患者	136	0.34 (0.05–3.14)	120	0.13 (0.33–1.77)	–6.778	<0.01
肝硬化患者	41	0.96 (0.58–3.14)	36	0.29 (0.04–1.77)	–5.544	<0.01
非肝硬化患者	95	0.26 (0.48–3.11)	84	0.11 (0.33–0.82)	–6.97	<0.01

表 6　直接抗病毒药物治疗后48 wk患者临床结局

疾病进展			
组别	进展为肝硬化	进展为失代偿肝硬化	发生HCC
患者数量*n* (%)	4	8	3
肝硬化病史*n*	0	8	3
失代偿肝硬化病史*n*	–	0	1
基因型	1b	1b, 2a	1b
获得SVR12	是	是	是

HCC: 肝细胞癌; SVR: 持续病毒学应答.

wk出现HCVRNA阳性, 因此CHC患者DAA治疗后仍需长期随访.

本研究发现DAA治疗后48 wk对患者肝功能及肾功能的改变进行了观察, 结果显示患者在接受DAA治疗完成SVR后, 肝功能逐渐好转恢复, 肾功能肌酐水平保持稳定.

目前研究表明, 肝纤维化程度是慢性丙肝病人发生不良事件, 进展为HCC的重要原因[14,15], 目前纳入观察的患者在随访48 wk部分完成了LSM及APRI. LSM及APRI可以一定程度上用于评估病毒性肝炎肝纤维化及肝炎症活动的无创指标[16,17], 本研究对比治疗前及治疗后48 wk前后LSM及APRI的变化, 结果提示CHC在DAA治疗后LSM及APRI明显改善, 通过亚组观察显示, 在非肝硬化及肝硬化患者中清除病毒后炎症减轻, 肝脏纤维化好转, 进一步证实既往研究DAA治疗对于肝炎及早期肝纤维化有明显逆转效果[18,19], 但APRI及LSM均可能受到肝酶变化, 尤其是APRI易受AST的影响, 因此, 抗病毒治疗后肝纤维化的判定需要联合多项指标长期观察.

本研究观察人群中, DAA治疗后48 wk通过影像学及临床随访发现疾病有15例患者出现了疾病进展, 该15例患者均为获得SVR, 存在基础肝硬化病史的患者为66.7%. 因此抗病毒治疗应在患者早期进行减少疾病进展风险. 3例患者在随访期间筛查发现HCC, 2例患者进行根治性治疗, 该比例明显低于CHC未经治疗的HCC发生率25%[20], 此结果与既往一项的前瞻性研究结果相一致[21]. 因此DAA治疗可显著减低丙肝患者发生肝癌风险, 但对于有肝纤维化基础的CHC患者DAA治疗后仍需要定期复查随访.

本研究尚存在缺陷, 为单中心的队列研究, 样本量较少, 大多数患者为1b型, 因此观察的结果存在一定程度上的偏倚, 需要今后继续扩大观察人群进一步长期随访研究.

4 结论

总之, 慢性丙型肝炎患者应用DAA治疗后48 wk随访结果

提示, DAA药物有效清除丙型肝炎可获得长期的SVR, 并能够减轻肝脏炎症纤维化, 早期抗病毒治疗有助于降低肝硬化失代偿及HCC的风险.

文章亮点

实验背景

丙型病毒性肝炎(简称丙肝)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的导致肝炎发生炎症坏死和纤维化的传染病, 部分丙型肝炎患者可以发展为肝硬化甚至肝癌. 随着直接抗病毒药物(direct antiviral therapy, DAA)在我国陆续获批上市, 为这一公共卫生问题带来了突破性的进展.

实验动机

DAA药物在国内应用后真实世界数据尚少, 本文从丙型肝炎的抗病毒治疗目标入手, 通过观察DAA药物的治疗下慢性丙肝患者治疗结束、治疗12 wk、治疗后48周的用药观察, 为DAA使用提供相关临床依据.

实验目标

观察慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者接受DAA抗病毒治疗后48 wk病毒学应答及临床疗效.

实验方法

连续纳入2018-04-01/2019-04-30就诊于天津市第三中心医院, 接受无干扰素的初治DAA治疗的患者, 对完成治疗疗程及随访48 wk患者进行疗效评估, 单中心的队列研究, 收集患者持续病毒学应答、肝功能检测、肝硬度、天门冬氨酸/血小板比值、及临床结局应用SPSS 22.0软件进行统计分析. 血清HCV RNA由原始值进行对数转换, 非正态分布资料以M (P25-P75)表示, 治疗前后复常率比较进行卡方检验, 组间比较应用非参数秩和检验.

实验结果

145例完成抗病毒治疗及随访的CHC患者, 其中肝硬化患者占28.3%, 48 wk获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)比例97.2%, 其中基因型1b、2a基因型治疗存在复阳. 治疗结束后48 wk与基线相比较, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素及白蛋白的复常率明显好转. 治疗结束后48 wk肝硬度及天门冬氨酸/血小板比值与基线水平相比均明显下降, 肝硬化组及非肝硬化组患者均有明显下降(P<0.05). 48 wk随访期间, 其中4例(2.8%) CHC患者进展为肝硬化, 8例(5.6%)肝硬化患者进展为肝硬化失代偿, 3例(2.1%)肝硬化患者发生新发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC).

实验结论

慢性丙型肝炎患者应用DAA治疗后48 wk随访结果提示, DAA药物有效清除丙型肝炎可获得长期的SVR, 并能够减轻肝脏炎症纤维化, 早期抗病毒治疗有助于降低肝硬化失代偿及HCC的风险.

展望前景

丙肝治疗时代进步飞快, DAA陆续上市, 并不断的更新提高疗效、简化治疗方案, 持续病毒学应答率持续维持至90%以上, 绝大多数患者已经不需要干扰素等药物治疗, 目前针对HCV的6种基因型均有有效DAA药物, 目前我国已经普遍使用, 意味着我国的慢性丙肝治疗已经进入广泛基因时代, 也预示着高效、安全、简单治愈丙肝是可以轻松实现的.

5 参考文献

1 淑, 高萍, 展鹏, 刘新泳. 丙型肝炎病毒抑制剂研究进展.药学学报 2020; 55: 652-668 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0786]
2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版). 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2670-2686 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.008]
3 周晶雨, 张琪然, 喻一奇, 杨清奎, 张缪曲, 金嘉琳, 仇超, 邵凌云, 张文宏. 2014年至2019年慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗方案的变化与疗效分析. 中华传染病杂志 2020; 38: 635-639 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20191021-00342]
4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 2015, 31: 1961-1979 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.003]
5 European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511 [PMID: 29650333 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026]
6 陆彩霞. miR--122、CD81和Occludin转染树鼩骨髓间充质干细胞建立HCV易感细胞模型的研究. 北京协和医学院中国医学科学院 2018
7 杨甲, 饶慧瑛. 2020年欧洲肝病学会推荐意见: 丙型肝炎的治疗(最终更新版). 临床肝胆病杂志 [DOI: 10.3969.j.issn.1001-5256.2020.12.009]
8 European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264 [PMID: 25911335 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006]
9 邹铭南, 蔡大川. 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎病毒感染相关严重肝病的获益. 中华传染病杂志 2020; 3: 320-323 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20190718-00228]
10 杨慧洁, 虞莉莎, 殷雪瑞, 陈占国, 郑晓群. CHC患者HCV基因分型及与肝功能指标的关系. 医学研究杂志, 2020 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.021]
11 彭亚柏, 朱秀云, 刘赛云, 王敏, 龙寿斌, 程文兵, 蔡侃儒, 刘甲野. 不同基因型HCV感染患者重叠HBV或HIV感染的病毒学特征. 分子诊断与治疗杂志 2020; 12: 861-863,886
12 屈凌霄, 施阳, 陈恺韵, 王葳, 任宏. 上海市2014-2019年丙型肝炎综合监测分析. 中华流行病学杂志 2021; 42: 626-631 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200802-01009]
13 庄焱, 卢捷, 谢青, 林兰意. 我国丙型肝炎肝硬化患者DAA治疗现状及短期预后的研究. 肝脏 2020; 25: 5 [DOI: 10.3969/

j.issn.1008-1704.2020.03.008]
14 王晓峰, 程勇前, 张文瑾,等. 丙型肝炎病毒感染至临床诊断肝癌的病程经过. 肝脏 2004; 9: 3 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2004.01.004]
15 Hoefs JC, Shiffman ML, Goodman ZD, Kleiner DE, Dienstag JL, Stoddard AM; HALT-C Trial Group. Rate of progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *Gastroenterology* 2011; 141: 900-908.e1-2 [PMID: 21699796 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.007]
16 涂春华. 超声内镜、Fibroscan、声辐射力脉冲成像、APRI及其联合对早期肝硬化的评估价值. 天津医科大学2020 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.006]
17 余琼华. 慢性病毒性肝炎相关肝癌高危因素临床分析. 第十届全国疑难及重症肝病大会论文汇编 2019
18 Conti F, 陈晓倩, 李婉玉. 应用DAA治疗的HCV相关肝硬化患者肝细胞癌的早期发病率及再发生率. 临床肝胆病杂志 2016; 8: 1612-1612
19 莉娟, 刘炳华, 马翠华, 杜会卿. 《2018年世界卫生组织慢性HCV感染的管理和治疗指南》摘译. 临床肝胆病杂志 2018; 34 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.012]
20 晓波, 赵海涛, 桑新亭. 肝细胞性结节与小肝细胞性肝癌I--病理学名称演变. 癌症进展 2012; 5: 74-79
21 莎伦(摘编). 使用直接抗病毒药可降低丙肝患者肝癌风险. 中华医学信息导报 2019; 34: 1

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 © 2022 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 2022年1月8日; 30(1): 56-60

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i1.56

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

病例报告 CASE REPORT

进行性家族性肝内胆汁淤积症3型合并AIH-PBC重叠综合征1例

王 月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 柴晓哲, 李 明, 钱 峰, 朱传武

王月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 钱峰, 朱传武, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)感染病科 江苏省苏州市 215131

李明, 钱峰, 朱传武, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)肝病科 江苏省苏州市 215131

柴晓哲, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)消化科 江苏省苏州市 215131

王月, 主治医师, 主要从事慢性肝炎及肝硬化的治疗研究.

基金项目: 苏州市临床医学中心, No. Szzx201508.

作者贡献分布: 此病例报告由朱传武、王月设计; 王银玲、朱月萍、许炜璐、黄金龙、柴晓哲、李明及钱峰参与诊治与资料收集; 论文写作由王月完成; 朱传武指导及审校.

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院(苏州大学附属传染病医院)感染、肝病科. zhuchw@126.com

收稿日期: 2021-09-14
修回日期: 2021-10-22
接受日期: 2021-12-20
在线出版日期: 2022-01-08

Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis combined with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A case report

Yue Wang, Yin-Ling Wang, Yue-Ping Zhu, Wei-Lu Xu, Jin-Long Huang, Xiao-Zhe Chai, Ming Li, Feng Qian, Chuan-Wu Zhu

Yue Wang, Yin-Ling Wang, Yue-Ping Zhu, Wei-Lu Xu, Jin-Long Huang, Feng Qian, Chuan-Wu Zhu, Department of Infectious Diseases, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Ming Li, Feng Qian, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Xiao-Zhe Chai, Department of Gastroenterology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

Supported by: Project of Clinical Medical Center of Suzhou, No. Szzx201508.

Corresponding author: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, The Fifth People's Hospital of Suzhou, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, No. 10 Guangyuan Road, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2021-09-14
Revised: 2021-10-22
Accepted: 2021-12-20
Published online: 2022-01-08

Abstract

BACKGROUND

Autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis (AIH-PBC) overlap syndrome is not uncommon in autoimmune liver disease, but autoimmune liver disease combined with progressive familial intrahepatic cholestasis is relatively rare, which usually makes the diagnosis more complicated and difficult, and thus easily leads to a missed diagnosis and misdiagnosis.

CASE SUMMARY

A 32-year-old woman complained of "abnormal liver function and jaundice for 11 years", and was first admitted to our hospital in 2019. She visited different hospitals previously and could not achieve a clear diagnosis. During her first hospitalization in our hospital, a diagnosis of AIH-PBC overlap syndrome was made by the indicators of liver function enzymology, levels of IgG and IgM, autoantibodies related to liver disease, and the pathology of liver biopsy. The patient received the treatment of ursodeoxycholic acid

plus glucocorticoid, and her liver function improved but the overall effects were suboptimal. Due to the patient's significantly enlarged spleen unexplained by AIH-PBC overlap syndrome, she was advised to undergo gene sequencing for the detection of potential genetic liver diseases. The findings showed heterozygous deletion mutations in the *ABCB4* gene, suggesting that the patient had type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC3). In 2020 and 2021, the patient was twice admitted to our hospital because of upper gastrointestinal bleeding.

CONCLUSION

A clear diagnosis of AIH-PBC overlap syndrome was first made for the patient whose liver disease could not be clearly diagnosed for a long time. Due to the apparent splenomegaly not explained satisfactorily by AIH-PBC overlap syndrome, gene sequencing was permormed, which revealed the presence of *ABCB4* gene mutations, resulting in a final diagnosis of PFIC3.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: AIH-PBC overlap syndrome; Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis; Case report

Citation: Wang Y, Wang YL, Zhu YP, Xu WL, Huang JL, Chai XZ, Li M, Qian F, Zhu CW. Type 3 progressive familial intrahepatic cholestasis combined with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(1): 56-60
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/56.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.56

摘要

背景

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的AIH-PBC重叠综合征在肝病中并非少见, 同时合并进行性家族性肝内胆汁淤积症则较为罕见, 通常容易造成漏诊.

病例简介

本例患者因为肝功能异常伴黄疸11年均未能明确诊断. 在本院住院期间, AIH-PBC重叠综合征获得确诊. 在接受正规治疗后, 效果欠佳. 给与遗传性肝病基因检测, 发现*ABCB4*基因突变, 提示患者同时合并进行性家族性肝内胆汁淤积症3型(progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, PFIC3). 2020年和2021年, 患者先后因为"上消化道出血"又2次入住我院, 病情呈现不断加重的趋势.

结论

对于1例久未获得确诊的肝病患者, 通过生化学、血清学、影像学、组织学等检查, 明确了AIH-PBC重叠综合征的诊断. 但本病例由于脾脏明显肿大, 似不能完全以AIH-PBC重叠综合征加以解释, 因此对患者进行了遗传性肝病相关的基因检测, 发现了*ABCB4*基因突变, 避免了PFIC3的漏诊.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: AIH-PBC重叠综合征; 进行性家族性肝内胆汁淤积症3型; 病例报告

核心提要: 对于肝细胞酶和胆系酶反复升高的患者, 在排除其他肝胆疾病以外, 诊断要考虑自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的AIH-PBC重叠综合征. 但对于免疫抑制剂联合熊去氧胆酸治疗效果不佳, 黄疸不退, 脾脏肿大明显的患者, 要考虑合并遗传性肝内胆汁淤积性肝病.

文献来源: 王月, 王银玲, 朱月萍, 许炜璐, 黄金龙, 柴晓哲, 李明, 钱峰, 朱传武. 进行性家族性肝内胆汁淤积症3型合并AIH-PBC重叠综合征1例. 世界华人消化杂志 2022; 30(1): 56-60
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i1/56.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i1.56

0 引言

自身免疫性肝病包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等. 如兼有AIH、PBC或PSC特征者称为重叠综合征, 其中以AIH-PBC重叠综合征最为多见. 自身免疫性肝病起病隐匿, 就诊时往往进展至肝硬化, 治疗不及时可短时间内进展至肝功能衰竭[1,2]. 进行性家族性肝内胆汁淤积症3型(progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, *PFIC3*)是由于基因突变所致的一种遗传性肝病, 可引起严重的肝内胆汁淤积, 临床预后不良. 现将我院收治的1例PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征患者的资料报道如下.

1 病例简介

患者, 女, 32岁. 2年前因"肝功能异常伴黄疸11年, 加重1月"于2019-07-15首次收住我院感染病科. 患者于2008年体检发现肝功能异常, 当地医院给与"护肝、降酶"等药物治疗, 肝功能异常有所改善. 期间2次怀孕, 均伴有肝功能异常, 当地医院诊断为"妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)", 予对症治疗, 分娩后肝功能未恢复正常. 2014-03-26复查肝功

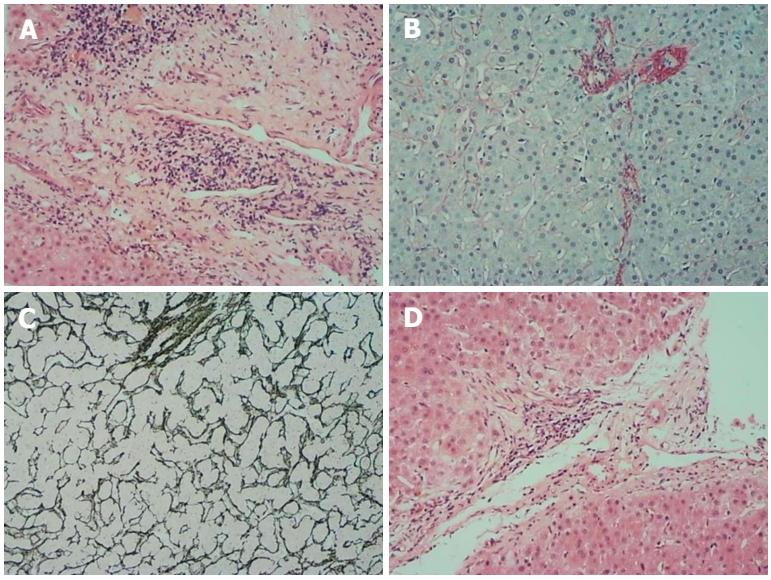


图 1　肝活检病理结果. A: 汇管区大量炎性细胞浸润; B: 天狼星红染色示桥接纤维化; C: 网染见肝板网状支架局部紊乱; D: 汇管区未见与小动脉伴行的小胆管. A, C, D: ×100; B: ×40.

能: 总胆红素(total bilirubin, Tbil) 26 μmol/L、直接胆红素(direct bilirubin, Dbil) 15.8 μmol/L、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) 255 U/L、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) 212 U/L、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 896 U/L、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT) 605 U/L; B超示肝内钙化灶, 脾脏172 mm × 40 mm, 间断口服保肝药物治疗.

入院前于2019-06-28在门诊检查肝功能: Tbil 190.4 μmol/L、Dbil 101.1 μmol/L、ALT 118 U/L、AST 114 U/L、ALP 382 U/L、GGT 626 U/L、白蛋白43.0 g/L、球蛋白35.9 g/L; 免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG) 17.4 g/L、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM) 3.12 g/L; 甲乙丙丁戊型病毒性肝炎血清学标志物均阴性; 自身免疫性肝病抗体: 抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)阳性、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)等其他自身抗体均为阴性. 入院查体: 神志清, 精神疲软, 面色晦暗, 肝掌阳性, 未见蜘蛛痣, 皮肤巩膜中度黄染. 腹平软, 未见腹壁静脉显露, 肝肋下未及, 剑突下5 cm, 质地中等, 无触痛. 脾脏肿大, 下缘平脐, 右侧超过腹中线, 质地中等, 无触痛. Murphy's征阴性, 全腹无压痛及反跳痛, 移动性浊音阴性, 无肝区叩击痛, 双下肢无凹陷性水肿.否认慢性病史及传染病史, 无吸烟及饮酒史. 已婚, 育有2子, 子女及父母体健.

入院后化验及检查: 肝功能: Tbil 139 μmol/L、Dbil 74.8 μmol/L、ALT 123 U/L、AST 127 U/L、ALP 291 U/L 、GGT 512 U/L、白蛋白37.9 g/L、球蛋白32.9 g/L; 血常规: 白细胞3.0×10^9/L、红细胞3.23×10^{12}/L、血红蛋白103 g/L、血小板85×10^9/L; IgG 13.4 g/L、IgM 2.65 g/L; EB病毒、巨细胞病毒抗体、弓形虫抗体、HIV抗体、梅毒抗体均阴性; 凝血功能、甲状腺功能、肿瘤指标均未见异常; α1-酸性糖蛋白、铜蓝蛋白均正常; 自身免疫性肝病抗体: ANA阳性、抗核点型抗体阴性、抗核糖核蛋白抗体阴性、AMA-M2阴性、抗SP-100抗体和抗GP210抗体均阴性, IgG4阴性; 无创肝纤维化检测: LSM 12.6 kPa, CAP 198 db/mL. 腹部B超: 肝损害声像图, 肝内增强回声(结石？钙化灶？), 门静脉内径10 mm, 脾静脉内径8 mm; 胆囊轻中度炎性改变; 脾肿大.

入院后初步诊断考虑为AIH-PBC重叠综合征可能, 给予熊去氧胆酸、甘草酸制剂等药物治疗, 同时进一步给予检查. 2019-07-22肝穿刺活检, 病理结果提示: 轻中度界面炎, 汇管区局部桥接坏死, 汇管区及纤维隔内有较多淋巴细胞、少量浆细胞浸润, 可见小胆管损伤, 部分汇管区与小动脉伴行的小胆管减少或消失; 肝细胞轻度水肿, 少许气球样变及脂肪变性, 可见点状坏死, 玫瑰花结样肝细胞, 汇管区周围肝细胞内见淤胆性色素颗粒. 结论: 符合原发性胆汁性胆管炎叠加自身免疫性肝炎(PBC+AIH), 改良Scheuer评分: G3S3(见图1).

2019-07-28腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示: (1)脾脏肿大; (2)肝脏形态异常, 考虑肝硬化可能;(3)右肝管及部分分支显影不清, 肝左叶远端部分肝内胆管略显扩张; (4)肝脏多发小囊肿; (5)胆汁粘稠.

2 诊断与治疗

综合病史及入院后检查以及肝穿刺病理结果, AIH综

合诊断积分系统评分为19分, 简化诊断标准评分为7分, AIH可以确诊; ALP和GGT显著增高, IgM水平增高, 肝组织学显示小胆管损伤、部分汇管区小胆管减少或消失, PBC诊断明确. 因此, 患者诊断为AIH-PBC重叠综合征. 遂予“泼尼松20 mg qd, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)250 mg tid”联合治疗. 治疗期间复查血生化指标, ALT、AST、ALP及GGT等有所下降, 但均未恢复正常; Tbil无明显下降, 维持在(100-160) μmol/L之间; IgG恢复正常, IgM 2.65 g/L, 仍高于正常值上限.

由于患者脾脏肿大明显, 显著异于常见的AIH-PBC重叠综合征患者, 且患者也无疟疾、伤寒、血液系统疾病及心血管疾病史, 因此, 于2019-08-05建议患者做黄疸相关的基因检测. 基因测序高通量检测结果提示: *ABCB4*基因存在大片段杂合缺失突变, 见图2.

患者给予“甲泼尼龙片联合UDCA”治疗, 于2019-08-10带药出院. 结合患者病史、临床症状和体征、相关实验室及影像学检查、黄疸相关基因测序结果及诊疗经过, 出院诊断为: (1)PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征; (2)肝硬化(代偿期). 出院时肝脏Child-Pugh评分6分, 对疾病发展的不良预后也对患者和家属做了交代. 考虑此疾病为常染色体隐性遗传性疾病, 建议其直系亲属完善相关基因检测, 同时建议患者早做肝移植准备, 患者因经济原因暂缓.

3 结果和随访

2020-04-21患者因“上消化道出血”第二次收住我院肝病科. 呕血2次, 鲜红色, 量约300 mL. 期间检查肝功能: Tbil 63 μmol/L、Dbil 53.9 μmol/L、ALT 36 U/L、AST 79 U/L、ALP 267 U/L 、GGT 446 U/L、白蛋白30.0 g/L、球蛋白34.8 g/L; 凝血功能: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)14.8秒, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) 64.8%; 血常规: 白细胞6.83×10^9/L、红细胞2.18×10^{12}/L、血红蛋白51 g/L、血小板117×10^9/L; IgG 15.6 g/L、IgM 2.08 g/L; 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)正常; 自身免疫性肝病抗体: ANA阳性、AMA-M2阳性、抗SP-100抗体和抗GP210抗体均阴性. 经过止血、输血、抑酸护胃、补充白蛋白等治疗, 出血控制, 病情好转. 因处于新冠肺炎疫情期间, 胃镜检查未开放, 故未行胃镜检查, 于2020-05-01带药出院, 嘱咐定期随访. 出院诊断为: (1)PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征; (2)肝硬化(失代偿期); (3)上消化道出血.

2021-06-04患者因再次呕血第三次住院, 消化科给与内镜下精细精准食管胃底静脉曲张断流术(endoscopic selective variceal devascularization, ESVD)止血治疗, 镜下见食管静脉重度曲张并破裂出血. 入院后检查肝功能: Tbil 218.0 μmol/L、Dbil 176.8 μmol/L、ALT 29 U/L、

检测结果： 高通量结果提示存在一个大片段的缺失突变，需结合临床

[基因组版本] 区带（范围）	长度	状态	功能基因	变异分类
[hg19]chr7q21.12(87076340-87083918)X1	7.578kb	缺失	ABCB4	致病

图 2 高通量基因测序提示*ABCB4*基因存在大片段杂合缺失突变.

AST 58 U/L、ALP 121 U/L 、GGT 70 U/L、白蛋白26.3 g/L、球蛋白31.8 g/L; 凝血功能: 凝血酶原时间19.1秒, 凝血酶原活动度 42.9%; 血常规: 白细胞6.91×10^9/L、红细胞2.93×10^{12}/L、血红蛋白94 g/L、血小板136×10^9/L; IgG 18.7 g/L、IgM 2.88 g/L; 血氨38 μmol/L; AFP正常, CA125 232.2 U/mL; 腹水常规提示为漏出液, 培养无细菌生长. 腹部B超示肝硬化、脾肿大、门静脉内径10 mm, 脾静脉内径9 mm, 腹腔积液. 经止血、补充白蛋白、利尿等治疗, 出血停止、腹水消退, 于2021-07-09出院. 2021-08-11随访, 肝功能: Tbil 487.4 μmol/L、Dbil 367.9 μmol/L、ALT 131 U/L、AST 171 U/L、ALP 97 U/L 、GGT 63 U/L、白蛋白31.8 g/L、球蛋白33.6 g/L; 凝血功能: 凝血酶原时间 15.3秒, 凝血酶原活动度60.1%; 血常规: 白细胞11.82×10^9/L、红细胞3.38×10^{12}/L、血红蛋白113 g/L、血小板73×10^9/L. 患者病情的逐步进展也使其认识到肝移植为最终治疗方案, 目前在当地医院住院, 等待行肝移植治疗.

4 讨论

AIH表现为血清IgG水平升高, ANA或抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, ASMA)高滴度阳性, 组织学特征为肝实质细胞炎症, 胆管损害较轻[3,4]. PBC是一种自身免疫介导的、针对胆管上皮细胞的自身免疫性肝病, 其病理损害特征是小叶间胆管非化脓性破坏性胆管炎, 亚临床期可长达10-15年, 但在出现临床症状后可迅速进展至胆汁淤积、肝硬化和肝功能衰竭[5]. AIH-PBC重叠综合征占所有PBC患者的5%-15%, 兼有AIH和PBC的血清生化学特征, 主要包括血清ALT、AST、ALP、GGT升高, 同时伴有IgG、IgM水平不同程度的升高; 自身抗体中多出现ANA、ASMA、AMA或抗SP-100、抗GP210抗体阳性.

本例患者有反复肝功能异常史10余年, 曾在多家医院就诊, 筛查临床常见的病毒性肝炎血清学指标、自身免疫性肝病相关抗体等, 均未见明显异常, 故一直未能明确诊断. 在本院首次住院期间, 检查肝功能酶学指标、IgG和IgM水平、肝病相关自身抗体, 并结合肝穿刺病理学检查, 患者的诊断符合AIH-PBC重叠综合征的诊断标准. 关于AMA-M2, 患者首次住院前和住院期间检查均为阴性, 但在第二次住院期间复查AMA-M2为阳性, 说明在高度怀疑自身免疫性肝病时, 相关自身抗体的检测需要多次复查, 有时最好应用不同的检测试剂复查.在确诊后, 给与患者糖皮质激素联合熊去氧胆酸治疗, 肝

功能指标有所改善, 但总体效果欠佳. 特别是患者脾脏显著肿大, 显著异于常见的AIH-PBC重叠综合征患者. 因此, 为了解是否存在其他黄疸相关的肝病, 进一步完善了血清IgG4检测以及遗传代谢性肝病的基因测序. 结果发现*ABCB4*基因存在大片段杂合缺失突变, 提示患者同时合并遗传性胆汁淤积性肝病.

PFIC是一组常染色体隐性遗传性疾病, 其特征是由于胆汁合成和运输障碍引起的肝内胆汁淤积[6,7], 多发生在婴幼儿时期, 少部分类型可于成年后出现肝硬化.根据已知的致病基因, PFIC分为3型. PFIC3的特征是*ABCB4*基因发生突变, 导致其编码的多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MDR3)缺失, 使胆汁磷脂酰胆碱分泌所需要的脂肪酶缺乏或功能异常[8,9]. MDR3蛋白是肝细胞毛细胆管面上的磷脂转运酶, 负责将磷脂从肝细胞内转运至毛细胆管面, 在胆管中与胆盐混合形成微粒排泄至胆汁中. *ABCB4*基因突变导致MDR3蛋白表达下降或缺失, 引起胆汁中磷脂比例降低或缺乏, 不能形成磷脂与胆盐的混合微粒, 造成胆盐游离, 对胆管细胞和肝细胞发生毒性去垢作用.持续的细胞损伤及炎症因子浸润最终导致胆汁淤积、小胆管增生、广泛门管区纤维化和肝硬化, 最后发展为终末期肝病[10]. PFIC1型和2型分别由ATP8B1和ABCB11基因突变引起, PFIC3型由*ABCB4*基因突变引起. PFIC3型区别于1型和2型的临床特征是血清GGT水平升高, 本病例符合PFIC3型的诊断标准, 但是因为合并有AIH-PBC重叠综合征, 使得病情更为复杂, 也更为少见.

本病例是由于血清胆红素、ALT、AST、ALP和GGT水平长期异常, 影像学显示肝内外胆管通畅, 经过自身免疫性肝病相关抗体检测, 以及肝组织活检病理学检查, 首先确诊了AIH-PBC重叠综合征.但是在糖皮质激素联合UDCA治疗下, 肝功能指标改善并不显著, 并且患者的脾脏显著肿大也不能完全以AIH-PBC重叠综合征的诊断得到合理解释, 因此, 考虑是否合并有引起肝内胆汁淤积的其他肝病存在, 比如PFIC或者良性复发性肝内胆汁淤积症(benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC)等. 通过基因测序检查, 确认患者同时合并PFIC3. 目前报道的*ABCB4*基因突变有很多种, 包括错义、无义及缺失突变等, 基因突变的类型与病情严重程度有关, 严重者在儿童早期即可发展为肝功能衰竭. 另外, *ABCB4*基因突变也可引起诸如ICP、胆石症、PBC、药物性肝内胆汁淤积症等疾病. 本例患者在首次入院的诊治过程中, 各项检查支持AIH、PBC和PFIC3各自的诊断标准, 因此, PFIC3合并AIH-PBC重叠综合征是明确的. 从随后的病情演变看, 肝病进展较快, 肝移植治疗是最后的治疗手段.

5 结论

目前, 综合利用生化学、血清学、影像学、组织学、基因学等方法, 能够让绝大多数病因不明的肝病患者获得确诊. 但是, 类似于本例因为肝功能反复异常, 辗转就医, 且疗效不佳, 病情进展而久未获得确诊的疑难复杂性肝病在临床上也并不鲜见. AIH-PBC重叠综合征诊断相对容易, 糖皮质激素等免疫抑制剂联合UDCA治疗对大多数患者是有效的, 但对于少数治疗效果不佳的成人胆汁淤积性肝病, 要考虑到合并PFIC3等遗传性胆汁淤积性肝病的可能. 如果不仔细分析病情, 很容易导致漏诊. 本病例在明确AIH-PBC重叠综合征的诊断后, 再确诊了PFIC3, 虽不能为患者提供有效的治疗方案, 但有助于了解疾病发展的不良预后, 减少患者因为诊断不明而反复就医的成本, 同时也为临床医生诊治疑难性肝病提供了参考.

6 参考文献

1 王绮夏, 马雄. 自身免疫性肝病重叠综合征诊治进展. 胃肠病学 2018; 23: 283-286
2 Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 150-159 [PMID: 26091564 DOI: 10.1016/j.rgmx.2015.04.001]
3 Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Society of Infectious Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015). *J Dig Dis* 2017; 18: 247-264 [PMID: 28449401 DOI: 10.1111/1751-2980.12479]
4 Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016; 66: 98-107 [PMID: 26614611 DOI: 10.1016/j.jaut.2015.10.006]
5 Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-385 [PMID: 21067838 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002]
6 Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 3-10 [PMID: 21344347 DOI: 10.1055/s-0031-1272831]
7 Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 657-669 [PMID: 30266155 DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.003]
8 Reichert MC, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis* 2018; 38: 299-307 [PMID: 30357767 DOI: 10.1055/s-0038-1667299]
9 van der Woerd WL, Houwen RH, van de Graaf SF. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 763-775 [PMID: 28223721 DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.763]
10 Degiorgio D, Crosignani A, Colombo C, Bordo D, Zuin M, Vassallo E, Syrén ML, Coviello DA, Battezzati PM. ABCB4 mutations in adult patients with cholestatic liver disease: impact and phenotypic expression. *J Gastroenterol* 2016; 51: 271-280 [PMID: 26324191 DOI: 10.1007/s00535-015-1110-z]

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 2022年1月8日; 30(1): 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.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

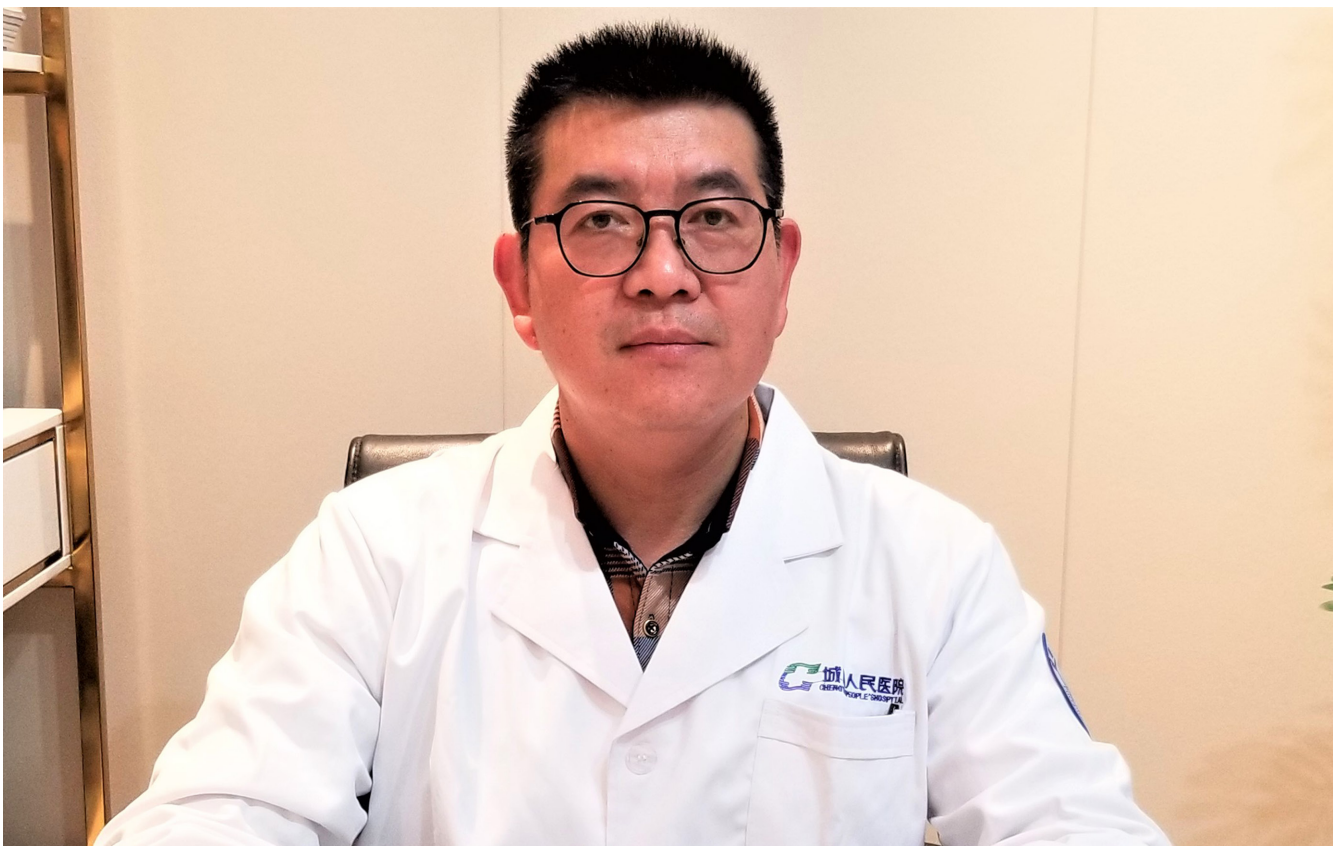
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 1 月 28 日　　第 30 卷　　第 2 期　　(Volume 30 Number 2)



2/2022

《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
02>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年一月二十八日 第三十卷 第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年1月28日 第30卷 第2期 (总第694期)

述评

61 浅谈泄泻五脏论之从脾论治
李翠茹, 肖嫩群, 谭周进

基础研究

69 丹酚酸B对NASH细胞焦亡通路NLRP3/Caspase-1/GSDMD的影响
陈小青, 彭波, 姜红梅, 张昌敏, 李海燕, 李子银

临床研究

77 白果内酯通过NLRP3相关通路发挥对乙醇致大鼠胃溃疡的保护作用
刘广宁, 门炜

文献综述

88 卷曲螺旋蛋白在胃癌发生发展中的研究进展
王启吉, 袁学敏
92 胃癌术前贫血治疗选择中的两难困境
况小红, 李建
100 菌-肠-脑轴与血脑屏障通透性的相关性研究进展
华嵘暄, 高晗, 王博雅, 郭玥昕, 梁宸, 高磊, 尚宏伟, 徐敬东
109 肠道菌群与脓毒症相互关系的研究进展
张悦, 王玉莹, 罗海燕, 廖红伍, 周克兵, 颜波, 阳学凤

病例报告

114 Gardner综合征1例报道
黄艳齐, 陈柯豫, 张玲利

消　　息

68　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
76　《世界华人消化杂志》修回稿须知
87　《世界华人消化杂志》参考文献要求
113　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

孙维会, 主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科, 青岛大学医学院传染病硕士研究生导师, 擅长肝脏病的诊断与治疗, 各种感染病的诊断与治疗. 青岛医学会肝病学专科分会副主任委员, 山东省医学会肝病学专科分会委员, 山东省医学会肝病学专科分会脂肪肝学组副组长. 山东省医师协会感染病分会专业委员会常务委员. 获国家发明专利1项, 获国家实用新型专利3项, 在国家及国际级杂志第一作者发表论文十余篇, 主编著作两部.

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 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-01-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 2 January 28, 2022

EDITORIAL

61 Discussion on treatment from the spleen in the theory of treating diarrhea from five Zang organs
Li CR, Xiao NQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

69 Effect of salvianolic acid B on NLRP3/caspase-1/GSDMD pyrolysis pathway in NASH cells
Chen XQ, Peng B, Jiang HM, Zhang CX, Li HY, Li ZY

CLINICAL RESEARCH

77 Ginkgolide protects against ethanol-induced gastric ulcer in rats through NLRP3 related pathway
Liu GN, Men W

REVIEW

88 Role of coiled-coil domain containing proteins in development of gastric cancer
Wang QJ, Yuan XM

92 Dilemma in selection of treatment for preoperative anemia in patients with gastric cancer
Kuang XH, Li J

100 Insights into correlation between intestinal flora-gut-brain axis and blood-brain barrier permeability
Hua RX, Gao H, Wang BY, Guo YX, Liang C, Gao L, Shang HW, Xu JD

109 Interrelationship between gut microbiota and sepsis
Zhang Y, Wang YY, Luo HY, Liao HW, Zhou KB, Yan B, Yang XF

CASE REPORT

114 Gardner syndrome: A case report
Huang YQ, Chen KY, Zhang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 2 January 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Hui Sun, Chief Physician, Department of Infection, Qingdao Chengyang People's Hospital, No. 600 Changcheng Road, Chengyang District, Qingdao 266109, Shandong Province, China. sunty2009@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: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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 2022年1月28日; 30(2): 61-68

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.61

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

述评 EDITORIAL

浅谈泄泻五脏论之从脾论治

李翠茹, 肖嫩群, 谭周进

李翠茹, 肖嫩群, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

李翠茹, 硕士研究生, 主要从事中医药对脾胃病疗效的微生态机制的研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2020JJ4468.

作者贡献分布: 本文综述由李翠茹完成; 谭周进和肖嫩群审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2021-12-23
修回日期: 2022-01-12
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-01-28

Discussion on treatment from the spleen in the theory of treating diarrhea from five Zang organs

Cui-Ru Li, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan

Cui-Ru Li, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2020JJ4468.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-12-23
Revised: 2022-01-12
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-01-28

Abstract

Diarrhea is caused by the feeling of external evil, internal diet injury, emotional disorders, or insufficient endowments, resulting in the loss of spleen health and the retention of moisture, with increased stool number, loose mass, or retention of grain, such as watery stool as the main manifestation of the disease. Traditional Chinese medicine (TCM) was first recorded in Huangdi Neijing. Although there is no special description on diarrhea in Huangdi Neijing, it put forward the theory of purging the five Zang organs (liver, heart, spleen, lung, and kidney) to treat diarrhea. Since then, there has been a special discussion in "Three causes and one disease and syndrome fang". According to the TCM theory, the spleen and stomach are the root of the acquired nature, the main transport of the essence of water and grain, and the source of Qi and blood biochemistry. The weakness of the spleen and stomach easily leads to the following: The water and grain do not change, the internal water is wet, the rise and fall disorder occurs, and the turbidity is mixed up and down. As a result, diarrhea occurs. Therefore, diarrhea is closely related to the spleen. In modern studies, intestinal dysbiosis has been proved to be an important factor for the development of intestinal diseases. The homeostasis of the intestinal microbiota maintains various functions that are crucial to human health. When this homeostasis is destroyed, it will lead to dysregulation of the intestinal microbiota, which is often manifested as diarrhea. Therefore, the dysregulation of the intestinal microbiota also has an inseparable relationship with diarrhea. This paper discusses the origin, etiology, pathogenesis, and clinical treatment of diarrhea treated from the spleen by referring to the relevant literature, and summarizes the principles and methods of prescription and clinical research of diarrhea treated from the spleen.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Spleen deficiency and dampness;

Treatment from the spleen; Intestinal flora

Citation: Li CR, Xiao NQ, Tan ZJ. Discussion on treatment from the spleen in the theory of treating diarrhea from five Zang organs. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 61-68
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/61.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.61

摘要

泄泻是因感受外邪, 或饮食内伤, 或情志失调, 或禀赋不足, 从而致脾失健运而水湿不化, 以大便数增多, 质稀溏或完谷不化, 甚如水样为主要表现的病症. 中医最早记载于《黄帝内经》, 论其治法, 《黄帝内经》虽无专篇论述泄泻, 但提出了从“肝、心、脾、肺、肾”五脏治泄泻的泄泻五脏论思想. 此后, 在《三因极一病证方论》有专门论述. 中医认为脾胃为后天之本, 主运化水谷精微, 为气血生化之源, 脾胃虚弱则易导致水谷不化, 内生水湿, 升降失调, 清浊夹杂而下, 而为泄泻, 故泄泻与脾密切相关. 现代研究中, 肠道菌群失调已被证实是肠道疾病的一个重要因素. 肠道微生物群的内稳态维持着对人体健康至关重要的各种功能, 当该稳态遭到破坏, 则导致菌群失调, 胃肠道功能紊乱, 多表现为泄泻, 故而肠道菌群失调与泄泻也有着密不可分的关系. 本文通过查阅相关文献, 对泄泻从脾论治的源起、病因病机、临床施治等方面进行论述, 并着重对泄泻从脾论治的理法方药与临床研究进行归纳总结.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 泄泻; 脾虚湿盛; 从脾论治; 肠道菌群

核心提要: 近年来的研究已证实了菌群、脾、泄泻三者密切相关. 泄泻从脾论治的理法方药以及临床运用在近年广泛受到各位学者的重视. 通过不断总结归纳, 结合临床实际情况, 辨证施治, 对症用方, 对泄泻从脾论治的进一步研究发展具有重要意义.

文献来源: 李翠茹, 肖嫩群, 谭周进. 浅谈泄泻五脏论之从脾论治. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 61-68
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/61.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.61

0 引言

泄泻(西医称腹泻)是以排便次数增多、粪便稀溏, 甚至泻出如水样为主要表现的病证. 古代将大便溏薄而势缓者称为泄, 大便清稀如水而势急者称为泻, 现统称为“泄泻”[1]. 泄泻一年四季均可发生, 但以夏秋两季多见. 据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计, 全世界每年发生腹泻病例达30亿-50亿例次, 特别是婴幼儿, 腹泻病是全球五岁以下儿童的第二大死因, 每年约有160万5岁以下儿童死于此病. 美国胃肠协会2001年估计人群中持续腹泻4周以上的发生率为1%左右. 此外, 老年人群、免疫抑制患者及旅游者亦为腹泻的高危人群[2]. 腹泻的病因众多, 大量的研究表明, 肠道菌群失调已成为腹泻的主要致病因素之一. 从近年有关腹泻型肠易激综合征[(diarrhea irritable bowel syndrome, D-IBS), 中医无“肠易激综合征”之名, 属中医“腹痛”“腹泻”范畴]的研究文献可知, 中医药治疗D-IBS多用汤剂, 且已取得较为满意的疗效. 张煜等[3]对中医药(包括中西医结合)治疗IBS的报道统计了其中23篇, 共1269例, 总有效率达94.46%.

1 泄泻的病因病机

就病因病机而言, 《内经》所论主要责之于风、寒、湿、热等外邪; 或内伤情志、饮食不节而致脾、胃、大小肠、肝肾等功能失调饮食物的消化、吸收、转输等机能障碍所致[4].

1.1 病因

1.1.1 感受外邪: 外感风、寒、湿、热等邪, 如《素问·脉要精微论篇》曰: “久风为飧泄”; 《灵枢·师传》曰: “肠中寒, 则肠鸣飧泄”; 《素问·六元正纪大论》曰: “湿胜则濡泻, 甚则水闭胕肿”; 《素问·至真要大论篇》所说的“暴注下迫, 皆属于热”等, 从而伤及脾胃, 进而使脾胃失司, 导致脾不升清而泄泻; 或直接损伤脾胃, 脾失健运而水湿不化, 进而导致泄泻. 其中脾主湿, 湿邪易困脾土, 故以湿邪致病最为多见. 寒湿内侵, 湿困脾阳, 脾失健运; 湿热、暑湿侵袭, 壅遏脾胃, 下迫大肠, 均可导致脾胃升降失常, 小肠泌别失司, 大肠传导功能紊乱, 进而导致清浊不分, 夹杂而下, 并入大肠, 发为泄泻. 故言“湿多成五泄”“无湿不成泻”.

1.1.2 饮食所伤: 饮食不洁, 以致脾胃内伤; 或饮食不节, 摄入过量, 致使饮食物积滞不化, 宿食内停, 损伤脾胃之气; 或恣食肥腻甘厚味、饮酒无度、嗜食辛辣之物, 以致湿热内蕴脾胃; 或恣食生冷之物, 寒气客于胃肠, 以上皆可导致脾失健运, 升降失调, 大小肠泌别传导失司, 清浊不分, 混杂而下, 形成泄泻. 《景岳全书·泄泻》曰: “若饮食不节, 起居不时, 以致脾胃受伤, 则水反为湿, 谷反为滞, 精华之气不能输化, 乃至合污下降而泻痢作矣.”

1.1.3 情志失调: 肝为刚脏, 喜条达而恶抑郁, 若愤怒, 易致肝气郁结, 横逆犯胃. 《景岳全书·泄泻》曰: “凡遇怒气便作泄泻者, 必先以怒时夹食, 致伤脾胃”; 或忧思过度, 伤及脾气, 以上均可致使脾运失职, 清阳不

升, 水谷不化, 发生泄泻.

1.1.4 禀赋不足, 病后体虚: 年老体弱、脏腑虚衰、大病久病或先天禀赋不足等, 均可导致脾胃虚弱或命门火衰. 脾胃虚弱, 不能腐熟水谷、运化水湿, 水谷不化, 湿滞内生, 清浊混杂而下, 故成泄泻. 命门火衰, 则脾失温煦, 运化失职, 水谷不化, 致水反为湿, 谷反为滞, 遂成久泻, 甚至是五更泻. 《景岳全书·泄泻》曰: “肾为胃关, 开窍于二阴, 所以二便之开闭, 皆肾脏之所主, 今肾中阳气不足, 则命门火衰, 而阴寒独盛, 故于子丑五更之后, 当阳气未复, 阴气盛极之时, 即令人洞泄不止也. ”

1.2 病机 泄泻病变脏腑主要在脾、胃及大小肠, 与肝、肾关系密切. 《景岳全书·泄泻》曰: “泄泻之本, 无不由于脾胃. ”基本病机为脾虚湿盛, 脾运失职, 升降失调, 肠道清浊不分, 合污而下. 《素问·经脉别论》曰: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行. ”说明脾对运化饮食水谷精微和水液有重要作用, 若脾的功能失常, 则容易通过直接影响脾脏或间接影响他脏从而形成以脾虚为主的泄泻[5].

1.3 现代医学对泄泻发生机制的认识 肠道微生态系统是存在于肠道内与宿主相互影响的微生物生态群落, 是最为主要, 最为复杂的微生态系统. 肠道微生物群是肠道微生态系统的重要组成部分. 人类肠道菌群代表了我们肠道内的数万亿微生物, 肠道微生物细胞的总数约是人体细胞总数的10倍[6]. 现代医学认为, 肠道微生物群的建立是一个复杂的过程, 受宿主和微生物自身水平的因素影响. 菌群、宿主与肠道环境之间处于动态平衡状态, 形成一个相互依存, 相互制约的有机整体. 人体在正常情况下, 菌群结构相对稳定, 对宿主表现为不致病. 肠道微生物群的内稳态维持着对人体健康至关重要的各种功能. 当遭受外来因素影响时, 这一稳态被打破, 宿主即会出现病理变化或患病, 肠道菌群便会在种类、数量和定位上出现异常改变[7]. 泄泻以肠道菌群中有益菌相对丰度减少, 有害菌相对丰度增加为主要特征[8], 如抗生素相关性腹泻(Antibiotic-associated diarrhea, AAD)患者肠道菌群中拟杆菌和硬生菌种群减少, *Porphyromonadaceae*、乳杆菌和*Alistipes*等肠道有益菌数量下降, 大肠埃希菌和链球菌等有害菌增多, 促进艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)的定植[9]. 长期腹泻又会加重肠道菌群失调, 循环往复. 有研究表明, 肠道菌群维持着正常的胃肠功能, 肠道菌群的改变是胃肠道症状的原因之一[10-14]. 多年来肠道菌群的紊乱一直与肠易激综合征的病理生理学有关[15]. 罗马工作组在一篇文章[16]中得出结论, 有充分的证据支持肠易激综合征肠道菌群改变的事实. 肠道菌群失调致泻的机制较为复杂, 主要有[17]: (1)以革兰阳性杆菌如双歧杆菌为主的某些肠菌可与肠粘膜细胞结合而形成一层生物学屏障阻止致病菌和条件致病菌的侵害如因肠道内此类细菌减少则可由致病菌的作用而引起腹泻; (2)某些原因如胃酸过低如萎缩性胃炎、长期应用抑酸剂均可致结肠内菌群上移至小肠定植主要为类杆菌、双歧杆菌、韦荣球菌、肠球菌及梭菌等厌氧菌.

2 泄泻从脾论治的源起与发展

泄泻作为一种疾病论述, 见于我国最早有文字记载的殷商甲骨文, 在卜辞篇内有“腹不安”句. 腹不安即指腹胀、腹泻、腹痛等症状[18]. 《内经》中无“泄泻”名称, 多以“泄”称之, 《素问·气交变大论篇》中有“鹜溏”“飧泄”“注下”等病名. 东汉张仲景在《金匮要略·呕吐哕下利病脉证治》中将泄泻与痢疾统称为“下利”. 至隋巢元方《诸病源候论》开始, 明确将泄泻与痢疾分开论述, 宋代以后才统称为“泄泻”.

脾为后天之本, 为气血生化之源, 与机体的免疫功能和营养状况密切相关. 现代研究发现, 肠道内环境的改变可能会引起肠道菌群结构和功能失调, 从而导致大便稀溏、便次增加、食少纳呆、腹胀等一系列中医“脾虚证”的表现, 肠道菌群失调, 被认为可能是中医学“脾虚”重要的生物学基础[19]. 脾虚使机体各脏器间的平衡遭到破坏, 导致肠道菌群失调, 而菌群失调又会加重脾虚, 二者互为因果, 相互影响[20]. 卢林等[21]对脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群变化进行临床观察, 得出泄泻患者粪便中的4种菌群(肠杆菌、肠球菌、乳杆菌、双歧杆菌)与健康人有显著差异, 说明脾虚湿盛泄泻患者存在肠道菌群失调. 故泄泻脾气虚弱证与肠道菌群的变化密切相关(图1).

3 泄泻从脾论治的临床运用

中医学认为泄泻与脾虚关系密切, 泄泻因脾病而生, 故治疗上应着重从脾论治. 李中梓在《医宗必读》提出治泄九法, 即淡渗、升提、清凉、疏利、甘缓、酸收、燥脾、温肾、固涩. 王杏伯[22]、胡佳婷[23]二人均在临床实践中总结出从脾论治之12法, 均取得较好疗效. 以下对三人提出的理法方药进行分析归纳总结, 并通过查阅大量文献, 总结各方药临床研究.

3.1 芳香醒脾法 本法适用于寒湿困脾所致泄泻. 寒湿困脾, 脾失健运, 气机升降失调, 肠道功能失职, 使饮食物清浊不分, 相杂而下, 故致泄泻. 症见大便清稀或如水样, 腹痛肠鸣, 食少畏寒, 或兼见头痛恶寒、肢体疼痛等表证, 舌苔白滑, 脉濡缓. 本证患者即有形寒之表证, 又有腹痛泄泻之里证, 用该法可“逆流以挽舟”, 里证可从表而

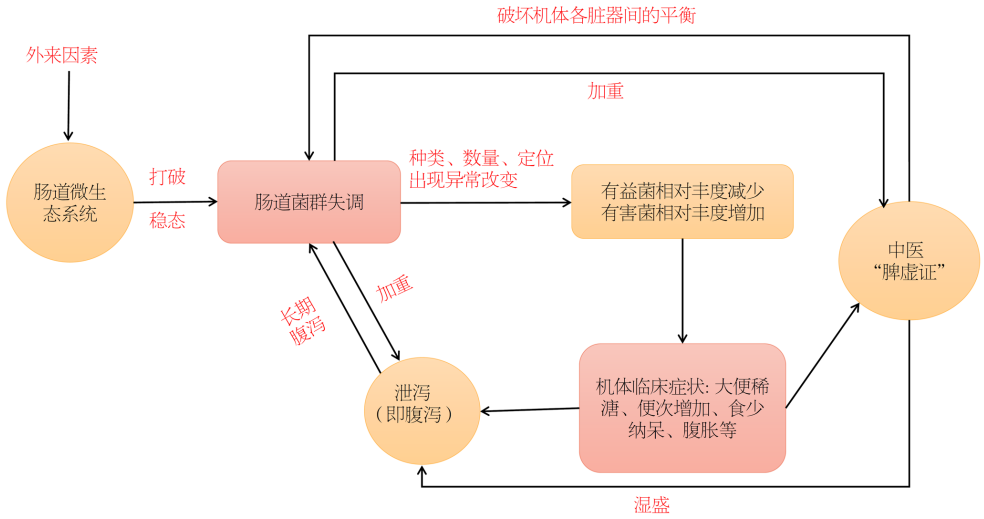


图 1　菌群、脾、泄泻的关系.

解[22]. 治法选以芳香醒脾, 解表化湿. 药后身微汗, 表解里和. 方用藿香正气散加减(藿香、白芷、白术、茯苓、橘皮、半夏、大腹皮、厚朴、苏叶、桔梗、炙甘草)[23]. 临证加减: 畏寒明显者, 加吴茱萸、草豆蔻、砂仁; 有发热恶寒表证者, 加防风、荆芥; 便如泻水、次数多、小便不利者, 加车前子、薏苡仁、砂仁[24].

罗尧岳等[25]通过研究表明: 藿香正气超微粉、藿香正气细粉、藿香正气口服液均能不同程度调节急性腹泻大鼠水电解质平衡, 对肠黏膜有一定保护作用. 张玲[26]以藿香正气散加减治疗小儿秋季腹泻, 总有效率达97.78%, 与采用思密达、金双歧联合治疗的对照组比较, 差异有统计学意义. 现代药理学显示, 藿香正气散能抑制胃肠蠕动, 调节肠道菌群, 对各种致病菌都有明显的抑制作用, 并能起到镇痛的作用. 时培明等[27]通过临床实验研究表明, 急性肠胃炎患者以藿香正气散加减治疗后粘液便、水样便体征比例明显减少, 联合组与对照组差异有统计学意义. 现代药理学研究表明[28], 藿香正气散能有效抑制细菌、解除肠管痉挛、修复受损肠段.

3.2 解毒清脾法(清凉法)　《医宗必读》曰: “一曰清凉, 热淫所至, 暴注下迫, 苦寒诸剂, 用涤燔蒸, 犹当溽暑伊郁之时, 而商飔飒然倏动, 则炎火高如失矣, 所谓热者清之是也.” 本法适用于热淫湿邪, 夏令暑湿或食滞化热所致泄泻. 湿热侵袭, 热迫胃肠, 阻滞气机而致传化失常, 故而热泻. 症见腹痛即泻, 泻下急迫, 粪色黄褐而臭秽, 肛门灼热, 小便短赤, 舌红, 苔黄腻, 脉濡数. 治法选以清热化湿, 药用苦寒, 取其苦能燥湿, 寒能清热. 方用葛根黄芩黄连汤加味(葛根、黄芩、黄连、炙甘草、青皮、白头翁、马齿苋)[23]. 临证加减: 有发热、头痛等风热表证者, 加金银花、连翘、薄荷; 热偏盛者, 伴身热口苦, 加白头翁、黄柏、马齿苋、秦皮、连翘以清热解毒燥湿; 湿偏盛者, 加苍术、厚朴、滑石、车前子、薏苡仁; 病发于炎暑盛夏之时, 夹暑湿者, 加藿香、荷叶、青蒿、香薷、佩兰、扁豆等清暑化湿之品; 兼食滞者, 加神曲、山楂、麦芽; 腹痛腹胀者, 加白芍、木香以理气缓急; 恶心呕吐者, 加半夏、枳壳、竹茹以和胃降逆; 苔黄厚腻, 泻下垢浊, 口臭甚者, 加枳实、大黄通因通用[24].

刘茜明等[29-31]在葛根芩连汤对抗生素相关性腹泻模型肠道微生物群的研究中得出, 葛根芩连汤可以促进抗生素相关性腹泻乳酸杆菌、肠道肠球菌及肠道双歧杆菌的增殖. 肖嫩群等[32]研究表明, 葛根芩连汤促进了双歧杆菌和乳杆菌的增殖, 与刘茜明等[29,31]的研究结果相一致.

3.3 燥脾法　《医宗必读》云: “一曰燥脾, 土德无惭, 水邪不滥, 故泻皆成于土湿, 湿皆本于脾虚, 仓廪得职, 水谷善分, 虚而不培, 湿淫转甚. 经云: 虚者补之是也.”

3.3.1 湿盛困脾型(化湿燥脾法): 本法适用于湿盛困脾所致泄泻. 脾喜燥恶湿, 遇湿则困, 湿为阴邪, 易伤阳, 阻滞气机. 湿邪既是脾虚泄泻的致病原因, 又是本病的病理产物. 感受外邪或饮食、情志所伤, 常易累及脾胃, 脾阳不振, 胃则不能腐熟水谷, 水反成湿, 谷反成滞, 均可引起腹泻. 症见泄泻大便稀溏、肠鸣腹胀、四肢困重、神疲乏力、纳呆、口淡欲饮但饮入不多、苔白厚腻、脉濡. 治法选以健脾燥湿, 用药偏温燥. 方用平胃散加减(苍白术、砂蔻仁、厚朴、橘皮、干姜)[23].

大鼠湿困脾胃证模型经平胃散治疗后[33]乳酸杆菌数明显增多, 大肠杆菌数明显减少, 效果优于自然恢复组. 说明平胃散对肠道微生态环境失调有改善、调节作用, 通过改善肠道功能状态进而调节紊乱的肠道微生态环境, 使致病菌数量减少, 益生菌数量增多.

3.3.2 脾胃虚弱型(益气健脾法): 本法适用于久泻伤脾,

中气不足, 运化无权之证. 脾气亏虚则不能升发, 水谷不化, 清阳下陷, 升降失调, 清浊混杂而下, 故而泄泻. 症见大便溏薄, 夹有不消化食物, 稍进油腻则便次增多, 神疲乏力, 纳差食少, 食后胀闷不舒, 舌质淡, 苔薄白, 脉细弱. 治法选以补气益胃、健脾止泻. 方用参苓白术散加减(党参、茯苓、白术、甘草、山药、扁豆、莲子肉、薏苡仁、砂仁、桔梗)[22]. 临证加减: 夹湿热者, 加黄连、连翘、马齿苋、厚朴以清化湿热; 夹食滞者, 加焦三仙以消食导滞; 脘腹胀痛嗳气者, 加木香、乌药以理气温中; 夹湿者, 加苍术、厚朴、防风以升阳燥湿[24].

现代药理研究表明, 参苓白术散具有调节胃肠运动的功能, 小剂量时对肠道蠕动有兴奋作用, 大剂量则有抑制作用, 可解除肠道痉挛, 增强肠道对水的吸收, 从而缓解腹泻[34]. 张仲林等通过动物实验研究表明, 参苓白术散能缓解亢进的胃肠运动, 明显改善胃肠动力, 具有双向调节作用[35]. 参苓白术散治疗脾虚湿困证溃疡性结肠炎大鼠结肠菌群失衡[36], 可使优势菌增加, 恢复菌群平衡, 从而修复肠组织损伤.

3.4 淡渗利脾法(渗利法) 《医宗必读》曰: “一曰淡渗, 使湿从小便而去, 如农人治涝, 导其下流, 虽处卑监, 不忧巨浸. 经云: 治湿不利小便, 非其治也. 又云: 在下者, 引而竭之是也.”本法适用于脾阳虚弱, 水湿壅盛, 湿困于脾之证. 症见泻下稀水便, 便次频繁, 小便不利, 神倦, 纳呆, 面色㿠白, 舌淡胖, 脉沉无力. 中医学认为水与湿异名而同病, 以五苓散加味(猪茯苓、苍白术、泽泻、车前子、桂枝、吴茱萸)[23]治疗泄泻, 含“利小便实大便”之意. 临证加减: 发热者去桂枝, 热甚者加黄芩、黄连, 脾虚汗出者去猪苓, 加党参、黄芪, 兼食积者加焦三仙、炒莱菔子.

向丽华等[37]研究表明, 五苓散对腹泻模型大鼠的止泻作用可能与利尿作用有关, 证实五苓散“利小便实大便”治疗腹泻的观点. 实验研究表明[38], 五苓散加味方治疗腹泻型肠易激综合征脾虚湿阻证总有效率达90.9%, 且治疗时更侧重于改善排便频率和大便性状. 张建[39]以加味五苓散治疗小儿秋季腹泻32例, 总有效率为93.8%, 与使用蒙脱石混悬液和凝结芽孢杆菌活菌片的对照组对比, 差异具有统计学意义.

3.5 疏利法 《医宗必读》载: “一曰疏利, 痰凝气滞; 食积水停, 皆令人泻, 随证祛逐, 勿使稽留, 经云: 实者泻之. 又云: 通因通用是也.”

3.5.1 食滞肠胃型(消积运脾法): 本法适用于食滞中焦, 运化失常所致泄泻. 食滞胃肠, 导致脾胃运化失常, 传化失司, 气机阻滞, 水谷停为湿滞, 形成泄泻. 症见腹满胀痛, 泻后痛减, 泻下粪便丑如败卵, 伴不消化食物, 纳呆, 嗳腐吞酸, 舌苔垢浊或厚腻, 脉滑. 治法选以消食导滞. 方用香砂枳术丸加减[22]或保和丸加减(神曲、焦山楂、谷麦芽、鸡内金、莱菔子、茯苓、陈皮、半夏、生大黄)[23]. 临证加减: 有呕吐者, 加半夏、白蔻仁以和胃降逆化浊; 恶寒发热者, 加苏叶、藿梗以解表畅中; 伤酒食者, 加葛花、枳椇子[24].

金翠英等[40]对加味保和丸的药理作用进行实验研究得出, 本方在试验剂量下对腹泻模型小鼠2, 3 h内的腹泻指数有明显的抑制作用, 与模型组比较, 差异有显著性意义. 胡巍鹏等[41]以保和丸治疗伤食型小儿腹泻40例, 总有效率达90%, 与使用西药蒙脱石散的40例患儿比较, 差异有统计学意义. 何云山等[42]通过实验构建高脂、高蛋白饮食基础的泄泻食滞胃肠证小鼠模型, 并以保和丸水煎液进行治疗: 经造模的小鼠中的多种条件致病菌均被较好的抑制, 乳酸菌属(*Lactobacillus*)的丰度和下属种类明显增加.

3.5.2 肝气犯脾型(泻肝补脾法): 本法适用于肝失条达, 横逆侮脾所致泄泻. 忧思恼怒, 气机郁结, 肝气横逆乘脾犯胃, 脾胃气机失调, 运化失常, 升降失常, 故而泄泻. 症见腹痛肠鸣, 泻后痛减, 胸闷胁胀, 嗳气食少, 舌质红, 苔薄白, 脉弦. 治法选以抑肝扶脾. 方用痛泻要方加味(白术、白芍、防风、陈皮、合欢皮、玫瑰花)[23]. 临证加减: 胸胁胀满者, 加川楝子、青皮以疏肝止痛; 腹胀腹痛甚者, 加厚朴、枳实; 胃中嘈杂吞酸者, 加黄连、吴茱萸; 久泻者, 加少许升麻炒之, 以升提脾胃下陷之阳气; 脾虚食少者, 加党参、山药以补脾气[24].

李耿诚[43]通过临床研究证实, 加味痛泻要方治疗肠易激综合征的效果优于西药得舒特与成方痛泻要方, 具有统计学意义. 陈苑玲等[44]以痛泻要方加味治疗腹泻型肠易激综合征, 其中痛泻要方辨证加味组的总有效率达88.9%, 较痛泻要方固定加味组、得舒特西药组有显著性差异. 陈境烨等[45]通过现代药理研究推测痛泻药方主要通过对抗平滑肌痉挛进而纠正小肠紊乱, 改善小肠吸收功能, 从而缓解肠易激综合征患者症状, 并通过实验研究发现在常规治疗基础上加以痛泻药方能进一步提高临床疗效.

3.6 举陷升脾法(升提法) 《医宗必读》云: “一曰升提, 气属于阳, 性本上升, 胃气注迫, 辄尔下陷, 升柴羌葛之类, 鼓舞胃气上腾, 则注下自止. 又如地上淖泽, 风之即干, 故风药多燥, 且湿为土病, 风为木药, 木可胜土, 风亦胜湿, 所谓下者举之是也. ”脾主运化升清, 脾气虚弱, 内生湿邪, 清气不升反降, 则生泄泻. 本法对于实证致泻适用于湿盛气陷所致泄泻, 症见泄泻脱肛, 腹痛肠鸣, 脘腹满闷, 纳少, 舌苔白腻, 脉濡缓. 治法选以升阳除湿, 方用升阳除湿汤. 本法对于虚证致泻适用于中气下陷所致泄泻. 症见

久泻不止, 大便时溏时泻, 多食油腻则大便次数增多, 伴食之无味, 少气懒言, 四肢倦怠, 脉虚软无力. 治法选以益气升阳, 方用补中益气汤加减(党参、白术、黄芪、升麻、柴胡、枳壳、枳实、炙甘草)[23]. 临证加减: 若胸脘痞闷甚者, 去党参加木香; 若四肢酸软无力甚者, 加菟丝子; 若腹痛肠鸣泄泻, 得温痛减者, 加炮姜、防风、白芍、肉豆蔻; 中焦虚寒者, 可酌加炮附子、干姜; 饮食呆滞者, 加神曲、麦芽.

通过动物实验研究发现[46], 补中益气汤对脾虚泄泻大鼠小肠黏膜损伤具有修复及促进黏膜生长的作用. 周丽娜[47]以补中益气汤合四君子汤治疗慢性腹泻, 研究显示观察组总有效率达95.0%, 且腹泻症状、停止及住院时间均短于服用蒙脱石散的对照组, 差异有统计学意义. 李燕舞等[48]通过实验研究得出, 补脾方药党参、白术、补中益气汤等对脾虚大鼠壁细胞超微结构的异常变化有所改善.

3.7 酸涩敛脾法(酸收法) 《医宗必读》载: “一曰酸收. 泻下有日, 则气散而不收, 无能统摄, 注泄何时而已? 酸之一味, 能助收肃之权. 经云: 散者收之是也.” 本法适用于久泻邪少虚多, 经治不愈, 大便滑脱不禁之证. 症见泻下无度, 形体消瘦, 皮肤干枯无光泽, 五心烦热, 舌红干燥, 脉细数. 治法选以酸收止泻, 常与益气健脾法及升陷法同用. 方用乌梅丸加减(乌梅、党参、石榴皮、诃子肉、罂粟壳、五倍子)[23]. 临证加减: 偏阳虚者加肉桂; 偏气滞者加川朴、木香; 偏湿盛者加白术、川朴; 偏肝旺者加白芍、炙甘草.

实验研究表明[49], 乌梅汤对实验性溃疡性结肠炎的治疗作用显著, 其机制可能与通过上调IL-10和T调节细胞的表达降低肠黏膜免疫应答有关, 并发挥黏膜修复作用. 高新建[50]以乌梅丸治疗慢性腹泻32例, 总有效率达90.6%, 与使用思密达粉治疗的32例患者对比, 差异有统计学意义. 陈伟斌[51]应用乌梅丸治疗腹泻型肠易激综合征, 试验组总有效率达96%, 远高于对照组, 差异有统计学意义.

3.8 缓急止痛法(甘缓法) 《医宗必读》载: “一曰甘缓, 泻利不已, 急而下趋, 愈趋愈下, 泄何由止? 甘能缓中, 善禁急速, 且稼穑作甘, 甘为土味, 所谓急者缓之是也.” 本法适用于久泻暴泻伤阴之证. 症见泄泻急迫且不止, 腹痛明显, 低热口渴, 形瘦尿少, 舌红, 苔薄或薄黄, 脉细数. 治法选以酸甘化阴、缓中培土, 以甘味之品缓暴泻之势. 方用芍药甘草汤(白芍、甘草)[52].

蒋美荣等[53]以芍药甘草汤治疗小儿秋季腹泻后, 在缓解腹泻量与次数, 预防脱水症状方面总有效率达94.1%, 临床效果较好.

3.9 补火暖脾法(温肾法) 《医宗必读》载: “一曰温肾, 肾主二便, 封藏之本, 况虽属水, 真阳寓焉! 少火生气, 火为土母, 此火一衰, 何以运行三焦, 熟腐五谷乎? 故积虚者必挟寒, 脾虚者必补肾. 经云: 寒者温之是也.” 本法适用于脾肾虚寒所致泄泻. 久泻中阳不运, 脾病及肾, 命门火衰, 火不生土, 脾肾皆虚. 症见腹痛肠鸣, 泻后痛减, 形寒肢冷, 腰膝酸软, 舌淡苔白, 脉沉细. 治法选以温肾健脾, 方用附子理中汤加味或四神丸[22,23].

喻灿等[54]将子午流注、肠道微生态与五更泄三者进行讨论: 泄泻由肠道微生态失调所致, 而五更时分发病, 按中医子午流注理论, 五更之时阴阳交替, 大肠经开阖, 肝气旺而土虚不耐木乘, 糟粕不化而为泄泻, 故而三者密切相关. 中医多以四神丸温补肾阳以治五更泄. 刘佳星等[55]通过动物实验研究发现四神丸可能通过调节肠道菌群的结构而发挥治疗腹泻型肠易激综合征的作用, 能有效减小腹泻型肠易激综合征大鼠腹泻指数及降低肠道高敏感性. 蔺晓源等[56]在大鼠实验中发现四神丸组大鼠的体质量增加、腹泻指数降低, 各脏器指数也明显改善, 通过实验研究得出四神丸能有效缓解脾肾阳虚泄泻模型大鼠症状, 具有良好的止泻作用. 动物实验研究表明[57], 附子理中汤治疗脾肾阳虚腹泻型肠易激综合征的作用机理可能与其减轻炎症反应、降低内脏敏感性、减少免疫应答、恢复水液代谢等因素有关.

3.10 固涩止泻法(固涩法) 《医宗必读》曰: “一曰固涩, 注泄日久, 幽门道滑, 虽投温补, 未克奏功, 须行涩剂, 则变化不愈, 揆度合节, 所谓滑者涩之是也.” 本证适用于泄泻日久, 脾肾虚寒, 滑泄无度之证. 治法选以固涩止泻, 常与温肾法、燥脾法配合运用. 方用赤石脂禹余粮丸、桃花汤、真人养脏汤等. 临证加减: 滑泄不禁者, 酌加肉豆蔻、诃子肉、乌梅、五倍子; 久痢而脾肾虚寒甚之证, 加人参、附子[58].

现代药理研究表明[59], 桃花汤粉剂对大肠性腹泻和小肠性腹泻都有明显的止泻作用, 能显著抑制新斯的明所致小鼠小肠运动亢进、有效保护小鼠肠道粘膜, 维护消化道正常的生理功能. 杨晓锋[60]以真人养脏汤治疗小儿秋季腹泻的疗效观察, 总有效率达92%, 对比使用蒙脱石的23例患者, 疗效差异有统计学意义.

3.11 活血畅脾法 久病不愈, 必入肠络、瘀阻于内, 故临床上慢性泄泻患者常伴有血瘀证. 症见泻下黑便、血便, 腹痛或胃脘痛, 肌肤甲错, 舌紫有瘀斑, 脉细涩. 久病则气虚, 血瘀多为气虚血瘀, 故不宜选用具有润肠功能的活血药, 而是应该选用不润滑的川芎、参三七、三棱、莪术、丹参以活血化瘀畅脾[22].

4 结论

“湿”为泄泻最主要病理因素, 《素问·至真要大论篇》曰: “诸湿肿满, 皆属于脾. ”脾、湿、泄泻三者密切相关, 脾虚则湿盛, 湿盛则濡泻. 故临床泄泻主要应从脾论治, 治法各异, 但大都强调补脾、祛湿, 即“无湿则不泻”“脾土强者, 自能胜湿”. 临床研究从脾论治泄泻之方药众多, 疗效大多显著. 临床治疗泄泻时, 不应局限于上文提及之理法方药, 应根据具体病症辨证施治, 以基本方为基础进行临证加减, 疗效更佳. 近年来, 胃肠道微生态的研究取得了引人注目的成绩, 众多研究也已证实了菌群、脾、泄泻三者密切相关. 发掘更多调节菌群的措施, 为未来预防泄泻及其他疾病乃至改善健康状况之新策略, 且有助于新型的生物治疗药物的开发.

5 参考文献

1 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学. 北京: 中国中医药出版社 2017; 194
2 张军, 刘冬. 慢性腹泻. 中国实用内科杂志 2010; 30: 862-863
3 张煜, 彭荣翠. 肠易激综合征中医药治疗前景展望. 国医论坛 2002; 17: 17
4 倪红梅, 方盛泉. 《内经》“泄泻”病因病机及辨证治疗之探析及发挥. 四川中医 2008; 26: 34-36
5 吴秋玲. 《内经》泄泻理论与临床应用研究. 山西中医学院学报 2009; 10: 32-33
6 Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5: 71-86 [PMID: 21847343 DOI: 10.2147/BTT.S19099]
7 康白. 人体正常微生物群研究的近年进展. 流行病学杂志 1980; 1: 126
8 Li YD, Liu BN, Zhao SH, Zhou YL, Bai L, Liu EQ. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 391-403 [PMID: 33584071 DOI: 10.3748/wjg.v27.i5.391]
9 朱佳源, 谭周进, 郑洵, 肖嫩群. 艰难梭菌与抗生素相关腹泻的研究进展. 中国感染控制杂志 2021; 20: 1168-1173
10 Caenepeel P, Janssens J, Vantrappen G, Eyssen H, Coremans G. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1180-1184 [PMID: 2752868 DOI: 10.1007/bf01537265]
11 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]
12 Arebi N, Gurmany S, Bullas D, Hobson A, Stagg A, Kamm M. Review article: the psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome--an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 830-840 [PMID: 18637004 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03801.x]
13 Ringel Y, Carroll IM. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009; 19: 141-150, vii [PMID: 19232285 DOI: 10.1016/j.giec.2008.12.004]
14 Lesniewska V, Rowland I, Laerke HN, Grant G, Naughton PJ. Relationship between dietary-induced changes in intestinal commensal microflora and duodenojejunal myoelectric activity monitored by radiotelemetry in the rat in vivo. *Exp Physiol* 2006; 91: 229-237 [PMID: 16263800 DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031708]
15 Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 51-56 [PMID: 29271225 DOI: 10.17235/reed.2017.4947/2017.]
16 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]
17 李岩. 慢性腹泻与肠道菌群失调. 中国实用内科杂志 2003; 23: 584-586
18 陈悦泰, 张丽丽. 泄泻的定义病名和分类. 时珍国医国药 2001; 12: 459
19 刘晴, 王垂杰. 肠道菌群失调致慢性腹泻的“脾虚”论治. 中医药临床杂志 2017; 29: 2032-2034 [DOI:10.16448/j.cjtcm.2017.0671]
20 任平, 夏天, 李平, 丁振若, 黄熙, 杨少文, 胡家露, 苗继延. 脾虚腹泻患者肠道菌群的研究. 中医杂志 1992; 6: 33-34 [DOI:10.13288/j.11-2166/r.1992.06.018]
21 卢林, 杨景云, 李丹红. 脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群变化的临床观察. 中国微生态学杂志 2007; 19: 333-334 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2007.04.004]
22 王杏伯. 泄泻从脾论治12法. 山西中医 1995; 11: 19-21
23 胡佳婷. 泄泻的从脾论治12法. 现代中西医结合杂志 2002; 11: 1469-1470
24 王永炎, 鲁兆麟. 中医内科学. 北京: 人民卫生出版社 1999; 487-490
25 罗尧岳, 龙景文, 王宇星, 谢谨光, 邓宁昆, 伍参荣, 李雅. 超微藿香正气散对急性腹泻大鼠肠黏膜保护及水电解质的调节作用研究. 湖南中医药大学学报 2011; 31: 16-19
26 张玲. 藿香正气散加减治疗小儿秋季腹泻疗效观察. 山西中医 2016; 32: 21-22
27 时培明, 李萍, 安文秀. 藿香正气散加减对急性肠胃炎患者康复效果的影响研究. 反射疗法与康复医学 2020; 1: 67-69
28 王连荣, 杜焕社. 加味藿香正气丸联合诺氟沙星治疗急性肠胃炎的应用价值分析. 四川解剖学杂志 2020; 28: 83-84
29 刘茜明, 杨光勇, 何光志, 田维毅, 蔡琨, 王平, 黄高, 梁建东, 王文佳. 葛根芩连汤对抗生素相关腹泻肠道乳酸杆菌属的影响研究. 家畜生态学报 2016; 37: 74-78
30 刘茜明, 杨光勇, 何光志, 田维毅, 蔡琨, 王平, 黄高, 梁建东, 王文佳. FQ-PCR法分析葛根芩连汤对抗生素相关性腹泻模型肠道肠球菌数量的改变. 黑龙江畜牧兽医 2016; 59: 19-22+28+287 [DOI: 10.13881/j.cnki.hljxmsy.2016.1671]
31 刘茜明, 杨光勇, 何光志, 田维毅, 蔡琨, 王平, 黄高, 梁建东, 王文佳. FQ-PCR技术分析葛根芩连汤对抗生素相关性腹泻模型肠道双歧杆菌属的影响. 时珍国医国药 2016; 27: 1820-1823
32 肖嫩群, 何云山, 张晨阳, 惠华英. 葛根芩连汤对肠道湿热证泄泻小鼠肠道微生物的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1140-1144 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010006]
33 周艳霞. 平胃散修复湿困脾胃证大鼠肠道屏障功能障碍作用机理的实验探究. 成都中医药大学 2009
34 樊兰艳. 参苓白术散加减治疗腹泻型肠易激综合征. 广州中医药大学 2008
35 张仲林, 钟玲, 臧志和, 辛志伟. 参苓白术散对动物胃肠动力影响的实验研究. 时珍国医国药 2009; 20: 3151-3152
36 孙娟, 王键, 胡建鹏, 李姿慧, 叶铭钢, 徐伟. 参苓白术散对脾虚湿困证溃疡性结肠炎大鼠结肠菌群的影响. 云南中医学院学报 2013; 36: 1-4 [DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2013.04.001]
37 向丽华, 张治国, 王震, 孙刚, 王笑红, 李媛媛, 刘洋. 五苓散对腹泻模型大鼠体重及血清、尿渗透压的影响. 中国中医基础学杂志 2012; 18: 626-628
38 高双静. 五苓散加味治疗腹泻型肠易激综合征脾虚湿阻证的临床疗效观察. 福建中医药大学 2019
39 张建. 加味五苓散治疗小儿秋季腹泻32例疗效观察. 保健医学研究与实践 2014; 11: 48-49
40 金翠英, 周建平, 王焕秀. 加味保和丸主要药理作用研究. 中国实验方剂学杂志 2006; 12: 53-57 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2006.07.023]
41 胡巍鹏, 蒋芸, 宋启劳. 保和丸治疗伤食型小儿腹泻40例. 国医论坛 2010; 25: 27
42 何云山. 保和丸水煎液对泄泻食滞胃肠证小鼠肠道菌群的影响

研究. 湖南中医药大学 2021
43 李耿诚. 加味痛泻要方治疗肝郁脾虚型肠易激综合征临床研究. 广州中医药大学 2006
44 陈苑玲, 张正利. 痛泻要方加味治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察. 河北中医 2002; 24: 408-410
45 陈境烨, 刁沛思. 痛泻药方治疗肠易激综合征的中医证候疗效及安全性观察. 中医临床研究 2019; 11: 59-61
46 刘海涛, 施家希, 黄娟, 罗丹, 张嘉骏, 施旭光. 补中益气汤对脾虚泄泻大鼠小肠黏膜修复及葡萄糖吸收相关转运体的影响. 中药材 2017; 40: 1178-1183 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.05.041]
47 周丽娜, 朱涛. 补中益气汤合四君子汤治疗慢性腹泻的临床疗效. 内蒙古中医药 2020; 39: 25-26 [DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2020.07.015]
48 李燕舞, 王汝俊, 王建华. 补脾方药对脾虚大鼠壁细胞超微结构的影响. 中药药理与临床 2006; 22: 3-5
49 Tao M, Wang X, Wang A, Gao N, Pan J, Liu X, Wang X. Effect of jiaweiwumel decoction on regulatory T cells and interleukin-10 in a rat model of ulcerative colitis. *J Tradit Chin Med* 2015; 35: 312-315 [PMID: 26237836 DOI: 10.1016/s0254-6272(15)30103-5.]
50 高新建. 乌梅丸治疗慢性腹泻32例. 中国医药科学 2013; 3: 82-83
51 陈伟斌. 腹泻型肠易激综合征应用乌梅丸治疗的效果分析. 中外医学研究 2021; 19: 118-120 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.08.043]
52 彭计红, 杜斌, 梅晓云. 读《医宗必读》治泄九法体会. 吉林中医药 2003; 23: 10-11 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2003.06.006]
53 蒋美荣, 于红亮, 白学斌. 芍药甘草汤治疗小儿秋季腹泻68例. 现代中医药 2009; 29: 13-14
54 喻灿, 李瀚旻, 崔金涛, 李旭成, 王凌. 从子午流注理论及肠道微生态分析五更泄. 辽宁中医杂志 2020; 47: 69-71 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.11.019]
55 刘佳星, 王彦礼, 李彧, 邹迪新, 王敦方, 马旭冉, 宋红新, 杨伟鹏, 王海南. 四神丸对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群影响的实验研究. 药学学报 2019; 54: 670-677 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0920]
56 蔺晓源, 邓娜, 李霞, 刘富林. 四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠实验研究. 中国中医急症 2016; 25: 756-758
57 武志娟. 附子理中汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床与实验研究. 广州中医药大学 2013
58 王帅, 陈詰. 读《医宗必读》学习李中梓治泄九法. 北京中医药 2011; 30: 30-31 [DOI: 10.16025/j.1674-1307.2011.01.021]
59 王留兴. 桃花汤粉剂对小鼠腹泻和小肠运动功能的影响. 长春中医药大学学报 2008; 24: 140-141 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2008.02.057]
60 杨晓锋. 真人养脏汤治疗小儿秋季腹泻的疗效观察. 中国实用医药 2010; 5: 32-33 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2010.21.156]

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 © 2022 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 2022年1月28日; 30(2): 69-76

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.69

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

基础研究 BASIC RESEARCH

丹酚酸B对NASH细胞焦亡通路NLRP3/Caspase-1/GSDMD的影响

陈小青, 彭 波, 姜红梅, 张昌敏, 李海燕, 李子银

陈小青, 彭波, 姜红梅, 张昌敏, 李海燕, 李子银, 武汉市第三医院光谷院区消化内科 湖北省武汉市 430000

陈小青, 住院医师, 医学硕士, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的研究.

基金项目: 武汉市卫生计生委科研计划资助项目, No. WZ20Z04.

作者贡献分布: 此课题由陈小青设计; 研究过程由陈小青, 彭波, 姜红梅, 张昌敏, 李海燕及李子银共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈小青、彭波提供; 数据分析由李海燕及李子银完成; 本论文写作由陈小青完成.

通讯作者: 彭波, 主任医师, 430000, 武汉市洪山区关山大道216号, 武汉市第三医院光谷院区消化内科. 1530424244@qq.com

收稿日期: 2021-08-26
修回日期: 2021-10-23
接受日期: 2022-01-12
在线出版日期: 2022-01-28

Effect of salvianolic acid B on NLRP3/caspase-1/GSDMD pyrolysis pathway in NASH cells

Xiao-Qing Chen, Bo Peng, Hong-Mei Jiang, Chang-Xu Zhang, Hai-Yan Li, Zi-Yin Li

Xiao-Qing Chen, Bo Peng, Hong-Mei Jiang, Chang-Xu Zhang, Hai-Yan Li, Zi-Yin Li, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Supported by: Medical Research Funding Project of Wuhan Municipal Health Commission, No. WZ20Z04.

Corresponding author: Bo Peng, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan Third Hospital, No. 216 Guanshan Avenue, Hongshan District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 1530424244@qq.com

Received: 2021-08-26
Revised: 2021-10-23
Accepted: 2022-01-12

Published online: 2022-01-28

Abstract

BACKGROUND

Numerous studies have proved that salvianolic acid B (Sal B) has a therapeutic effect on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Cell pyrolysis plays an important role in the onset of NAFLD and its progression to NASH. By studying the regulatory effect of Sal B on the main proteins related to cell pyrolysis in NASH, it was found that Sal B has the advantages of multiple approaches and multiple targets in the treatment of NAFLD.

AIM

To establish a non-alcoholic steatohepatitis (NASH) cell model by treating HepG2 cells with palmitic acid (PA), and explore the effect of Sal B on cell pyrolysis and the pyrolysis-related GSDMD/NLRP3/caspase-1 pathway.

METHODS

HepG2 cells in logarithmic growth phase were collected, and the optimal drug intervention concentration and intervention time for PA were assessed by MTT assay. The cells were randomly divided into a control group, a model group (PA), a treatment group (Sal B + PA), and a pyrolysis inhibitor group (VX-765 + PA). The cells of each group were stained with oil red O to observe the lipid accumulation in the cells under an inverted phase-contrast microscope. The cell supernatant was collected to measure the OD value with a microplate reader. The immunofluorescence probe DCFH-DA was used to determine the intracellular ROS content. The expression of interleukin 18 (IL-18) and interleukin 1β (IL-1β) in cell supernatant was determined by ELISA. The expression of NLRP3 and pyrolysis-related proteins caspase-1, GSDMD,

and GSDMD-N was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, the model group had obvious accumulation of lipids and ROS, increased secretion of inflammatory factors IL-1β and IL-18 ($P < 0.05$), and increased protein expression of NLRP3, caspase-1, GSDMD, and GSDMD-N ($P < 0.05$). Sal B or VX-765 inhibitor treatment can reverse the accumulation of lipids and ROS caused by PA, decreased the secretion of IL-1β and IL-18, and down-regulated the protein expression of NLRP3, caspase-1, GSDMD, and GSDMD-N ($P < 0.05$).

CONCLUSION

PA can induce pyrolysis of liver cells. Sal B can reduce inflammation and alleviate the progression of NASH by inhibiting the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cell pyrolysis; Caspase-1; Non-alcoholic steatohepatitis; Salvianolic acid B; NLRP3; Cell model

Citation: Chen XQ, Peng B, Jiang HM, Zhang CX, Li HY, Li ZY. Effect of salvianolic acid B on NLRP3/caspase-1/GSDMD pyrolysis pathway in NASH cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 69-76

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/69.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.69

摘要

背景

大量实验证明丹酚酸B(salvianolic acid B, Sal B)对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)有治疗作用, 细胞焦亡在NAFLD发病及其向非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)进展的过程中起了重要作用, 通过研究Sal B对NASH细胞焦亡主要相关蛋白的调节, 发觉Sal B在NAFLD中多途径、多靶点的治疗作用及优势.

目的

建立NASH体外细胞模型, 并用Sal B及焦亡抑制剂(VX-765)干预, 探讨Sal B对细胞焦亡的影响及对焦亡通路GSDMD/NLRP3/Caspase-1的调节机制.

方法

取对数生长期HepG2细胞, MTT法检测筛选棕榈酸(palmitic acid, PA)最佳的药物干预浓度及干预时间; 将细胞随机分为对照组、模型组(PA), 治疗组(Sal B+PA)及抑制剂组(VX-765+PA). 取各组细胞分别经油红O染色在光学显微镜观察细胞内脂质蓄积情况, 收集细胞上清液酶标仪下测定光密度(optical density, OD)值; 免疫荧光H2DCFH探针测定细胞内活性氧含量; 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)检测各组细胞上清液白细胞介素-18(interleukin 18, IL-18)、白细胞介素1β(interleukin 1β, IL-1β) 表达量; Western Blot检测炎性小体核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)及焦亡相关蛋白半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、消皮素(gasdermin D, GSDMD)、GSDMD的N端结构域(GSDMD-N)的表达, 并检测各种蛋白的相对表达量变化.

结果

模型组细胞内脂质小体及活性氧(reactive oxygen species, ROS)蓄积明显, IL-1β、IL-18等促炎因子分泌增多(P值＜0.05), 炎症小体NLRP3、焦亡相关蛋白Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N表达均升高(P值均＜0.05). 使用Sal B干预治疗或VX-765抑制剂处理后可逆转PA造成的脂质及ROS蓄积, IL-1β及IL-18炎症因子的分泌, 同时可下调NLRP3、Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N等焦亡相关蛋白表达(P值均＜0.05).

结论

PA可诱导肝脏细胞焦亡发生, 丹酚酸B通过对焦亡通路NLRP3/Caspase-1/GSDMD的抑制作用减轻炎症反应, 缓解NASH进展.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 细胞焦亡; Caspase-1; 非酒精性脂肪性肝炎; 丹酚酸B; NLRP3; 细胞模型

核心提要: 丹酚酸B通过抑制焦亡效应分子消皮素(gasdermin D, GSDMD)蛋白、焦亡启动分子NLRP3蛋白及焦亡相关的半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)蛋白的表达, 进一步减轻促炎因子IL-1β和TNF-α的释放, 进而减轻细胞内炎症反应, 缓解非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)发展.

文献来源: 陈小青, 彭波, 姜红梅, 张昌敏, 李海燕, 李子银. 丹酚酸B对NASH细胞焦亡通路NLRP3/Caspase-1/GSDMD的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 69-76

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/69.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.69

0 引言

流行病学显示亚太地区非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率为2%-35%[1]. 单纯性脂肪肝向非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)发展是NAFLD病理发展最为关键的一步, 若不进行及时的干预和治疗, 最终均有很大概

率发展为肝硬化及肝癌[2,3]. 然而对该病的病理机制和临床治疗管理仍存在局限性. 因此, 如果能在分子层面探索和筛选新的药物靶点, 将能够为NASH治疗提供新的策略.

焦亡是程序性细胞死亡的新形式, 细胞内炎症小体引起下游半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)激活, 后者通过切割消皮素(gasdermin D, GSDMD)的N端结构阈介导膜孔形成, 胞质内容物泄露并引起强烈的炎症反应[4]. 有相关文献研究证明非酒精性肝病中GSDMD能诱导炎症因子外泄、激活NF-κB信号通路、促进脂质生成,推动肝脂肪变性向肝炎的转化[5].

Sal B是活血化瘀要药丹参主要水溶性活性成分, 可以通过调节肝癌细胞AKT/mTOR信号通路, 诱导细胞自噬, 促进细胞凋亡[6]. Sal B通过减少肝脏氧化应激反应改善肥胖症小鼠的胰岛素抵抗[7]. 大量研究显示Sal B具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及清除氧自由基的作用[8-10], 可能是对NASH一个潜在治疗药物.

本实验通过应用Caspase抑制剂(VX-765)与Sal B共同干预NASH模型细胞, 观察Sal B对NASH治疗效果及对细胞焦亡的影响, 并进一步研究其分子机制, 为NASH在中医药治疗方法中扩展新研究领域和理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 细胞与试剂: HepG2细胞(武汉大学细胞库); Sal B溶液(美仑生物); 棕榈酸(palmitic acid, PA)(美国Sigma-Aldrich); VX-765抑制剂(APExBIO); 牛血清白蛋白(Bovine serum albumin, BSA)、油红O染色剂、活性氧ROS荧光探针及MTT试剂盒(南京凯基生物); 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)试剂盒(上海碧云天); NLRP3抗体、caspase-1抗体、GSDMD抗体、GSDMD-N抗体、Actin抗体(Cell Signaling Technology); BCA蛋白定量试剂盒(南京凯基生物); Prestained Protein Ladder、HRP标记山羊抗兔IgG、ECL显影液(ThermoFisher Scientific).

1.2 方法

1.2.1 MTT法筛选PA最佳干预浓度: 将细胞悬液接种于96孔培养板, 每组细胞设置5个副孔, 在细胞培养箱下培养24 h, 分别加入终浓度为0.25、0.5、1.0及2.0 mmol/L的PA溶液培养24 h, 干预完成后弃上清液, 加入20 μL无血清MTT试剂(5 mg/mL)避光孵育4 h, 加入150 μL/孔二甲基亚砜溶液, 充分震荡混匀使结晶溶解后于酶标仪光密度(optical density, OD)值570 nm处测定其吸光度值, 根据标准公式计算细胞存活率.

1.2.2 细胞分组: 将细胞随机分为4组: 对照组细胞使用完全培养基培养; 模型组细胞使用终浓度为1.0 mmol/L PA溶液培养24 h; 治疗组细胞给与5 μmol/L Sal B预处理24 h, 再使用1.0 mmol/L PA溶液继续培养24 h; 抑制剂组细胞给与50 μmol/L VX-765预处理4 h后再加入1 mmol/L PA继续培养24 h.

1.2.3 油红O染色: 将细胞接种于24孔培养板, 磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline solution, PBS)漂洗后弃上清液, 4%多聚甲醛避光固定; PBS 漂洗去除多聚甲醛, 用油红O试剂(500 μL/孔) 室温避光染色30 min; 60%异丙醇洗10 s, 于倒置显微镜下观察. 60%异丙醇溶解细胞10 min, 于酶标仪510 nm波长处测定各组OD值.

1.2.4 免疫荧光: 以1×10^6/孔将细胞接种于6孔培养板, 药物干预后PBS漂洗3次, 加入终浓度 10 μmol/L的2', 7'-二氯荧光素二乙酸酯(H2DCFH)探针, 于恒温培养箱中避光静置1 h, PBS漂洗3次除去多余未进入细胞的探针, 荧光显微镜拍摄观察.

1.2.5 ELISA: 收集各组细胞上清液, 4 ℃低速离心, 将收集上清液于-80 ℃储存. 按照试剂盒说明进行实验操作, 测定吸光度值, 计算白细胞介素1β(interleukin 1β, IL-1β)和白细胞介素-18(interleukin 18, IL-18)浓度.

1.2.6 Western blot: 提取各组细胞内全部蛋白后检测蛋白含量; 待蛋白质样品变性后, 加样至泳道, 恒压120 V电泳60 min;将PVDF膜置于电转槽中进行转膜; 移膜至封闭液中1 h; 加配制好的一抗溶液覆盖PVDF膜, 4 ℃冰箱内放置12 h; 洗涤多余一抗上清液后加配置好的二抗溶液, 室温孵育1 h; 洗膜后加入显色试剂, 于成像系统中拍摄成像.

统计学处理 SPSS 25.0软件进行数据分析. 各组实验结果用mean±SD表示, 采用单因素方差分析进行多组间比较, 进一步两两比较采用LSD-*t*检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MTT实验 实验结果显示0.25-1.0 mmol/L浓度的PA溶液对HepG2细胞的生长具有促进作用, 差异有统计学意义(P值＜0. 01), 2.0 mmol/L PA对HepG2细胞的生长具有明显抑制作用. 因此选择1.0 mmol/L浓度的PA溶液进行造模实验(表1).

2.2 油红O染色 结果显示对照组细胞内无明显红染, 模型组细胞可见胞质内有大量脂滴蓄积, 与油红O试剂反应后显示明显红染, 治疗组及抑制剂组较模型组内脂滴明显减少(图1). 三组细胞脂滴表达量均不同, 差异有统计学意义(F = 114.94, $P<0.05$), 模型组OD值(0.81±0.04)较对照组(0.39±0.02)升高, 治疗组 (0.53±0.05)较模型组降低. 而抑制剂组OD值(0.51±0.03)较模型组降低($P<0.05$), 抑制剂组与治疗组OD值无明显差异. 结果显示

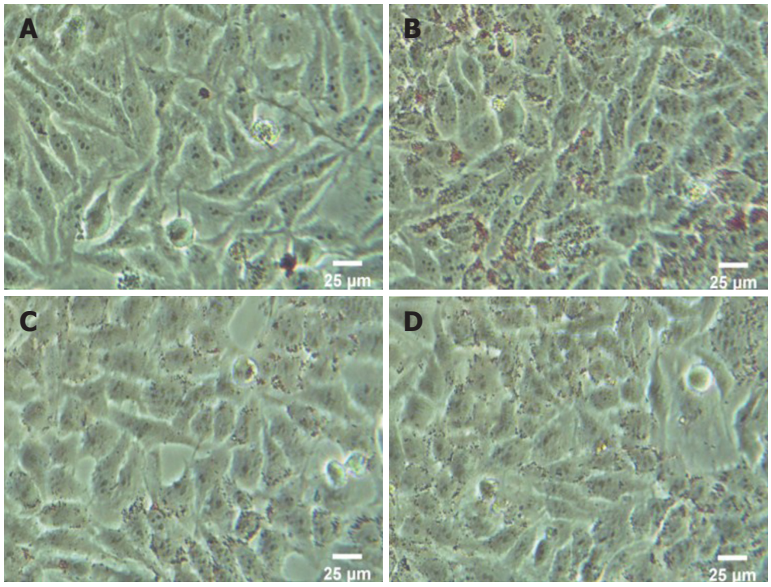


图 1　光镜下观察各组细胞滴形成情况(油红O染色, ×40). A: 对照组; B: 模型组; C: 治疗组; D: 抑制剂组.

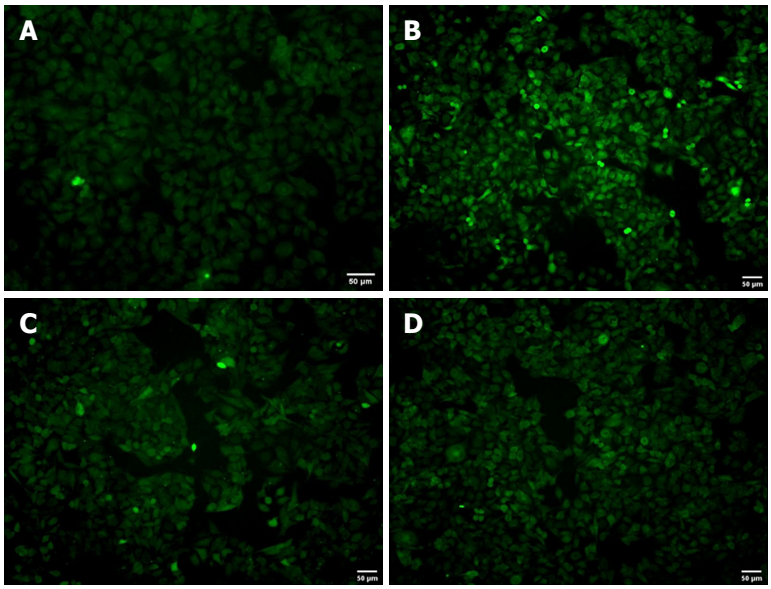


图 2　荧光显微镜下观察各组细胞ROS荧光强度(油红O染色, ×40). A: 对照组; B: 模型组; C: 治疗组; D: 抑制剂组.

1.0 mmol/L PA给药24 h后可成功诱导HepG2细胞内脂质蓄积, Sal B治疗及抑制剂干预后均可明显缓解由PA引起的细胞内脂质蓄积现象.

2.3 免疫荧光探针测定细胞内ROS含量　荧光显微镜下观察H2DCFH探针孵育各组细胞后的活性氧(reactive oxygen species, ROS)的荧光强度, 荧光图显示模型组荧光强度较正常对照组明显增多, 治疗组及抑制剂组较模型组荧光强度明显降低(图2). 结果显示NASH细胞内存在明显的过氧化物蓄积, Sal B治疗后可明显减轻细胞内氧化应激, 对NASH具有治疗作用.

2.4 ELISA法检测IL-1β和IL-18表达量　实验结果显示, 各组细胞上清液中IL-1β蛋白表达量不同, 差异有统计学意义(F = 522.35, P<0.01), 模型组IL-1β相对表达量(18.46±0.48)较对照组(7.24±0.48)升高(P<0.01), 治疗组(10.38±0.41)较模型组降低(P<0.01), 抑制剂组(11.81±0.62)较模型组降低(P<0.01). 各组细胞上清液IL-18表达量不同, 差异有统计学意义(F = 182.7, P<0.05), 模型组IL-18(15.56±0.44)较对照组(7.38±0.69)升高(P<0.01), 治疗组(10.31±0.68)较模型组降低(P<0.01), 抑制剂组(11.25±0.59)较模型组升高(P<0.01)(表2).

2.5 Western blot检测NLRP3、Caspase-1、GSDMD和GSDMD-N蛋白表达　实验结果显示, 模型组较对照组细胞内焦亡相关蛋白NLRP3、Caspase-1、GSDMD和GSDMD-N的表达上调(P<0.01); 使用丹酚酸B治疗后,

表 1 MTT检测不同浓度PA对HepG2细胞活性的影响(mean ± SD, %)

PA浓度组别	OD值
0.25 mmol/L组	1.179 ± 0.099
0.5 mmol/L组	1.218 ± 0.118
1.0 mmol/L组	1.396 ± 0.181
2.0 mmol/L组	0.427 ± 0.149
*F*值	46.99
*P*值	< 0.01

PA: 棕榈酸; OD: 光密度值.

表 2 ELISA法检测组间IL-1β和IL-18表达水平

组别	IL-1β含量(ng/L)	IL-18含量(ng/L)
对照组	7.24 ± 0.48	7.38 ± 0.69
模型组	18.46 ± 0.48	15.56 ± 0.44
治疗组	10.38 ± 0.41	10.31 ± 0.68
抑制剂组	11.81 ± 0.62	11.25 ± 0.59
*F*值	522.35	182.7
*P*值	< 0.01	< 0.05

IL-18: 白细胞介素-18; IL-1β: 白细胞介素1β.

表 3 各组间NLRP3、Caspase-1、GSDMD和GSDMD-N蛋白表达水平比较

组别	NLRP3	Caspase-1	GSDMD	GSDMD-N
对照组	0.89 ± 0.02	0.44 ± 0.03	1.67 ± 0.03	0.35 ± 0.08
模型组	1.36 ± 0.04	1.91 ± 0.18	2.93 ± 0.41	2.05 ± 0.08
治疗组	0.71 ± 0.02	0.69 ± 0.04	1.88 ± 0.03	1.03 ± 0.08
抑制剂组	1.21 ± 0.04	0.28 ± 0.04	1.38 ± 0.04	0.60 ± 0.05
*F*值	260.08	178.34	31.55	245.09
*P*值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

NLRP3: 核苷酸寡聚化结构域样受体家族3; Caspase-1: 半胱氨酸蛋白酶-1; GSDMD: 消皮素; GSDMD-N: GSDMD的N端结构域.

PA引起的炎性小体NLRP3及焦亡相关蛋白表达上调均被抑制(P<0.01); 使用VX-765抑制剂处理后, 焦亡相关蛋白表达抑制较治疗组更明显(P<0.01), 但对炎性小体NLRP3上调无明显抑制作用(图3, 表3).

3 讨论

近年来非酒精性脂肪性肝炎的发生机制及治疗方法一直是研究热点, HepG2细胞经PA诱导形成非酒精性脂肪性肝炎的细胞模型也已被广泛应用[11]. 丹参是我国传统中医药中应用最早和最广的药物之一, 前期大量研究发现丹参酚酸类水溶性提取物Sal B具有明显抗炎、抗氧化、抗凋亡的活性, 且含有多种药理活性,如抗肝纤维化、减少肾脏损伤、降低心肌耗氧量、保护神经系统等[12-15]. 本研究主要通过建立体外模型细胞, 在细胞及分子层面上探究Sal B对NASH细胞焦亡的影响, 并对其机制进行进一步研究.

目前关于细胞程序性死亡方式主要有凋亡、自噬及焦亡3种, 在细胞生命各项活动中发挥重要的作用. 焦亡是由Cookson和Brennan在2001年首次提出[16], 即在胱天蛋白酶切割消皮素GSDMD介导下, 引起细胞膜发生破裂, 细胞内容物、促炎因子及大量炎症介质泄露释放, 进而导致细胞严重的炎症反应及死亡. 大量研究结果证实细胞焦亡发生在肝炎、肝硬化、肝癌、胰腺炎、结肠癌及炎症性肠病等各种消化道系统疾病中[17,18]. 细

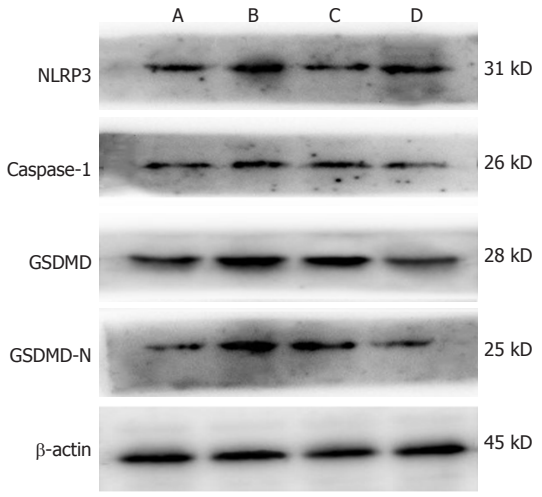


图 3　各组间NLRP3、Caspase-1、GSDMD和GSDMD-N蛋白表达. A: 对照组; B: 模型组; C: 治疗组; D: 抑制剂组. GSDMD: 消皮素; GSDMD-N: GSDMD的N端结构域; NLRP3: 核苷酸寡聚化结构域样受体家族3; Caspase-1: 半胱氨酸蛋白酶-1.

胞焦亡可由两种途径触发即由Caspase-1介导的经典途径和Caspase-4/5/11介导的非经典途径[19]. 刺激因素不同途径激活AIM2、NLRP1b、NLRP3等炎性小体, 炎症小体与ASC相连从而活化Caspase-1, 进一步促使前细胞因子IL-1β和IL-18的活化, 促进GSDMD的裂解, 释放的GSDMD-N端结构域破坏细胞膜完整性, 使细胞内炎性物质大量释放导致细胞焦亡[20]. Caspase-1是焦亡最主要的信号分子之一, VX-765是其选择性抑制剂, 可抑制其表达和活性[21]. 本研究通过检测NLRP3为代表的炎症小体、IL-1β和IL-18为代表的炎性因子、Caspase-1为代表的Caspase家族、以及GSDMD蛋白、GSDMD-N蛋白等作为焦亡发生的指标.

NASH的组织病理学特征在于脂质蓄积及脂毒性损伤和炎症小体激活诱导线粒体损伤[22,23]. 研究结果提示, 当前实验环境下1 mmol PA可诱导HepG2形成NASH模型细胞, 生化检测、油红O染色及免疫荧光染色结果均提示NASH细胞内有明显的脂质、过氧化物及脂氧化物蓄积, ELISA结果提示NASH细胞内炎症因子显著激活, 对NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白及GSDMD-N蛋白检测证实NASH细胞内焦亡相关蛋白明显升高, 这些结果提示PA可诱导的NASH模型细胞内发生了焦亡.

实验结果提示Sal B可逆转NASH细胞内焦亡的发生, 减轻细胞内炎症反应, 从而减轻NASH细胞的损伤及病变的进一步进展. Sal B对HepG2预处理24 h后, 可显著减少细胞内脂滴及过氧化物的蓄积, 抑制炎性因子释放, 有效降低NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白及GSDMD-N蛋白的表达, 从而抑制细胞焦亡. 通VX-765抑制剂预处理HepG2细胞, 阻断Caspase-1的活化, 细胞焦亡的进展过程可有效被抑制, NASH细胞病理进展得到有效缓解, 但与治疗组相比, 抑制剂组对NASH细胞炎症因子的抑制作用较差. 结果进一步证实Sal B对肝脏细胞的保护作用与抑制细胞焦亡有关, 但不仅限于此.

4 结论

综上所述, 本研究深入细胞水平证实Sal B抑制NASH细胞发生细胞焦亡的作用机制, 改善减轻NASH细胞脂质蓄积和炎性病变, 缓解NASH病变进展, 其机制与对NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号途径抑制作用有关. 目前细胞焦亡在肝脏疾病中的影响及具体机制还存在很多关键科学问题尚未阐明, 焦亡在消化道相关疾病的调节机制仍需不断地完善和补充. 本研究为确定Sal B预对NASH治疗及保护作用方面的应用提供更加有利的理论依据, 也为中药在NASH细胞病变机制中寻求更多可能的治疗靶点提供新思路.

文章亮点

实验背景

大量实验证实丹酚酸B(salvianolic acid B, Sal B)在人体、动物的多个系统及细胞中具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基的作用, 前期我们已经初步证实其可通过多种机制对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)起治疗作用. 已有研究证实细胞焦亡在NAFLD发病及其向非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)进展的过程中起了重要的作用, 细胞焦亡通过调控打孔蛋白GSDMD(gasdermin D)的表达, 抑制NAFLD模型中的细胞焦亡过程可以保肝抗炎, 延缓病情的进展.

实验动机

通过观察Sal B对NASH大鼠肝脏氧化物蓄积及脂质过氧化程度的影响, 证实其对NASH的治疗效果. 检测炎症因子及焦亡相关蛋白表达水平, 证实Sal B可减轻NASH细胞内的焦亡反应.

实验目标

验证Sal B可否有效减轻NASH细胞内过氧化物活性氧(reactive oxygen species, ROS)、脂氧化物含量, 以及油红O染色验证治疗组细胞内脂滴变化来证实抑制剂组和治疗组都可有效减少焦亡相关蛋白表达, 减轻炎症反应, 缓解NASH发展.

实验方法

通过棕榈酸(palmitic acid, PA)干预HepG2细胞建立NASH

模型, 使用Sal B溶液、Caspase抑制剂干预, 建立对照组、NASH模型组、Sal B治疗组及抑制组. 通过生化指标、油红O染色观察细胞病理变化及脂滴聚集. 免疫荧光探针测定细胞内POS含量; 酶联免疫吸附试验检测各组细胞上清液白细胞介素-18(interleukin 18, IL-18)、白细胞介素1β(interleukin 1β, IL-1β)表达量; Western Blot检测消皮素(gasdermin D, GSDMD)、GSDMD的N端结构域(GSDMD-N)、核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)和半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)焦亡相关蛋白.

实验结果

模型组细胞内脂质小体及活性氧(reactive oxygen species, ROS)蓄积明显, IL-1β、IL-18等促炎因子分泌增多, 炎症小体NLRP3、焦亡相关蛋白Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N表达均升高. 使用Sal B干预治疗或VX-765抑制剂处理后可逆转PA造成的脂质及ROS蓄积, IL-1β及IL-18炎症因子的分泌, 同时可下调NLRP3、Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N等焦亡相关蛋白表达.

实验结论

PA可诱导肝脏细胞焦亡发生, 丹酚酸B通过对焦亡通路NLRP3/Caspase-1/GSDMD的抑制作用减轻炎症反应, 缓解NASH进展.

展望前景

通过研究Sal B对NASH细胞焦亡主要相关蛋白的调节, 发觉Sal B在NAFLD中多途径、多靶点的治疗优势, 为探索NAFLD新型治疗药物提供新的研究领域.

5 参考文献

1 Lee SB, Kim KM, An J, Lee D, Shim JH, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Clinical characteristics and potential aetiologies of non-B non-C hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus endemic area. *Liver Int* 2016; 36: 1351-1361 [PMID: 26913702 DOI: 10.1111/liv.13099]

2 Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, Anagnostis P, Imprialos KP, Doumas M, Karagiannis A. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 246-253 [PMID: 28676019 DOI: 10.2174/1570161115666617]

3 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]

4 Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol* 2018; 9: 2379 [PMID: 30459758 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02379]

5 Wree A, McGeough MD, Peña CA, Schlattjan M, Li H, Inzaugarat ME, Messer K, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 1069-1082 [PMID: 24861026 DOI: 10.1007/s00109-014-1170-1]

6 Gong L, Di C, Xia X, Wang J, Chen G, Shi J, Chen P, Xu H, Zhang W. AKT/mTOR signaling pathway is involved in salvianolic acid B-induced autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2016; 49: 2538-2548 [PMID: 27779641 DOI: 10.3892/ijo.2016.3748]

7 Shi Y, Pan D, Yan L, Chen H, Zhang X, Yuan J, Mu B. Salvianolic acid B improved insulin resistance through suppression of hepatic ER stress in ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526: 733-737 [PMID: 32265029 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.124]

8 Jiang P, Guo Y, Dang R, Yang M, Liao D, Li H, Sun Z, Feng Q, Xu P. Salvianolic acid B protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammatory response: involvement of autophagy and NLRP3 inflammasome. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 239 [PMID: 29212498 DOI: 10.1186/s12974-017-1013-4]

9 Wang W, Hu W. Salvianolic acid B recovers cognitive deficits and angiogenesis in a cerebral small vessel disease rat model via the STAT3/VEGF signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 17: 3146-3151 [PMID: 29257241 DOI: 10.3892/mmr.2017.8203]

10 Zeng Z, Zhang H, Wang X, Liu K, Li T, Sun S, Li H. Salvianolic acid B suppresses cell proliferation and induces apoptosis in osteosarcoma through p38-mediated reactive oxygen species generation. *Oncol Lett* 2018; 15: 2679-2685 [PMID: 29434992 DOI: 10.3892/ol.2017.7609]

11 Xiao Q, Zhang S, Yang C, Du R, Zhao J, Li J, Xu Y, Qin Y, Gao Y, Huang W. Ginsenoside Rg1 Ameliorates Palmitic Acid-Induced Hepatic Steatosis and Inflammation in HepG2 Cells via the AMPK/NF-κB Pathway. *Int J Endocrinol* 2019; 2019: 7514802 [PMID: 31467529 DOI: 10.1155/2019/7514802]

12 Zeng W, Shan W, Gao L, Gao D, Hu Y, Wang G, Zhang N, Li Z, Tian X, Xu W, Peng J, Ma X, Yao J. Inhibition of HMGB1 release via salvianolic acid B-mediated SIRT1 up-regulation protects rats against non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2015; 5: 16013 [PMID: 26525891 DOI: 10.1038/srep16013]

13 Hu Y, Wang M, Pan Y, Li Q, Xu L. Salvianolic acid B attenuates renal interstitial fibrosis by regulating the HPSE/SDC1 axis. *Mol Med Rep* 2020; 22: 1325-1334 [PMID: 32626974 DOI: 10.3892/mmr.2020.11229]

14 Deng Y, Zhang T, Teng F, Li D, Xu F, Cho K, Xu J, Yin J, Zhang L, Liu Q, Yang M, Wu W, Liu X, Guo DA, Jiang B. Ginsenoside Rg1 and Rb1, in combination with salvianolic acid B, play different roles in myocardial infarction in rats. *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 114-120 [PMID: 25476150 DOI: 10.1016/j.jcma.2014.10.001]

15 Chen T, Liu W, Chao X, Zhang L, Qu Y, Huo J, Fei Z. Salvianolic acid B attenuates brain damage and inflammation after traumatic brain injury in mice. *Brain Res Bull* 2011; 84: 163-168 [PMID: 21134421 DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.11.015]

16 Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol* 2001; 9: 113-114 [PMID: 11303500 DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01936]

17 Zheng T, Yang X, Li W, Wang Q, Chen L, Wu D, Bian F, Xing S, Jin S. Salidroside Attenuates High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease via AMPK-Dependent TXNIP/NLRP3 Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 8597897 [PMID: 30140371 DOI: 10.1155/2018/8597897]

18 金相任, 孙备, 白雪巍. 焦亡的研究进展及胰腺腺泡细胞焦亡的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2798-2804 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i31.2798]

19 Huang X, Feng Y, Xiong G, Whyte S, Duan J, Yang Y, Wang K, Yang S, Geng Y, Ou Y, Chen D. Caspase-11, a specific sensor for intracellular lipopolysaccharide recognition, mediates the non-canonical inflammatory pathway of pyroptosis. *Cell Biosci* 2019; 9: 31 [PMID: 30962873 DOI: 10.1186/s13578-019-0292-0]

20 Xia X, Wang X, Zheng Y, Jiang J, Hu J. What role does pyroptosis play in microbial infection? *J Cell Physiol* 2019; 234: 7885-7892 [PMID: 30537070 DOI: 10.1002/jcp.27909.]
21 Flores J, Noël A, Foveau B, Beauchet O, LeBlanc AC. Pre-symptomatic Caspase-1 inhibitor delays cognitive decline in a mouse model of Alzheimer disease and aging. *Nat Commun* 2020; 11: 4571 [PMID: 32917871 DOI: 10.1038/s41467-020-18405-9]
22 Mota M, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65: 1049-1061 [PMID: 26997538 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.02.014]
23 Yu J, Nagasu H, Murakami T, Hoang H, Broderick L, Hoffman HM, Horng T. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 15514-15519 [PMID: 25313054 DOI: 10.1073/pnas.1414859111]

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 © 2022 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 2022年1月28日; 30(2): 77-87

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.77

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

白果内酯通过NLRP3相关通路发挥对乙醇致大鼠胃溃疡的保护作用

刘广宁, 门 炜

刘广宁, 南开大学附属医院(天津市第四医院)消化科 天津市 300000

门炜, 天津大学北洋门诊部 天津市 300000

刘广宁, 主治医师, 研究方向为中西医结合消化疾病的诊疗.

作者贡献分布: 此课题由刘广宁医师设计; 研究过程及文章初稿写作由门炜完成; 文章修订由刘广宁医师完成.

通讯作者: 刘广宁, 研究生, 主治医师, 300000, 天津市河西区小海地微山路4号南开大学附属医院(天津市第四医院). liudaping007@163.com

收稿日期: 2021-09-14
修回日期: 2021-10-21
接受日期: 2022-01-12
在线出版日期: 2022-01-28

Ginkgolide protects against ethanol-induced gastric ulcer in rats through NLRP3 related pathway

Guang-Ning Liu, Wei Men

Guang-Ning Liu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nankai University (Tianjin Fourth Hospital), Tianjin 300000, China

Wei Men, Beiyang Outpatient Department of Tianjin University, Tianjin 300000, China

Corresponding author: Guang-Ning Liu, Postgraduate, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nankai University (Tianjin Fourth Hospital), No. 4 Xiaohaidiweishan Road, Hexi District, Tianjin 300000, China. liudaping007@163.com

Received: 2021-09-14
Revised: 2021-10-21
Accepted: 2022-01-12
Published online: 2022-01-28

Abstract

BACKGROUND

Ginkgolide has a protective effect on gastric ulcer gastric mucosa damage, but the exact mechanism involved is still not clear.

AIM

To investigate the molecular mechanism of ginkgolide for protecting against ethanol-induced gastric ulcer by detecting the expression of proteins related to the nod-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) pathway.

METHODS

Sixty SD rats were randomly divided into a blank group (group A, rats with no treatment), a model group (group B, rats treated with ethanol), control group (group C, rats treated with ethanol and 20 mg/ mL omeprazole), low-dose ginkgolide group (group D, rats treated with ethanol and 1 mg/mL ginkgolide), medium-dose ginkgolide group (group E, rats treated with ethanol and 2.5 mg/mL ginkgolide), and high-dose ginkgolide group (group F, rats treated with ethanol and 5 mg/mL ginkgolide), with ten rats in each group. Gastric pH, gastrin, pepsin, and ulcer index (UI) of rats in different groups were compared. The contents of NLRP3, caspase-1, IL-18, IL-1β, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and reduced glutathione (GSH) in serum were determined by ELISA. The expression levels of NLRP3, interleukin (IL)-18, IL-1β, caspase-1, and apoptosis associated blotch-like protein (ASC) in gastric tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, Western blot (WB), and immunofluorescence assay.

RESULTS

UI, gastrin, total acidity, and total pepsin activity in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.01$), while UI, total acidity, and total pepsin activity in groups C, E, and F were significantly lower than those in group B ($P < 0.01$). Serum levels of SOD and GSH in groups C, D, E, and F were significantly higher than those in group B ($P <$

0.01). Serum MDA and the mRNA and protein expression of NLRP3, caspase-1, IL-18, IL-1β, and ASC in gastric tissue in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.01$). Serum MDA and the mRNA and protein expression of NLRP3, caspase-1, IL-18, IL-1β, and ASC in gastric tissue of rats in groups C, D, E, and F were significantly lower than those in group B ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Ginkgolide protects against ethanol-induced gastric ulcer through the NLRP3 pathway.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ginkgolide; Gastric ulcer; Nod-like receptor protein 3; Ethanol; Anti-inflammatory effect; Protection mechanism

Citation: Liu GN, Men W. Ginkgolide protects against ethanol-induced gastric ulcer in rats through NLRP3 related pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 77-87
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/77.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.77

摘要

背景

白果内酯对胃溃疡胃黏膜损伤有一定的保护作用, 但其具体的作用机制尚不清楚.

目的

探讨白果内脂通过NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)通路改善乙醇诱导胃溃疡的分子机制.

方法

将60只SD大鼠随机分为空白组(A组, 不做处理), 模型组(B组, 乙醇诱导的急性胃溃疡模型), 对照组(C组, 20 mg/ mL奥美拉唑), 低剂量组(D组, 1 mg/mL 白果内酯)、中剂量组(E组, 2.5 mg/mL 白果内酯)和高剂量组(F组, 5 mg/mL 白果内酯), 每组10只, 比较不同组别大鼠的胃液pH值、胃泌素、胃蛋白酶以及溃疡指数(ulcer index, UI)等, 采用Elisa方法检测大鼠腹主动脉血清以及眼眶血清中的NLRP3、半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、IL-18和IL-1β、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)含量. 采用实时荧光定量PCR、免疫印迹(WB)法以及免疫荧光法检测胃组织中NLRP3相关通路中NLRP3、白介素-18(IL-1β)、IL-1β、Caspase-1和调亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated blotch-like protein, ASC)的表达量变化.

结果

B组UI、胃泌素、总酸度和胃蛋白酶总活性均明显高于A组($P<0.01$), C组, E组和F组的UI、总酸度和胃蛋白酶总活性均低于B组($P<0.01$). C组, D组, E组和F组大鼠血清中SOD值和GSH值较B组明显升高($P<0.01$). B组大鼠MDA值、NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1β、Caspase-1和ASC蛋白的mRNA水平和蛋白表达量均明显高于A组($P<0.01$). C组, D组, E组和F组大鼠胃组织中MDA值、NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1β、Caspase-1和ASC蛋白的mRNA水平和蛋白表达量均低于B组($P<0.01$).

结论

白果内脂可通过NLRP3通路抗炎机制达到胃溃疡的保护作用.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 白果内脂; 胃溃疡; NOD样受体蛋白3; 乙醇; 抗炎作用; 保护机制

核心提要: 乙醇诱导的胃溃疡溃疡指数胃泌素、总酸度和胃蛋白酶总活性、MDA值、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、Caspase-1、IL-18、IL-1β、Caspase-1和调亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated blotch-like protein, ASC)蛋白的mRNA水平和蛋白表达量均明显较正常大鼠升高. 表明, 胃溃疡会引起胃蛋白酶总活性和炎性因子分泌量增加. 经不同剂量白果内酯治疗后的乙醇诱导胃溃疡大鼠胃泌素、总酸度、胃蛋白酶总活性、MDA值、NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1β、Caspase-1和ASC蛋白的mRNA水平和蛋白表达量均明显较未治疗模型组降低. 说明剂量白果内酯可使乙醇诱导的胃溃疡胃蛋白酶总活性降低, 炎性因子分泌量降低, 进而达到胃溃疡的保护作用.

文献来源: 刘广宁, 门炜. 白果内酯通过NLRP3相关通路发挥对乙醇致大鼠胃溃疡的保护作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 77-87
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/77.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.77

0 引言

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是常见的慢性消化系统疾病, 由于胃黏膜被消化液消化引起的黏膜肌层组织损伤现象[1]. 过量饮酒会引起腹部烧灼样疼痛, 呕吐及呕血等急性胃溃疡临床症状[2]. 几年来随着生活水平的提高, 饮酒人数逐年增加, 导致胃溃疡患者的新发病例也明显上升[3]. 目前研究结果表明, 胃溃疡患者的胃黏膜的

防御系统遭到破坏后会引发机体内发生溃疡相关的炎症反应, 使得核转录因子NF-κB表达量明显升高, 同时血清中会释放大量促炎性细胞因子[4]. 胃溃疡的发生主要与MAPK通路、ERK通路、EGFR/ERK信号转导途径以及bFGF因子活化等有关[5-7]. NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)是机体免疫系统的重要组成部分, 在机体发生病变或应激刺激后在炎症反应和细胞死亡过程中发挥着重要的作用[8]. NLRP3炎症体复合物主要由NOD样受体(NOD-like receptor, NLRs)家族成员NLRP3、接头蛋白ASC和效应蛋白半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)组成, 当机体受到外界刺激时, CARD(caspase-activating and recruitment domain)感受器信号传递给ASC蛋白, 激活Caspase-1, 进而活化的IL-1β, 最终使上皮细胞释放大量炎症因子[9]. 有研究指出, NLRP3相关通路在肠道菌群平衡, 肠炎及肠道肿瘤等肠道疾病的发生发展中发挥着重要的作用[10]. 但目前关于NLRP3相关通路在胃溃疡中的相关作用及其机制研究较少.

目前主要采用药物对胃溃疡患者进行治疗, 常用的药物有奥美拉唑和兰索拉唑等质子泵抑制剂、H2受体拮抗剂、幽门螺旋杆菌抗生素等[11]. 但这些药物对胃溃疡的治疗效果有限, 还存在明显的副作用. 白果内酯(bilobalide, BI)是提取自银杏叶的萜内酯类化合物, 白果内酯对精神病和神经系统疾病的治疗具有显著的作用, 同时还可降低脑出血及脑水肿发生的概率[12]. 同时有研究指出, 白果内酯通过抑制活性氧和含氮物质的表达量使得结肠炎大鼠血清中的TNF-α明显降低, 最终使炎症反应受到抑制, 对结肠黏膜具有一定的保护作用[13]. 胃溃疡胃黏膜损伤主要是通过炎症因子及氧化应激途径进行调控的, 白果内酯对胃溃疡胃黏膜损伤有一定的保护作用[14], 但其具体作用机制还有待进一步研究.

综上所述, 我们推测在肠道疾病中发挥重要作用的NLRP3相关通路在胃溃疡中发挥着重要的作用, 且白果内酯对炎症因子的调控可能与胃溃疡的保护作用具有一定的相关性. 基于这种推测, 本文以60只SD大鼠为研究对象, 构建了乙醇诱导的急性胃溃疡模型, 研究白果内脂通过NLRP3相关通路对乙醇诱导的急性胃溃疡的作用及其具体的分子机制, 以为胃溃疡的治疗提供可参考的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组: 选择60只6-7周龄的健康SD大鼠, 体重208-254 g, 雌雄各半; 每笼5只饲养于SPF级实验动物房, 室温25 ℃±2 ℃, 相对湿度55%左右, 12昼夜交替, 自由饮水和饮食. 所有大鼠适应性饲养1 wk后进行试验. 随机分为六组: 空白组(A组), 模型组(B组), 对照组(C组), 低剂量组(D组)、中剂量组(E组)和高剂量组(F组), 每组10只, A组大鼠不作任何处理, B组建立乙醇诱导的急性胃溃疡模型, C组大鼠造模后采用奥美拉唑进行治疗, D组、E组和F组大鼠均在造模后采用不同剂量的白果内酯进行治疗. 本试验所有动物程序均经实验动物管理委员会批准, 实验方法均按照批准指南进行.

1.2 方法 乙醇诱导的急性胃溃疡模型建立及试验动物处理方法: 实验前对所有大鼠禁食24 h, 禁水4 h. 以0.2 mL/kg的剂量对大鼠进行灌胃, 灌胃成功5 min内可见大鼠出现全身瘫软、精神紧张、呼吸心跳加速等症状. 灌胃4 h内禁食禁水, 4 h后可见大鼠出现身体瘫软症状, 则表明急性胃溃疡模型构建成功.

术后常规饲养1 d后开始给药, C组以灌胃的方式给予浓度为20 mg/mL 的奥美拉唑(omeprazole, OME)进行治疗. BI注射液临床成人用量为 30-50 mg/(人d), 按50 mg/(人d)计算, 分别对大鼠给与临床成人用量的2倍(1 mg/mL), 5倍(2.5 mg/mL)和10倍(5 mg/mL)进行试验. D组给予浓度为1 mg/mL的BI进行治疗, E组给予浓度为2.5 mg/mL的BI进行治疗; F组给予浓度为5 mg/mL的BI进行治疗. 所有动物均为每日给药1次, 连续给药14 d.

溃疡指数计算及生化指标检测: 造模成功3 h后, 用3%的戊巴比妥以1 g/kg剂量经腹腔注射麻醉处死大鼠, 腹正中切口进入腹腔分离胃, 用注射器将胃液吸出, 采用0.5-5.0的精密pH试纸测定胃酸pH值. 以放射免疫分析法采用胃泌素检测试剂盒(上海抚生实业有限公司)对不同组别大鼠胃泌素进行检测. 采用胃蛋白酶检测试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)检测胃蛋白酶活性.

造模成功后4 h, 采用眼眶取血的方法收集标本, 于4 ℃, 于 4 摄氏度, 3500 rpm条件下离心20 min, 收集上清, 分别采用不同的试剂盒根据具体操作步骤检测血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(monochrome display adapter, MDA)和还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量. SOD、MDA和GSH检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所. 采用无菌采血管取不同组别大鼠腹主动脉血约5 mL, 于室温条件下放置20 min使血液自然凝固, 于3000 rpm/min条件下20 min取血清, 依据Elisa检测试剂盒(武汉基因美生物科技有限公司)于450 nm波长下分别检测血清中NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β的表达量.

分离胃后用生理盐水冲洗胃腔内及粘膜上的血迹, 将胃平铺于滤纸上, 观察胃黏膜溃疡、糜烂及出血点发生的部位. 参考Wang等(2020)[15]方法按照溃疡或糜烂面

积大小计算溃疡指数(ulcer index, UI), 3个点状溃疡(粘膜缺损小于1 mm)计1分; 游标卡尺测量条状出血溃疡面宽为1 mm者计1分, 2 mm者计2分, 3 mm者计3分. 点状溃疡和条状出血溃疡面之和即为UI.

大鼠胃组织病理学观察: 收集部分胃组织采用HE染色法其进行形态观察. 将胃组织采用福尔马林进行固定, 石蜡包埋, 连续切片4 um, 置于二甲苯30 min脱蜡-不同梯度酒精水化50 min-苏木精冲洗20 min-水洗后伊红染色2 min-梯度酒精脱水30 min-二甲苯透明20 min后, 采用中性树胶封片, 在光镜下观察卫组织病理改变. 采用经典的病理炎症细胞评分[16]对胃组织白细胞浸润程度进行评价, 白细胞浸润程度分为5个等级, 0-1为无细胞或少数细胞, 2为一环 1 个细胞, 3为一环2-4个细胞, 4为一圈细胞超过4个细胞层.

NLRP3相关通路因子实时荧光定量PCR检测: 取约20 g的胃组织, 放入匀浆器中, 尽量剪碎, 采用TRIzol法提取胃组织中的总RNA, 对提取的总RNA进行琼脂糖凝胶电泳检测后, 采用Hifair® III 1st Strand cDNA Synthesis SuperMix for qPCR反转录试剂盒(Takara公司)进行反转录. 依据NCBI中各基因的mRNA序列合成不同因子的引物序列. NLRP3基因实时荧光定量PCR引物: NL-F: 5'-CTGCATGCCGTATCTGGTTG-3'; NL-R: 5'-GGTACCCCATAGACTGGCAC-3'. IL-1β基因实时荧光定量PCR引物. IL-F: 5'-AGGCTGACAGACCCCAAAAG-3'; IL-R: 5'-CTCCACGGGCAAGACATAGG-3'. 以β-actin作为内参, β-actin基因的引物Fa: 5'-ACAACCTTCTTGCAGCTCCTC-3'; Ra: 5'-CTGACCCATACCCACCATCAC-3'. 每个样品作三个复孔, 退火温度为60 ℃, 退火时间15 s, 30个循环. 采用$2^{-\Delta\Delta ct}$法计算各因子的相对表达量.

免疫印迹(western blot, WB)法检测NLRP3相关通路因子表达量: 取收集的胃组织放入匀浆器中, 尽量剪碎, 加入1 mL提前配置好的裂解液(RIPA蛋白裂解液:蛋白酶抑制剂PMSF = 1:100)进行研磨, 使组织充分裂解以提取总蛋白. 提取的总蛋白采用比辛尼酸法测定蛋白含量. 采用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离细胞蛋白, 采用湿转法将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜上, 然后用5%的脱脂牛奶进行封闭. 分别加入以1:1000比例稀释好的NLRP3、白介素-18(IL-1β)、Caspase-1、调亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和β-actin的抗体, 于4 ℃孵育过夜. 用TBST彻底洗涤3次, 10 min/次, 加入辣根过氧化物酶偶联的二抗室温下孵育2 h; 用TBST彻底洗涤3次, 10 min/次, 加入显色液, 在显影仪上自动曝光, 拍照进行灰度扫描. 根据灰度值分析蛋白表达量.

免疫荧光法检测NLRP3蛋白表达量: 将不同组别大鼠胃组织, 依次用预冷的PBS和预冷的4%多聚甲醛进行灌注, 固定胃组织脱水并切片(约5-7 μm). 室温下干燥30 min, 用PBS洗涤3次后用5%牛血清(含0.3%Triton X-100)进行1 h封闭. 加入FITC标记的羊抗小鼠抗IgG荧光抗体, 低温孵育过夜. 用PBS洗涤3次, 加入荧光标记的二抗在室温下孵育2 h. Iba-1染色10 min, 封片. 采用激光扫描共焦显微镜拍照.

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据统计与分析, 计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示, 服从正态分布的计量资料采用单因素方差分析法(ANOVA), 差齐时两组间比较采用LSD法, 方差不齐则采用Dunnett T3法检验; 不服从正态分布的计量资料采用秩和检验. 计数资料采用百分率表示, $P<0.05$为差别有统计学意义.

2 结果

2.1 不同组别大鼠胃黏膜溃疡指数和胃液指标比较 对不同组别大鼠UI进行比较分析(图1A), B组UI与A组相比具有极显著性差异($P<0.001$), C组, D组, E组和F组的UI与A组相比具有统计学差异($P<0.05$), 与B组相比具有显著性差异($P<0.01$). B组, C组, D组, E组和F组大鼠的胃液pH值与A组相比具有统计学差异($P<0.05$).

进一步对不同组别大鼠的胃泌素、总酸度以及胃蛋白酶活性进行检测与分析(图1B), A组胃泌素高于B组异($P<0.05$). C组, D组, E组和F组大鼠的胃泌素明显低于B组, 组间相比具有统计学差异($P<0.05$). B组大鼠的总酸度和胃蛋白酶总活性均明显高于A组, 二者相比均具有显著性差异($P<0.01$). C组和E组和F组大鼠的总酸度和胃蛋白酶总活性与B组相比均具有显著性差异($P<0.01$). D组大鼠的总酸度和胃蛋白酶总活性与B组相比具有统计学差异($P<0.05$).

2.2 不同组别大鼠血清生化指标检测结果分析 对不同组大鼠血清中SOD、MDA和GSH含量进行检测, 结果如图2所示, A组的SOD值明显高于B组, 二者相比具有显著性差异($P<0.01$), 经给药治疗后, C组, D组, E组和F组大鼠血清中SOD值较B组明显升高($P<0.01$). A组的GSH值明显高于B组, 二者相比具有显著性差异($P<0.01$), 经给药治疗后的C组, D组, E组和F组大鼠血清中GSH值较B组明显升高, 组间相比均具有显著性差异($P<0.01$). B组大鼠MDA值明显高于A组, 二者相比具有显著性差异($P<0.01$), C组, D组, E组和F组大鼠血清中MDA与B组相比明显降低($P<0.01$).

2.3 血清中NLRP3相关通路因子表达量分析 对不同组大鼠血清中NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β含量检测结果进行分析(图3), B组大鼠血清中NLRP3的含量明显

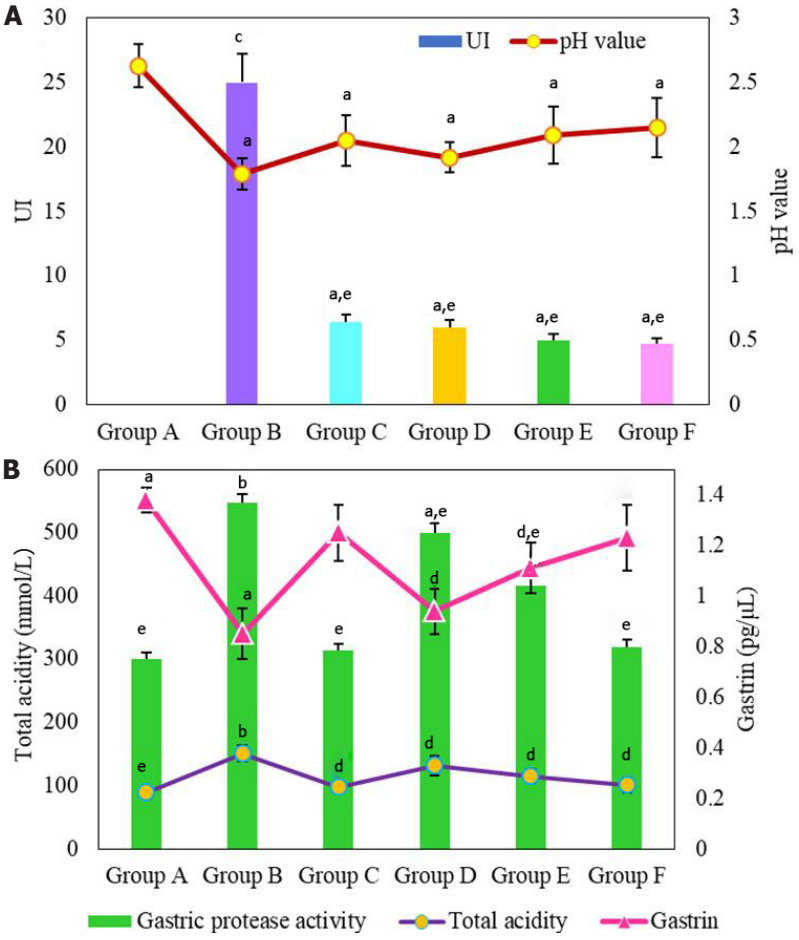


图 1　不同组别大鼠胃黏膜溃疡指数和胃液指标比较. A: 不同组别大鼠胃黏膜溃疡指数及胃液pH值比较; B: 不同组别大鼠胃泌素、总酸度以及胃蛋白酶活性比较. (^{a}P<0.05; ^{b}P<0.01; ^{d}P<0.05; ^{c}P<0.01). UI: 溃疡指数.

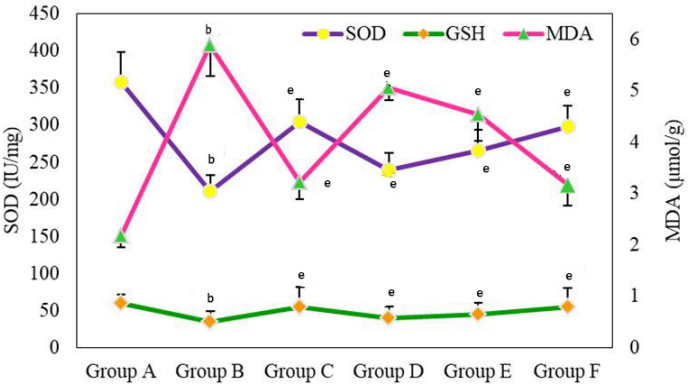


图 2　不同组别大鼠血清中超氧化物歧化酶、丙二醛和还原型谷胱甘肽含量比较. ^{b}P<0.01; ^{c}P<0.01. SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; GSH: 还原型谷胱甘肽.

高于A组, 二者相比具有极显著性差异(P<0.001). C组, D组, E组和F组大鼠血清中NLRP3含量均低于B组相比均明显降低(P<0.01). D组和E组大鼠血清中NLRP3含量与C组相比均具有统计学差异(P<0.05). B组大鼠血清中Caspase-1的含量明显高于A组(P<0.001). C组, D组, E组和F组大鼠血清中Caspase-1含量均低于B组相比均明显降低(P<0.01). D组, E组大鼠血清中Caspase-1含量与F组和C组相比均具有统计学差异(P<0.05), C组和F组大鼠血清中Caspase-1含量相比无统计学差异. B组大鼠血清中IL-18及IL-1β含量均高于A组(P<0.001). C组, D组, E组和F组大鼠血清中IL-18及IL-1β含量均低于B组(P<0.01). D组, E组大鼠血清中IL-18及IL-1β含量与F组和C组相比均

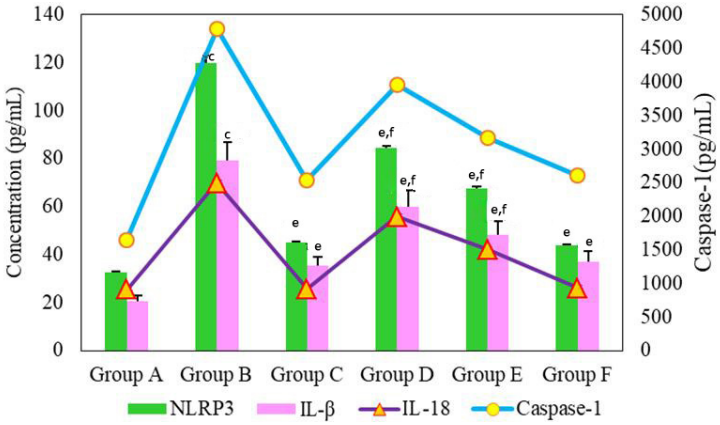


图 3　不同组别大鼠血清中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3、Caspase-1、IL-18及IL-1β含量比较. $^{c}P<0.001$; $^{e}P<0.01$; $^{f}P<0.05$.

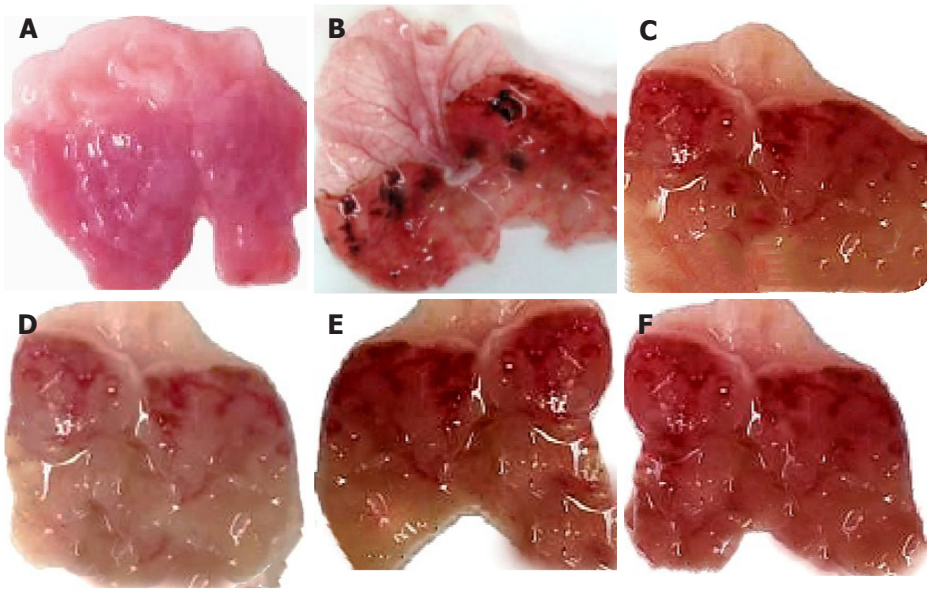


图 4　不同组别大鼠胃黏膜组织形态. A: A组胃黏膜组织形态; B: B组胃黏膜组织形态; C: C组胃黏膜组织形态; D: D组胃黏膜组织形态; E: E组胃黏膜组织形态; F: F组胃黏膜组织形态.

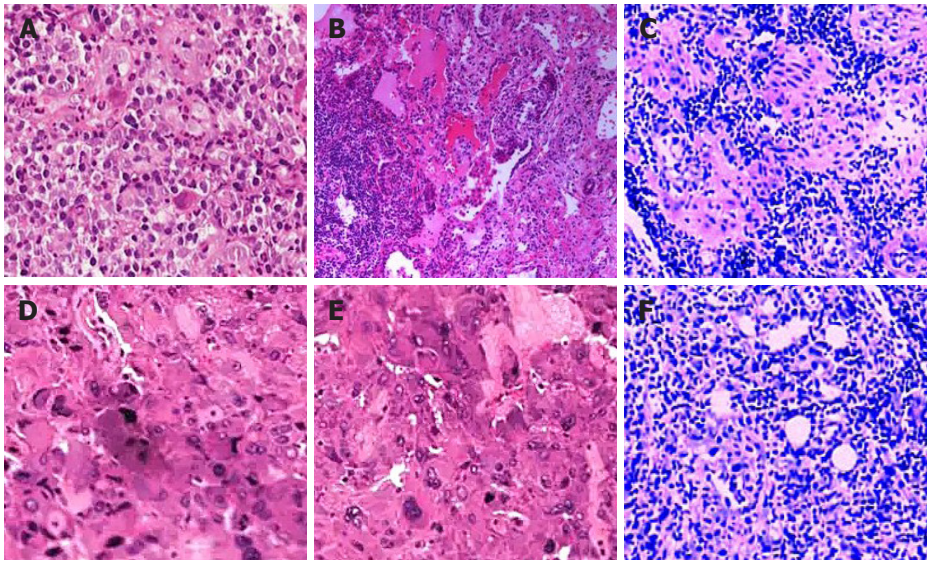
具有统计学差异($P<0.05$), C组和F组大鼠血清中IL-18及IL-1β含量相比无统计学差异.

2.4 大鼠胃黏膜组织形态观察　对不同组大鼠的胃黏膜组织形态进行观察(图4), A组大鼠胃壁完整、未见明显损伤, B组大鼠胃部可见明显的充血肿胀, C组, D组, E组和F组大鼠损伤程度明显较B组减轻.

对不同组大鼠胃组织病理学检测结果进行分析(图5), A组大鼠胃组织HE染色后可见胃黏膜结构整齐, 未见炎细胞浸润; B组大鼠胃组织HE染色可见胃黏膜上皮层缺失, 部分胃上皮细胞脱落, 出现明显的炎症细胞浸润现象, C组, D组, E组和F组大鼠经治疗后胃上皮细胞脱落数量及炎症细胞浸润均减少. 对不同组别大鼠炎症细胞评分结果进行分析, B组大鼠炎症细胞评分值明显高于A组, 二者相比具有极显著性差异($P<0.001$), C组, D组, E组和F组大鼠炎症细胞评分值明显低于B组, 组间相比均具有显著性差异($P<0.01$).

2.5 NLRP3相关通路因子RT-PCR检测结果分析　对提取的RNA进行电泳检测与分析(图6A), 提取的RNA均有明显的28S和18S RNA条带, 条带清晰可见未见明显的降解, 表明提取的RNA完整, 进一步对不同组别大鼠组织中NLRP3和IL-1β的表达量进行比较分析(图5B), B组大鼠胃组织中NLRP3的mRNA相对表达量明显高于A组($P<0.01$). C组, D组, E组和F组大鼠胃组织中NLRP3的mRNA相对表达量与B组相比均明显降低($P<0.01$). B组大鼠胃组织中IL-1β的mRNA相对表达量明显高于A组($P<0.001$). C组, D组, E组和F组大鼠胃组织中IL-1β的mRNA相对表达量与B组相比均明显降低($P<0.01$), D组, E组和F组大鼠胃组织中IL-1β的mRNA相对表达量与C组相比具有统计学差异($P<0.05$).

2.6 NLRP3相关通路因子表达量分析　采用WB对不同



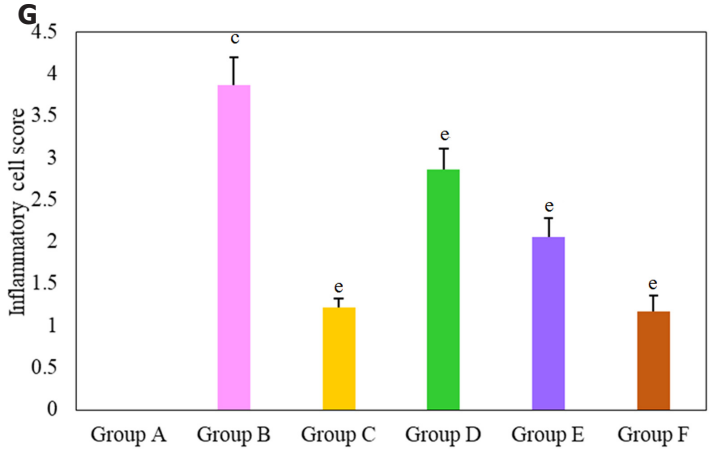


图 5　不同组别大鼠胃黏膜组织形态. A: A组胃黏膜组织HE染色; B: B组胃黏膜组织HE染色; C: C组胃黏膜组织HE染色; D: D组胃黏膜组织HE染色; E: E组胃黏膜组织HE染色; F: F组胃黏膜组织HE染色; G: 不同组别大鼠胃黏膜组织炎症细胞评分结果比较. (^{c}P<0.001; ^{e}P<0.01).

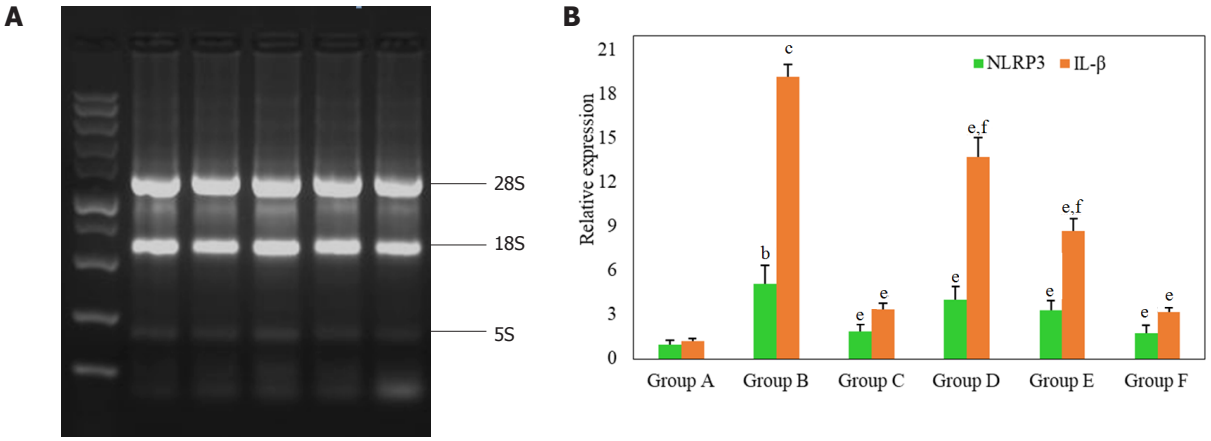


图 6　不同组别大鼠胃组织中NLRP3和IL-1β的表达量比较. A: 胃组织RNA电泳图; B: 不同组别大鼠胃组织中NLRP3和IL-1β的表达量比较. (^{c}P<0.001; ^{e}P<0.01; ^{f}P<0.05). NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3.

组别大鼠胃组织中NLRP3、IL-1β、Caspase-1和ASC表达量进行分析(图7), A组大鼠胃组织中NLRP3、IL-1β、Caspase-1和ASC表达量均明显低于B组(P<0.001). 经治疗后C组, D组, E组和F组大鼠胃组织中NLRP3、IL-1β、Caspase-1和ASC表达量均明显低于B组(P<0.01). D组, E组大鼠胃组织中NLRP3、IL-1β、Caspase-1和ASC表达

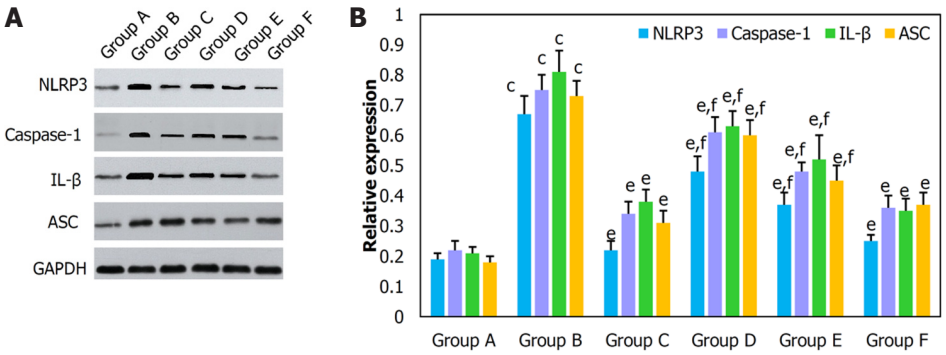


图 7　不同组别大鼠胃组织中NLRP3相关通路蛋白表达量比较. A:不同蛋白免疫印迹电泳图; B: 不同组别大鼠胃组织中NLRP3相关通路蛋白表达量比较. (^{c}P<0.001; ^{e}P<0.01; ^{f}P<0.05). NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; ASC: 调亡相关斑点样蛋白. NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3.

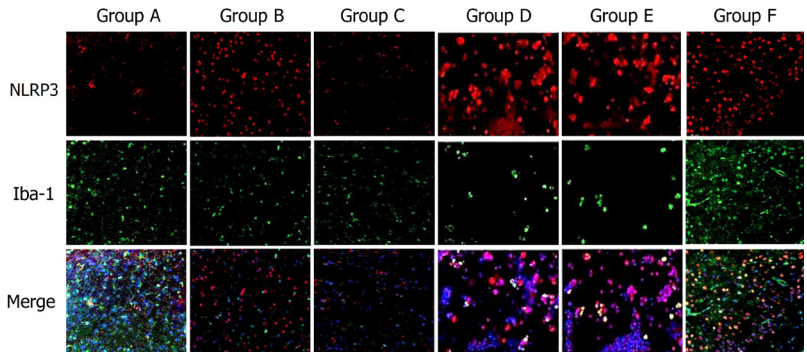


图 8　不同组别大鼠胃组织中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3表达免疫荧光图.

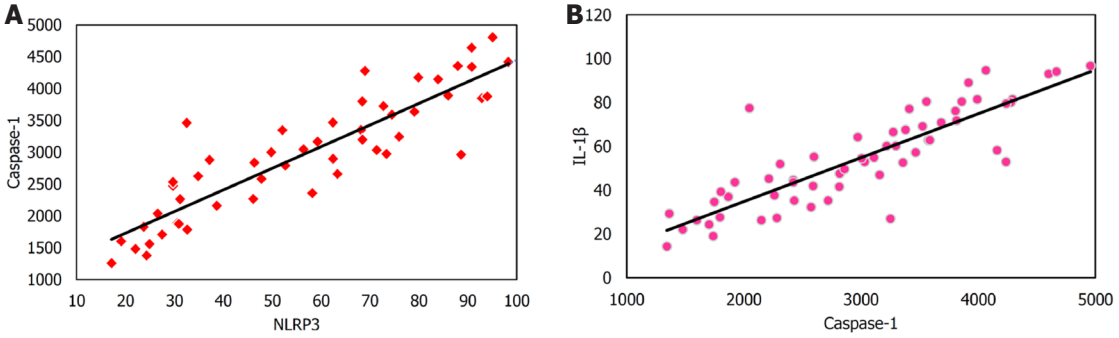


图 9　NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3相关通路因子间相关性分析. A: Caspase−1与NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3表达量相关性分析; B: IL−1β和Caspase−1表达量相关性分析. NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3.

量与F组和C组相比具有统计学差异(P<0.05), F组和C组胃组织中NLRP3、IL-1β、Caspase-1和ASC表达量与F组和C组相比无统计学差异(P>0.05).

2.7 免疫荧光检测胃组织中NLRP3表达量　采用免疫荧光染色法对不同组别大鼠胃组织中NLRP3表达量进行分析(图8), A组大鼠胃组织中几乎没有NLRP3表达, B组大鼠胃组织可见大量NLRP3表达, 经给药后的D组和E组大鼠胃组织中NLRP3表达量明显降低, C组和F组大鼠胃组织中NLRP3表达量与A组相似, 表达量较低.

2.8 NLRP3 相关通路因子间相关性分析　不同组别大鼠的NLRP3 相关通路因子间相关性进行分析(图9), Caspase-1表达量对着NLRP3表达量的增加而增加, 即Caspase-1表达量与NLRP3表达量呈明显正相关(R = 0.845, P<0.01); IL-1β表达量随着 Caspase-1 表达量的增加而增加, 即IL-1β表达量与Caspase-1表达量呈明显正相关(R = 0.903, P<0.01).

3 讨论

胃溃疡是由氧自由基等多种因素引发的一种常见胃肠道疾病[17]. 大量乙醇摄入是引发胃溃疡的原因之一[18],

乙醇对胃黏膜的损伤是一个复杂的过程, 大量摄入乙醇会使胃黏膜上皮细胞和粘液层受损[19], 胃黏膜血流动力学的改变[20], 同时还可诱导胃黏膜合成和分泌多种炎症及氧化应激等细胞因子, 进一步加剧胃黏膜的损伤[21]. 本文采用白果内脂对乙醇有道的大鼠胃溃疡进行治疗, 研究结果发现, B组UI与A组相比具有极显著性差异(P<0.001), C组, D组, E组和F组的UI与B组相比具有显著性差异P<0.01). B组, C组, D组, E组和F组大鼠的胃液pH值与A组相比具有统计学差异(P<0.05). A组胃泌素明显低于B组(P<0.05). B组大鼠的总酸度和胃蛋白酶总活性均明显高于A组(P<0.01). C组和E组和F组大鼠的总酸度和胃蛋白酶总活性与B组相比均具有显著性差异(P<0.01). 这些结果表明, 经乙醇诱导胃溃疡大鼠胃黏膜指数、总酸度以及胃蛋白酶活性明显升高, 胃液pH值和胃泌素明显降低. 表明灌入的乙醇直接破坏了大鼠胃表面的保护屏障, 导致胃黏膜损伤[22]. 乙醇诱导的胃溃疡粘膜损伤病理特点与人体大量摄入酒精导致的胃黏膜损伤相似[23], 且这种造模方法简便, 速度快, 重复性好[24]. 同时可以看出, C组, D组, E组和F组的UI和胃液pH值与B组相比均有明显的改善, 表明采用不同的药物治疗后可改善乙醇诱导胃溃疡引发的胃黏膜指数、总酸度以及胃蛋白酶活性升高, 胃液pH值和胃泌素降低现象.

NLRP3炎症体复合体由NLRP3、ASC和Caspase-1组成, NLRP3主要作为感受器发挥作用[25], 将信号传递给效应蛋白Caspase-1, 活化的IL-1β和IL-18, 进而调控慢性炎症[26]. ASC接头蛋白促进NLRP3炎症体的激活[27]. 而且IL-1β和IL-18的表达与免疫调节具有相关性[28], IL-1β和IL-18等炎症因子的过量表达, 会引起机体免疫调节紊乱[29]. 文中进一步对BI对问溃疡的治疗效果及其对应的分子机制进行探讨, 研究结果发现, B组大鼠血清中NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β含量均高于A组(P<0.01). D组, E组大鼠血清中NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β含量与F组和C组相比均具有统计学差异(P<0.05). B组大鼠胃组织中NLRP3和IL-1β的mRNA相对表达量明显高于A组(P<0.01). C组, D组, E组和F组大鼠胃组织中NLRP和IL-1β的mRNA相对表达量与B组相比均明显降低(P<0.01). 这些结果表明乙醇的摄入使大鼠血清及胃组织中的NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β表达均明显升高, 经白果内脂治疗后, 大鼠血清及胃组织中的NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β表达量下调. 说明白果内脂通过调控炎症反应相关分子NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β的表达量对对乙醇诱导的胃溃疡发挥了保护作用. Abdellatif等(2019)[30]研究指出, 罗格列酮通过炎症因子的调控参与了乙醇引发的胃溃疡的调控过程, 本文研究结果与其相似. Caspase-1蛋白是NLRP3相关通路中促炎性细胞因子的调控因子[31]. 同时有研究指出炎症因子的表达量与溃疡的严重程度呈正相关性[32]. 文中结果发现, 乙醇诱导胃溃疡大鼠胃黏膜指数升高, 炎症因子NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β的表达量升高, 而经BI和OME治疗的大鼠胃黏膜指数下降, 且其NLRP3、Caspase-1、IL-18及IL-1β表达量较B组明显下降, 这与目前炎症因子的表达量与溃疡的相关性结果一致. A组大鼠胃组织中NLRP3、IL-1β、Caspase-1和ASC表达量均明显低于B组(P<0.001). C组, D组, E组和F组大鼠胃组织中NLRP3、IL-1β、Caspase-1和ASC表达量均明显低于B组(P<0.01). 可以看出, 在检测的所有指标中F组明显优于阳性对照C组, 具有潜在的应用价值. NLRP3相关通路因子参与了白果内脂对胃溃疡的保护, 通过抗炎作用达到改善胃溃疡的作用.

4 结论

本文通过构建乙醇诱导的急性胃溃疡模型, 并采用不同剂量的白果内脂进行治疗, 探讨白果内脂改善胃溃疡的分子机制. 结果发现, 给药白果内脂后, 乙醇诱导的急性胃溃疡大鼠血清及胃组织中的NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1β及ASC因子及蛋白的表达量明显降低, 有效改善了胃溃疡. 但是本文还存在一些不足之处, 本文仅对白果内脂对乙醇诱导的急性胃溃疡保护的NLRP3相关通路因子进行了研究, 未对其它通路进行分析, 尚不明确白果内脂是否通过其它通路对乙醇诱导的急性胃溃疡产生了相应的保护机制, 在今后的工作中将进一步对胃溃疡保护相关通路进行研究, 以完善白果内脂的作用机制. 综上所述, NLRP3相关通路因子参与了白果内脂对胃溃疡的保护, NLRP3相关通路通过抗炎作用达到改善胃溃疡的作用.

文章亮点

实验背景

目前研究发现白果内脂可能对胃溃疡具有一定的保护作用, 但其作用机制尚不明确, NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)相关通路在肠炎及肠道肿瘤等肠道疾病中具有重要的作用, 但其在胃溃疡中的相关作用研究较少.

实验动机

基于目前研究我们推测在肠道疾病中发挥重要作用的NLRP3相关通路可能在胃溃疡发生发展中发挥着一定的作用, 且白果内酯对炎症因子的调控可能与胃溃疡的保护作用具有一定的相关性.

实验目标

研究白果内脂通过NLRP3相关通路对乙醇诱导的急性胃溃疡的作用及其具体的分子机制, 以为胃溃疡的治疗提供可参考的理论依据.

实验方法

本文以60只SD大鼠为研究对象, 构建了乙醇诱导的急性胃溃疡模型, 以奥美拉唑作为阳性对照, 分析不同剂量白果内酯对急性胃溃疡的胃液pH值、胃泌素、胃蛋白酶、溃疡指数(ulcer index, UI)、NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1β、超氧化物歧化酶、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和还原型谷胱甘肽等因子含量的影响.

实验结果

醇诱导的急性胃溃疡模型大鼠UI、胃泌素、总酸度和胃蛋白酶总活性、MDA值、NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1β、Caspase-1和ASC蛋白的mRNA水平和蛋白表达量均明显升高. 经奥美拉唑和不同剂量白果内酯治疗后的乙醇诱导胃溃疡大鼠胃泌素、总酸度、胃蛋白酶总活性、MDA值、NLRP3、Caspase-1、IL-18、IL-1β、Caspase-1和ASC蛋白的mRNA水平和蛋白表达量均明显较未治疗模型组降低.

实验结论

白果内脂可通过NLRP3通路抗炎机制达到胃溃疡的保护作用.

展望前景

本文为胃溃疡的治疗提供了新思路, 在今后的工作中将进一步分析白果内脂对乙醇诱导的急性胃溃疡保护作用除了NLRP3通路是否还有其他通路参与.

5 参考文献

1 Mahmoud YI, Abd El-Ghffar EA. Spirulina ameliorates aspirin-induced gastric ulcer in albino mice by alleviating oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 314-321 [PMID: 30396089 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.118]

2 Mousa AM, El-Sammad NM, Hassan SK, Madboli AENA, Hashim AN, Moustafa ES, Bakry SM, Elsayed EA. Antiulcerogenic effect of Cuphea ignea extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19: 345 [PMID: 31791313 DOI: 10.1186/s12906-019-2760-9]

3 Ichida T, Ueyama S, Eto T, Kusano F, Sakai Y. Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Vonoprazan Plus Rebamipide and Esomeprazole Plus Rebamipide on Gastric Ulcer Healing Induced by Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med* 2019; 58: 159-166 [PMID: 30210115 DOI: 10.2169/internalmedicine.1146-18]

4 Bush J, van den Boom R, Franklin S. Comparison of aloe vera and omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome. *Equine Vet J* 2018; 50: 34-40 [PMID: 28555939 DOI: 10.1111/evj.12706]

5 Slomiany BL, Slomiany A. Induction in gastric mucosal prostaglandin and nitric oxide by Helicobacter pylori is dependent on MAPK/ERK-mediated activation of IKK-β and cPLA2: modulatory effect of ghrelin. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 241-51 [PMID: 23563696 DOI: 110.1007/s10787-013-0169-5]

6 Wu H, Ming W, Tan J, Lu Q, Mulmi Shrestha S, Li N, Wu G, Zhang Z, Shi R. Role of MKP-5-p38/MAPK pathway in Clopidogrel-induced gastric mucosal epithelial cells apoptosis and tight junction dysfunction. *Am J Transl Res* 2020; 12: 1741-1753 [PMID: 32509173]

7 Qian Y, Zhang J, Fu X, Yi R, Sun P, Zou M, Long X, Zhao X. Preventive Effect of Raw Liubao Tea Polyphenols on Mouse Gastric Injuries Induced by HCl/Ethanol via Anti-Oxidative Stress. *Molecules* 2018; 23: 2848 [PMID: 30388863 DOI: 10.3390/molecules23112848]

8 Luan J, Zhang X, Wang S, Li Y, Fan J, Chen W, Zai W, Wang S, Wang Y, Chen M, Meng G, Ju D. NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome-Dependent IL-1β Accelerated ConA-Induced Hepatitis. *Front Immunol* 2018; 9: 758 [PMID: 29692782 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00758]

9 Sheeja K, Lakshmi S. Nod-like receptor protein 3 inflammasome in head-and-neck cancer. *J Cancer Res Ther* 2020; 16: 405-409 [PMID: 32719244 DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_849_18]

10 Pellegrini C, Antonioli L, Calderone V, Colucci R, Fornai M, Blandizzi C. Microbiota-gut-brain axis in health and disease: Is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications? *Prog Neurobiol* 2020; 191: 101806 [PMID: 32473843 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101806]

11 Xie C, Liu L, Zhu S, Wei M. Effectiveness and safety of Chinese medicine combined with omeprazole in the treatment of gastric ulcer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25744. [PMID: 33907169 DOI: 10.1097/MD.0000000000025744]

12 Bu S, Yuan CY, Xue Q, Chen Y, Cao F. Bilobalide Suppresses Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes via the AMPK Signaling Pathway. *Molecules* 2019; 24 [PMID: 31569605 DOI: 10.3390/molecules24193503]

13 Zhang H, Wang Y, Su Y, Fang X, Guo W. The alleviating effect and mechanism of Bilobalide on ulcerative colitis. *Food Funct* 2021; 12: 6226-6239 [PMID: 34096560 DOI: 10.1039/d1fo01266e]

14 Hui S, Fangyu W. Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer in vivo/vitro. *Biomed Pharmacother* 2017; 85: 592-600 [PMID: 27903426 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.068]

15 Wang LJ, Xue T, Wu YQ, Zhao JY, Wang TN, Li JT, Fu CL, Ma JJ, Zhang LP, Shao YX, Yang YC, Zhou ZX, Ma HF. [Effect of acupuncture on intestinal flora in rats with stress gastric ulcer]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2020; 40: 526-532 [PMID: 32394661 DOI: 10.13703/j.0255-2930.20191121-0002]

16 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]

17 Liu J, Sun D, He J, Yang C, Hu T, Zhang L, Cao H, Tong AP, Song X, Xie Y, He G, Guo G, Luo Y, Cheng P, Zheng Y. Gastroprotective effects of several H2RAs on ibuprofen-induced gastric ulcer in rats. *Life Sci* 2016; 149: 65-71 [PMID: 26883979 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.045]

18 Tamaddonfard E, Erfanparast A, Farshid AA, Imani M, Mirzakhani N, Salighedar R, Tamaddonfard S. Safranal, a constituent of saffron, exerts gastro-protective effects against indomethacin-induced gastric ulcer. *Life Sci* 2019; 224: 88-94 [PMID: 30914317 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.03.054]

19 Kangwan N, Pintha K, Lekawanvijit S, Suttajit M. Rosmarinic Acid Enriched Fraction from Perilla frutescens Leaves Strongly Protects Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 9514703 [PMID: 30949513 DOI: 10.1155/2019/9514703]

20 Aboul Naser A, Younis E, El-Feky A, Elbatanony M, Hamed M. Management of Citrus sinensis peels for protection and treatment against gastric ulcer induced by ethanol in rats. *Biomarkers* 2020; 25: 349-359 [PMID: 32319821 DOI: 10.1080/1354750X.2020.1759693]

21 Fahmi AA, Abdur-Rahman M, Aboul Naser AF, Hamed MA, Abd-Alla HI, Nasr MI. Pulicaria crispa mitigates gastric ulcer induced by ethanol in rats: role of treatment and auto healing. *Biomarkers* 2019; 24: 286-294 [PMID: 30512969 DOI: 10.1080/1354750X.2018.1556340]

22 Kwon DA, Kim YS, Baek SH, Kim SK, Kim HK, Jo SK, Jung U, Park HR, Lee HS. Protective effects of a standardized extract (HemoHIM) using indomethacin- and ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury models. *Pharm Biol* 2019; 57: 543-549 [PMID: 31429615 DOI: 10.1080/13880209.2019.1651875]

23 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]

24 Sistani Karampour N, Arzi A, Rezaie A, Pashmforoosh M, Kordi F. Gastroprotective Effect of Zingerone on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 [PMID: 30862060 DOI: 10.3390/medicina55030064]

25 Ising C, Venegas C, Zhang S, Scheiblich H, Schmidt SV, Vieira-Saecker A, Schwartz S, Albasset S, McManus RM, Tejera D, Griep A, Santarelli F, Brosseron F, Opitz S, Stunden J, Merten M, Kayed R, Golenbock DT, Blum D, Latz E, Buée L, Heneka MT. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature* 2019; 575: 669-673 [PMID: 31748742 DOI: 10.1038/s41586-019-1769-z]

26 Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 276 [PMID: 30873162 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00276]

27 Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, Yeh MM, Johnson CD, Van Rooyen DM, Haczeyni F, Teoh NC, Savard C, Ioannou GN, Masters SL, Schroder K, Cooper MA, Feldstein AE, Farrell GC. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 1037-1046 [PMID: 28167322 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022]

28 Song N, Li T. Regulation of NLRP3 Inflammasome by Phosphorylation. *Front Immunol* 2018; 9: 2305 [PMID: 30349539 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02305]

29 Sharif H, Wang L, Wang WL, Magupalli VG, Andreeva L, Qiao Q, Hauenstein AV, Wu Z, Núñez G, Mao Y, Wu H. Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome. *Nature* 2019; 570: 338-343 [PMID: 31189953 DOI: 10.1038/s41586-019-1295-z]

30 Abdellatif KRA, Fadaly WAA, Kamel GM, Elshaier YAMM, El-Magd MA. Design, synthesis, modeling studies and biological evaluation of thiazolidine derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic PPAR-γ agonists and anti-inflammatory COX-2 selective inhibitors. *Bioorg Chem* 2019; 82: 86-99 [PMID: 30278282 DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.09.034]

31 Li N, Zhou H, Wu H, Wu Q, Duan M, Deng W, Tang Q. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3. *Redox Biol* 2019; 24: 101215 [PMID: 31121492 DOI: 10.1016/j.redox.2019.101215]

32 Xie L, Guo YL, Chen YR, Zhang LY, Wang ZC, Zhang T, Wang B. A potential drug combination of omeprazole and patchouli alcohol significantly normalizes oxidative stress and inflammatory responses against gastric ulcer in ethanol-induced rat model. *Int Immunopharmacol* 2020; 85: 106660 [PMID: 32559721 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106660]

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 © 2022 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 2022年1月28日; 30(2): 88-91

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.88

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

文献综述 REVIEW

卷曲螺旋蛋白在胃癌发生发展中的研究进展

王启吉, 袁学敏

王启吉, 山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部 山东省济南市 250000

袁学敏, 临沂市人民医院消化内科 山东省临沂市 276000

王启吉, 研究生, 研究方向为消化内科学.

作者贡献分布: 本综述由王启吉完成; 袁学敏审校.

通讯作者: 袁学敏, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 276000, 山东省临沂市兰山区卧虎山路与武汉路交汇, 临沂市人民医院消化内科. wdxuemin0707@126.com

收稿日期: 2021-12-03
修回日期: 2021-12-22
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-01-28

Role of coiled-coil domain containing proteins in development of gastric cancer

Qi-Ji Wang, Xue-Min Yuan

Qi-Ji Wang, Graduate School, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Science, Jinan 250000, Shandong Province, China

Xue-Min Yuan, Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Corresponding author: Xue-Min Yuan, Associate Professor, Associate Chief Physician, Supervisor of Master Student, Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, The Intersection of Wuhan Road and Wohushan Road, Lanshan District, Linyi 276000, Shandong Province, China. wdxuemin0707@126.com

Received: 2021-12-03
Revised: 2021-12-22
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-01-28

Abstract

Coiled-coil domain containing proteins (CCDCs) are a class of oligomeric proteins consisting of two or more coiled-coil domains. About 40 coiled coil family genes are associated with disease, and they can act as both pro-oncogenes and anti-oncogenes in the pathogenesis of tumors, regulating tumor proliferation, metastasis, angiogenesis, and apoptosis. Therefore, they are closely related to tumor development. This paper reviews the recent progress in the understanding of the role of CCDCs in gastric cancer, and explores their different roles and functions in the development of this malignancy.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CCDC; Gastric cancer; Molecular mechanism; Targeted therapy

Citation: Wang QJ, Yuan XM. Role of coiled-coil domain containing proteins in development of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 88-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/88.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.88

摘要

卷曲螺旋蛋白(coiled-coil domain containing protein, CCDC)是一类由两个及以上的卷曲螺旋结构域组成的同寡聚体或寡聚体序列蛋白. 约40个卷曲螺旋蛋白家族基因与疾病相关, 在肿瘤的发病过程中, 卷曲螺旋蛋白基因既可以作为促癌基因也可作为抑癌基因, 调控肿瘤的增殖、转移、血管生成和凋亡, 与肿瘤的发生发展有着密切的关系. 本文综述了CCDC家族相关蛋白在胃癌中的最新研究进展, 探讨了其在胃癌发生发展中的作用与功能.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 卷曲螺旋蛋白; 胃癌; 分子机制; 靶向治疗

核心提要: 卷曲螺旋蛋白(coiled-coil domain containing protein, CCDC)是一类由两个及以上的卷曲螺旋结构域组成的同寡聚体或寡聚体序列蛋白. 卷曲螺旋蛋白基因与肿瘤的发生发展有着密切的关系. 本文探讨了其在胃癌发生发展中的作用与功能, 加强了我们对肿瘤早期诊断、临床治疗、预后判断的认识.

文献来源: 王启吉, 袁学敏. 卷曲螺旋蛋白在胃癌发生发展中的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 88-91
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/88.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.88

0 引言

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 最新的调查显示, 2018年全球约有超过100万胃癌新发病例, 造成约78.3万人死亡, 使其成为世界第五大常见的癌症和第三大癌症死亡原因[1]. 在我国, 胃癌的发病率和死亡率均高居恶性肿瘤的第二位[2]. 胃癌早期常发病隐匿, 无特殊临床表现, 多数病人确诊时已为进展期. 因此, 找到与胃癌发生发展相关的基因, 并对之加以研究, 将有助于我们了解胃癌发生、演变的分子机制, 并从中寻找到新的治疗靶点, 对于胃癌的早期发现、早期治疗和预后的判断具有重要的价值. 卷曲螺旋蛋白(coiled-coil domain containing protein, CCDC)是一类由两个及以上的卷曲螺旋结构域组成的同寡聚体或寡聚体序列蛋白, 是一类看似结构简单但高度通用的蛋白折叠域; 约40个卷曲螺旋蛋白家族基因与疾病相关, 在肿瘤的发病过程中, 卷曲螺旋蛋白基因既可以作为促癌基因也可作为抑癌基因, 调控肿瘤的增殖、转移、血管生成和凋亡, 与肿瘤的发生发展有着密切的关系[3].

目前发现与胃癌发生发展及侵袭相关的卷曲螺旋蛋白有CCDC34、CCDC43、CCDC49、CCDC67、CCDC134及CCDC178等分子, 这些CCDC家族成员分子在肿瘤的发生演变中发挥着不同的作用与功能, 下面对他们与胃癌间的关系作一综述.

1 CCDC34可促进胃癌血管生成

*CCDC34*基因位于11号染色体p14.1, 编码的蛋白质产物由373个氨基酸组成[4]. 有研究发现CCDC34在膀胱癌组织和细胞系中表达升高, 调控膀胱癌细胞增殖、凋亡和迁移[4]. Lin[5]等采用实时聚合酶链反应(RT-PCR)、Western blot、Transwell法和RNA测序等一系列实验探究了CCDC34与肝细胞癌之间的关系, 发现CCDC34在肝癌组织中被显著诱导, 而CCDC34的过表达预示着肝癌患者预后不良, 下调CCDC34可有效抑制肝癌细胞的增殖和转移, 其机制可能与抑制CCDC34可以影响蛋白激酶B的激活以及上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程有关. 赵亚军[6]运用免疫组化等方法检测CCDC34在胃癌及癌旁组织中蛋白表达情况, 发现CCDC34在胃癌患者中呈显著高表达, 且高表达患者的预后差, 根据免疫组化数据对CCDC34与肿瘤血管生成相关指标血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、CD31标记的肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)值进行相关性分析, 推测其机制可能与CCDC34促进肿瘤血管生成有关, 上述结果提示CCDC34可能成为胃癌抗血管生成治疗的潜在靶点.

2 CCDC43高表达促进胃癌的增殖与侵袭

*CCDC43*基因位于17号染色体q21.31上, GENT数据库显示, CCDC43 mRNA在卵巢癌、肺癌、头颈癌、宫颈癌、乳腺癌、肾上腺癌、胃癌、肝癌及食道癌中均表达上调[7]. 先前一项研究采用免疫组织化学、流式细胞术、western blot、EdU法、荧光素酶法、染色质免疫沉淀法和细胞侵袭法测定CCDC43在EMT中的功能作用, 发现*CCDC43*基因在人结直肠癌中过表达, 并且CCDC43蛋白的高表达与CRC患者的肿瘤进展和不良预后相关; 其机制可能为CCDC43通过TGF-B信号通路促进了EMT的进展, CCDC43也是结直肠癌细胞中FOXK1的直接转录靶点[7]. Wang[8]等发现CCDC43在胃组织中过表达, 过表达CCDC43可促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移, 具体机制可能为CCDC43上调和稳定黏附调节分子1(adhesion regulating molecule 1, ADRM1)的表达, 导致泛素介导的蛋白酶体的构建, 并且抑制ADRM1在体内外均可逆转CCDC43在胃癌中的作用; 转录因子YY1直接与CCDC43和ADRM1基因启动子结合, 导致CCDC43和ADRM1过表达, 体外实验表明, 下调CCDC43或ADRM1可减弱YY1转录因子介导的恶性表型, 揭示了YY1转录因子调控的CCDC43-ADRM1轴促进了胃癌的增殖和转移, 该轴可能是胃癌潜在的治疗靶点.

3 血清CCDC49的表达对于胃癌的早期诊断具有重要价值

Schulte[9]等在一个典型的乳腺癌细胞株ZR-75-30中, 通过分析基因组重排发现*CCDC49*等12个与白血病相似的表达融合基因. 徐小虹[10]等应用ELISA检测205例胃癌组、96例癌前病变组及94例正常对照组共395例血清样本中CCDC49及胃动蛋白2(gastrokines-2, GKN2)的表达水平, 结果显示胃癌组血清CCDC49表达水平高于正常对照组及癌前病变组(P<0.05), 胃癌组血清GKN2表达水平低于正常对照组及癌前病变组(P<0.05), 对结果进行

统计学分析, 以ROC曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积评价诊断的准确性, 用Logistic回归方程求出CCDC49和GKN2联合预测因子Y, Y的ROC曲线下面积为0.88, 95%CI: 0.85-0.92, 当Y取临界值为2.4时, 其诊断胃癌的灵敏度和特异度为84.9%(174/205)和65.8%(125/190), 验证了血清CCDC49的高表达水平及GKN2的低表达水平对胃癌具有一定的诊断价值, CCDC49和GKN2联合预测因子Y可作为一种新的、较好的胃癌诊断参考指标.

4 CCDC67抑制胃癌的侵袭及转移

*CCDC67*基因位于11号染色体q2.1, 编码的蛋白质产物由604个氨基酸组成[6]. Park[11]等通过限制性标志基因组扫描发现胃癌细胞系和原代胃癌中, *CCDC67*基因的启动子经常发生甲基化, 在72.7%的胃癌细胞系中CCDC67表达下调, 并且在大多数情况下, 基因下调与*CCDC67*启动子的CpG高甲基化相关; 通过焦磷酸测序分析150对原发性胃癌样本检测发现, 与癌旁及正常组织相比, 74%的被测肿瘤启动子CpG甲基化水平升高, 且这种高甲基化与*CCDC67*的下调显著相关, 得出*CCDC67*可能是胃癌中由于启动子CpG甲基化而沉默的抑癌基因, 其可能在肿瘤发生相关的细胞信号转导和迁移中发挥重要作用. 另外有研究表明*CCDC67*作为一种抑癌基因对肝癌、甲状腺癌及前列腺癌具有显著的抑制作用[12-14]. Yin[13]等通过对200例原发性甲状腺乳头状癌组织和匹配的正常甲状腺组织, 分别采用RT-PCR和Western blot检测CCDC67 mRNA和蛋白,通过基因组DNA测序检测甲状腺乳头状癌中BRAF的突变, 使用稳定转染CCDC67的甲状腺乳头状癌细胞株TPC-1研究CCDC67的功能,发现与正常甲状腺组织相比, 甲状腺乳头状癌中CCDC67在mRNA和蛋白水平的表达均显著下调, CCDC67表达降低与肿瘤侵袭性行为, 如肿瘤晚期、淋巴结转移以及BRAF突变显著相关, CCDC67在TPC-1细胞中的表达能显著抑制细胞增殖、集落形成和迁移, 诱导G1期细胞周期阻滞, 增加细胞凋亡.

5 CCDC134加快胃癌的迁移和侵袭

*CCDC134*基因位于22号染色体q13.2[6]. CCDC134 mRNA包含1280个核苷酸, 可编码含有229个氨基酸的蛋白质[15]. 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是细胞内高度保守的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, MAPK通路作为细胞内信号转导通路, 可接受广泛的细胞外信号刺激, 并将其转导至细胞核内, 在调节细胞增殖、凋亡分化和侵袭等方面发挥着重要作用, 当MAPK通路异常活化时则可能引起细胞恶化, 导致癌症的发生[16]. Huang[15]等通过Northern blot、RT-PCR、免疫组织化学和Western blot的表达谱分析, CCDC134在正常成人组织、肿瘤组织和细胞系中广泛表达. 功能研究显示, 过表达CCDC134及其纯化蛋白显著抑制了Elk1的转录活性, 抑制了ERK和JNK/SAPK的磷酸化, 但抑制不了p38 MAPK的激活; 相反, 特异性siRNA对抗CCDC134激活Elk1的转录活性, 促进ERK和JNK/SAPK的磷酸化, 表明CCDC134可能在MAPK介导的Elk1转录中发挥了抑制作用. Zhong[17]采用免疫组化染色法发现CCDC134在正常胃组织、病变组织和癌组织中的阳性率分别为32.0、29.4和4.2%, 与正常组织(P<0.001)和病变组织(P<0.001)相比, CCDC134在胃癌组织中的表达显著降低, 正常组织与病变组织间差异无统计学意义(P = 0.842). 具体机制可能为CCDC134的减弱表达促进了ERK1/2和JNK/SAPK的激活, 而对p38无影响, 并且ERK1/2和JNK/SAPK的激活是CCDC134介导的迁移和侵袭所必需的. 此外, CCDC134-RNAi可诱导MMP-2和MMP-9的表达, 这是调控细胞迁移和侵袭的关键分子. 因此, CCDC134可能是肿瘤恶性转化的候选生物标志物, 它具有调节细胞迁移和侵袭的作用, 可能成为胃癌的治疗靶点.

6 CCDC178与胃癌关系研究甚少

*CCDC178*基因属于CCDC家族成员之一, 位于18号染色体q12.1, 编码的蛋白质产物由867个氨基酸组成. 失巢凋亡是一种上皮细胞脱离细胞外基质而导致的细胞程序性死亡, 其被认为是一种生理屏障, 可以阻止转移, 是预防癌症转移的早期步骤[18]. 失巢凋亡抗性有助于癌细胞的存活, 使得癌细胞从起源部位脱离, 从而促进转移[19,20]. 对失巢凋亡的放松管制正在成为癌症的一个标志, 并有助于形成远处器官的转移[20-22]. Huang[23]等通过外显子组测序发现*CCDC178*在肝细胞癌中发生突变. Hu[24]等发现与癌旁非癌组织相比, CCDC178在肝癌标本中显著上调, 其过表达与病理分期相关(P = 0.003), CCDC178缺陷降低了肝癌细胞的非锚固性生长和抗失巢凋亡能力, 抑制了肝癌细胞的体内转移, CCDC178的过表达而非功能丧失可能在肝细胞癌的发展中发挥重要作用. 机制上, BRCA1相关蛋白2(BRCA1-associated protein 2, BRAP2)是ERK通路的负调控因子, CCDC178与BRAP2相互作用并促进其降解, 然后激活ERK信号通路. 确定了*CCDC178*是一个参与抗失巢凋亡, 促进肝细胞癌转移的新的候选癌基因. Tomasini[25]等研究发现CCDC178与肺癌脑转移相关. Zhang[26]等通过全基因组测序发现*CCDC178*基因在胃癌组织中发生, 但其在胃癌发生发展中的具体机制研究较少.

7 小结与展望

综上所述, 卷曲螺旋蛋白家族基因与胃癌的发生发展及

侵袭转移有着密切的关联, 它们既可作为促癌基因也可作为抑癌基因, 调控肿瘤的增殖、转移、血管生成和凋亡. 虽然对CCDC家族基因中的部分基因与胃癌及其他肿瘤的研究取得了一定的进展, 加强了我们对肿瘤早期诊断、临床治疗、预后判断的认识, 但更多类型的卷曲螺旋蛋白基因在胃癌及其他肿瘤中的发病机制亟待我们进一步研究.

8 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 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 揭敏, 张渝, 吴维智, 周洁, 刘金沙, 刘展. 卷曲螺旋蛋白在调控肿瘤中作用及分子机制的研究进展. 中国临床医生杂志 2021; 49: 665-668 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.06.011]

4 Gong Y, Qiu W, Ning X, Yang X, Liu L, Wang Z, Lin J, Li X, Guo Y. CCDC34 is up-regulated in bladder cancer and regulates bladder cancer cell proliferation, apoptosis and migration. *Oncotarget* 2015; 6: 25856-25867 [PMID: 26312564 DOI: 10.18632/oncotarget.4624]

5 Lin Z, Qu S, Peng W, Yang P, Zhang R, Zhang P, Guo D, Du J, Wu W, Tao K, Wang J. Up-Regulated CCDC34 Contributes to the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 51-60 [PMID: 32021254 DOI: 10.2147/OTT.S237399]

6 赵亚军. CCDC34在胃癌中的表达及与患者预后的相关性研究. 新乡医学院 2018

7 Wang J, Liu G, Liu M, Xiang L, Xiao Y, Zhu H, Wu X, Peng Y, Zhang W, Jiang P, Li A, Nan Q, Chen Y, Chen C, Cheng T, Liu S, Wang J. The FOXK1-CCDC43 Axis Promotes the Invasion and Metastasis of Colorectal Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 2547-2563 [PMID: 30562730 DOI: 10.1159/000495924]

8 Wang J, Wu X, Dai W, Li J, Xiang L, Tang W, Lin J, Zhang W, Liu G, Yang Q, Lin Z, Sun Y, Zhang Y, Chen Y, Li G, Li A, Liu S, Li Y, Wang J. The CCDC43-ADRM1 axis regulated by YY1, promotes proliferation and metastasis of gastric cancer. *Cancer Lett* 2020; 482: 90-101 [PMID: 32278016 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.03.026]

9 Schulte I, Batty EM, Pole JC, Blood KA, Mo S, Cooke SL, Ng C, Howe KL, Chin SF, Brenton JD, Caldas C, Howarth KD, Edwards PA. Structural analysis of the genome of breast cancer cell line ZR-75-30 identifies twelve expressed fusion genes. *BMC Genomics* 2012; 13: 719 [PMID: 23260012 DOI: 10.1186/1471-2164-13-719]

10 徐小虹, 李建芳, 苏丽萍, 李琛, 朱正纲, 刘炳亚. 血清卷曲螺旋蛋白49及胃动蛋白2诊断胃癌的临床价值. 外科理论与实践 2015; 20: 226-231 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2015.03.012]

11 Park SJ, Jang HR, Kim M, Kim JH, Kwon OH, Park JL, Noh SM, Song KS, Kim SY, Kim YH, Kim YS. Epigenetic alteration of CCDC67 and its tumor suppressor function in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1494-1501 [PMID: 22610074 DOI: 10.1193/carcin/bgs178]

12 Chen ZH, Yu YP, Zuo ZH, Nelson JB, Michalopoulos GK, Monga S, Liu S, Tseng G, Luo JH. Targeting genomic rearrangements in tumor cells through Cas9-mediated insertion of a suicide gene. *Nat Biotechnol* 2017; 35: 543-550 [PMID: 28459452 DOI: 10.1038/nbt.]

13 Yin DT, Xu J, Lei M, Li H, Wang Y, Liu Z, Zhou Y, Xing M. Characterization of the novel tumor-suppressor gene CCDC67 in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 5830-5841 [PMID: 26716505 DOI: 10.18632/oncotarget.6709]

14 Yu YP, Ding Y, Chen Z, Liu S, Michalopoulos A, Chen R, Gulzar ZG, Yang B, Cieply KM, Luvison A, Ren BG, Brooks JD, Jarrard D, Nelson JB, Michalopoulos GK, Tseng GC, Luo JH. Novel fusion transcripts associate with progressive prostate cancer. *Am J Pathol* 2014; 184: 2840-2849 [PMID: 25238935 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.06.025]

15 Huang J, Shi T, Ma T, Zhang Y, Ma X, Lu Y, Song Q, Liu W, Ma D, Qiu X. CCDC134, a novel secretory protein, inhibits activation of ERK and JNK, but not p38 MAPK. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 338-349 [PMID: 18087676 DOI: 10.1007/s00018-007-7448-5]

16 钟佳伶. CCDC134、UCHL1基因与胃肠癌转移关系的研究. 北京协和医学院 2012 [DOI: 10.7666/d.Y2123475]

17 Zhong J, Zhao M, Luo Q, Ma Y, Liu J, Wang J, Yang M, Yuan X, Sang J, Huang C. CCDC134 is down-regulated in gastric cancer and its silencing promotes cell migration and invasion of GES-1 and AGS cells via the MAPK pathway. *Mol Cell Biochem* 2013; 372: 1-8 [PMID: 23070808 DOI: 10.1007/s11010-012-1418-4]

18 Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* 1994; 124: 619-626 [PMID: 8106557 DOI: 10.1083/jcb.124.4.619]

19 Gilmore AP. Anoikis. *Cell Death Differ* 2005; 12 Suppl 2: 1473-1477 [PMID: 16247493 DOI: 10.1038/sj.cdd.4401723]

20 Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 555-562 [PMID: 11544023 DOI: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9]

21 Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3481-3498 [PMID: 23830918 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.026]

22 Taddei ML, Giannoni E, Fiaschi T, Chiarugi P. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases. *J Pathol* 2012; 226: 380-393 [PMID: 21953325 DOI: 10.1002/path.3000]

23 Huang J, Deng Q, Wang Q, Li KY, Dai JH, Li N, Zhu ZD, Zhou B, Liu XY, Liu RF, Fei QL, Chen H, Cai B, Zhou B, Xiao HS, Qin LX, Han ZG. Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 1117-1121 [PMID: 22922871 DOI: 10.1038/ng.2391]

24 Hu X, Zhao Y, Wei L, Zhu B, Song D, Wang J, Yu L, Wu J. CCDC178 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through modulation of anoikis. *Oncogene* 2017; 36: 4047-4059 [PMID: 28319061 DOI: 10.1038/onc.2017.10]

25 Tomasini P, Barlesi F, Gilles S, Nanni-Metellus I, Soffietti R, Denicolai E, Pellegrino E, Bialecki E, Ouafik L, Metellus P. Comparative genomic analysis of primary tumors and paired brain metastases in lung cancer patients by whole exome sequencing: a pilot study. *Oncotarget* 2020; 11: 4648-4654 [PMID: 33400739 DOI: 10.18632/oncotarget.27837]

26 Zhang J, Huang JY, Chen YN, Yuan F, Zhang H, Yan FH, Wang MJ, Wang G, Su M, Lu G, Huang Y, Dai H, Ji J, Zhang J, Zhang JN, Jiang YN, Chen SJ, Zhu ZG, Yu YY. Whole genome and transcriptome sequencing of matched primary and peritoneal metastatic gastric carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 13750 [PMID: 26330360 DOI: 10.1038/srep13750]

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 2022年1月28日; 30(2): 92-99

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.92

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

文献综述 REVIEW

胃癌术前贫血治疗选择中的两难困境

况小红, 李 建

况小红, 绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)血液内科 四川省绵阳市 621000

李建, 绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)普通外科 四川省绵阳市 621000

况小红, 研究方向为血液系统疾病的临床诊治.

基金项目: 绵阳市卫生健康委科研课题项目, No.202012.

作者贡献分布: 所有作者对此文的贡献均等; 查阅文献, 文章撰写由况小红和李建共同完成; 文章格式及审校由李建完成.

通讯作者: 李建, 副主任, 副主任医师, 621000, 四川省绵阳市游仙区剑南路东段190号, 绵阳市第三人民医院普通外科. 654747973@qq.com

收稿日期: 2021-11-09
修回日期: 2021-12-22
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-01-28

Dilemma in selection of treatment for preoperative anemia in patients with gastric cancer

Xiao-Hong Kuang, Jian Li

Xiao-Hong Kuang, Department of Hematology, The Third Hospital of Mianyang (Sichuan Mental Health Center), Mianyang 621000, Sichuan Province, China

Jian Li, Department of General Surgery, The Third Hospital of Mianyang (Sichuan Mental Health Center), Mianyang 621000, Sichuan Province, China

Supported by: Scientific Research Projects of Health Commission of Mianyang City, No. 202012.

Corresponding author: Jian Li, Deputy Director, Vice-Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital of Mianyang, No. 190 East Jiannan Road, Youxian District, Mianyang 621000, Sichuan Province, China. 654747973@qq.com

Received: 2021-11-09
Revised: 2021-12-22
Accepted: 2022-01-20

Published online: 2022-01-28

Abstract

One of the common comorbidities of patients with gastric cancer waiting for gastrectomy is anemia, which negatively affects the postoperative outcomes and prognosis. Therefore, preoperative anemia often needs to be corrected. The most commonly used strategy to treat preoperative anemia in gastric cancer is transfusion. Currently, a large amount of evidence shows that transfusion can increase the incidence of postoperative complications and affect the long-term survival of patients. Therefore, there is a dilemma in choosing the treatment for preoperative anemia in patients with gastric cancer. Surgeons need to fully understand the duality of therapy strategies for preoperative anemia in gastric cancer patients. In this study, we review the studies on preoperative anemia and its treatment in patients with gastric cancer, aiming to help clinicians manage patients undergoing gastrectomy for cancer better.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Preoperative anemia; Transfusion; Patient blood management

Citation: Kuang XH, Li J. Dilemma in selection of treatment for preoperative anemia in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 92-99
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/92.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.92

摘要

贫血是胃癌术前常见伴发症之一, 并会对胃癌术后的短期恢复及预后产生不良影响, 因此, 术前贫血常常需要予以纠正. 胃癌术前贫血治疗最常用的策略即输

血, 而目前大量证据表明输血会增加术后并发症及影响病人长期生存率. 因此, 胃癌术前贫血治疗中存在选择的两难困境, 临床外科医师在管理此类病人时, 如何平衡利弊, 需要充分了解胃癌术前贫血治疗的两面性. 本文对关于胃癌病人术前贫血及其治疗相关研究进行综述, 对提高胃癌手术病人管理者的全局观提供参考.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 术前贫血; 输血; 病人血液管理

核心提要: 术前贫血及输血均可能会影响胃癌术后的恢复及预后, 平衡胃癌术前贫血治疗的利弊, 对提高胃癌的治疗效果至关重要.

文献来源: 况小红, 李建. 胃癌术前贫血治疗选择中的两难困境. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 92-99

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/92.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.92

0 引言

胃癌是全球高发恶性肿瘤之一, 据GLOBOCAN 2020统计, 胃癌居于全球高发恶性肿瘤第五位, 其导致的死亡人数则居恶性肿瘤相关死亡第四位[1]. 胃癌发生于上消化道, 其症状缺乏特异性, 与其他胃良性疾病症状相似, 故在无胃癌人群筛查的国家和地区, 胃癌往往确诊于进展期, 治疗效果及预后较差. 贫血是进展期胃癌最常见伴随症状之一, 部分病人即以贫血为首发表现而就诊. 大量证据表明贫血会影响恶性肿瘤的手术恢复, 全身治疗效果及远期生存时间, 在有限的关于术前贫血与胃癌术后并发症及远期预后关系研究中也有类似发现[2]. 因此, 在胃癌综合治疗中, 纠正贫血是一个重要组成部分. 目前针对癌性贫血的治疗措施主要包括输血, 补充铁制剂及促红细胞生成素制剂(erythropoietin-stimulating agents, ESAs)[3]. 这些措施在对胃癌贫血起治疗纠正效果的同时, 对胃癌的预后也可能存在负面影响, 尤其是胃癌围手术期纠正贫血最常用的异体成分输血, 已有大量报道显示其对病人术后短期恢复及远期预后存在不良影响[4,5]. 因此, 胃癌术前贫血治疗中存在选择的两难困境, 临床外科医师在管理此类病人时, 如何平衡利弊, 需要充分了解胃癌术前贫血治疗的两面性. 然而, 目前文献中尚缺乏对此两面性的综合探讨, 本文对关于胃癌病人术前贫血原因及其治疗方法的相关研究进行综述, 对提高胃癌手术病人管理者的全局观提供参考.

1 胃癌病人术前贫血发生率

贫血是恶性肿瘤的一种常见症状, 其治疗前发生率在各种恶性肿瘤中为30%-90%[6]. 由此可见, 贫血的发生率在不同恶性肿瘤中具有明显异质性, 其在胃癌中也同样如此. 虽然贫血是胃癌术前常需处理的临床症状, 但以胃癌术前贫血为主要研究内容的报道并不多见. 关于胃癌病人术前贫血的发生率, 不同研究报道结果差异较大, 这与胃癌导致贫血的机制多样及不同报道纳入病人的构成不同有关, 不同机制导致不同病人组贫血发生率存在明显差异. 在最近一篇关于胃癌术前贫血对病人预后影响的Meta分析中, 作者纳入了17篇报道, 估计胃癌病人术前贫血发生率为36% (27-44%)[2]. 目前关于胃癌术前贫血发生率的研究主要来自东亚国家, 这些国家胃癌发病率较高且均已建立广泛的针对胃癌的预防及筛查措施, 其早期胃癌的构成明显增加. 而在进展期胃癌占主要构成的国家, 如美国等, 目前关于胃癌术前贫血发生率的报道极少. 不同国家胃癌术前贫血发生率的对比研究可为胃癌防治政策提供信息, 因为在少有的几项关于胃癌术前贫血与临床病理特征关系的研究中, 发现肿瘤分期与术前贫血密切相关, 随着肿瘤分期的提升, 术前贫血发生率则明显升高(表1)[7-10]. 另外, 虽然铁是贯穿造血过程的重要物质, 关于胃癌术前铁水平的研究却极少, 来自加拿大的一项包括手术及非手术胃癌病人的回顾性分析显示, 在确诊胃癌时, 56%的病人存在铁缺乏, 40%的病人存在缺铁性贫血[11]. 一组来自日本的298例手术胃癌病人中, 43.2%存在贫血, 其中59.7%的贫血病人存在血清铁水平降低[12].

2 胃癌术前贫血发生原因及机制

虽然关于癌性贫血原因及机制的研究在各种恶性肿瘤中均有开展, 但在胃癌术前贫血中却研究极少. 表1列出的几项研究结果显示, 贫血或重度贫血一个明显的特征即是随着胃癌分期的提升, 术前贫血发生率明显升高. 其他与胃癌术前贫血密切相关的因素包括肿瘤大小, 淋巴结转移, 神经侵犯等, 均提示术前贫血的发生跟肿瘤进展相关. 虽然特异性针对胃癌术前贫血的研究较少, 但其发生机制与其他恶性肿瘤相关贫血具有共同性, 尽管不同肿瘤可能具有其特异性原因, 但显然, 胃癌术前贫血是多因素共同作用的结果[13].

2.1 消化道出血 消化道出血是胃癌常见症状之一, 其发生率据报道为5.8%-25.4%[14,15], 占肿瘤相关消化道出血的36-58%, 居于首位[16]. 胃癌恶性程度高, 肿瘤生长迅速, 快速的生长与肿瘤血供的不平衡引起肿瘤缺血坏死, 故胃癌常表现为溃疡型肿块. 同时, 胃腔内含具有腐蚀性

表 1 贫血发病率及与临床病理特征的关系

作者	发表年	国家	病例数	发生率(%)	各分期发生率(%)	其他与贫血明显相关的临床病理特征
Jiang[7]	2019	中国	505	40.9	I: 14.3; II: 17.4; III: 29.1	女性, 肿瘤大小, 淋巴结分期
Liu[8]	2017	中国	2163	27.0	I: 20.9; II: 31.3; III: 47.9	肿瘤大小, 神经侵犯, 术前体重下降, 体能状态评分
Wu[9]	2017	中国	210	25.2	I: 17.0; II: 32.7; III: 25.4	无
Shen[10]	2005	韩国	1688	39.9	I: 29.3; II: 45.8; III: 44.1	肿瘤大小, 大体类型, 浆膜侵犯, 淋巴结转移

表 2 胃癌术前贫血与病人预后

作者	发表年	国家	病例数	Hb界限(g/L)	预后(单因素分析)	预后(多因素分析)
Jiang[7]	2019	中国	1099	120	OS: HR = 1.43 (1.18–1.74)	OS: HR = 1.14 (0.93–1.41)
Liu[8]	2017	中国	2163	120	OS: HR = 1.24(0.99–1.54)	OS: HR = 1.24 (0.99–1.54)
Wang[32]	2017	中国	859	NA	OS: HR = 2.06 (1.68–2.52); DFS: HR = 1.89 (1.53–2.33)	OS: HR = 1.29 (1.04–1.59); DFS: NS
Chen[33]	2017	中国	292	126	OS: HR = 1.03 (0.68–1.56); DFS: HR = 1.07 (0.71–1.62)	OS: NS; DFS: NS
Xue[34]	2017	中国	269	108	OS: P = 0.033	OS: HR = 1.02 (0.68–1.53)
Wu[9]	2017	中国	210	60	DFS: P = 0.755	DFS: HR = 1.03 (0.94–1.12)
Lee[35]	2017	韩国	309	120	OS: HR = 0.12 (0.05–0.31); RFS: HR = 0.25 (0.13–0.48)	OS: HR = 0.32 (0.11–0.87); RFS: HR = 1.24 (0.49–3.11)
Eo[36]	2015	韩国	299	连续	OS: HR = 0.40 (0.22–0.73); DFS: HR = 0.32 (0.19–0.56)	OS: NS; DFS: NS
Rausei[37]	2013	意大利	224	120	OS: P = 0.113	NA
Mohri[38]	2010	日本	357	120	OS: HR = 1.81 (1.23–2.65)	NS
Shen[10]	2005	韩国	1688	120	OS: NS	OS: P = 0.208

DFS: 无病生存率; Hb: 血红蛋白; HR: 危险比; NA: 无数据; NS: 无统计学意义; OS: 总体生存率; RFS: 无复发生存率.

的胃酸, 胃消化酶, 在肿瘤表面缺乏相应正常胃黏膜保护屏障的情况下, 极易被腐蚀破坏, 加之胃蠕动及食物摩擦, 胃癌表面血管易破坏出血. 虽然急性大出血导致呕血或黑便、鲜血便等可致急性贫血, 需紧急处理以挽救生命, 但大多数病人仅表现为慢性消化道失血, 而不会引起重视, 致就诊延迟, 常出现明显贫血症状后才通过寻找贫血原因而明确诊断.

2.2 营养不良 造血是一个复杂的生理过程, 正常情况下, 造血受各种机制调控而维持于动态平衡. 其中造血原料物质的提供主要受营养状态的调控, 包括铁、甘氨酸、葡萄糖等合成血红蛋白(hemoglobin, Hb)的基本营养物质, 在胃肿瘤病变情况下, 可能会出现供应不足而Hb合成减少[17]. 胃癌病人常有上消化道症状, 如腹胀、食欲减退及消化不良等, 从而致进食减少, 当肿瘤位于胃出入口导致进食梗阻时会更加明显, 故胃癌病人常伴有营养不良表现. 铁代谢贯穿了整个Hb合成过程, 营养供给不足及慢性失血导致铁丢失增加减少了体内铁含量, 进而影响造血功能, 导致贫血发生. 另外, 营养不良同时也减少了其他造血必需物质如维生素B12、叶酸及微量元素等的供给[17]. 然而, 这些造血必需营养物质在胃癌病人术前的检测及评估并未受到重视, 相关研究报道也极少, 尽管针对这些物质的检测及纠正可能会对胃癌病人的术前管理带来深刻影响.

2.3 造血功能障碍 除了营养不良导致造血物质缺乏外, 慢性炎症所致造血功能障碍在癌性贫血中得到了充分的研究和证实, 甚至是部分癌性贫血的主要原因, 但胃癌术前贫血病人的慢性炎症状态尚缺乏研究报道[18]. 特别地, 癌性贫血与慢性炎性因子水平升高明显相关, 并表现为轻度正细胞色素或低色素性贫血, 同时伴循环血清铁浓度及转铁蛋白饱和度降低, 而体内铁储存多正常, 显示癌性贫血与铁利用能力下降而不是铁缺乏相关, 即“功能性铁缺乏”[19]. 铁调素是维持铁平衡的重要内分泌因子, 在铁吸收、存储、动员及再循环中起重要调控作用[20]. 在肿瘤等慢性炎症环境下, 体内铁调素明显升高, 致铁滞留于储存细胞内而用于造血减少, 从而引起贫血[21]. 其他慢性炎症因子如干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和IL-6, 在恶性肿瘤病人中明显升高, 可通过不同机制导致造血功能障碍[3]. 除前诉造血抑制细胞因子的增加外, 造血

表 3 围手术期输血与胃癌预后的Meta分析

作者	发表年	作者国家	研究数	病人数	输血比例(%)	并发症	预后
Agnes[4]	2018	意大利	38	21485	28.5	OR = 3.33 (2.10–5.29)	OS: HR = 1.49 (1.32–1.69); DFS: HR = 1.48 (1.18–1.86); DSS: HR = 1.66 (1.5–2.19)
Sun[5]	2015	中国	18	9120	36.3	NA	全因死亡: OR = 2.17(1.72–2.74); 癌症相关死亡: OR = 2.57(1.24–5.34); 复发: OR = 1.52 (1.08–2.15)
Li[40]	2015	中国	16	9189	44.8	RR = 1.36 (1.02–1.81)	5年存活率: RR = 0.74 (0.69–0.79); 复发; RR = 1.82 (1.32–1.51)

DFS: 无病生存率; DSS: 疾病特异生存率; NA: 无数据; OR: 比值比; OS: 总体生存率; RR: 相对危险度.

促进细胞因子的减少是癌性贫血另一方面重要因素. 组织缺氧环境下产生的活性氧可模拟假性氧信号, 致肾小管周围间质细胞 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)表达降低, 引起骨髓造血功能障碍[18]. 另外, 慢性炎症因子如IL-1、IL-6亦可通过抑制EPO合成, 降低EPO受体表达及红系前体细胞对EPO的反应, 从而影响红系造血[18].

2.4 术前治疗相关 随着胃癌多学科治疗模式的推广, 胃癌术前治疗包括化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗等的应用在临床上越来越普遍. 这些术前治疗最重要且常见的毒副作用即骨髓抑制, 主要表现为粒系造血减少, 但贫血发生率也很高. 胃癌术前化疗的早期研究采用方案如ECF、ECX、FLOT等联合三药治疗, 毒副作用非常明显, 其中贫血发生率均在80%以上, 尽管3和4度贫血发生率不超过10%[22]. 因此, 目前三药联合方案仅用于耐受能力极好的病人, 而临床多使用联合奥沙利铂及氟尿嘧啶或S-1的两药方案, 但其贫血发生率仍在50%左右[23,24]. 尽管胃癌新辅助治疗后贫血发生率明显升高, 但并无研究报道提及该类病人术前贫血的治疗及其可能对肿瘤产生的影响, 这需要胃癌术前治疗研究者的进一步关注.

3 术前贫血对胃癌病人的影响

3.1 降低生活质量 随着贫血程度加重及代偿机制的失衡, 各种贫血相关症状将严重影响病人生活质量. 贫血几乎可导致全身所有器官的相关症状, 常见包括心悸、心动过速、面色苍白等, 引起癌症相关虚弱的发生. 另一方面, 红细胞体内输氧能力的降低可影响器官系统的代谢和功能, 细胞代谢改变会明显影响病人身心功能, 心肺及骨骼肌系统改变也将导致体力活动及耐受力的降低, 表现为呼吸困难、乏力和肌肉疲劳. 同时, 胃肠道供氧降低使病人食欲下降及吸收障碍, 进一步影响病人营养和能量供给, 严重影响病人生活质量[3,25].

3.2 对术后恢复的影响 关于术前贫血和术后并发症的关系在各种手术中均有报道, 2015年一篇纳入21项术前贫血与各种手术术后并发症关系研究的Meta分析结果显示, 术前贫血与术后死亡、感染及输血增量明显相关[26]. 但该研究异质性较大, 无法明确术前贫血是术后并发症的独立危险因素, 还是仅仅为其他导致术后并发症的慢性疾病的伴随症状. 以术后并发症为主要指标的胃癌术前贫血研究极少, 多为研究其他指标时将贫血作为混杂因素纳入分析, 且均未发现术前贫血会明显增加胃癌术后并发症[27,28]. 这可能是因为在胃癌手术前, 贫血往往会通过输血等手段予以纠正, 故不能完全否认贫血本身对手术并发症的潜在影响. 在一项以评价Hb水平与胃癌根治术后并发症的关系研究中发现, 术后并发症与术前Hb水平没有明显关系, 但与术后Hb水平有关, 且随着Hb水平的下降, 如不输血纠正贫血则并发症发生率逐渐增加, 当Hb大于100 g/L时并发症发生率为14.2%, 而(80-90) g/L时为37.1%, 低于80 g/L时则高达40.0%[29].

3.3 对预后的影响 目前有大量文献表明术前贫血似乎会对肿瘤的长期预后产生影响, 其机制可能与缺氧有关. 缺氧微环境是实体瘤的重要特点, 而贫血会降低血液携氧能力, 进一步加重肿瘤组织缺氧微环境. 作为对缺氧做出的适应性反应, 肿瘤组织中缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor, HIF-1)表达升高, HIF-1通过调节靶基因表达, 促进肿瘤生长、增殖、浸润和转移, 导致不良预后[30]. 同时, 贫血会降低肿瘤药物治疗效果, 尤其是当Hb小于100 g/L时[31]. 另外, 术前贫血可能会延迟或中断肿瘤相关治疗, 导致病情进展. 然而在胃癌病人中, 术前贫血对预后的影响尚无定论, 如表2所示, 大多数研究提示术前贫血是胃癌根治术后的不良预后因素, 但经过多因素分析调整后, 其影响多无统计学意义[7-10,32-38]. 在Huang等[2]的Meta分析中, 术前贫血为总生存期(overall survival, OS)及无病生存期(disease-free survival, DFS)的独立危险因素, 但多因素亚组分析显示, 术前贫血对DFS影响无统计学意义. 其可能的解释为贫血主要与肿瘤分期有关, 而后者是明确的肿瘤预后因素, 经过多因素分析后, 贫血本身显示不是独立的危险因素, 同时围手术期输血可能会纠正术前贫血对长期预后的影响.

4 术前贫血治疗及其对胃癌手术术后的影响

如前所诉, 胃癌术前贫血对病人术后恢复、生活质量及预后可能具有不良影响, 因此需予以纠正. 目前纠正贫血的方式包括输血、ESAs、铁剂补充、营养支持及抗炎治疗等, 各种措施均有其正反方面的影响. 在胃癌术前贫血治疗中, 除输血外, 其余方法的研究很少. 虽然有研究发现, 维持血色素在120 g/L以上可以最大程度改善病人的生活质量[18], 但在胃癌术前情况下, 如何纠正及纠正到何种程度, 目前仍缺乏高级别证据支持.

4.1 输血 红细胞成分输血是纠正贫血及改善病人症状最直接也是最快的措施, 特别是在严重的或危及生命的情况下, 可以迅速提升Hb及红细胞压积[39], 也是临床上面对胃癌需限期手术的情况下最常采用的办法. 虽然有报道显示在晚期肿瘤的综合治疗中, 输血纠正贫血可能改善预后, 但在关于胃癌围手术期输血的研究中, 更多是显示其对术后并发症及预后的不良影响. 表3所示目前输血对胃癌术后并发症及预后研究的3项Meta分析显示, 与术前贫血相似, 输血可明显增加术后并发症发生率[4,5,40]. 而且, 研究发现输血增加术后并发症可能与贫血的严重程度有关, 在Jung等的回顾性分析中发现, 随着Hb水平的增加, 输血反而会导致术后并发症增加, Hb大于100 g/L时输血病人并发症发生率为60.0%, 而Hb为(80-90) g/L的病人为52.9%, 低于80 g/L时则为41.0%, 且与未输血组相比, 在Hb大于80 g/L的病人中, 输血反而会增加术后并发症发生[29]. 同时, 围手术期输血对肿瘤预后的不良影响获得了广泛的认识, 其机制主要认为是输血可导致免疫抑制, 包括抑制IL-2和INF-γ产生, 抑制自然杀伤细胞功能, 释放免疫抑制物前列腺素, 增加调节性T细胞的数量等[41]. 如表3所示, 无论是采用全因死亡, 总体生存率, 还是复发率等指标, 均显示胃癌围手术期输血会明显缩短病人的长期生存. 因而, 对胃癌围手术期输血应持慎重态度.

4.2 促红细胞生成制剂 自从1993年重组人红细胞生成素开始被批准应用于癌性贫血后, 各种短长效制剂被开发使用[42]. 大量临床试验明确了ESAs在癌性贫血中的价值, 可以明显降低红细胞输注, 改善虚弱等贫血相关症状, 提高生活质量[43]. 然而其应用也存在争议, 随机对照试验及系统综述均表明ESAs可明显增加血栓栓塞事件的风险, 特别是在基础Hb较高的情况下[43,44]. 另外, 虽然仍需要进一步明确, ESAs可能会刺激肿瘤细胞的生长[45]. 在临床试验中也发现, ESAs治疗与肿瘤预后差有关, 因此目前一致认为ESAs只适合于肿瘤姑息治疗且Hb低于100 g/L的情况下[13]. 虽然, ESAs应用于胃癌术前贫血的治疗缺乏研究, 但从晚期肿瘤的试验结果推导, ESAs并不适合于可以获得根治可能的术前病人.

4.3 铁剂补充 口服铁剂是贫血首选补铁方式, 但不适合于炎症相关性贫血[46]. 因为此类贫血往往是由铁吸收障碍, 铁代谢及利用异常所致, 因此, 肿瘤病人补铁研究中均采用静脉制剂. 大量证据表明, 联合或单独静脉补充铁剂可明显减少肿瘤病人的输血需求及提高生活质量, 且未发现有明显的副作用[47]. 因此, 铁剂补充可能适合于胃癌术前病人的贫血纠正中. 有研究发现, 静脉注射铁剂可明显提高术前贫血病人的Hb, 尤其是羧麦芽糖铁, 其Hb增加可达17 g/L[48]. 与蔗糖铁相比, 羧麦芽糖铁允许更高的使用剂量和可获得更快的Hb改善, 特别适合于肿瘤这类不能长时间推迟手术且不适合ESAs制剂的病人中. 但是, 尽管静脉补充铁剂显示了良好的安全性及有效性, 其在胃癌术前贫血的应用中并未受到重视, 如前所诉, 对胃癌术前贫血病人的铁代谢状况研究极少, 而术前补铁的研究目前仅有一项来自于西班牙的多中心研究[48]. 背后的顾虑可能源自于铁在肿瘤中的作用, 从而对肿瘤预后可能产生负性作用. 但这些研究主要来自动物实验[49], 在临床试验中并未发现静脉补铁对肿瘤患者的生存有明显影响[50-52]. 在输血存在不良预后影响及ESAs不适合应用于可获得根治机会的术前情况下, 关于胃癌病人术前铁代谢状况, 补铁对胃癌手术短期结局及长期预后的影响值得进一步的研究.

5 胃癌术前贫血防治的方向

5.1 胃癌的预防与早诊早治 广大从事胃癌诊疗工作的临床医师致力于研究不同的治疗方法以提高胃癌病人的长期生存时间, 虽然在肿瘤治疗策略的进展及胃癌多学科治疗模式的推广下, 胃癌病人的预后及生活质量均获得了明显的改善, 但相较于其他肿瘤, 进展期胃癌的治疗效果仍不理想. 其实, 从近数十年胃癌发病率变化倾势的研究看, 降低胃癌负担最有效的办法就是预防胃癌的发生[53]. 在中日韩等东亚国家, 胃癌的高发病率与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染密切相关, 因此, 随着这些国家*H. pylori*感染的筛查及根治运动的开展, 与其相关的胃癌发生率也明显降低, 被称为“流行病学的意外胜利”[54,55]. 但近年来随着高盐饮食及肥胖人群的增加, 近端胃癌发生率明显增加, 因此, 预防包括胃癌在内的肥胖相关健康问题迫在眉睫. 没有胃癌的发生, 其术前贫血治疗选择的两难困境就不会存在[56]. 另外, 胃癌术前贫血的研究发现, 随着胃癌分期的提升, 术前贫血发生率亦明显升高. 因此, 防治胃癌术前贫血的另一个有效措施即早期诊治, 这依赖于人群胃癌意识的提升及胃癌早诊早治项目的建立. 在韩国, 随着国家范围胃癌筛查项目的开展, 其早期胃癌占所有胃癌的比例从1995年的28.6%提升至2007年的58.0%, 明显的降低了

胃癌病人的死亡率, 同时理论上也降低了胃癌术前贫血的患病率[57].

5.2 病人血液管理 虽然胃癌预防与早诊早治是防治胃癌术前贫血的最佳策略, 但这需要社会的广泛参并存在巨大的经济负担, 目前在人口量大或胃癌发病率较低的国家, 其实现还需要相当的时间. 因此, 针对胃癌术前贫血治疗的优化仍很关键. 病人血液管理(patient blood management, PBM)策略包括不同的具有循证医学证据的干预措施, 旨在维持患者自身血量, 避免不必要输血. PBM包含三个部分: 通过早期检测和使用铁制剂管理贫血; 减少医源性失血; 通过限制性输血优化病人对贫血的生理耐受. PBM已成功应用于骨科、心脏和结直肠手术, 减少了输血和住院时间. 一项西班牙多中心研究将PBM策略应用于胃癌术前贫血的管理中, 并显示可明显减少围手术期输血, 在术前贫血的病人中减少更加明显. 同时降低了术后感染性并发症, 再手术率、平均住院时间及死亡率. 虽然该研究尚未报道该策略对胃癌术后远期预后的影响, 其显示出的所有短期收益可能会对远期预后产生积极的作用[48]. PBM具体策略为术前2-4周完成包括血常规、铁水平等实验室检测, 对Hb低于120 g/L和/或铁蛋白小于300 mg/L的病人给予术前7天的铁剂补充. 对有危险因素和/或贫血症状的病人, 建议输血的Hb阈值为90g/L, 而没有活动性出血的病人, Hb阈值为70 g/L[48]. 由于胃癌根治为限期手术, 可能会对PBM策略的执行造成影响, 因而其执行率仅52%, 这在结肠癌术前的研究中更低, 仅30%[48,58]. 然而, 在西班牙的这项研究中, PBM的实施并没有明显的延长胃癌诊断至手术的时间间隔[48]. 而且, 目前也没有证据表明完成PBM所需的时间会明显导致肿瘤的进展从而影响预后, 反而其所获得的诸如减少输血、感染并发症、死亡率等收益将远远超过其所需的时间付出. 因而, 在一项德国的包含部分上消化道肿瘤的研究中, 术前PBM策略可提高15%的两年生存率, 虽然缺乏亚组分析而不能明确是否在胃癌病人中同样如此[59]. 因此, PBM策略在包括胃癌在内的肿瘤病人术前管理中具有良好的前景, 值得进一步的研究.

6 结论

综上所诉, 目前关于胃癌术前贫血及铁代谢状态的报道欠缺, 需要进一步大样本、多种群的研究, 为胃癌病人术前管理提供数据支持. 现有的回顾性报道虽然证据级别很低, 但确支持术前贫血会对胃癌根治术后病人的短期结局和长期预后产生不良影响, 虽然因术前贫血常会被临床医师关注而加以纠正, 致部分研究在多因素分析后提示术前贫血对胃癌病人的长期预后缺乏统计学意义. 因ESAs不适合应用于可接受根治可能的术前环境, 铁剂补充需要一定时间, 故绝大部分临床实践中采取了快速有效的输血方案, 但大量的研究提示输血对胃癌病人术后的短期恢复及远期生存存在负面作用. 因此, 胃癌病人术前贫血的管理使临床医师面临选择的两难困境, 如何平衡胃癌术前贫血治疗的利弊, 需要更多的探索. 目前, PBM策略在各种择期手术中显示出其优越性, 在各种恶性肿瘤包括胃癌手术的术前贫血管理中也显示了其降低输血率及术后并发症, 改善病人预后的初步效果, 值得进一步研究, 以提高胃癌的治疗效果.

7 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]

2 Huang XZ, Yang YC, Chen Y, Wu CC, Lin RF, Wang ZN, Zhang X. Preoperative Anemia or Low Hemoglobin Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 7606128 [PMID: 30719182 DOI: 10.1155/2019/7606128]

3 Natalucci V, Virgili E, Calcagnoli F, Valli G, Agostini D, Zeppa SD, Barbieri E, Emili R. Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 33535496 DOI: 10.3390/nu13020482]

4 Agnes A, Lirosi MC, Panunzi S, Santocchi P, Persiani R, D'Ugo D. The prognostic role of perioperative allogeneic blood transfusions in gastric cancer patients undergoing curative resection: A systematic review and meta-analysis of non-randomized, adjusted studies. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 404-419 [PMID: 29398320 DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.006]

5 Sun C, Wang Y, Yao HS, Hu ZQ. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2015; 13: 102-110 [PMID: 25486261 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.11.044]

6 Rodgers GM 3rd, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, Coccia PF, Djulbegovic B, Gilreath JA, Kraut EH, Matulonis UA, Millenson MM, Reinke D, Rosenthal J, Schwartz RN, Soff G, Stein RS, Vlahovic G, Weir AB 3rd. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 628-653 [PMID: 22570293 DOI: 10.6004/jnccn.2012.0064]

7 Jiang J, Ouyang J, Liu S, Chen J, Zhang H, Wang C, Wu W, Zhang C, He Y. The prognostic impact of pretreatment anemia in patients with gastric cancer and nonhypoalbuminemia undergoing curative resection: a retrospective study. *Ann Transl Med* 2021; 9: 1046 [PMID: 34422958 DOI: 10.21037/atm-21-1649]

8 Liu X, Qiu H, Huang Y, Xu D, Li W, Li Y, Chen Y, Zhou Z, Sun X. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer Med* 2018; 7: 360-369 [PMID: 29341506 DOI: 10.1002/cam4.1309]

9 Wu G, Zhang DY, Duan YH, Zhang YQ, Cui XN, Luo Z. Correlations of Hemoglobin Level and Perioperative Blood Transfusion with the Prognosis of Gastric Cancer: A Retrospective Study. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2470-2478 [PMID: 28535151 DOI: 10.12659/msm.900907]

10 Shen JG, Cheong JH, Hyung WJ, Kim J, Choi SH, Noh SH. Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 126-130 [PMID: 16028285 DOI: 10.1002/jso.20272]

11 Tang GH, Hart R, Sholzberg M, Brezden-Masley C. Iron deficiency anemia in gastric cancer: a Canadian retrospective review. *Eur J*

Gastroenterol Hepatol 2018; 30: 1497-1501 [PMID: 30179903 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001251]
12 Sawayama H, Iwatsuki M, Kuroda D, Toihata T, Uchihara T, Koga Y, Yagi T, Kiyozumi Y, Eto T, Hiyoshi Y, Ishimoto T, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H. Total iron-binding capacity is a novel prognostic marker after curative gastrectomy for gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 671-680 [PMID: 29633053 DOI: 10.1007/s10147-018-1274-7]
13 Abdel-Razeq H, Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 145: 102837 [PMID: 31830663 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837]
14 Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Jedrys J, Szczepanik AM; Polish Gastric Cancer Study Group. Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 37-43 [PMID: 17618451 DOI: 10.1007/s00423-007-0208-z]
15 Tavares A, Gandra A, Viveiros F, Cidade C, Maciel J. Analysis of clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer in young and older patients. *Pathol Oncol Res* 2013; 19: 111-117 [PMID: 22573278 DOI: 10.1007/s12253-012-9530-z]
16 Sheibani S, Kim JJ, Chen B, Park S, Saberi B, Keyashian K, Buxbaum J, Laine L. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 144-150 [PMID: 23710797 DOI: 10.1111/apt.12347]
17 Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1972-1985 [PMID: 24587673 DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.1972]
18 Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, Floris C, Omoto I, Barracca A, Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica* 2015; 100: 124-132 [PMID: 25239265 DOI: 10.3324/haematol.2014.112813]
19 Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, Macciò A. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol* 2018; 9: 1294 [PMID: 30294279 DOI: 10.3389/fphys.2018.01294]
20 Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 1434-1443 [PMID: 22306005 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014]
21 Qiao B, Sugianto P, Fung E, Del-Castillo-Rueda A, Moran-Jimenez MJ, Ganz T, Nemeth E. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination. *Cell Metab* 2012; 15: 918-924 [PMID: 22682227 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.018]
22 Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948-1957 [PMID: 30982686 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1]
23 Chen W, Shen J, Pan T, Hu W, Jiang Z, Yuan X, Wang L. FOLFOX versus EOX as a neoadjuvant chemotherapy regimen for patients with advanced gastric cancer. *Exp Ther Med* 2014; 7: 461-467 [PMID: 24396426 DOI: 10.3892/etm.2013.1449]
24 Sah BK, Zhang B, Zhang H, Li J, Yuan F, Ma T, Shi M, Xu W, Zhu Z, Liu W, Yan C, Li C, Liu B, Yan M, Zhu Z. Neoadjuvant FLOT versus SOX phase II randomized clinical trial for patients with locally advanced gastric cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 6093 [PMID: 33257672 DOI: 10.1038/s41467-020-19965-6]
25 Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 7-14 [PMID: 11395846 DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90206-4]
26 Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg* 2015; 102: 1314-1324 [PMID: 26349842 DOI: 10.1002/bjs.9861]
27 Lou N, Chi CH, Chen XD, Zhou CJ, Wang SL, Zhuang CL, Shen X. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 188-195 [PMID: 27692536 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.09.006]
28 Sun X, Xu J, Chen X, Zhang W, Chen W, Zhu C, Sun J, Yang X, Wang X, Hu Y, Cai Y, Shen X. Sarcopenia in Patients With Normal Body Mass Index Is an Independent Predictor for Postoperative Complication and Long-Term Survival in Gastric Cancer. *Clin Transl Sci* 2021; 14: 837-846 [PMID: 33278338 DOI: 10.1111/cts.12940]
29 Jung DH, Lee HJ, Han DS, Suh YS, Kong SH, Lee KU, Yang HK. Impact of perioperative hemoglobin levels on postoperative outcomes in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2013; 16: 377-382 [PMID: 23007652 DOI: 10.1007/s10120-012-0196-8]
30 Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer* 2019; 18: 157 [PMID: 31711497 DOI: 10.1186/s12943-019-1089-9]
31 Vaupel P, Thews O, Hoeckel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 2001; 18: 243-259 [PMID: 11918451 DOI: 10.1385/MO:18:4:243]
32 Wang SL, Ma LL, Chen XY, Zhou DL, Li B, Huang DD, Yu Z, Shen X, Zhuang CL. Impact of visceral fat on surgical complications and long-term survival of patients with gastric cancer after radical gastrectomy. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 436-445 [PMID: 29184135 DOI: 10.1038/s41430-017-0032-7]
33 Chen L, Yan Y, Zhu L, Cong X, Li S, Song S, Song H, Xue Y. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 849-867 [PMID: 29276407 DOI: 10.2147/CMAR.S151026]
34 Xue F, Lin F, Yin M, Feng N, Zhang X, Cui YG, Yi YP, Kong XY, Chen X, Liu WZ. Preoperative albumin/globulin ratio is a potential prognosis predicting biomarker in patients with resectable gastric cancer. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: 439-445 [PMID: 29086711 DOI: 10.5152/tjg.2017.17167]
35 Lee JW, Lee MS, Chung IK, Son MW, Cho YS, Lee SM. Clinical implication of FDG uptake of bone marrow on PET/CT in gastric cancer patients with surgical resection. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2385-2395 [PMID: 28428718 DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2385]
36 Eo WK, Jeong DW, Chang HJ, Won KY, Choi SI, Kim SH, Chun SW, Oh YL, Lee TH, Kim YO, Kim KH, Ji YI, Kim A, Kim HY. Absolute monocyte and lymphocyte count prognostic score for patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2668-2676 [PMID: 25759535 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2668]
37 Rausei S, Ruspi L, Galli F, Tirotta F, Inversini D, Frattini F, Chiappa C, Rovera F, Boni L, Dionigi G, Dionigi R. Peri-operative blood transfusion in gastric cancer surgery: prognostic or confounding factor? *Int J Surg* 2013; 11 Suppl 1: S100-S103 [PMID: 24380538

DOI: 10.1016/S1743-9191(13)60027-8]
38 Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, Yokoe T, Miki C, Kusunoki M. Prognostic significance of host- and tumor-related factors in patients with gastric cancer. *World J Surg* 2010; 34: 285-290 [PMID: 19997918 DOI: 10.1007/s00268-009-0302-1]
39 Rodgers GM, Gilreath JA. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy. *Acta Haematol* 2019; 142: 13-20 [PMID: 30970366 DOI: 10.1159/000496967]
40 Li L, Zhu D, Chen X, Huang Y, Ouyang M, Zhang W. Perioperative Allogenenic Blood Transfusion is Associated With Worse Clinical Outcome for Patients Undergoing Gastric Carcinoma Surgery: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1574 [PMID: 26426632 DOI: 10.1097/MD.0000000000001574]
41 Nakanishi K, Kanda M, Kodera Y. Long-lasting discussion: Adverse effects of intraoperative blood loss and allogeneic transfusion on prognosis of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2743-2751 [PMID: 31235997 DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2743]
42 Storring PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, Stenning BE, Lamikanra A, Rafferty B, Lee J. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998; 100: 79-89 [PMID: 9450795 DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00521.x]
43 Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407 [PMID: 23235597 DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5]
44 Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, Szechtman B, Roa W, Mulroy L, Rudinskas L, Gagnon B, Okawara GS, Levine MN. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027-1032 [PMID: 17312332 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1514]
45 Henke M, Mattern D, Pepe M, Bézay C, Weissenberger C, Werner M, Pajonk F. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 2006; 24: 4708-4713 [PMID: 17028293 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2737]
46 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023 [PMID: 15758012 DOI: 10.1056/NEJMra041809]
47 Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, Shpilberg O. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 2013; 52: 18-29 [PMID: 22877242 DOI: 10.3109/0284186X.2012.702921]
48 Osorio J, Jericó C, Miranda C, Santamaría M, Artigau E, Galofré G, Garsot E, Luna A, Puértolas N, Aldeano A, Olona C, Molinas J, Feliu J, Videla S, Tebe C, Pera M. Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 1449-1457 [PMID: 33267997 DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.129]
49 Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, Mizzen L, Osterborg A. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis--a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 1-15 [PMID: 24275533 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.10.008]
50 Wilson MJ, Harlaar JJ, Jeekel J, Schipperus M, Zwaginga JJ. Iron therapy as treatment of anemia: A potentially detrimental and hazardous strategy in colorectal cancer patients. *Med Hypotheses* 2018; 110: 110-113 [PMID: 29317052 DOI: 10.1016/j.mehy.2017.12.011]
51 Jaspers A, Baron F, Maertens J, De Prijck B, Schots R, Bonnet C, Hafraoui K, Willems É, Servais S, Fillet G, Beguin Y. Long-term safety follow-up of a randomized trial of darbepoetin alpha and intravenous iron following autologous hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2015; 90: E133-E134 [PMID: 25802012 DOI: 10.1002/ajh.24013]
52 Abiri B, Vafa M. Iron Deficiency and Anemia in Cancer Patients: The Role of Iron Treatment in Anemic Cancer Patients. *Nutr Cancer* 2020; 72: 864-872 [PMID: 31474155 DOI: 10.1080/01635581.2019.1658794]
53 GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 42-54 [PMID: 31648970 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0]
54 Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer* 2015; 136: 487-490 [PMID: 24889903 DOI: 10.1002/ijc.28999]
55 Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 1-27 [PMID: 3533579 DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036288]
56 Lifshitz F, Lifshitz JZ. Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12: 17-34 [PMID: 25345082]
57 Jeong O, Park YK. Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: the results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 69-77 [PMID: 22076206 DOI: 10.5230/jgc.2011.11.2.69]
58 Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, Borstlap W, Jeekel J, Zwaginga JJ, Schipperus M. Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study. *Transfusion* 2018; 58: 795-803 [PMID: 29250797 DOI: 10.1111/trf.14456]
59 Keding V, Zacharowski K, Bechstein WO, Meybohm P, Schnitzbauer AA. Patient Blood Management improves outcome in oncologic surgery. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 159 [PMID: 30086770 DOI: 10.1186/s12957-018-1456-9]

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 2022年1月28日; 30(2): 100-108

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.100

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

文献综述 REVIEW

菌–肠–脑轴与血脑屏障通透性的相关性研究进展

华嵘暄, 高 晗, 王博雅, 郭玥昕, 梁 宸, 高 磊, 尚宏伟, 徐敬东

华嵘暄, 首都医科大学临床医学专业 “5+3” 长学制 北京市 100069

高晗, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系北京市100069

王博雅, 北京大学医学部临床医学八年制 北京市 100083

郭玥昕, 首都医科大学口腔医学专业 “5+3” 长学制 北京市 100069

梁宸, 首都医科大学临床医学专业 北京市 100069

高磊, 首都医科大学生物医学工程学院生物医学信息学系 北京市 100069

尚宏伟, 首都医科大学基础医学院形态学实验中心 北京市 100069

徐敬东, 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系 北京市 100069

华嵘暄, 首都医科大学临床医学 “5+3一体化” 专业学生, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.82174056和No.81673671; 国家重点研发计划 “重大慢性非传染性疾病防控研究” 重点专项课题, No.2016YFC1306305.

作者贡献分布: 本文综述由华嵘暄和徐敬东完成; 图片由华嵘暄、王博雅和郭玥昕绘制; 高晗、梁宸、高磊和尚宏伟负责部分文献搜集与整理; 徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学生理学与病理生理学系. xujingdong@163.com

收稿日期: 2021–09–03
修回日期: 2021–10–19
接受日期: 2022–01–12
在线出版日期: 2022–01–28

Insights into correlation between intestinal flora-gut-brain axis and blood-brain barrier permeability

Rong-Xuan Hua, Han Gao, Bo-Ya Wang, Yue-Xin Guo, Chen Liang, Lei Gao, Hong-Wei Shang, Jing-Dong Xu

Rong-Xuan Hua, Clinical Medicine “5+3” Program, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Han Gao, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Bo-Ya Wang, Clinical Medicine Program, Peking University Health Science Center, Beijing 100081, China

Yue-Xin Guo, Oral Medicine “5+3” Program, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Chen Liang, Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Lei Gao, Department of Biomedical Informatics, School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Wei Shang, Morphological Experiment Center, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 821714056 and No. 81673671; National Key Research and Development Plan “Major Chronic Non-communicable Disease Prevention and Control Research” Key Special Project, No. 2016YFC1306305.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, No. 10 Youanmenwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2021-09-03
Revised: 2021-10-19
Accepted: 2022-01-12
Published online: 2022-01-28

Abstract

A wide variety of gut microbes has a non-negligible physiological and pathological impact on the host. Studies show that gut microbes can influence the function of the central nervous system by synthesizing and releasing several key neurotransmitters and neuroregulatory factors. Decreasing the integrity of the blood-brain barrier is related to the disorder of gut microbes, and maintaining the homeostasis of gut microbes is of great significance in preventing and treating neurodegenerative diseases. This

review summarizes the possible mechanism of the intestine flora-gut-brain axis as a signaling pathway and presents several ideas and potential directions for regulating gut microbes to achieve the purpose of disease treatment.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestine flora-gut-brain axis; Blood-brain barrier; Neurodegeneration disease; Gastrointestinal microbiome; Mucosal barrier; Alzheimer's disease

Citation: Hua RX, Gao H, Wang BY, Guo YX, Liang C, Gao L, Shang HW, Xu JD. Insights into correlation between intestinal flora-gut-brain axis and blood-brain barrier permeability. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 100-108
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/100.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.100

摘要

肠道内数量庞大的菌群对宿主的生理病理功能有着不可忽视的影响. 研究显示肠道菌群能够通过合成和释放一些重要的神经递质及调节因子来影响中枢神经系统的功能, 肠道菌群的紊乱与血脑屏障完整性降低有关. 肠道菌群的稳态在预防与治疗神经退行性疾病中有重要意义. 本文拟综述血脑屏障完整性与菌-肠-脑轴相关性的最新进展, 为从肠道出发治疗神经系统疾病提供新的方向.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 菌-肠-脑轴; 血脑屏障; 神经退行性疾病; 肠道微生物; 粘膜屏障; 阿尔兹海默

核心提要: 肠道菌群作为机体重要的调控参与者, 其改变引起血脑屏障完整性与通透性的改变, 进而成为影响脑神经元功能的使动因素. 同时肠道菌群也成为治疗中枢神经系统疾病的一个新靶点.

文献来源: 华嵘暄, 高睿, 王博雅, 郭玥昕, 梁宸, 高磊, 尚宏伟, 徐敬东. 菌-肠-脑轴与血脑屏障通透性的相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 100-108
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/100.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.100

0 引言

随着研究技术的不断完善, 大脑不再被认为是一个独立存在的器官而单独履行其功能. 越来越多的研究表明, 中枢神经系统(central nervous system, CNS)有许多的外周调节途径, 其中肠道是日益关注的焦点, 肠道菌群对宿主的生理和心理健康特别是对大脑发育过程的影响引起了人们广泛兴趣. 肠道菌群影响中枢和外周神经胶质细胞的发育, 调节其在整个生命过程中的稳态[1]. 肠道微生物对肠神经胶质细胞的发育、迁移和分化至关重要, 并参与粘膜免疫反应, 并维持肠道上皮屏障功能. 而病理状态下肠道菌群多样性降低, 有益菌群减少, 致病菌增加[2], 可导致肠上皮细胞间紧密连接(tight junction, TJ)减弱, 屏障作用降低, 肠道微生物发生移位, 引起组织的慢性炎性病理变化. 近年来有研究结果令人倍感兴奋: 在使用肠道菌群移植后阿尔兹海默(alzheimer's disease, AD)、帕金森病(parkinson's disease, PD)等神经功能障碍有所缓解[3,4], 推测肠道菌群对脑功能的调节作用可能与血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)相联系, 而神经退行性疾病的发生也与之相关. 本文由肠道菌群出发, 阐述菌-肠-脑轴与BBB完整性相关性的最新进展, 以期从肠道出发, 为预防和治疗神经系统疾病提供新的方向.

1 肠道菌群

肠道菌群与宿主长期互惠共生, 其数量级与人类全身细胞总数相当[5], 超过10^{14}个, 其中绝大部分位于回肠末端与结肠[6]. 肠道内微生物数量如此之庞大, 其代谢等功能对宿主的影响不容小觑, 目前已经证实, 乳酸菌和双歧杆菌有利于肠道屏障功能的维持, 而梭状芽孢杆菌过度增殖可能打破免疫稳态致使通透性增加, 造成炎性肠病等异常[7].

肠道菌群及其代谢物的作用不止于此, 动物实验证实肠道菌群与脑之间存在一定功能上的联系, 给无菌小鼠移植微生物后BBB通透性降低, 与之相反肠道微生物的缺失会导致BBB通透性增加, 出现TJ蛋白occludin, claudin-5明显减少[8]. 特别是长期服用抗生素的小鼠肠道微生物数量和多样性降低, 动物可出现认知功能障碍、海马神经损伤以及记忆力下降; 而服用益生菌的作用则与之相反[9]. 这些结果提示肠道菌群的稳态与脑功能联系密切. 随着脑-肠之间相关性研究的深入, 着眼肠道菌群以解决中枢神经系统问题已成为当今研究热点.

2 BBB通透性改变

20世纪初, 研究人员发现动物接受静脉注射苯丙胺后, 其余器官均有苯丙胺分布, 唯独脑组织例外-这不由让人想到有某种屏障的存在影响这种物质的扩散. 随后研究证实在脑部毛细血管和神经胶质细胞间存在BBB. 众所周知, BBB是循环系统和中枢神经系统之间重要的"活跃接口"[10], 对营养物质的运输和代谢物的清除具有调控作用, 同时兼备对潜在有毒、有害物质的滤过作用, 以维持CNS的稳态. 因此, BBB的通透性增加被视为神经元损伤、脑内环境稳态失衡、神经退行性疾病发生的

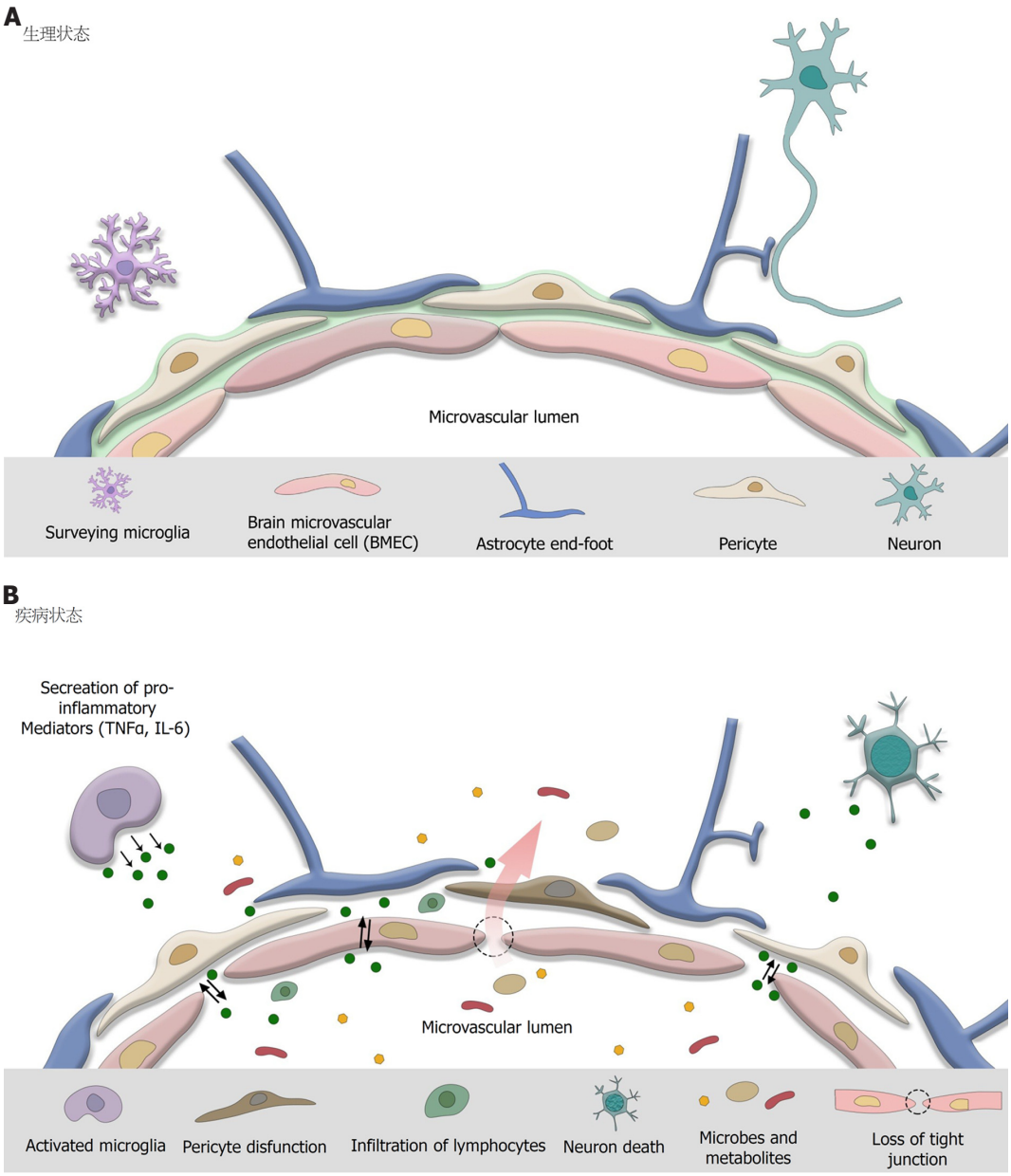


图 1　血脑屏障构成方式改变模式图. A: BBB的神经血管内皮单元由BMEC、周细胞、星形胶质细胞以及小胶质细胞等构成; B: 当创伤和感染时, BMEC间紧密连接的破坏引起BBB通透性增加, 免疫细胞以及小胶质细胞释放TNFα, IL-6, BBB渗透性增加, 导致细胞外基质缺失以及神经元死亡. Surveying microglia: 未激活的小胶质细胞; Brain microvascular endothelial cell, BMEC: 脑微血管内皮细胞; Astrocyte end-foot: 星形胶质细胞末梢足突; Pericyte: 周细胞; Neuron: 神经元; Microvascular lumen: 微血管腔隙; Activated microgila: 激活的小胶质细胞; Pericyte disfunction: 周细胞功能丧失; Infiltration of lymphocytes: 淋巴细胞的浸润; Neuron death: 神经元死亡; Microbes and metabolites: 微生物及其代谢产物; Loss of tight junction: 紧密连接的丧失; Secretion of pro-inflammatory mediators: 促炎因子的释放; BBB: 血脑屏障; IL-6: 白细胞介素-6.

重要原因.

BBB的构成并不简单(如图1), 包括脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)、周细胞、星形胶质细胞终足、小胶质细胞和细胞外基质等[10]. BMECs间TJ由三类蛋白(由claudins、occludins和连接黏附分子组成的跨膜蛋白; 胞质附着蛋白zonulae occludens 1-3; 以及细胞骨架蛋白)有序排列组成[11], 限制一些大分子物质及细菌透过, 以保持脑内部的内环境稳态[12]. 周细胞环绕在BMECs外, 能够起到控制毛细血管管径, 调节胞吞、免疫细胞运输的作用. 小胶质细胞作为BBB建立过程中的重要细胞, 是CNS的“第一道防线”, 分泌血管生长素, 促进脑血管生成[1], 同时又能通过CX3CR1、CD11b/c和CD45的抗原标记判定脑实质中血源性物质和潜在炎症刺激[13]. 有研究表明[1], 当胚胎期血管发生完成后, 去除小胶质细胞不会导致BBB功能的改变, 提示小胶质细胞对BBB的维持并非必要. 如图1A所示, 星形胶质细胞的终足包绕在周细胞与内皮细胞外, 作为“第二道物理屏障”选择性地阻挡微生物、大

分子化合物等物质的通过. 神经元借助星形胶质细胞与BMECs形成内皮-神经元的联系, 能够传导神经信号, 调节局部血流量, 对于维持大脑内血流的稳定发挥重要的调节作用. 为了完成通过血浆进入CNS的物质的滤过, 机体可谓“煞费苦心”.

诚然BBB的生理结构也是“双刃剑”, 精细的生理结构也让BBB的病理改变难以修复. 如图1B所示, 创伤及感染导致小胶质细胞由静息时的高度分支状变为肾形或杆状的活化形式并释放促炎因子[14]. 这使BBB通透性增加, 引起血源性免疫细胞、细胞因子、菌群代谢物的渗透, 这又会引起慢性颅内炎症[15], 其与BBB的受损通常相伴发生, 很难分清因果关系. 紧密连接的减少、BMECs的破坏、星形胶质细胞与小胶质细胞的活化、外周免疫细胞渗透皆可使BBB完整性降低[16].

3 神经退行性疾病源起BBB通透性改变

肠道生态系统由庞大的细菌数量形成稳定的生态圈, 其代谢产物将信号可传递远端器官, 因此肠道菌群与免疫系统、激素、大脑、宿主代谢等功能都有相关性. 最新的研究表明[2,5], 肠道菌群与肥胖、炎症性疾病、神经系统发育障碍等疾病相关. 目前, 肠道菌群紊乱与神经退行性疾病的发生、发展相关性研究已经引起了广泛的关注.

神经退行性疾病是造成老年人残疾, 生活障碍与运动障碍的主要因素之一, 给社会和家庭带来巨大的压力. 如AD、PD、血管性痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆等[17]. 生理状态下BBB具有选择性屏障的作用, 外周T细胞不能进入脑实质; 但在AD患者脑实质中出现中性粒细胞以及$CD4^+$ T细胞亚群中的Th1和Th17细胞的浸润[18,19]. Th17细胞分泌促炎因子白细胞介素(interleukin, IL)-17、IL-21和IL-22与神经元上受体结合, 诱导其凋亡[18], 这是CNS疾病的特点之一. 可见, 相伴而生的BBB功能的下降与颅内炎症直接对神经退行性疾病具有一定的相关性. 因此, 保护并重建BBB完整性, 避免淋巴细胞的浸润、血管内皮炎症的出现势必在预防与治疗AD及其他神经退行性疾病中尤为关键[17].

除BBB完整性对神经退行性疾病有相关影响外, 近年来对α突触核蛋白(α synuclein, α-Syn)的研究也成为热点. α-Syn由140个氨基酸组成小分子蛋白质, 由于PD患者的α-Syn的突变可破坏α-Syn螺旋结构, 使之形成β-折叠进而聚集并产生具有神经毒性作用的纤维丝样蛋白聚集体, 最终导致PD的发生. 有研究证实α-Syn参与突触小泡运输调节与控制内质网稳态[20]. 值得注意的是单体或聚集的α-Syn能在细胞之间迁移或通过BBB, 加速神经病理状态的发展[21]. 尽管目前对其确切功能尚不清楚, 但有证据表明α-Syn是多巴胺释放和突触小泡循环所必需的. 在人回盲部也发现病理相关的α-Syn, 此处有大量菌群聚集, 推断可能是病理α-Syn产生的源头[22]. 在小鼠模型中发现了PD方面与胃肠中致病性α-Syn产生并积累的相关性. α-Syn以跨突触传递方式, 从肠道神经元传递到迷走神经, 通过轴腔逆向运输的方式沿迷走神经上行至延髓及脑桥被盖, 此处正是PD发病第一、二阶段的病理区域[23]. 然而研究提示, 迷走神经并不是PD发生发展的必要条件, 啮齿类动物实验中切断迷走神经, 虽能延缓但不能阻断PD发病[24]. 在脊髓损伤或缺血后α-syn水平增加, 并导致神经退行性疾病发展, 小胶质细胞的迁移与活化在其中有重要作用, 但α-syn是否调节以及如何调节小胶质细胞还未知晓[20]. 基于此, 研究肠道微生物-肠内分泌细胞-肠神经元-肠道免疫系统之间的相互作用, 对于探索肠道与CNS的相互作用具有重要的意义.

4 菌-肠-脑轴影响BBB通透性

从原来的无人问津到如今如火如荼, 肠-脑轴已经成为目前神经科学不可回避的热门话题. 在过去的十年里, 大量的研究发现, 肠道中数以万亿计的细菌可能会对大脑产生深远的影响, 并可能与一系列疾病有关. 菌-肠-脑轴(intestine flora-gut-brain axis)是连接肠道微生物群与中枢神经系统的双向信号通路.

4.1 肠粘液屏障作为菌-肠-脑轴起点

肠道通过机械屏障和免疫屏障抑制微生物及代谢物与肠上皮的直接接触. 肠腔内有粘液分泌, 并伴随免疫球蛋白及抗菌肽的释放[2], 共同构成屏障被形象地称为粘膜“防火墙”, 保护机体以避免致病菌的攻击.

肠上皮覆盖之粘液主要由高度糖基化的蛋白质组成, 主要是杯状细胞分泌的粘蛋白2(mucin2, MUC2), 糖基化的MUC2能够保护蛋白质免受微生物蛋白酶的降解[2]. 小肠的粘液层相对结肠较弱, 但其丰富的潘氏细胞中含有大量抗菌分子[25]. 当受到肠道菌群刺激后, 潘氏细胞分泌α-defense限制其繁殖; 而ILC3淋巴细胞通过释放IL-22促进抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP)的合成, AMP跨细胞进入肠道, 防止产碱菌的生成; 诱导岩藻糖基转移酶的合成, 使得上皮聚糖的岩藻糖基化, 从而抑制肠道菌群[2,26]. 此外, 肠道粘膜下的浆细胞分泌免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA), 参与肠道生物屏障的构成, IgA进入肠腔后与细菌或其表面抗原结合, 抑制微生物靠近肠上皮细胞. 共生细菌也能诱导同源性免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)反应. IgG抗体可通过识别高度保守的蛋白质以识别并结合多个菌群以限制病原微生物的增长[2].

肠道粘膜“防火墙”完整性的破坏意味炎症和疾

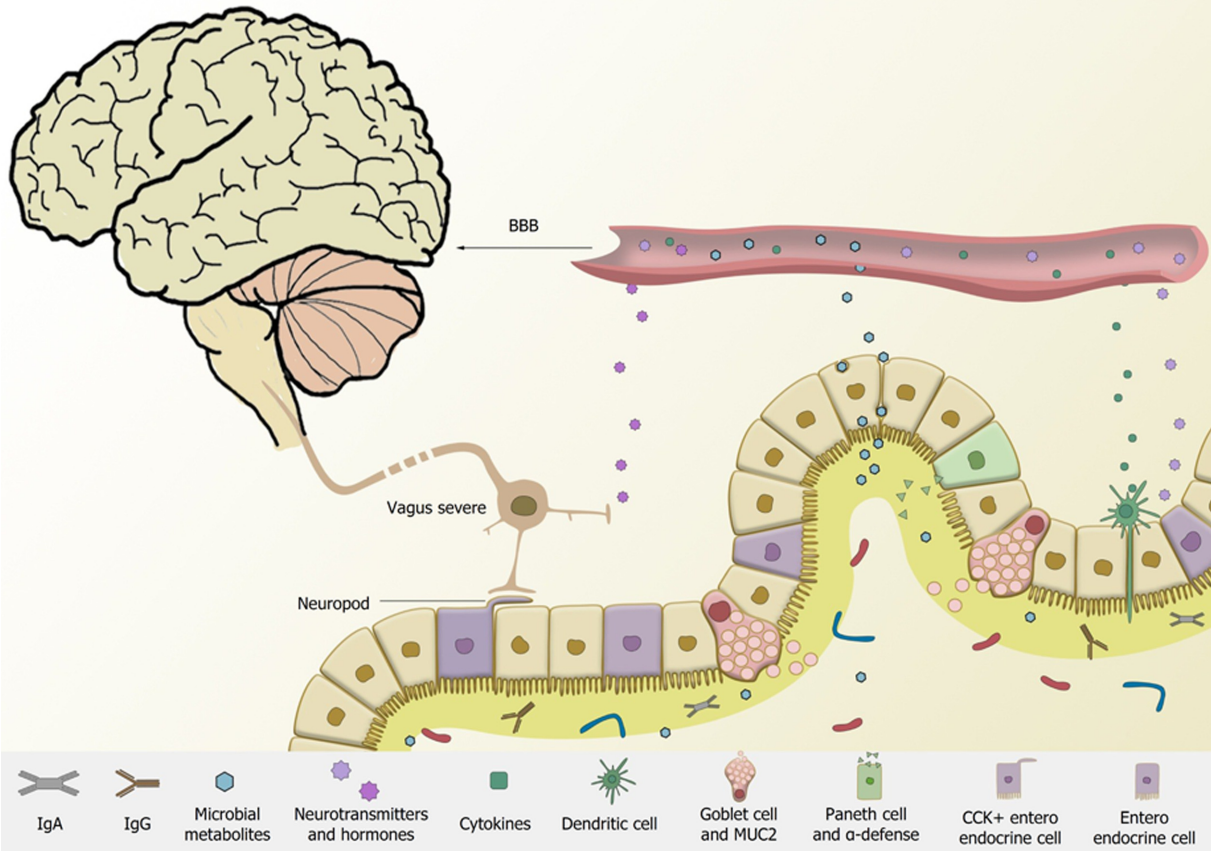


图 2　菌-肠-脑轴交互调节模式图. 肠道微生物代谢产物通过借助循环系统将细菌代谢物运输到BBB传递信息, 或诱导神经递质的产生或直接以代谢物作为神经递质影响中枢神经系统; 通过肠内在神经系统和外来神经系统网络结构进行双向信号传导; 多种途径共同作用, 以复杂关系、跨系统的方式构建菌-肠-脑轴双向通路. Neurotransmitters and hormones: 神经递质与激素; Cytokines: 细胞因子; Dendritic cell: 树突状细胞; Paneth cell and MUC2: 杯状细胞细胞和MUC2; Paneth cell and α-defense: 潘氏细胞和α-防御素; Entero endocrine cell: 肠内分泌细胞; vagus nerve: 迷走神经; BBB: 血脑屏障; IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

病的发生, 上述的多种防御机制互相维持平衡, 每个环节完整性对肠道菌群微环境的稳态起着重要作用.

4.2 菌-肠-脑轴影响BBB的三种路径 菌-肠-脑轴可通过三种特别重要的方式作用于BBB[27], 如图2所示. 首先可以直接通过神经元将信号传递给大脑的神经网络. 肠道上皮的肠内分泌细胞表面会表达短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)的G蛋白偶联受体, SCFA通过后者刺激肠内分泌细胞释放神经肽, 将信号通过支配肠道的肠神经元及迷走神经传导至脑干[17]. 随着年龄增长, 肠道处的巨噬细胞(Mϕ)因子增加导致肠神经元对炎症信号的反应变化, 肠道神经元的凋亡增加[28]. 这会造成肠-脑沟通能力受损, 影响肠道功能. 菌群代谢物可调节免疫细胞因子的释放, 充当神经递质.

其次, 通过血液循环将分泌出的细胞因子与免疫信号分子运输到达BBB[17]. 肠内分泌细胞检测到菌群代谢物后, 释放激素并伴随饮食代谢物与神经递质通过血液运输至BBB[29]. BBB上的特定受体能够允许营养物和一些调节性因子通过BBB直接进入到脑组织中[30]. 衰老、损伤、感染等引发的上皮屏障被破坏可以导致细菌及其代谢物的渗透, 触发炎症免疫反应, 且有可能引起肠神经元死亡[31]. 如果肠道炎症持续存在, 会致使血清中TNF、IL-6、IL-1β等因子升高, 引发全身性的炎症反应, 破坏BBB[17]. 脑部炎症会促进免疫细胞外渗, 激活小胶质细胞, 促进炎症信号的传递, 形成恶性循环[32]. 因此, 在神经退行性疾病发病早期, 体内可能存在微生物与免疫细胞相互影响, 肠上皮屏障受损与细菌感染, 并通过影响肠脑细胞因子和免疫细胞运输而促进疾病发展.

第三, 代谢物激活的免疫细胞可通过血流在BBB处释放可溶性因子, 从而影响其完整性并改变脑细胞的炎症状态. TNFα可上调BBB处与脑中的黏附因子等, 促进Mϕ和白细胞向脑外部渗透, 下调紧密连接破坏BBB完整性[17].

此外, 近期研究还发现肠上皮细胞和神经元之间存在一种直接联系“neuropod”, 这是一类特化的肠内分泌细胞, 与肠道周围神经元形成突触释放谷氨酸作为神经递质从而快速传递肠道与微生物的化学信号[29]. 这种途

径能更直接更有效地响应肠道菌群代谢物的产生. 深入研究发现, 肠内分泌细胞并不只分泌一种信号分子, 而是利用不同的分泌小泡来储存丰富的信号分子[29]. 这些分子在不同的排列组合下传递不同信息, 如营养价值、机械膨胀、渗透性、pH或温度等[33]. 因此通过“neuropod”肠上皮细胞能轻松与迷走神经进行信息传递, 进而构成肠-脑通路. 如, 在小鼠模型中葡萄糖刺激cck^+肠内分泌细胞可通过谷氨酸神经传递激活迷走神经结节神经元[29], 这些研究中的信号通路对菌-肠-脑信息交流的积极作用令人欣喜.

肠-脑双向通路, 影响饱腹信号和食欲调节, 以及记忆、学习、情绪等功能[27], 并且与CNS疾病发生密切相关.

5 肠道菌群及代谢产物影响BBB

正如前面所说BBB与CNS之间存在功能上的联系, 诠释肠道菌群及其代谢产物通过直接或间接的方式调节BBB通透性影响CNS神经元的功能. 使用健康小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内会使之BBB完整性和TJ蛋白表达量上调[34], 提示肠道菌群具有调节BBB的潜在作用. 肠道菌群的主要代谢产物SCFA和维生素在宿主体内具有信号传导功能, 能够通过循环系统到达BBB, 对BBB完整性以及CNS功能等具有调节作用.

5.1 短链脂肪酸与BBB的关系 SCFA是肠道菌群重要的代谢产物之一, 是含1-6个碳原子的有机酸, 包含乙酸、丙酸、丁酸、乳酸、异丁酸等, 90%的SCFA是由肠道菌群发酵膳食纤维的终产物. 有95%被结肠粘膜吸收, 仅有少部分能进入到循环系统中[35]. 它们为微生物提供能量与碳元素, 也能促进肠道蠕动和水盐吸收, 提供饱腹感[35]. 作为信号分子在调节宿主代谢免疫系统和细胞增殖方面具有关键作用.

SCFA不仅对宿主消化系统有作用, 还可作用到单核巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞通过影响炎症因子的释放, 细胞趋化反应, 抑制免疫效应等细胞增殖等参与肠道内的免疫调节在肠道抵御致病菌中起重要的作用. 在$GPR43^{-/-}$的小鼠表现为免疫屏障功能缺陷, 肠上皮受损并出现全身性炎症[36], 无菌小鼠在口服丁酸盐后, BBB的TJ蛋白上调, 通透性降低[8]. 给颅外伤模型小鼠丁酸梭菌灌胃后BBB的通透性降低、TJ蛋白水平上调、认知功能障碍得到改善[37]; 体外培养的BMECs在表达丙酸盐受体后, 可下调脂多糖受体CD14相关mRNA表达, 抑制低密度脂蛋白受体相关蛋白-1的表达[38]. 这保护BBB免受氧化应激, 减轻炎症反应, 降低了BBB的渗透性, 保护了BMECs[38]. 此外, SCFA能通过BBB激活小胶质细胞上由外周免疫细胞表达的游离脂肪酸受体2/3(FFAR2/3), 发挥抗炎作用阻断小胶质细胞与促炎因子间的正反馈调节作用, 保护神经元及神经胶质细胞免受炎症损害[39].

当然, SCFA对宿主的作用具有多样性. 实验研究证实自闭症小鼠模型中较高比例的丙酸盐可导致症状加剧, 补充丁酸盐后症状缓解[40]. 由此观之, SCFA对神经系统的影响不是靠单一因素决定的, SCFA构成比例在发挥作用时需要特别关注[17]. 由此可见, 无论是在预防还是治疗中, SCFA的平衡对BBB的作用是显而易见的, 其主要通过上调紧密连接蛋白、减轻神经炎症、调节受干扰的小胶质细胞功能三方面发挥作用. 就现有证据来看, SCFA可以缓解由于中枢神经元功能受损引起的功能障碍, 但如何配置SCFA间的最佳比例有待进一步研究.

5.2 维生素与BBB完整性的关系 维生素(vitamin, Vit)是维持人体生理功能不可缺少的营养素, 是物质代谢中起重要调节作用的许多酶的组成成分, Vit是人体必需从饮食肠道菌群中获得的物质, 虽然该物质在体内既不是构成身体组织的原料, 也不作能量来源, 但是具有抗氧化、基因调控和辅助因子的重要作用. 肠道菌群产生的维生素主要在结肠被吸收, 而从食物中直接获得的维生素则是在小肠被吸收[41]. 其中, 细菌来源的Vit K_2(menaquinone-7, MK-7), 作为γ-谷氨酰羧化酶辅助因子, 可催化谷氨酸残基羧化为Vit K依赖性蛋白中的γ-羧基谷氨酸残基, 这是蛋白激活的关键步骤[42]; Vit B是另一可由肠道菌群为人类提供的必须营养素, 研究表明256种常见肠道细菌的基因组中包含了全部8种Vit B的合成途径[43]. 肠道菌群与维生素代谢产物的对应关系见表1.

肠道菌群代谢产生的维生素对宿主有重要影响. MK-7的生成有助于提供抗氧化活性并保护细胞膜免受脂质过氧化作用[44]. $VitK_7$具有免疫调节作用, 调节人巨噬细胞中TNF-α、IL-1α和IL-1β等细胞因子表达从而影响到BBB和小胶质细胞的活性[44],而这些改变很可能有助于降低AD、PD发病. 此外抗凝剂华法林(VitK拮抗剂)的过度使用造成数百万患者如心房颤动、深静脉血栓形成、肺栓塞等血栓症状[45]. 与AD发病相关的因素之一载脂蛋白E4(APOE4)等位基因, 其携带着普遍血液中Vit K水平较低, 并且脑容量明显小于其他APOE基因型[46]. 由此推断Vit K可能与脑损伤创伤修补有关[46]. Vit K还通过减缓α-syn原纤维化, 从而生成短的原纤维和无定形聚集体, 它们不易产生合成囊泡渗漏, 这一过程可抑制PD发病[47]. 有研究表明在饮食中增加摄入Vit K可以减轻老年人的记忆衰退[48]. 肠道菌群的建立伴随着Vit B族合成量趋于稳定, 而缺乏Vit B导致多发性神经病、神经性脚气

表 1 肠道菌群源性的维生素的功能关系

维生素类别	维生素K(Vit K)	维生素B_2(Vit B_2)	维生素B_9(Vit B_9)	维生素B_{12}(Vit B_{12})
产生菌群[17]	大肠杆菌; 克雷伯氏杆菌; 丙酸杆菌属	枯草杆菌; 大肠杆菌	双歧杆菌 乳酸乳球菌 噬热链球菌	罗伊乳杆菌; 费氏丙酸杆菌
缺乏导致的异常	AD、PD、血栓[44, 45]	认知功能减退、神经管缺陷、抑郁、AD[46,47]		

Vit: 维生素; AD: 阿尔兹海默; PD: 帕金森病.

病等[49]. Vit B_9(叶酸)和神经管的形成相关, 缺乏会导致认知障碍. 叶酸甲酯是为数不多被认可对抗抑郁的药物之一[17]. Vit B_9和Vit B_6、B_{12}等可以缓解AD认知下降相关区域的大脑萎缩[50]. 因此, 作为肠道菌群一大产物的维生素与脑部健康的关联性已得到证实.

总之, 这些肠道菌群代谢产物能够以多种方式调节宿主生理功能, 除影响BBB外还可直接作用于肠上皮屏障, 未来的维生素研究对于认识维生素的调控及其如何有助于预防和治疗神经系统疾病而言至关重要.

6 调控肠道菌群作为预防和治疗神经退行性疾病的潜在价值

正如本文所述肠道菌群及其代谢产物对BBB的影响及影响方式, 以及脑神经和胃肠道之间的复杂的网络联系以菌-肠-脑轴的起点, 在神经退行性疾病的预防与治疗中很可能作为潜在的有效切入点.

6.1 益生菌促进肠道微环境稳态 益生菌是适当添加或天然存在于食品中的有益微生物. 常见益生菌包括双歧杆菌、乳杆菌、乳球菌、肠球菌、链球菌等[17]. 早在20世纪初人们就发现了乳酸杆菌可缓解抑郁症, 由此产生了“精神益生菌”这一名词, 用来表示益生菌在有关脑与心理疾病中的积极作用[51]. 随着对神经退行性疾病的深入了解, 大量证据支持益生菌在AD、PD等神经退行性疾病中的有益作用. 实验表明[52], 为PD患者提供双歧杆菌与乳酸杆菌混合物后, 可见患者运动功能得到改善. 而在AD模型小鼠中施用双歧杆菌与乳酸杆菌混合物, 可明显改善学习记忆能力, 下调氧化应激反应, 减少大脑中组织病理学标记, 恢复神经元细胞蛋白水解能力[53].

益生菌可通过调节GABA与谷氨酸释放, 协调控制神经元兴奋和抑制平衡; 促进脑源性神经生长因子的释放; 同时参与促炎和抗炎因子的调节, 缓解炎症导致的BBB通透性增加, 防止潜在有害物质进入大脑[54]. 由此观之, 益生菌缓解AD、PD等疾病的证据, 为其在疾病缓解与治疗中提供了理论支持.

6.2 通过粪便微生物菌群移植改善肠道微环境 粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康肠道中含有肠道菌群的粪便通过灌肠、鼻饲、内窥镜等方法移植到患有相关病症的受体中, 从而改善其肠道环境以起到治疗疾病的作用. 因此, FMT被用于改善宿主行为的研究. 有研究发现GFBALB/c小鼠中利用FMT定殖了来自NIH Swiss小鼠菌株肠道内的微生物, 定殖后的BALB/c小鼠海马中脑源性神经生长因子水平升高, 其探索行为增加[34]; 相反, 用BALB/c小鼠肠道微生物菌群定植无菌NIH Swiss小鼠会表现出更多的胆怯[34]. 利用FMT将正常小鼠的粪便微生物群移植至PD模型小鼠后, 表现出较明显的神经保护作用, TNF驱动的神经炎症减少, 且脑中多巴胺和血清素的水平增加, 从而使得运动状况得以改善[4]. 因此, FMT在神经退行性疾病治疗中值得被进一步关注.

7 结论

肠-脑轴是将大脑和肠道功能整合的双向信息交流系统, 肠道微生物参与肠-脑轴的功能反应, 在肠道与大脑的信息交流中发挥着非常重要的作用, 肠道菌群与神经退行性疾病有相关性, 且定植特定菌群或将健康机体内微生物群落移植等方法直接促进了这类疾病的缓解. 越来越多的证据令人信服, 并在基于微生物的疗法中看到了巨大的潜力. 因此, 菌－肠－脑通路及其中涉及的相关分子可能作为潜在治疗或预防神经退行性疾病的靶点.

8 问题与展望

尽管目前越来越多的研究证实菌-肠-脑轴影响BBB通透性进而影响CNS, 但距离改善神经退行性变为首的影响众多老年人健康的疾病的目标, 还有许多研究工作. 如何将已有的分子水平及动物水平的研究推广到患者身上, 如何把握“通过饮食调节脑部功能”这条捷径并制定临床可行的防治方案, 如何从多处靶点找到干预疾病发展的通路或药物, 这些都是目前研究者们应当重点关注的方面. 期待有老年杀手之称的神经退行性疾病之僵局能够从菌-肠-脑通路获益.

9 参考文献

1 Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier

in health and disease. *Acta Neuropathol* 2018; 135: 311-336 [PMID: 29411111 DOI: 10.1007/s00401-018-1815-1]
2 Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 411-426 [PMID: 32005980 DOI: 10.1038/s41577-019-0268-7]
3 Athari Nik Azm S, Djazayeri A, Safa M, Azami K, Ahmadvand B, Sabbaghziarani F, Sharifzadeh M, Vafa M. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β-amyloid (1-42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018; 43: 718-726 [PMID: 29462572 DOI: 10.1139/apnm-2017-0648]
4 Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, Jia XB, Xu YD, Yang Q, Cui C, Shen YQ. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-α signaling pathway. *Brain Behav Immun* 2018; 70: 48-60 [PMID: 29471030 DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.005]
5 Chen Z, Maqbool J, Sajid F, Hussain G, Sun T. Human gut microbiota and its association with pathogenesis and treatments of neurodegenerative diseases. *Microb Pathog* 2021; 150: 104675 [PMID: 33352217 DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104675]
6 Paris D, Ganey NJ, Laporte V, Patel NS, Beaulieu-Abdelahad D, Bachmeier C, March A, Ait-Ghezala G, Mullan MJ. Reduction of beta-amyloid pathology by celastrol in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 17 [PMID: 20211007 DOI: 10.1186/1742-2094-7-17]
7 Nash V, Ranadheera CS, Georgousopoulou EN, Mellor DD, Panagiotakos DB, McKune AJ, Kellett J, Naumovski N. The effects of grape and red wine polyphenols on gut microbiota - A systematic review. *Food Res Int* 2018; 113: 277-287 [PMID: 30195522 DOI: 10.1016/j.foodres.2018.07.019]
8 Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158 [PMID: 25411471 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759]
9 Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B, Zinser E, Bordag N, Magnes C, Fröhlich E, Kashofer K, Gorkiewicz G, Holzer P. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun* 2016; 56: 140-155 [PMID: 26923630 DOI: 10.1016/j.bbi.2016.02.020]
10 Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 173-185 [PMID: 15914466 DOI: 10.1124/pr.57.2.4]
11 Ugalde-Silva P, Gonzalez-Lugo O, Navarro-Garcia F. Tight Junction Disruption Induced by Type 3 Secretion System Effectors Injected by Enteropathogenic and Enterohemorrhagic Escherichia coli. *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6: 87 [PMID: 27606286 DOI: 10.3389/fcimb.2016.00087]
12 Vorbrodt AW, Dobrogowska DH. Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42: 221-242 [PMID: 12791441 DOI: 10.1016/s0165-0173(03)00177-2]
13 Dudvarski Stankovic N, Teodorczyk M, Ploen R, Zipp F, Schmidt MHH. Microglia-blood vessel interactions: a double-edged sword in brain pathologies. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 347-363 [PMID: 26711460 DOI: 10.1007/s00401-015-1524-y]
14 Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol* 2005; 76: 77-98 [PMID: 16081203 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.004]
15 Zamudio F, Loon AR, Smeltzer S, Benyamine K, Navalpur Shanmugam NK, Stewart NJF, Lee DC, Nash K, Selenica MB. TDP-43 mediated blood-brain barrier permeability and leukocyte infiltration promote neurodegeneration in a low-grade systemic inflammation mouse model. *J Neuroinflammation* 2020; 17: 283 [PMID: 32979923 DOI: 10.1186/s12974-020-01952-9]
16 Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther* 2021; 27: 36-47 [PMID: 33381913 DOI: 10.1111/cns.13569]
17 Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes* 2020; 11: 135-157 [PMID: 31368397 DOI: 10.1080/19490976.2019.1638722]
18 Zhang J, Ke KF, Liu Z, Qiu YH, Peng YP. Th17 cell-mediated neuroinflammation is involved in neurodegeneration of aβ1-42-induced Alzheimer's disease model rats. *PLoS One* 2013; 8: e75786 [PMID: 24124514 DOI: 10.1371/journal.pone.0075786]
19 Sommer A, Marxreiter F, Krach F, Fadler T, Grosch J, Maroni M, Graef D, Eberhardt E, Riemenschneider MJ, Yeo GW, Kohl Z, Xiang W, Gage FH, Winkler J, Prots I, Winner B. Th17 Lymphocytes Induce Neuronal Cell Death in a Human iPSC-Based Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell* 2019; 24: 1006 [PMID: 31173705 DOI: 10.1016/j.stem.2019.04.019]
20 Bogale TA, Faustini G, Longhena F, Mitola S, Pizzi M, Bellucci A. Alpha-Synuclein in the Regulation of Brain Endothelial and Perivascular Cells: Gaps and Future Perspectives. *Front Immunol* 2021; 12: 611761 [PMID: 33679750 DOI: 10.3389/fimmu.2021.611761]
21 Longhena F, Faustini G, Missale C, Pizzi M, Spano P, Bellucci A. The Contribution of α-Synuclein Spreading to Parkinson's Disease Synaptopathy. *Neural Plast* 2017; 2017: 5012129 [PMID: 28133550 DOI: 10.1155/2017/5012129]
22 Gray MT, Munoz DG, Gray DA, Schlossmacher MG, Woulfe JM. Alpha-synuclein in the appendiceal mucosa of neurologically intact subjects. *Mov Disord* 2014; 29: 991-998 [PMID: 24352892 DOI: 10.1002/mds.25779]
23 Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α-synuclein pathology: Vagal highway or dead end? *Mov Disord* 2019; 34: 307-316 [PMID: 30653258 DOI: 10.1002/mds.27556]
24 Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, Arnhold M, O'Sullivan GA, Pal A, Said J, Marsico G, Verbavatz JM, Rodrigo-Angulo M, Gille G, Funk RH, Reichmann H. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep* 2012; 2: 898 [PMID: 23205266 DOI: 10.1038/srep00898]
25 Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol* 2000; 1: 113-118 [PMID: 11248802 DOI: 10.1038/77783]
26 Marsland BJ. Regulating inflammation with microbial metabolites. *Nat Med* 2016; 22: 581-583 [PMID: 27270775 DOI: 10.1038/nm.4117.]
27 Andermann ML, Lowell BB. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron* 2017; 95: 757-778 [PMID: 28817798 DOI: 10.1016/j.neuron.2017.06.014]
28 Becker L, Nguyen L, Gill J, Kulkarni S, Pasricha PJ, Habtezion A. Age-dependent shift in macrophage polarisation causes inflammation-mediated degeneration of enteric nervous system. *Gut* 2018; 67: 827-836 [PMID: 28228489 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312940]
29 Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, Bohórquez DV. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 2018; 361 [PMID: 30237325 DOI: 10.1126/science.aat5236]
30 Lauritzen KH, Morland C, Puchades M, Holm-Hansen S, Hagelin EM, Lauritzen F, Attramadal H, Storm-Mathisen J, Gjedde A, Bergersen LH. Lactate receptor sites link neurotransmission,

neurovascular coupling, and brain energy metabolism. *Cereb Cortex* 2014; 24: 2784-2795 [PMID: 23696276 DOI: 10.1093/cercor/bht136]
31 Zhao HW, Yue YH, Han H, Chen XL, Lu YG, Zheng JM, Hou HT, Lang XM, He LL, Hu QL, Dun ZQ. Effect of toll-like receptor 3 agonist poly I:C on intestinal mucosa and epithelial barrier function in mouse models of acute colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 999-1009 [PMID: 28246473 DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.999]
32 Thomsen MS, Birkelund S, Burkhart A, Stensballe A, Moos T. Synthesis and deposition of basement membrane proteins by primary brain capillary endothelial cells in a murine model of the blood-brain barrier. *J Neurochem* 2017; 140: 741-754 [PMID: 27456748 DOI: 10.1111/jnc.13747]
33 Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohórquez DV. Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annu Rev Neurosci* 2020; 43: 337-353 [PMID: 32101483 DOI: 10.1146/annurev-neuro-091619-022657]
34 Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-609.e3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]
35 Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 Suppl 1: S147-S171 [PMID: 9849357 DOI: 10.1079/bjn19980108]
36 Kim M, Friesen L, Park J, Kim HM, Kim CH. Microbial metabolites, short-chain fatty acids, restrain tissue bacterial load, chronic inflammation, and associated cancer in the colon of mice. *Eur J Immunol* 2018; 48: 1235-1247 [PMID: 29644622 DOI: 10.1002/eji.201747122]
37 Li H, Sun J, Du J, Wang F, Fang R, Yu C, Xiong J, Chen W, Lu Z, Liu J. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13260 [PMID: 29193450 DOI: 10.1111/nmo.13260]
38 Hoyles L, Snelling T, Umlai UK, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, McArthur S. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome* 2018; 6: 55 [PMID: 29562936 DOI: 10.1186/s40168-018-0439-y]
39 Wenzel TJ, Gates EJ, Ranger AL, Klegeris A. Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate select immune functions of microglia-like cells. *Mol Cell Neurosci* 2020; 105: 103493 [PMID: 32333962 DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103493]
40 MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, Franklin AE, Hoffman JE, Boon F, Taylor AR, Kavaliers M, Ossenkopp KP. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2007; 176: 149-169 [PMID: 16950524 DOI: 10.1016/j.bbr.2006.07.025]
41 Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 140-146 [PMID: 16462170 DOI: 10.1097/01.mog.0000203870.22706.52]
42 Shearer MJ, Okano T. Key Pathways and Regulators of Vitamin K Function and Intermediary Metabolism. *Annu Rev Nutr* 2018; 38: 127-151 [PMID: 29856932 DOI: 10.1146/annurev-nutr-082117-051741]
43 Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet* 2015; 6: 148 [PMID: 25941533 DOI: 10.3389/fgene.2015.00148]
44 McMillan D, Perreault T, Watanabe M, Chance G, Askin DF, Hall J. Neonatal personnel in Canada. *Paediatr Child Health* 1997; 2: 193-197 [PMID: 20098518 DOI: 10.1093/pch/2.3.193]
45 Merli GJ, Fink J. Vitamin K and thrombosis. *Vitam Horm* 2008; 78: 265-279 [PMID: 18374199 DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00013-1]
46 Allison AC. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Med Hypotheses* 2001; 57: 151-155 [PMID: 11461163 DOI: 10.1054/mehy.2001.1307]
47 da Silva FL, Coelho Cerqueira E, de Freitas MS, Gonçalves DL, Costa LT, Follmer C. Vitamins K interact with N-terminus α-synuclein and modulate the protein fibrillization in vitro. Exploring the interaction between quinones and α-synuclein. *Neurochem Int* 2013; 62: 103-112 [PMID: 23064431 DOI: 10.1016/j.neuint.2012.10.001]
48 Langohr HD, Petruch F, Schroth G. Vitamin B 1, B 2 and B 6 deficiency in neurological disorders. *J Neurol* 1981; 225: 95-108 [PMID: 6164769 DOI: 10.1007/BF00313323]
49 Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9523-9528 [PMID: 23690582 DOI: 10.1073/pnas.1301816110]
50 Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, Presse N, Boucher K, Féart C, Annweiler C. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas* 2016; 93: 131-136 [PMID: 26923488 DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.02.004]
51 Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 720-726 [PMID: 23759244 DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001]
52 Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, Oryan S, Mafi A, Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019; 38: 1031-1035 [PMID: 29891223 DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.018]
53 Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, Scarpona S, Suchodolski JS, Nasuti C, Fiorini D, Boarelli MC, Rossi G, Eleuteri AM. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep* 2017; **7**: 2426 [PMID: 28546539 DOI: 10.1038/s41598-017-02587-2]
54 Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci* 2016; 39: 763-781 [PMID: 27793434 DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.002]

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 2022年1月28日; 30(2): 109-113

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.109

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群与脓毒症相互关系的研究进展

张 悦, 王玉莹, 罗海燕, 廖红伍, 周克兵, 颜 波, 阳学风

张悦, 王玉莹, 周克兵, 阳学风, 南华大学衡阳医学院附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

张悦, 王玉莹, 周克兵, 阳学风, 南华大学衡阳医学院附属南华医院全科医疗科 湖南省衡阳市 421002

罗海燕, 廖红伍, 南华大学衡阳医学院附属南华医院 湖南省衡阳市 421002

张悦, 王玉莹, 上海市普陀区人民医院急诊科 上海市普陀区 200060

颜波, 南华大学衡阳医学院附属第一医院重症医学科 湖南省衡阳市 421001

张悦, 研究生, 研究方向主要为脓毒症基础与临床研究.

基金项目: 湖南省卫生和健康生育委员会重点项目, No.A2017015; 湖南省科技创新计划项目No.2018SK51712和No.2018SK51713.

作者贡献分布: 本论文写作由张悦完成; 设计、审校由阳学风完成; 王玉莹、罗海燕、廖红伍、周克兵、颜波参与文献查阅与整理.

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院. yxf9988@126.com

收稿日期: 2021-11-02
修回日期: 2021-11-30
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-01-28

Interrelationship between gut microbiota and sepsis

Yue Zhang, Yu-Ying Wang, Hai-Yan Luo, Hong-Wu Liao, Ke-Bing Zhou, Bo Yan, Xue-Feng Yang

Yue Zhang, Yu-Ying Wang, Ke-Bing Zhou, Bo Yan, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Yue Zhang, Yu-Ying Wang, Ke-Bing Zhou, Bo Yan, Xue-Feng Yang, Department of General Practice, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Hai-Yan Luo, Hong-Wu Liao, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Yue Zhang, Yu-Ying Wang, Emergency Department, The Shanghai Putuo District People's Hospital, Shanghai 200060, China

Bo Yan, Department of Critical Care Medicine, The Affiliated First Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Hunan Provincial Health and Family Planning Commission No. A2017015; Science and Technology Innovation Program of Hunan Province No. 2018SK51712 and No. 2018SK51713.

Corresponding author: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology and General Practice, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical College, University of South China, No. 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2021-11-02
Revised: 2021-11-30
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-01-28

Abstract

The occurrence and development of sepsis are closely associated with the alteration of the gut microbiota. The gut microbiota can induce the occurrence of sepsis through several mechanisms, such as imbalance of gut flora, intestinal mucosal barrier dysfunction, and bacterial displacement. At the same time, sepsis can also aggravate the imbalance of the gut microbiota and the destruction of intestinal mucosal barrier function, leading to multiple organ dysfunction. This paper discusses the relationship between gut microbiota and sepsis, and provides ideas for clinical intervention of sepsis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Sepsis; Imbalance of gut flora;

Intestinal mucosal barrier function; Bacterial translocation

Citation: Zhang Y, Wang YY, Luo HY, Liao HW, Zhou KB, Yan B, Yang XF. Interrelationship between gut microbiota and sepsis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 109-113
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/109.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.109

摘要

脓毒症的发生发展与肠道菌群失调密切相关. 肠道菌群失调可以通过肠黏膜屏障功能破坏、黏膜免疫功能破坏和细菌移位等环节诱导脓毒症的发生. 同时脓毒症也可以加重肠道菌群失调, 加重肠黏膜屏障功能破坏, 导致机体多器官功能障碍. 本文通过探讨肠道菌群和脓毒症之间的相互关系, 为脓毒症临床干预提供思路.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 脓毒症; 肠道菌群失调; 肠黏膜屏障功能; 细菌移位

核心提要: 目前临床认为肠道菌群失衡、肠道屏障功能受损和细菌移位是诱发脓毒症的重要原因, 而脓毒症又会反向损害人体胃肠道, 加重肠道菌群失调, 加重肠黏膜屏障功能破坏, 甚至导致机体多器官功能障碍. 因此如何通过改善肠道微生态来预防脓毒症的发生、发展越来越受到临床医生的重视.

文献来源: 张悦, 王玉莹, 罗海燕, 廖红伍, 周克兵, 颜波, 阳学风. 肠道菌群与脓毒症相互关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 109-113
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/109.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.109

0 引言

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎性反应综合征. 2017年, 全球约有4890多万人因感染而发生脓毒症, 病死率高达17.9%, 是现今重症医学科亟待解决的难题之一, 严重威胁着患者的生命安全[1,2]. 由于发病率及病死率高, 2017年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将脓毒症列为一个全球性的公共卫生问题[3]. 最近的证据表明, 脓毒症发生、发展与肠道微生态紊乱关系密切. 一方面, 肠道微生态紊乱可以增强脓毒症的易感性[4]. 肠道细菌在某些条件下可通过肠黏膜直接侵入外周血, 或经“肠-器官”轴进入远隔器官, 形成细菌移位, 诱发全身炎性反应、脓毒症, 病情进一步发展可导致机体器官功能障碍, 甚至引起脓毒性休克而危及生命[5]. 另一方面, 脓毒症又可导致人体肠道微环境发生改变, 引起肠道菌群失调, 诱导炎性因子分泌, 致使肠道黏膜屏障受损, 进一步加重病情[6]. 本文通过探讨肠道菌群和脓毒症之间的相互关系, 为脓毒症临床干预提供思路.

1 肠道菌群及肠黏膜屏障功能

1.1 *肠道菌群与菌群失调* 人体肠道是微生物寄居的主要场所, 含有最庞大的微生物群, 包含细菌、真菌等多种微生物. 过去, 关于人肠道微生物群的大多数知识来自于劳动密集型的培养方法. 最近, 由于高通量和低成本测序方法等与培养无关的方法的出现, 调查肠道微生物的能力大大提高[6]. 76%属于新的和未定型的粪便物种可由16s rRNA测序获得. 全基因组鸟枪宏基因组学可以提供更可靠的微生物群组成和多样性的估计[6]. 地球已知大概有55门细菌和13门古生菌, 但是由于进化选择作用, 人类的肠道仅仅寄生12门细菌, 其中拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)为主, 古生菌门(*Methanobrevibacter smithii*), 史氏甲烷短杆菌、变形杆菌门、疣微菌门、放线菌门、梭杆菌门和蓝细菌比例较少[7]. 肠道微生物组是保护宿主健康的一道屏障, 在维持人体肠道正常生理功能中起重要作用, 具有辅助人体营养、代谢、生长、免疫、防御等功能[6].

正常情况下肠道菌群的种类和数量保持相对平衡状态, 在某些条件下(如饮食、机体应激、创伤、药物等)肠道原生细菌减少、条件致病菌(如铜绿假单胞菌、变形杆菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等)显著增加成为优势菌群, 即为肠道菌群失调. 肠道菌群失调与脓毒症、艰难梭菌(*Clostridioides difficile*)感染、炎症性肠病等疾病发生密切有关[8,9].

1.2 *肠黏膜屏障与屏障功能障碍* 肠黏膜屏障主要由肠黏膜上皮细胞、上皮细胞间连接及黏液物质组成, 具有分割肠腔内物质、防止病原微生物和肠道毒性物质透过肠黏膜进入血液循环及体内其他组织器官的功能. 其中消化液、肠黏膜上皮细胞分泌物及正常细菌分泌的抑菌物质构成化学屏障. 消化液中的胃酸可以灭杀大部分来自口腔的病原菌, 而胆汁对病原菌增值具有一定的抑制作用[10,11], 肠道上皮细胞分泌黏液遍布整个肠道黏膜表层, 可有效阻断病原菌与肠上皮结合[12,13]. 肠道黏膜上皮细胞由桥粒、贴壁连接和紧密连接连接在一起构成化学屏障, 防止细菌、内毒素向宿主体循环扩散[14]. 肠道黏膜免疫系统, 由淋巴结、固有层和上皮细胞组成免疫屏障, 构成了保护肠道完整性的屏障[15].

正常情况下, 肠道屏障允许水、溶液和免疫调节因子通过细胞旁途径进入, 抑制肠腔内物质和微生物进入. 当人体的肠黏膜屏障在各种外因及内因(烧伤、创伤、大手术、感染、休克)的影响下被破坏后, 肠黏膜通透性

增加, 肠道内的细菌及内毒素突破肠黏膜屏障侵犯到肠外组织, 可引起肠源性感染[16].

1.3 肠道菌群对肠黏膜屏障功能的影响 肠道菌群对肠道屏障的影响体现在下列几个方面: (1)参与黏液层合成和降解的调节. 肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸在低浓度情况下刺激肠道黏液的分泌和黏蛋白2(Mucin2)的表达, 而高浓度的短链脂肪酸作用则相反[12,17]; (2)调节肠道抗菌活性物质的形成. 抗菌肽是天然免疫的主要效应物之一, 可由肠道菌群刺激潘氏细胞分泌产生[18,19]; (3)对肠上皮细胞分化、发育、更新具有重要影响. Yu等[20]应用人源化的微生物菌群小鼠模型, 观察早产儿肠道微生物群对肠上皮发育的影响, 发现肠道菌群参与肠上皮细胞分化和紧密连接的形成. 肠上皮细胞的更新对维持肠道屏障功能具有重要作用. 无菌动物往往出现肠道上皮细胞形态结构异常, 粪菌移植后肠道上皮细胞可修复更新至正常水平[21].

2 肠道菌群失调对脓毒症发生的影响

2.1 肠源性脓毒症发生的常见原因 正常情况下肠道菌群的种类和数量保持相对平衡状态, 在某些条件下(如饮食、机体应激、创伤、药物等)发生肠道菌群失调, 即可引发肠源性感染. 据报道[22], 高脂饮食引起的肠道微生态失调和代谢内毒素血症, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIS)具有增加肝硬化患者细菌感染和败血症的风险[23]. Baggs等[24]调查在516家医院病人在住院后90天内发生败血症的风险, 发现与未接触抗生素患者相比, 接触高风险抗生素者患败血症的风险高出65%.

2.2 肠源性脓毒症的发生机制

2.2.1肠道菌群失调导致肠黏膜屏障功能的破坏: 肠道菌群通过减少肠道黏膜的通透性和增强黏膜上皮防御机制来形成黏膜屏障, 并与肠道形成共生关系, 在调控肠黏膜屏障功能中发挥重要的作用[25]. 生理状态下构成生物屏障的菌群主要为乳酸杆菌和双歧杆菌, 维持肠道无氧环境, 抑制需氧菌繁殖, 在病理状态下随着肠道环境的改变, 致病菌更易生存, 部分病原菌甚至可循环利用有益菌代谢产物进一步繁殖扩张, 引起肠源性感染, 破坏肠黏膜生物屏障功能[26]. 致病菌的大量生长也会导致致病及其代谢产物可破坏肠道黏液层结构, 随后黏附于肠上皮细胞, 可直接或间接诱导上皮细胞损伤[27]. 同时肠道细菌可通过释放毒性蛋白, 如大肠埃希菌可通过3型分泌系统将NleA蛋白转运至细胞内, 幽门螺旋杆菌则通过4型分泌系统将细胞毒性相关基因A编码的效应蛋白传递至胃肠上皮细胞, 下调蛋白酶激活受体-1等信号通路干扰紧密连接蛋白表达于定位, 最终导致肠上皮细胞紧密连接开放, 从而引起肠黏膜通透性增加, 导致肠黏膜物理屏障功能下降, 致病菌更易穿过肠黏膜入侵[28].

2.2.2 肠道菌群失调导致肠道黏膜免疫功能的破坏: 丁文婷等[29]研究中表明肠道微生物对包括全身性固有免疫、特异性免疫等在内的免疫反应产生影响, 肠道黏膜免疫系统是机体免疫系统的重要构成部分, 具有独特的结构与功能, 其免疫功能主要由肠黏膜相关淋巴组织参与完成. 肠道上皮表达的多种TOLL样受体可通过细胞信号传递形成级联反应开启特异性免疫应答, 而肠道菌群平衡被破坏后, 随着致病菌的不断繁殖会产生大量的内毒素, 内毒素被吸收入血后可被TOLL样受体识别并激活转录因子AP1、NF-κB信号通路, 进而释放γ-干扰素、肿瘤坏死因子-α及白介素等炎性因子, 进一步加重黏膜屏障功能损伤[30].

2.2.3 肠道菌群失调导致菌群移位, 肠道以外的组织发生感染: 正常生理条件下肠道菌群按一定的数量和比例寄居在肠道不同部位, 发挥着营养、代谢、免疫等多重生理功能, 由于存在完整的肠道黏膜屏障可以使机体不受这些细菌的损害. 在药物应用及创伤、休克等状态下, 可使肠道微环境改变导致菌群失调, 致病菌不断繁殖并离开原定位横向移位或向肠黏膜深部纵向转移, 而一旦肠黏膜屏障完整性被破坏, 这些细菌及其毒素即可越过肠上皮细胞屏障大量入侵肠道以外的无菌组织和器官, 如肠系膜淋巴结、或由门静脉入血并扩散至肺、肝等远隔器官, 引发肠源性感染, 诱发一系列炎症因子级联反应大爆发导致病情加重最终发展为脓毒症, 危及患者生命[31,32]. 在邵瑞飞等[33]研究中表明肠道菌群和“肠-肺”轴参与了脓毒症的发生与发展, 指出人体肠黏膜屏障功能发生障碍时, 致病菌及其分解物可通过血液迁移到肠系膜淋巴结、肺等正常无菌组织, 引发全身炎性反应及远隔器官受损, 最终诱发脓毒症.

3 脓毒症对肠道菌群的影响

3.1 脓毒症进一步加重肠道菌群失调 颜俊等[34]指出胃肠道在脓毒症早期即可受累并出现肠道菌群失调、肠黏膜屏障功能障碍, 其中菌群失调的发生率高达60%. 刘丹等[35]研究指出脓毒症患者会出现肠道菌群紊乱且具有三大特征, 表现为肠道菌群多样性下降和菌群结构改变、专性厌氧菌减少而兼性厌氧菌增多、有益共生菌减少而机会致病菌增多. 王玉等[36]研究中也表明正常情况下人体肠道以拟杆菌门、梭杆菌门、放线菌门等专性厌氧菌占优, 脓毒症时肠道缺氧环境遭受破坏, 促使兼性厌氧菌变形菌门在肠道不断增值扩张, 变形杆菌能干扰物质代谢和免疫调节, 是肠道微环境失调的标志之

一.

3.2 脓毒症进一步加重肠黏膜屏障功能破坏 脓毒症的一个重要变化就是组织缺血缺氧, 肠道也不例外. 动物实验研究发现[37], 脓毒症大鼠肠黏膜中毛细血管减少、黏膜破坏, 显微结构观察发现上皮细胞超微结构破坏、细胞骨架收缩、细胞连接中断[38].

4 研究脓毒症与肠道菌群相互关系的临床意义

目前临床认为肠道菌群失衡、肠道屏障功能受损和细菌移位是诱发脓毒症的重要原因, 而脓毒症又会反向累及人体胃肠道, 进一步促进病情进展, 因此近年来肠道菌群与脓毒症相关研究主要集中在阻断脓毒症发生发展的治疗环节上, 如粪菌移植、微生态免疫营养剂及中医中药治疗. 在李素彦等[39]研究中发现通过粪菌移植后大鼠肠道菌群α多样性指数显著升高, 基于门、科属水平的菌群结构明显逆转, 肿瘤坏死因子-α、白介素等炎性因子显著降低, 研究指出粪菌移植能改善脓毒症大鼠肠道菌群失衡, 同时激活胆碱能抗炎通路发挥抗炎作用. 谢洁[40]等研究发现脓毒症肠功能障碍患者使用微生态免疫营养剂有利于减轻患者全身炎症反应、调节其肠道菌群、改善机体免疫功能. 此外中医中药在阻断脓毒症方面获得了一定的进展, 李银平等[41]认为肠道是脓毒症多器官功能障碍综合征的启动器官, 肠道屏障功能的破坏造成了肠源性内毒素血症和菌群移位, 并将"菌毒并治"和"三证三法"进行了完善和丰富, 总结出了"菌毒炎并治"和"四证四法"辨证治疗原则. 刘锦等[42]研究中发现采用温下健脾法治疗脓毒症后肠道菌群物种丰度和肠道sIgA表达水平获得升高, 研究指出温下健脾法可调节脓毒症胃肠功能障碍的肠道菌群及肠道免疫异常, 从而发挥治疗脓毒症的作用.

5 展望

脓毒症与肠道菌群间的相互关系至今仍未完全阐明, 且缺乏临床大样本数据支撑, 需要获得临床更多的关注, 为临床控制脓毒症的发生发展提供预防与治疗策略.

6 参考文献

1 Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19: 117-125 [PMID: 29447109 DOI: 10.1089/sur.2017.278]

2 Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200-211 [PMID: 31954465 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7]

3 Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017; 377: 414-417 [PMID: 28658587 DOI: 10.1056/NEJMp1707170]

4 Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, Busch LM, Kempker JA, Kraft CS, Martin GS. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care* 2020; 24: 278 [PMID: 32487252 DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1]

5 Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 135-143 [PMID: 28403983 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4]

6 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017; 474: 1823-1836 [PMID: 28512250 DOI: 10.1042/BCJ20160510]

7 Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185 [PMID: 22297845 DOI: 10.1038/nature10809]

8 Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, Busch LM, Kempker JA, Kraft CS, Martin GS. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care* 2020; 24: 278 [PMID: 32487252 DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1]

9 Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 69-75 [PMID: 25394236 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000139]

10 Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, Pontone S, Severi C. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2706-2719 [PMID: 31235994 DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2706]

11 Chatterjee A, Chaudhuri S, Saha G, Gupta S, Chowdhury R. Effect of bile on the cell surface permeability barrier and efflux system of Vibrio cholerae. *J Bacteriol* 2004; 186: 6809-6814 [PMID: 15466033 DOI: 10.1128/JB.186.20.6809-6814]

12 Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020; 69: 2232-2243 [PMID: 32917747 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260]

13 Boegh M, Nielsen HM. Mucus as a barrier to drug delivery – understanding and mimicking the barrier properties. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 179-186 [PMID: 25349046 DOI: 10.1111/bcpt.12342]

14 Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32899147 DOI: 10.3390/ijms21176402]

15 Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017; 4: 14 [PMID: 28465831 DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9]

16 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810 [PMID: 26903338 DOI: 10.1001/jama.2016.0287]

17 Barcelo A, Claustre J, Moro F, Chayvialle JA, Cuber JC, Plaisancié P. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut* 2000; 46: 218-224 [PMID: 10644316 DOI: :]

18 Meyer-Hoffert U, Hornef MW, Henriques-Normark B, Axelsson LG, Midtvedt T, Pütsep K, Andersson M. Secreted enteric antimicrobial activity localises to the mucus surface layer. *Gut* 2008; 57: 764-771 [PMID: 18250125 DOI: 10.1136/gut.2007.141481]

19 Masuda K, Nakamura K, Yoshioka S, Fukaya R, Sakai N, Ayabe T. Regulation of microbiota by antimicrobial peptides in the

gut. *Adv Otorhinolaryngol* 2011; 72: 97-99 [PMID: 21865701 DOI: 10.1159/000324625.]
20 Yu Y, Lu L, Sun J, Petrof EO, Claud EC. Preterm infant gut microbiota affects intestinal epithelial development in a humanized microbiome gnotobiotic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311: G521-G532 [PMID: 27492329 DOI: 10.1152/ajpgi.00022.2016]
21 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]
22 Netto Candido TL, Bressan J, Alfenas RCG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp* 2018; 35: 1432-1440 [PMID: 30525859 DOI: 10.20960/nh.1792]
23 Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Proton pump inhibitor prescription abuse and sepsis in cirrhosis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 1-4 [PMID: 26855807 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.1]
24 Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, Epstein L, Hatfield KM, McDonald LC. Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1004-1012 [PMID: 29136126 DOI: 10.1093/cid/cix947]
25 黄艳芬, 刘湘红, 伍浩, 徐美华. 肠黏膜屏障与肠道菌群的相互关系. 中国微生态学杂志 2019; 31: 1465-1469, 1474 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201912021]
26 邢肖伟, 陶金华, 江曙, 魏晓燕, 崔祥, 钱大玮, 段金廒. 肠道菌群影响黏膜屏障结构与功能的研究进展. 中国微生态学杂志 2018; 30: 725-730 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201806026]
27 方晶, 薛博瑜, 方南元. 肠道细菌与肠黏膜机械屏障损伤关系的研究进展. 东南大学学报(医学版) 2018; 37: 330-334 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2018.02.033]
28 崔甜甜, 王丽杰. 肠屏障与肠源性内毒素血症. 中国小儿急救医学 2019; 2: 134-138 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.02.012]
29 丁文婷. 肠道菌群对免疫系统影响的研究进展. 西部医学 2017; 29: 1617-1620, 1625 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.11.031]
30 许雄, 张森. 肠黏膜屏障对肠源性脓毒症发病及其防治影响的研究进展. 山东医药 2018; 58: 82-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.41.024]
31 姜秀菊, 闫阳. 腹部手术与肠道细菌移位和内源性感染. 中国微生态学杂志 2013; 25: 739-741 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.06.028]
32 王颖, 奚海燕, 李玲慧, 史利宁(综述), 王卫萍(审校). 肠道细菌移位与血流感染. 东南国防医药 2014; 5: 514-516 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2014.05.022]
33 邵瑞飞, 杨艳, 郑志榕, 赵世民, 陈国兵. 肠道菌群和“肠-肺”轴在脓毒症中的作用. 基础医学与临床 2020; 40: 1109-1112 [DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2020.08.023]
34 颜骏, 蔡燕, 张清艳, 金兆辰, 杨宏锋. 脓毒症早期肠道菌群失调相关危险因素及其对预后的影响. 中华危重症医学杂志(电子版) 2020; 13: 328-333 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2020.05.002]
35 刘丹, 王晓红, 张小彬, 闫晶, 杨小娟, 刘勤富, 孙婷, 杨晓军. 脓毒症患者肠道菌群紊乱的临床研究. 中华急诊医学杂志 2019; 28: 736-742 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.06.015]
36 王玉, 杨中文, 程艳波, 曹睿明, 吴星. 脓毒症儿童的肠道菌群特征及益生菌的干预作用. 中华微生物学和免疫学杂志 2021; 41: 440-447 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20201127-00533]
37 Haussner F, Chakraborty S, Halbgebauer R, Huber-Lang M. Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis. *Front Immunol* 2019; 10: 891 [PMID: 31114571 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00891]
38 Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, Fioramonti J, Eutamene H, Bueno L. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats. *Am J Pathol* 2005; 167: 1071-1079 [PMID: 16192642 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61196-0]
39 李素彦, 许宁, 花然亮, 牛小莉, 吕畅, 李明泉, 李建国. 粪菌移植通过肠道菌群调节脓毒症大鼠脑皮质胆碱能抗炎通路. 中华危重病急救医学 2019; 31: 1102-1107 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.009]
40 谢洁, 郑峰, 叶宏伟, 许春阳, 李明华. 微生态免疫营养剂对脓毒症肠功能障碍患者炎症反应及免疫功能的影响. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 2575-2579 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-182761]
41 李银平, 武子霞, 李志军, 曹书华. “菌毒并治”与“三证三法”理论的创立及发展: “菌毒炎并治”与“四证四法”(二). 中国中西医结合急救杂志 2017; 24: 113-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.001]
42 刘锦, 郭楠, 徐亚文, 刘福生. 温下健脾法对脓毒症胃肠功能障碍大鼠肠道菌群及肠道免疫的影响. 中国中医急症 2019; 6: 999-1002

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 © 2022 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

世界华人消化杂志 2022年1月28日; 30(2): 114-118

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i2.114

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

病例报告 CASE REPORT

Gardner综合征1例报道

黄艳齐, 陈柯豫, 张玲利

黄艳齐, 陈柯豫, 张玲利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

黄艳齐, 郑州大学第一附属医院硕士研究生在读, 主要研究方向为消化内科学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81802859.

作者贡献分布: 此课题由张玲利、黄艳齐和陈柯豫设计; 病例的资料收集与整理由黄艳齐完成; 病例信息及数据的核对由陈柯豫负责; 本论文写作由黄艳齐完成; 张玲利对该论文内容进行修改与补充.

通讯作者: 张玲利, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. zhangllzzu@163.com

收稿日期: 2021-10-25
修回日期: 2021-11-25
接受日期: 2022-01-11
在线出版日期: 2022-01-28

Gardner syndrome: A case report

Yan-Qi Huang, Ke-Yu Chen, Ling-Li Zhang

Yan-Qi Huang, Ke-Yu Chen, Ling-Li Zhang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81802859.

Corresponding author: Ling-Li Zhang, Deputy Chief Physician, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. zhangllzzu@163.com

Received: 2021-10-25
Revised: 2021-11-25
Accepted: 2022-01-11
Published online: 2022-01-28

Abstract

BACKGROUND

Gardner syndrome is a special subtype of familial adenomatous polyposis (FAP) and it is an autosomal dominant genetic disease mainly characterized by multiple gastrointestinal polyps, soft tissue tumors, and osteomas. It is a rare disease, and there are few relevant reports about it. However, the malignant transformation rate of Gardner syndrome is high. Therefore, understanding of its main clinical features, and early examination and timely discovery are of great significance for its treatment.

CASE SUMMARY

We report the case of a 39-year-old man diagnosed with Gardner syndrome who presented with anemia and melena for more than 4 mo, along with nausea and vomiting for more than 20 d. Gastrointestinal endoscopy revealed multiple polyps in the gastrointestinal tract and polyp biopsy pathology confirmed the diagnosis. Endoscopic treatment was performed, and the patient had no postoperative discomfort. Finally, his condition improved.

CONCLUSION

The clinical manifestations of Gardner syndrome are complex. The combination of clinical manifestations with relevant imaging and pathological examination results can help achieve early diagnosis and early treatment. Early treatment is usually associated with a good prognosis.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gardner syndrome; Familial adenomatous polyposis; Peutz-Jeghers syndrome; Case report

Citation: Huang YQ, Chen KY, Zhang LL. Gardner syndrome: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(2): 114-118
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/114.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.114

摘要

背景

Gardner综合征是常染色体显性遗传病, 主要表现为多发性胃肠道息肉、软组织肿瘤和骨瘤. 它比较罕见, 相关报道较少, 但其恶变率高, 因此对该病有全面认识对治疗具有重要意义.

病例简介

我们报告1例被确诊为Gardner综合征的39岁男性患者, 因贫血、黑便4月余, 伴恶心呕吐20天来院诊治. 胃肠镜检查发现胃肠道多发息肉, 息肉活检病理证实该疾病诊断, 我院医生即对其行内镜下治疗, 患者术后恢复良好, 黑便症状缓解, 贫血症状也有所改善.

结论

Gardner综合征的临床表现复杂, 因此要求医生能更加敏锐地将患者临床表现与影像学和病理检查结果相结合, 尽早诊断和治疗, 使病情得到有效的控制, 改善疾病预后.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Gardner综合征; 家族性腺瘤性息肉病; 黑斑息肉综合征; 病例报告

核心提要: Gardner综合征临床表现累及多系统改变, 结肠多发息肉、骨瘤、软组织肿瘤为Gardner综合征三大主要特征, 由于肠道息肉恶变率较高, 因此该疾病一经确诊应立即采取内镜下治疗防止疾病恶化.

文献来源: 黄艳齐, 陈柯豫, 张玲利. Gardner综合征1例报道. 世界华人消化杂志 2022; 30(2): 114–118
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i2/114.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i2.114

0 引言

Gardner综合征在临床上非常罕见的疾病, 是一种常染色体显性遗传病, 以多发结直肠道息肉、多发性骨瘤、皮肤和软组织肿瘤三联征为特征. 本文报道1例Gardner综合征患者, 通过回顾相关文献并结合该病人的临床表现, 来提升对该疾病的认知.

1 病例简介

男, 39岁, 因“发现黑便4月余, 伴恶心、呕吐20余天”入院. 患者4月前因黑便、贫血就诊于当地医院, 2021-02-03于当地医院行胃镜检查结果示: (1)胃多发粘膜隆起(皮棘综合征); (2)十二指肠球部粘膜隆起, 十二指肠降段占位. 病理报告显示: (1)十二指肠降段管状腺瘤; (2)胃底腺息肉. 2021-02-26行胸部CT结果示: (1)十二指肠降段、水平段不规则软组织肿块; (2)肠系膜间隙密度稍增高、条索影, 肿块型脂膜炎可能, 不除外其他. 患者于2021-06-20入我院治疗, 查体发现腹部平脐偏左侧可触及一大小为3.0 cm×3.0 cm的包块, 质硬, 活动度可. 实验室检查结果显示血红蛋白浓度下降(50.00 g/L), 平均红细胞体积下降(55.50 fl), 平均红细胞血红蛋白下降(258.00 g/L). 余实验室常规检查未见明显异常. 患者于我院行无痛电子胃镜检查结果显示贲门下、全胃可见满天星样息肉, 息肉大小为0.3 cm×0.3 cm-0.5 cm×0.5 cm, 表面光滑. 十二指肠降部乳头下2 cm可见巨大息肉, 大小为1.0 cm×2.0 cm, 表面轻度发红, 呈条索状(见图1). 病理诊断为(1)(胃底活检)黏膜慢性炎; (2)(十二指肠降段活检)管状腺瘤. 患者于2021-06-26行无痛肠镜检查可见回盲部至直肠粘膜遍布息肉, 于横结肠处活检2块, 见乙状结肠处有一结节隆起样病变, 取活检3块(见图2). 病理结果示: (1)(横结肠活检)管状腺瘤; (2)(乙状结肠活检)管状腺瘤; SPECT结果示: (1)右侧骶髂关节、右侧髂骨骨代谢活跃, 建议结合其他检查; (2)下颌骨骨代谢活跃, 多考虑炎性病变(见图3). CT检查结果示: (1)十二指肠降部、水平部壁增厚, 建议结合镜检; (2)肠系膜间软组织占位, 考虑肠系膜脂膜炎可能大(见图4); (3)右侧腰背部, 右侧髂骨及髋骨旁肌肉软组织内多发高密度影, 出血? 请结合临床. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结果示: (1)所示腰骶椎体椎体、骨盆诸骨、双侧股骨干弥漫骨髓异常信号, 请结合临床及实验室检查协诊; (2)双髋关节退行性变; (3)双侧髋关节腔少量积液. 为明确左下腹肿块性质行超声引导下腹部肿块穿刺, 病理提示腹部梭形细胞瘤或病变, 细胞无明显异型性, 倾向为浸润性纤维瘤病. 免疫组化结果显示CD34(血管+)、β-catenin(-)、S-100(-)、SMA(-)、结蛋白(-)、CD68(-)、Ki-67(极少数+). 给予患者输血、补液等对症支持治疗, 患者一般情况好转后于我院行十二指肠降段巨大腺瘤切除术及结肠多发腺瘤切除术, 术后考虑诊断: (1)Gardner综合征; (2)十二指肠息肉切除术后; (3)结肠息肉切除术后; (4)小细胞低色素性贫血. 追问其家庭史, 患者未婚, 发现患者有一姐姐存在类似头晕、贫血症状, 暂未进行相关检验检查, 其余家属暂未出现相似症状.

2 最终诊断

(1)Gardner综合征; (2)十二指肠息肉切除术后; (3)结肠息肉切除术后; (4)小细胞低色素性贫血.

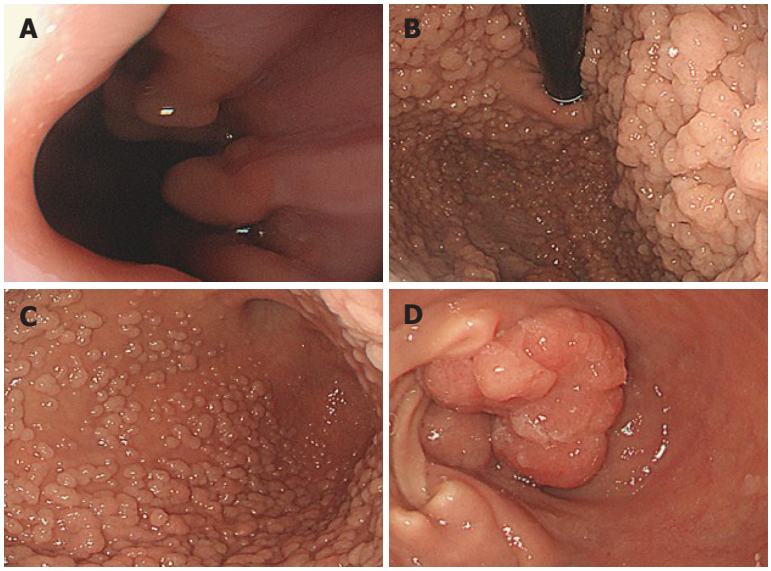


图 1　胃镜检查. A: 贲门下可见多发息肉; B: 胃底可见满天星样息肉; C: 胃体可见满天星样息肉, 息肉大小为0.3 cm×0.3 cm−0.5 cm×0.5 cm; D: 十二指肠降部乳头下2 cm可见巨大息肉, 大小为1.0 cm×2.0 cm.

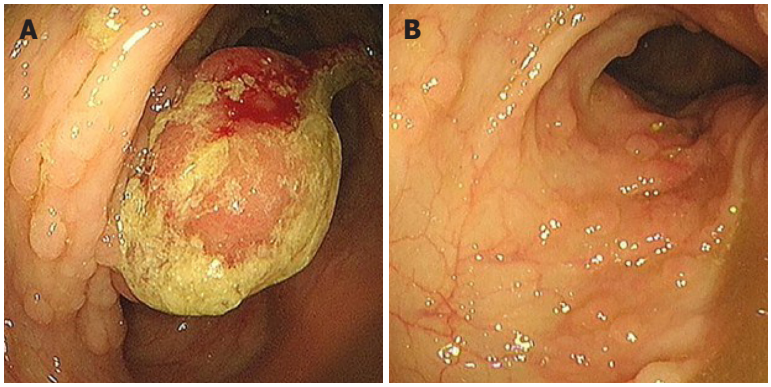


图 2　肠镜检查. A: 乙状结肠处有一结节隆起样病变; B: 直肠粘膜遍布直径为0.2 cm−0.8 cm的息肉.

3 治疗

该病人入院后实验室检查结果显示血红蛋白50.00 g/L, 为重度贫血, 平均红细胞体积为55.50 fL, 平均红细胞血红蛋白14.30 pg, 平均红细胞血红蛋白浓度为258.00 g/L, 提示患者小细胞低色素性贫血, 考虑消化道失血导致的缺铁性贫血, 给予患者输注悬浮红细胞共6U, 复查血常规显示血红蛋白升高至79.0 g/L, 患者一般情况好转后行胃肠镜检查可见胃肠道多发息肉(见图1、2); 完善CT、MRI、SPECT检查结果提示右侧骶髂关节、右侧髂骨骨代谢活跃, 下颌骨骨代谢活跃. 结合以上检验检查结果, 患者存在贫血症状、结肠多发息肉以及骨代谢异常, 同时体格检查未发现特征性的皮肤黏膜色素沉着, 且息肉病理诊断为管状腺瘤, 因此可排除黑斑息肉综合征, 初步考虑为Gardner综合征. 患者左下腹部包块性质不明, 为了明确包块性质和疾病诊断, 对患者行超声引导下腹部包块穿刺病理检查, 病理结果及免疫组化提示良性梭形细胞肿瘤, 倾向于浸润性纤维瘤病, 更加证实了Gardner综合征这一诊断. Gardner综合征发病与结肠腺瘤样息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因突变有关, 基因检测对疾病的诊断有重要作用, 但该病人因为资金有限未能进行基因检测. 检查结果回示暂未发现患者息肉癌变, 同时由于内镜下息肉切除是防止其癌变最主要也是最有效的治疗方式, 因此在完善患者各项术前必要检查并排除禁忌症后, 我院医生立即对患者行十二指肠降段巨大腺瘤切除术及结肠多发腺瘤切除术, 术后病理回示: (十二指肠降段)绒毛-管状腺瘤; (直肠活检)绒毛-管状腺瘤. 患者术后观察无不良反应, 无恶心呕吐症状, 黑便缓解, 复查血红蛋白72.0 g/L, 贫血症状较治疗前有所好转. 嘱咐患者院外注意事项如定期复查血常规、胃肠镜检查、定期服用补铁、补充维生素药物治疗后予以办理出院, 并嘱其直系亲属来院全面检查并长期随访.

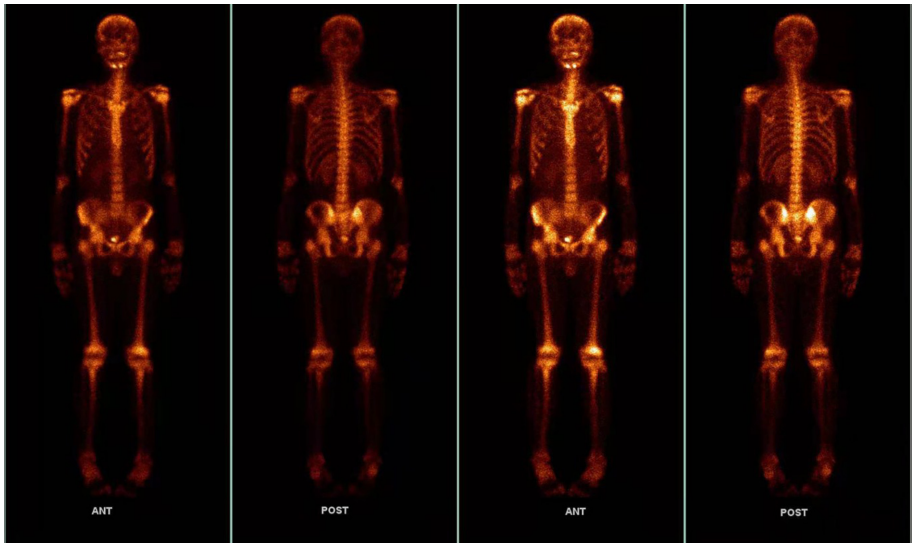


图 3　SPECT结果: 右侧骶髂关节、右侧髂骨骨代谢活跃; 下颌骨骨代谢活跃, 多考虑炎性病变.

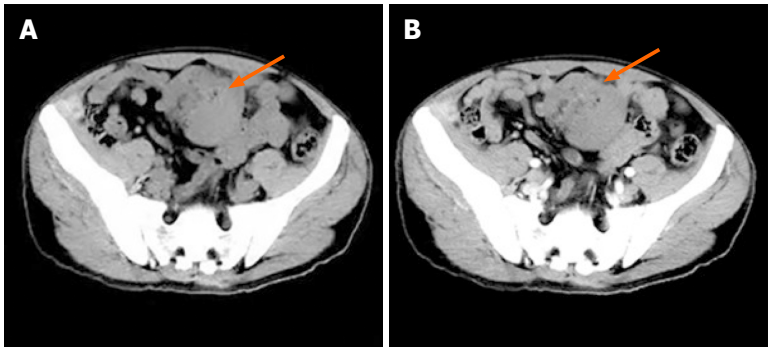


图 4　CT检查. A: 肠系膜间软组织占位(箭头所指); B: CT增强后肠系膜间软组织占位未见明显强化(箭头所指).

4 结果和随访 治疗效果和术后随访

术后随访患者贫血症状改善, 无头晕、头痛、腹痛症状, 未诉恶心、呕吐, 黑便症状有所缓解, 嘱咐患者定期复查血常规和胃肠镜, 如有异常及时进行治疗.

5 讨论

Gardner综合征为家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyps, FAP)的一种特殊亚型, 是一种常染色体显性遗传病, 其发病与结肠腺瘤样息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因突变有关[1]. Gardner综合征临床表现复杂多样, 累及多系统改变, 包括多发性胃肠道息肉、软组织肿瘤、骨肿瘤、表皮样囊肿、纤维瘤和脂肪瘤等, 肠外病变以硬纤维瘤为主. 结肠多发息肉、骨瘤、软组织肿瘤为Gardner综合征三大主要特征[2].

Gardner综合征表现主要由肠内表现和肠外表现两部分组成. 腹部不适、腹痛、不同程度便血、贫血、大便次数增多和肠梗阻等结直肠外表现可作为该疾病的首发症状[3], 由于肠道息肉恶变率较高, 早期对疾病做出准确诊断以及尽早采取治疗措施对疾病的预后有着关键的作用, 因此及时行胃镜检查早期发现结直肠外表现对疾病早期确诊具有重要意义. 该病例中, 患者首发症状为黑便和贫血, 行肠镜检查发现直肠管状腺瘤及乙状结肠管状腺瘤, 同时我们还进行了胃镜检查发现十二指肠降段管状腺瘤和胃多发息肉, 该结果对疾病的早期诊断具有重要意义, 提示我们在临床中同样不能忽略了患者的肠外表现, 如果发现癌变应及早行外科手术治疗. 肠外表现如骨瘤发生在46%-93%的Gardner综合征患者中, 其发病率是普通人群的4-20倍. 骨瘤大多数是良性的, 多发生在颅骨、上颌骨及下颌骨. 70% Gardner综合征病人会出现阻生牙、多生牙、牙源性囊肿、牙源性肿瘤和广泛的坏龋等表现[4-6]. 软组织肿瘤有皮脂囊肿、皮样囊肿及纤维性肿瘤, 也可见脂肪瘤和平滑肌瘤等. 上皮样囊肿好发于面部及躯干四肢. 硬纤维瘤常发生在腹壁外、腹壁及腹腔内, 多发生于肠系膜处, 有时会因肿块压迫导致输尿管及肠管狭窄, 通常行手术切除治疗,

但极易复发[7]. 此外, 临床上也会发现一些患者的临床症状并不是很典型, 比如有的患者只存在息肉病表现但没有胃肠道外的病变发生, 还有一些患者可能只有胃肠道外的病变表现而没有息肉病[8]. 如临床高度怀疑Gardner综合征, 应及时行腹部彩超、CT及口腔X线检查全面评估病情.

Gardner综合征主要与家族性息肉病和黑斑息肉综合征相鉴别. 黑斑息肉综合征以皮肤黏膜色素沉着和胃肠道多发息肉为主要特点, 色素沉着主要见于口唇及其四周、面颊部和手指皮肤等, 胃肠镜检提示息肉病理为错构瘤即可明确诊断[9]; 家族性腺瘤性息肉病典型表现为镜检发现结肠和直肠出现成百上千的息肉, 小肠内通常无息肉. 疾病的诊断主要依据家族病史、结直肠多发息肉以及活组织检查为腺瘤[10].

6 结论

综上, 通过对此病例的学习以及相关文献的复习, 我们了解到目前Gardner综合征临床比较少见, 相关报道也不是很多, 但因其有着极高的恶变率, 早期诊断和早期治疗对患者的预后有着极其重要的作用, 这就要求医生应该对该疾病有着全面的认知[11]. 该患者直系亲属中暂未发现患有同样疾病的人, 但由于Gardner综合征是一种常染色体显性遗传病, 因此建议患者家族成员尽早行基因筛查和胃肠镜检查, 若胃肠镜检查发现早期病变应予以内镜下切除, 同时积极宣教并加强患者及其家属对该疾病的认知, 做到早发现、早治疗, 这对于提高患者生存期和生存质量, 降低疾病并发症有着重要作用. 由于预防性手术治疗可以有效防止癌变, 医生可以在综合考虑患者病情轻重、患者意愿、年龄、生活质量等的基础上, 对手术方式和治疗方案进行个体化选择. 目前对于硬纤维瘤的主要治疗方式仍是以手术切除为主, 但其复发率较高[12].

7 参考文献

1 李晶英, 冯元春, 赵殿江, 刘剑羽, 宋伟, 吴猛. Gardner综合征的腹部CT表现. 中国医学影像学杂志 2018; 26: 671-675 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.09.008]
2 曹海龙, 王邦茂, 曹晓沧. Gardner和Turcot综合征的临床特点93例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3922-3925 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i36.3922]
3 姚翔, 胡敏杰, 吕斌, 张向征, 刘圣洁. Gardner综合征的综合诊断. 中国医学影像学杂志 2021; 29: 248-251 [DOI: 10.3969/j.issn. 1005-5185.2021.03.014]
4 唐粟, 张国权, 黄盛兴. Gardner综合征诊疗现状及进展. 口腔疾病防治 2017; 25: 677-680 [DOI: 10.12016/j.issn.2096-1456.2017.10.014]
5 Saito K, Sekine M, Goto F, Yamamoto H, Kaneda S, Sakai A, Iijima H, Yamauchi M, Yamazaki A, Okami K. Gardner syndrome with odontogenic sinusitis: A case report. *Clin Case Rep* 2021; 9: e04256 [PMID: 34194782 DOI: 10.1002/ccr3.4256]
6 Koh KJ, Park HN, Kim KA. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. *Imaging Sci Dent* 2016; 46: 267-272 [PMID: 28035305 DOI: 10.5624/isd.2016.46.4.267]
7 蔡健华, 赵任. Gardner综合征早期诊断和治疗新进展. 外科理论与实践 2010; 15: 201-203 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2010.02.007]
8 王石林, 顾国利. 遗传性结直肠肿瘤研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3075-3085 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.30.001]
9 Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 865-874 [PMID: 19381654 DOI: 10.1007/s00384-009-0714-2]
10 任宏宇, 刘俊. 胃肠道息肉的诊断和处理. 中国消化内镜 2008; 4: 11-17
11 Besteiro B, Gomes F, Costa C, Portugal R, Garrido I, Almeida J. Importance of Extraintestinal Manifestations in Early Diagnosis of Gardner Syndrome. *Case Rep Gastrointest Med* 2020; 2020: 7394928 [PMID: 32832171 DOI: 10.1155/2020/7394928]
12 胡平, 汤琪云. 家族性腺瘤性息肉病47例临床分析. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1313-1319 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i21.1313]

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 2022年1月28日; 30(2): 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.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2022 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

2022 年 2 月 8 日　　第 30 卷　　第 3 期　　(Volume 30 Number 3)



3/2022

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年二月八日 第三十卷 第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年2月8日 第30卷 第3期 (总第695期)

述评

119 肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵
李小雅, 谭周进

基础研究

128 基于GEO数据库对胆管癌潜在分子靶点的筛选及生物信息学分析
于珍, 吴静, 张磊, 刘树业

文献综述

136 非酒精性脂肪性肝病在心血管疾病发生发展中的作用
陶政宇, 曾静
140 血管介入在肝硬化脾功能亢进中的应用研究进展
陈雪玲, 姚欣, 杨国栋, 秦建平
147 肠道菌群与肝癌免疫治疗的研究进展
张鑫, 梁斌

临床实践

152 乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型的构建: 一项病例对照研究
荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘澎, 高海德
158 CT严重指数、超声造影联合血清降钙素原评估AP疗效
胡细新, 梅桂丽

病例报告

164 巴塞罗那C期巨大肝癌成功转化治疗后行根治性切除一例
严翔, 郑伟, 陈思攀, 张智勇, 杜立学

消　　息

146　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
163　《世界华人消化杂志》栏目设置
168　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

滕莉, 副主任护师, 武汉市中心医院, 从事胃肠外科工作近20年, 擅长胃肠道相关疾病的护理、造口伤口专科护理. 参与省市级科研项目5项, 其中主持一项省级科研项目获武汉市科技局三等奖, 湖北省护理科研二等奖, 发表中华系列论文4篇, 核心期刊7篇, 统计源期刊3篇, SCI论文1篇, 参编书籍1部, 共承办国家级、省市级继续教育项目6项. 发明专利4项, 其中一项获第四届武汉发明创新大赛优秀奖.

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 2022-02-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 3 February 8, 2022

EDITORIAL

119 Modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome
Li XY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

128 Potential molecular target screening and bioinformatics analysis of cholangiocarcinoma based on GEO database
Yu Z, Wu J, Zhang L, Liu SY

REVIEW

136 Role of non-alcoholic fatty liver disease in development of cardiovascular disease
Tao ZY, Zeng J

140 Applications of vascular interventions in hypersplenism in liver cirrhosis
Chen XL, Yao X, Yang GD, Qin JP

147 Advances in understanding role of gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma
Zhang X, Liang B

CLINICAL PRACTICE

152 Prediction model of high risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B: A case-control study
Rong YM, Zhang HW, Zhang JH, Liu P, Gao HD

158 Contrast-enhanced ultrasound combined with serum procalcitonin for evaluating therapeutic efficacy for acute pancreatitis
Hu XX, Mei GL

CASE REPORT

164 Successful conversion therapy and radical resection for huge Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma: A case report
Yan X, Zheng W, Chen SP, Zhang ZY, Du LX

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li Teng, Associate Professor of Nursing, The Central Hospital of Wuhan, No. 26 Shengli Street, Jiangan District, Wuhan 430013, Hubei Province, China. 1240818239@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: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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 2022年2月8日; 30(3): 119-127

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.119

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

述评 EDITORIAL

肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵

李小雅, 谭周进

李小雅, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

李小雅, 博士研究生, 研究方向方剂配伍疗效的微生态学机理研究.

基金项目: 国家自然科学基金项目, NO.81874460.

作者贡献分布: 本论文由李小雅负责文献查阅及文献综述写作; 谭周进负责论文选题, 修改及审校.

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: 2021-12-23
修回日期: 2022-01-13
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-08

Modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome

Xiao-Ya Li, Zhou-Jin Tan

Xiao-Ya Li, 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, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-12-23
Revised: 2022-01-13
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

Kidney-Yang deficiency syndrome, a common traditional Chinese medicine syndrome of diarrhea, has a complex pathogenesis. This paper explores the mechanisms of the development of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome from three aspects: Gut flora, signaling pathway, and molecules related to the "kidney-gut axis", and tries to identify biomarkers for diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome. It is of great significance to reveal the modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome, which can promote the subsequent clinical targeted therapy.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome; Gut flora; Signaling pathway; Kidney-gut axis; Modern biological connotation

Citation: Li XY, Tan ZJ. Modern biological connotation of diarrhea with kidney-Yang deficiency syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 119-127
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/119.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.119

摘要

肾阳亏虚证作为泄泻常见中医证型, 其发病机制较为复杂. 本文从肠道菌群、信号通路、"肾-肠轴"相关分子三个层面探究肾阳亏虚证泄泻发生发展的作用机制, 寻找肾阳亏虚证泄泻的生物标记物, 对揭示肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵以及推进后续临床的靶向治疗具有重要意义.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肾阳亏虚证泄泻; 肠道菌群; 信号通路; 肾-肠轴;

现代生物学内涵

核心提要: 从肠道菌群、信号通路、“肾-肠轴”相关分子角度阐述肾阳亏虚证泄泻发生的机制, 揭示肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵.

文献来源: 李小雅, 谭周进. 肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 119-127
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/119.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.119

0 引言

随着现代生活节奏的加快、工作压力的加重以及生活习惯的改变, 泄泻的发病率日益增长, 泄泻过程中常伴随其他疾病的发生影响人们生活质量, 给国家和社会带来巨大经济负担. 中西医结合作为我国医疗卫生的特色行业, 在疾病治疗过程中获得重要成绩. 病证结合是中西医结合中常见诊疗模式, 继承并创新了传统医学模式和现代医学模式[1]. 在病证结合基础之上融合现代生物学、生物信息学等方法, 对于中医辨证客观化和规范化发展具有重要价值. 此外, 有助于中医证候宏观和微观病理生理机制的阐释, 促进中西医结合辨证论治的水平和临床疗效的提高[2]. 本文将通过从肠道菌群、信号通路、“肾-肠轴”相关分子角度整理归纳影响肾阳亏虚证泄泻的作用因素, 揭示肾阳亏虚证泄泻存在机制, 探究肾阳亏虚证泄泻现代生物学本质, 有助于发现肾阳亏虚证泄泻的生物标记物, 为后续肾阳亏虚证泄泻的临床诊治提供理论依据.

1 肠道菌群影响肾阳亏虚证泄泻的发生发展

1.1 肠道菌群与肾阳亏虚证泄泻关系密切 人体是以五脏为中心, 联络六腑、奇恒之腑及其他组织器官而构成的一个有机整体. 肠道微生态在长期进化过程中, 经过个体的适应和自然的选择, 形成了一个不同种类菌群之间, 菌群与宿主之间, 菌群、宿主与环境之间对立统一的完整系统[3]. 中医“肾肠相合”理论的提出从多维度阐释了两者在人体生命规律中的相似性, 为今后多种疾病的防治提供了新思路. 研究表明[4], 肠道菌群在泄泻发生中起重要作用, 体内某些特定菌群的变化可能成为影响某些疾病的主要原因. 不同中医证型泄泻的疾病本质存在差异, 因此其肠道菌群也会有所不同. 张晨阳等[5]发现*Paraprevotella*, *Streptococcus*, *Epulopiscium*, *Sutterella*等细菌对脾胃虚弱证泄泻有明显的干预作用. 食滞胃脘证泄泻小鼠肠道中脱硫弧菌、拟杆菌、普雷沃氏菌、沙特菌属等细菌变化较为明显[6]. 肠道湿热证泄泻模型组小鼠肠道乳杆菌数量高于正常组, 肠杆菌及双歧杆菌数量则低于正常组[4]. 陈志敏等[7]发现脾肾阳虚泄泻大鼠肠道中长双歧杆菌、乳酸杆菌水平降低, 大肠埃希菌、粪肠球菌明显升高, 提示这些菌属可能参与并影响脾肾阳虚泄泻的发生发展. 在脾肾阳虚腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D)患者体内也出现了肠道菌群紊乱, 其乳酸杆菌、双歧杆菌含量降低, 大肠杆菌、肠球菌含量升高[8]. 肾阳亏虚证泄泻与肠道菌群失调常双向影响. 肠道菌群紊乱, 肠上皮细胞间的紧密连接下降, 肠黏膜通透性增加, 菌群代谢性内毒素进入血液, 激活局部和全身免疫反应, 这也是肾阳亏虚证泄泻患者处于微炎症状态的重要原因之一[9]. 故肾阳亏虚证泄泻常常伴随着肠道菌群失调, 而菌群紊乱又会进一步加重肾阳亏虚证泄泻. 可见, 肾阳亏虚和菌群失调体现的是泄泻不同层面的病机和病理变化, 肠道菌群失调是肾阳亏虚证泄泻发生的重要机制. 深入研究证候表型与肠道微生态的相关性, 分析肾阳亏虚证泄泻发生过程中肠道菌群的变化, 有利于阐明其发病机制, 加速肾阳亏虚证泄泻肠道菌群靶向调节作用.

1.2 肠道菌群代谢产物调节肾阳亏虚证泄泻 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为宿主-肠道微生物相互作用的重要体现, 有效阐释机体整体代谢功能及肠道健康状态, SCFAs含量变化也被描述为泄泻诊断的特征性生物标志物, 它可通过改善肠道炎症反应, 维护肠黏膜屏障功能, 调节肠道菌群平衡影响肾阳亏虚证泄泻[10]. 研究发现[11], 肾阳亏虚证泄泻发生会诱发肠黏膜上皮屏障破坏, 使得机体出现肠道免疫功能损伤及低度炎症的表现, 炎症反应促进肠道菌群失调, 菌群失调反向诱导炎性反应, 如此循环. SCFAs激活G蛋白偶联受体、抑制组蛋白去乙酰化酶, 发挥肠道免疫调节功能[12]. 诸如乙酸和丙酸诱导T细胞分化为调节性T细胞(regulatory T lymphocyte, Treg), 丁酸激活GPCRs途径活化结肠内巨噬细胞发挥免疫调节功能. 一方面, SCFAs在提供菌群自身生长所需能量的同时, 通过降低肠道内pH值, 改善肠道微环境使其更适宜有益菌生存, 抑制有害菌繁殖, 调节肠道菌群结构[13]. 另一方面, 它在抵御病原体的侵入过程中, 保护肠黏膜化学屏障(促进黏蛋白、抗菌肽、免疫球蛋白A分泌)及机械屏障(上调紧密连接蛋白1、闭合蛋白表达), 维持菌群平衡[14]. 另外, 它能够调节肠上皮细胞的增殖基因和凋亡基因, 维持肠黏膜形态[15]. 因此, SCFAs在肾阳亏虚证泄泻的发生过程扮演积极作用, 维持体内SCFAs水平正常对于控制肾阳亏虚证泄泻的发生具有重要意义.

作为菌群的另一种代谢产物胆汁酸和菌群之间存在双向调节关系, 它可通过与菌群的相互调节改善肾阳亏虚证泄泻出现的有害菌增长以及肠道蠕动加快的现

象. 这也是胆汁酸在肾阳亏虚证泄泻发生发展中扮演重要角色的原因. 主要表现在肠道菌群能影响胆汁酸的转化与结合. 例如双歧杆菌、乳酸杆菌、梭菌属等肠道细菌产生的胆汁盐水解酶催化解离甘氨酸与牛磺酸之间的酰胺键, 使结合型胆汁酸转变为游离型胆汁酸[16]. 拟杆菌属、埃希菌属、优杆菌属、乳杆菌属等可将初级胆汁酸转变为次级胆汁酸[17]. 学者们在分析胆汁酸增加的IBS-D患者与胆汁酸减少的IBS-D患者粪便中菌群差异时, 明确提示梭菌属参与IBS-D胆汁酸分泌增加过程, 证实了其在胆汁酸代谢中的重要性[18]. 另外, 胆汁酸对肠道菌群有直接的抗菌作用, 脱氧胆酸能够显著抑制肠道乳酸杆菌、产气荚膜梭菌、双歧杆菌及脆弱拟杆菌等肠道细菌繁殖[19]. 故胆汁酸与肠道菌群之间形成了一种双向调控关系, 肠道菌群紊乱容易造成体内胆汁酸稳态失衡. 胆汁酸稳态失衡, 使其大量积聚于肠中, 导致结肠蠕动增快, 从而发生泄泻. 由于大部分胆汁酸通过粪便排出, 体内反馈机制会促进胆汁酸分泌, 形成恶性循环[20]. 脾肾阳虚IBS-D大鼠菌群紊乱的同时伴随胆汁酸吸收障碍[21]. 在IBS-D患者中会出现合并胆汁酸吸收不良的现象[22]. 可见, 胆汁酸间接参与肾阳亏虚证泄泻的发生过程, 保护体内胆汁酸代谢功能有利于控制肾阳亏虚证泄泻的发生.

2 信号通路调控肾阳亏虚证泄泻中的发生发展

信号通路作为连接分子与疾病的桥梁, 直接或间接参与疾病进程. 近年来, 信号通路成为肾阳亏虚证泄泻的研究热点, 从不同角度影响肾阳亏虚证泄泻的发生发展, 故探究不同信号通路调控肾阳亏虚证泄泻至关重要.

2.1 胆汁酸相关信号通路 法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)及G蛋白偶联胆汁酸受体5(takeda G protein receptor, TGR5)胆汁酸相关信号通路在肠黏膜屏障功能、肠道炎症状态、肠道动力等方面影响肾阳亏虚证泄泻.

2.1.1 FXR通路: FXR为胆汁酸的核受体, 在肝脏、肠道、肾上腺等组织中表达. FXR通路对肠道内胆汁酸含量的调控主要通过抑制胆汁酸源头合成以及激活胆汁酸在回肠的重吸收两个方面实现. 其中FXR通路通过抑制肝脏内小异源二聚体伴侣削弱胆固醇7α-羟化酶表达, 或通过促进肠道内纤维细胞生长因子19分泌, 激活纤维细胞生长因子4, 减少胆固醇7α-羟化酶表达, 控制肝脏胆汁酸合成, 维持机体胆汁酸代谢平衡[23]. 另外, FXR通路能够激活回肠末端Na/胆汁酸转运体, 增加胆汁酸的重吸收量[24]. 研究发现[19], IBS-D患者胆汁酸代谢紊乱与其通路信号传导异常密不可分. 杨保伟等[25]发现IBS-D患者肠黏膜FXR阳性表达率较低, 且与其病情严重程度密切相关. 在对比临床中健康人和IBS-D患者肠道胆汁酸含量时发现[26], 患者肠道胆汁酸合成明显增加, 这主要涉及纤维细胞生长因子19表达受到抑制. 同样, FXR通路参与抑制肠道炎症发生和保护肠黏膜屏障过程. 在FXR缺失小鼠肠道中白介素-1β、肿瘤坏死因子-α、白介素-6含量明显高于野生小鼠, 且紧密连接蛋白含量降低[27]. 该通路激活血管生成素1、碳酸酐酶12、一氧化氮合成酶等基因诱导肠上皮细胞产生抗菌肽并且调控肠道酸碱环境保护肠道酸碱平衡, 抑制肠道细菌过度增长, 维持肠腔正常的生理状态和肠道菌群稳态, 由此对肾阳亏虚证泄泻产生治疗和保护作用[28]. 故FXR通路通过调控体内胆汁酸稳态, 平衡肠道微环境, 积极控制肾阳亏虚证泄泻发生.

2.1.2 TGR5通路: TGR5是一种胆汁酸特异性G蛋白偶联受体, 在肠神经元、结肠嗜铬细胞、结肠L细胞上均有表达. 研究发现[29], IBS-D患者结肠黏膜TGR5的表达水平显著高于健康人, 提示IBS-D患者中肠道胆汁酸的代谢异常可能影响结肠黏膜TGR5的表达. 此外, 和野生型小鼠相比, TGR5$^{-/-}$小鼠体内胆汁酸对结肠收缩无促进作用, 结肠传输时间明显增加, 排便频率及粪便含水量减少, 表明TGR5对于促进结肠动力作用明显. 随后, 经证实胆汁酸促进结肠收缩的机制在于通过结合TGR5刺激5-羟色胺的释放. 而肾阳亏虚证泄泻存在5-羟色胺含量异常[30]. 武志娟等发现[31], 脾肾阳虚IBS-D大鼠血清中5-羟色胺含量明显升高, 导致肠道蠕动、分泌增加, 从而出现腹泻和稀便的现象. 故胆汁酸含量和及TGR5受体表达存在异常可能是导致肾阳亏虚证泄泻发生的原因之一.

2.2 氨基酸相关通路 目前, 以甲硫氨酸(methionine, Met)、色氨酸(tryptophan, TRP)为主的氨基酸通路通过参与能量代谢、调节肠屏障功能、改善胃肠蠕动影响肾阳亏虚证泄泻.

2.2.1 Met通路: Met是人体的必需氨基酸. 它经转化后形成琥珀酰CoA进入三羧酸循环, 间接参与机体供能过程[32]. 王均衡等[33]发现阳虚质人群粪便中Met含量较平和质人群明显减少, 提示阳虚体质人群存在机体能量供应不足. 肾阳亏虚证泄泻由于脾胃运化功能失职, 受纳腐熟水谷输布精微过程受挫, 对食物消化、吸收能力减弱, 难以满足机体对蛋白质氨基酸的需求, 常常出现畏寒、怕冷、四肢不温的症状. 另一方面, Met一碳代谢物S-腺苷甲硫氨酸能够维持肠黏膜屏障的完整性[34]. 在仔猪饲料中添加Met会使肠道中闭合蛋白-3显著增加[35,36]. 另外, 饲粮添加L-Met也可增加仔猪肠上皮细胞跨膜电阻值, 提示Met能够很好的保护仔猪肠黏膜屏障功能. 而肠黏膜屏障损伤是肾阳亏虚证泄

泻重要生理病理基础. 可见, Met通路介导能量供给正常及肠黏膜屏障功能对于改善肾阳亏虚证泄泻至关重要.

2.2.2 TRP通路: TRP及其代谢产物在调控肠道免疫耐受、维持肠道微生物稳态及抑制炎症中发挥关键作用. TRP摄入不足会引起肠道炎症和泄泻发生, 并伴随肠道结构破坏、肠道菌群紊乱及免疫调控失衡[37]. TRP在机体内主要通过犬尿氨酸及5-羟色胺通路两条途径完成分解代谢. 膳食中约小部分TRP经羟化和脱羧作用产生5-羟色胺. 5-羟色胺作为胃肠道中的信号分子在调节胃肠运动、收缩等方面效果明显[38]. 张庆伟等[39]发现脾肾亏虚IBS-D患者血清中5-羟色胺含量较对照组明显升高, 提示脾肾阳亏虚IBS-D发生与5-羟色胺表达相关. 而膳食中大部分 TRP沿犬尿氨酸通路在色氨酸2,3-双加氧酶和吲哚胺2,3双加氧酶作用下生成犬尿氨酸[40]. 除了以上两条代谢通路外, 部分TRP激活mTOR发挥生物学功能. Osawa等[41]证实激活后的mTOR促进肠道上皮细胞分泌β-防御素. 同样, 犬尿氨酸也可通过调控免疫细胞释放白介素-17、白介素-22, 促进上皮细胞分泌β-防御素[42]. 动物实验也发现脾肾阳亏虚IBS-D发生与结肠组织中β-防御素-2蛋白及其mRNA高水平表达相关[43]. 可见, TRP通过调控犬尿氨酸及5-羟色胺代谢通路直接或间接影响肾阳亏虚证泄泻.

2.3 G蛋白偶联环腺苷酸-环腺苷酸依赖性蛋白激酶通路 G蛋白偶联环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, c AMP)-环腺苷酸依赖性蛋白激酶(protein kinase A, PKA)通路通过调控肠道水液代谢平衡影响肾阳亏虚证泄泻. c AMP-PKA通路在细胞外信号分子刺激下激活腺苷酸环化酶, 诱导胞内c AMP增加, 加速效应物蛋白激酶A升高, 参与各种细胞生理活动[44]. 水通道蛋白(aquaporins, AQPs)作为一种能够调节水平衡的膜蛋白, 广泛存在于肠道中. 当受到外界刺激时, AQPs含量增加或减少, 对于促进或抑制肠道水液代谢具有重要作用. 肾阳亏虚证泄泻出现粪便含水量升高、排便次数增加等症状主要是由于肠道水液代谢不平衡有关, 其中AQPs参与其中. 脾肾阳虚IBS-D大鼠出现排便次数增加、粪便稀软、肛周污秽等现象, 结肠组织中AQP8含量降低, 提示AQP8在脾肾阳虚IBS-D发病中作用明显[31]. 研究发现[45], c AMP-PKA信号通路参与了AQPs的调控, 其作用机制体现在c AMP酶被激活后, 胞内c AMP含量激增, 磷酸化活化AQPs, 导致细胞胞膜对水液通透性增加. 可见, c AMP-PKA介导AQPs表达异常在肾阳亏虚证泄泻病理生理过程中起关键作用.

2.4 Toll样受体4/髓样分化因子88/核因子κB通路 Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)/核因子κB(nuclearfactor κB, NF-κB)通路在肾阳亏虚证泄泻调控炎症反应中起重要作用. 研究证实[46], IBS-D发病与肠黏膜低度炎症反应密切相关, 这可能是由于TLR4/MyD88/NF-κB通路破坏促炎细胞因子与抗炎细胞因子的平衡而发生. TLR4/MyD88/NF-κB通路可以诱导下游炎性反应因子基因转录和翻译, 释放如白介素-1β、肿瘤坏死因子α、白介素-6等入血, 导致IBS-D患者肠道炎症反应增加[47]. 牛冰玉等[48]研究显示, 脾肾阳虚IBS-D患者肠黏膜TLR4和NF-κB蛋白含量升高, 血清中MyD88、炎性细胞因子白介素-1β及白介素-6分泌水平显著升高, 提示脾肾阳虚IBS-D经过TLR4/MyD88/NF-κB通路导致炎性因子的失衡, 进而造成脾肾阳虚IBS-D的发生发展. 因此, 平衡TLR4/MyD88/NF-κB通路, 抑制机体炎症反应发生, 对于肾阳亏虚证泄泻发生发展尤为重要.

2.5 NF-κB/Notch 1通路 研究发现[49], NF-κB/Notch1信号通路在肾阳亏虚证泄泻发病过程中调节肠黏膜通透性, 是影响肠道紧密连接蛋白的重要细胞因子, 主要体现在调控肠道干细胞分化成杯状细胞的过程中. 该通路异常表达不仅加速转录因子Hes-1含量, 同时明显抑制ATOH1, 这样肠道干细胞分化成杯状细胞过程受阻, 肠黏膜屏障功能降低, 影响肠道正常紧密连接功能. 陈贤家等[50]发现IBS-D大鼠结肠组织NF-κB、Notch1 mRNA和蛋白水平较正常组明显增加, 同时促进血清中肿瘤坏死因子α、白介素-2、二胺氧化酶表达, 提示IBS-D激活了NF-κB/Notch1通路, 引起大鼠肠黏膜屏障受损. 可见, 维持NF-κB/Notch 1通路正常传递将成为肾阳亏虚证泄泻诊断治疗研发的关键作用靶点.

2.6 p38丝裂原活化蛋白激酶通路 p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路是MAPK家族中重要传导路径, 对胃肠动力功能紊乱和炎症反应异常具有高敏感性[51]. 生理状态下, 低活性的p38 MAPK可被多种细胞因子激活, 活化后的p38 MAPK刺激下游多种酶及转录因子表达, 加速炎性因子释放. 炎性因子释放对细胞又形成新的干扰, 导致机体出现MAPK信号通路再次激活的现象, 由此形成正反馈调节, 最终炎症因子过量表达. 过量的炎症因子不仅促进肠道炎症和肠黏膜屏障损伤, 还可引起肠道运动功能紊乱. 因此, 保护机体p38 MAPK稳定尤为重要. 郭军雄等[52]发现IBS-D大鼠结肠组织中 p38 MAPK 蛋白表达明显高于正常组, 且与白介素-1β、白介素-6和肿瘤坏死因子α呈正相关, 提示IBS-D通过激活p38 MAPK通路, 刺激p38 MAPK表达, 上调白介素-1β、白介素-6和肿瘤坏死因子-α, 引发肠黏膜低度炎症. 因此, p38 MAPK通路在调节肾阳亏虚证泄泻胃肠动力功能和炎症水平方面具有潜在

指导意义.

2.7 脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体B通路 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)通路参与调控肠道蠕动功能影响肾阳亏虚证泄泻. BDNF在肠道表达, 可通过增加平滑肌的收缩频率及幅度, 促进肠道蠕动反射而影响肠道动力. 另外, BDNF表达异常能够激活肠胶质细胞网络, 诱导肠胶质细胞释放生物活性物质, 协同促进IBS-D发生[53]. TrkB是BDNF高亲和力受体, 两者结合后促进TrkB活化过程, 激活TrkB-PLC/IP3信号通路, 引起一系列底物磷酸化, 作用于肠道平滑肌, 导致肠道动力增强[54]. 侯理伟等[55]证实脾肾阳虚IBS-D大鼠肠道受到刺激后, 引起BDNF蛋白及TrkB受体呈现高表达, 随后启动系列神经级联反应, 引起脾肾阳虚IBS-D肠道症状. 同样, 在脾肾阳虚IBS-D患者血清中出现了BDNF、TrkB含量高水平表达[56]. 可见, 从BDNF/TrkB通路入手可为调节肾阳亏虚证泄泻肠道蠕动加快提供新的思路.

3 “肾–肠轴”相关分子干预肾阳亏虚证泄泻的发生发展

近年来, 从现代科学角度阐述中医理论的内涵已成为中医现代化的重要研究方向. 现代研究证实了“肾”与“肠”在生理功能内涵上呈现明显相似性, 肾肠病变亦可互相传变, 这与现代“肾-肠轴”学说相互印证. “肾-肠轴”的正常传递受多种分子的调控. 而肾阳亏虚证泄泻的发生直接或间接影响“肾-肠轴”相关分子的传递, 我们将从“肾-肠轴”中能量代谢、炎症反应、氧化应激相关因子几个角度对肾阳亏虚证泄泻的调控机制进行阐述.

3.1 能量代谢相关分子 能量代谢相关分子经“肾-肠轴”传递从能量代谢角度影响肾阳亏虚证泄泻. 研究发现[57], 肾阳亏虚会造成机能减弱或衰退、代谢减缓、产热不足的病理状态, 患者常出现畏寒肢冷、精神不振、喜静萎靡等症状, 与现代医学理论中的基础代谢率及能量代谢水平下降而导致的供能不足所表现的症状相似. c AMP、环磷酸鸟苷(cyclic guanosinc monophosphate, c GMP)作为细胞调控作用的重要调节物质, 在细胞代谢及多种生理效应中发挥关键作用. 同时, c AMP、c GMP也是一对相互拮抗又制约的物质. 潘新等[58]发现脾肾阳虚泄泻模型大鼠体内出现c AMP、c GMP代谢失衡现象, 其中模型组血清c AMP含量降低, c GMP含量升高. Na^+-K^+-ATP酶及Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶作为基础代谢下产热的酶, 能够衡量机体能量代谢水平, 两者活性的高低与机体能量代谢成正比[59]. 陈志敏等[57]发现, 脾肾阳虚泄泻大鼠体内能量代谢减弱, 肝组织中Na^+-K^+-ATP酶及Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶活性明显低于正常大鼠. 此外, 琥珀酸脱氢酶和乳酸脱氢酶分别作为机体有氧氧化和无氧氧化的标志酶, 其含量变化代表机体有氧代谢和无氧代谢能力的高低[60]. 大鼠脾肾阳虚泄泻期间伴随琥珀酸脱氢酶活性显著降低及乳酸脱氢酶活性显著升高. 可见, 以上分子含量高低在诱发阳虚证(肾)一系列病理学表现的同时影响泄泻(肠)的发病过程. 基于此, 它们作为调控能量代谢的关键分子在“肾-肠轴”调控肾阳亏虚证泄泻中发挥重要作用.

3.2 炎症相关分子 炎症相关分子经“肾-肠轴”传递通过调控炎症反应角度影响肾阳亏虚证泄泻. 肠黏膜免疫功能失调直接或者间接地影响肾阳亏虚证泄泻患者的肠道动力和肠黏膜屏障功能, 肠黏膜免疫功能失调与炎性细胞因子的过度释放相关. IBS-D期间伴随炎症因子高表达, 它们经过神经、内分泌等途径调控肠黏膜层和平滑肌层的神经纤维加速肠蠕动, 从而引起泄泻[61]. 脾肾阳虚IBS-D患者出现血清肿瘤坏死因子-α含量升高, 加重肠黏膜免疫功能失调, 诱发肠黏膜炎症反应, 使患者病情反复. 此外, 脾肾阳虚IBS-D患者血清中白介素-6、白介素-8含量显著高于正常[62]. 白介素-6升高削弱肠黏膜屏障功能, 促进机体发生免疫应答, 改变胃肠道动力系统. 白介素-8作为炎症趋化因子参与了肾阳亏虚证泄泻发病. 辅助性T淋巴细胞1/辅助性T淋巴细胞2 (T lymphocytes1/T lymphocytes2, Th1/Th2)相互制约的稳定状态对于维持机体良好的防御状态具有积极作用. 都业馨等[63]发现脾肾阳虚IBS-D患者由于体内Th1/Th2制约失衡, Th1细胞的细胞因子干扰素-γ水平明显升高, Th2细胞的细胞因子白介素-4含量异常降低, 导致肠道稳定性降低, 诱发炎症反应发生. 同样, 辅助性T细胞17/调节性T细胞(T lymphocytes17/Treg, Th17/Treg)细胞因子平衡状态影响肾阳亏虚证泄泻的发生发展. 当平衡打破机体肠道常驻菌群的耐受状态受到威胁, 抗原微生物免疫和异物排斥反应增强, 同时肠黏膜细胞结构发生变化, 诱发肠内炎性因子表达, 影响人体的胃肠道的运动、感觉及分泌功能[64]. 张铭承等[65]发现IBS-D患者体内Th17/Treg细胞因子失衡, 作为Th17细胞因子白介素-17在患者血浆中呈现高水平表达, 而Treg细胞因子白介素-10呈现低水平表达. 可见, 以上因子可诱导肠黏膜结构及功能损伤, 诱导免疫应答, 也是引发肾阳虚证的主要免疫机制. 而肾脏疾病的发生过程中也会会出现全身微炎症反应, 大量炎症因子异常表达, 入血后循环至肠, 引起肠壁充血水肿, 随后肠道缺血低氧会破坏肠黏膜屏障而发生菌群失调[66]. 综上, 它们作为调控炎症反应的关键分子在“肾-肠轴”调控肾阳亏虚证泄泻中发挥重要作用.

3.3 氧化应激相关分子 氧化应激相关分子经“肾-肠

表 1 肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵

	影响因素	相关调控因子	作用机理
肠道菌群及其代谢产物	肠道菌群	变形菌门; 放线菌门; 韦荣球菌属; 支原体属; 双歧杆菌; 乳酸杆菌; 大肠埃希菌; 粪肠球菌等.	肠道菌群紊乱, 肠上皮细胞紧密连接减弱, 肠黏膜通透性增加, 菌群代谢性内毒素进入血液, 激活局部和全身免疫反应, 刺激炎症因子释放; 而炎症因子释放, 进一步损伤肠黏膜屏障, 加重肠道菌群紊乱[9].
	短链脂肪酸	乙酸; 丙酸; 丁酸.	(1)激活G蛋白偶联受体、抑制组蛋白去乙酰化酶, 发挥肠道免疫调节功能[12]; (2)降低肠道内pH值, 改善肠道微环境, 调节菌群结构[13]; (3)促进黏蛋白、抗菌肽、免疫球蛋白A分泌及上调紧密连接蛋白1、闭合蛋白表达, 保护肠黏膜化学屏障及机械屏障, 维持菌群平衡[14]; (4)调节肠上皮细胞的增殖基因和凋亡基因, 维持肠黏膜形态[15].
	胆汁酸	胆汁酸.	(1)对肠道菌群有明显的抗菌作用, 抑制致病菌生长[19]; (2)介导肠蠕动功能[20].
信号通路	FXR通路	法尼醇受体; 小异源二聚体伴侣; 胆固醇7α-羟化酶; 纤维细胞生长因子19; 纤维细胞生长因子4; 白介素-1β; 肿瘤坏死因子-α; 白介素-6; 血管生成素1; 碳酸酐酶12; 一氧化氮.	(1)抑制胆汁酸源头合成途径, 激活胆汁酸在回肠的重吸收过程, 调控体内胆汁酸稳态, 维持肠腔正常的生理状态及菌群稳态[23,24]; (2)抑制肠道炎症因子释放, 保护肠黏膜间紧密连接[27]; (3)激活肠上皮细胞产生抗菌肽, 调控肠道酸碱环境, 保护肠道酸碱平衡, 抑制肠道细菌过度增长, 维持肠腔正常的生理状态和肠道菌群稳态[28].
	TGR5通路	G蛋白偶联胆汁酸受体1; 5-羟色胺.	(1)减慢结肠传输时间, 降低排便频率及粪便含水量[39]; (2)调控机体5-羟色胺释放, 改善肠道蠕动功能[31].
	Met通路	S-腺苷甲硫氨酸.	(1)参与三羧酸循环过程, 完成机体能量供给[32]; (2)促进肠道中闭合蛋白-3分泌, 增加肠上皮细胞跨膜电阻值, 维持肠黏膜屏障的完整性[35,36].
	TRP通路	5-羟色胺; 犬尿氨酸; mTOR; β-防御素.	(1)调控5-羟色胺途径生成5-羟色胺, 维持胃肠正常运动及收缩功能[39]; (2)调控犬尿氨酸途径生成犬尿氨酸, 刺激免疫细胞释放炎症因子, 促进上皮细胞分泌β-防御素, 维持肠道免疫功能[40]; (3)TRP激活mTOR加速肠道上皮细胞分泌β-防御素, 维持肠道免疫功能[41].
	c AMP-PKA通路	水通道蛋白.	参与调控机体水通道蛋白过程, 维持肠道水液代谢平衡[45].
	TLR4/MyD88/NF-κB通路	白介素-1β; 肿瘤坏死因子α; 白介素-6; Toll样受体4; 髓样分化因子88; 核因子κB.	破坏促炎细胞因子与抗炎细胞因子平衡, 刺激肠黏膜低度炎症反应发生[46].
	NF-κB/Notch 1通路	转录因子 Hes-1; ATOH1; 肿瘤坏死因子α; 白介素-2; 二胺氧化酶.	阻碍肠道干细胞分化成杯状细胞的过程, 影响肠道紧密连接, 破坏肠黏膜通透性, 诱导炎症级联反应, 引发肠道病理损伤[49].
	p38 MAPK通路	白介素-6; 白介素-1β.	刺激下游多种酶及转录因子表达, 加速炎性因子释放, 促进肠道炎症和肠黏膜屏障损伤, 同时诱导肠道运动功能紊乱[51].
	BDNF/TrkB通路	脑源性神经营养因子; 酪氨酸激酶受体B.	增加平滑肌的收缩频率及幅度, 促进肠道蠕动反射, 改善肠蠕动功能[54].
“肾-肠轴”分子	能量代谢相关分子	环磷酸腺苷; 环磷酸鸟苷; Na^+-K^+-ATP酶; Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶; 琥珀酸脱氢酶; 乳酸脱氢酶.	参与机体能量代谢, 维持能量代谢平衡, 改善肾阳亏虚证泄泻因机能减弱或衰退、代谢减缓、产热不足而导致的畏寒肢冷、精神不振、喜静萎靡等病理症状[57-60].
	炎症相关分子	白介素-6; 白介素-8; 白介素-4; 干扰素-γ; 白介素-17; 白介素-10.	刺激机体炎症反应发生, 破坏肠黏膜免疫功能, 降低肠道稳定性, 影响机体胃肠运动、感觉及分泌功能[62-65].
	氧化应激相关分子	活性氧; 超氧化物歧化酶; 丙二醛.	(1)调节由自由基所致脂质过氧化对生物膜造成的损伤, 保护机体组织免受损伤[67]; (2)改善因氧化应激所造成肠道菌群紊乱现象, 同时削弱对肠道紧密连接蛋白、黏附蛋白等肠上皮组织结构的损伤, 保护肠黏膜屏障完整性[68].

轴”传递参与机体氧化应激过程影响肾阳亏虚证泄泻. 研究发现[67], 肠道中含有丰富的微生物群, 对氧化应激较为敏感, 机体遭受刺激后, 促氧化与抗氧化之间的平衡被打破, 细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)不断产生, 大量自由基的释放加速氧化产物产生量增加, 呈现机体组织受损. 自由基所致脂质过氧化作用造成生物膜损伤, 与肾阳亏虚的病理原因也有密切的关系. 此外, 氧化应激的发生伴随肠道菌群紊乱, ROS会被降解在肠腔中, 通过氧化酶相关基因促进肠道中条件致病菌繁殖. 同时, 氧化应激也会损伤肠道上皮屏障, ROS直接作用于紧密连接蛋白和黏附蛋白, 破坏紧密连接相关蛋白的三级结构、生成蛋白交联聚合物、加速相关蛋白肽链断裂和降解、使紧密连接相关蛋白分子中色氨酸等触发氧化[68]. 肾阳亏虚证泄泻发病期间也会出现肠道菌群紊乱及肠黏膜屏障损伤, 这可能与疾病过程中发生氧化应激相关. 动物实验证实[69], IBS-D大鼠发生氧化应激

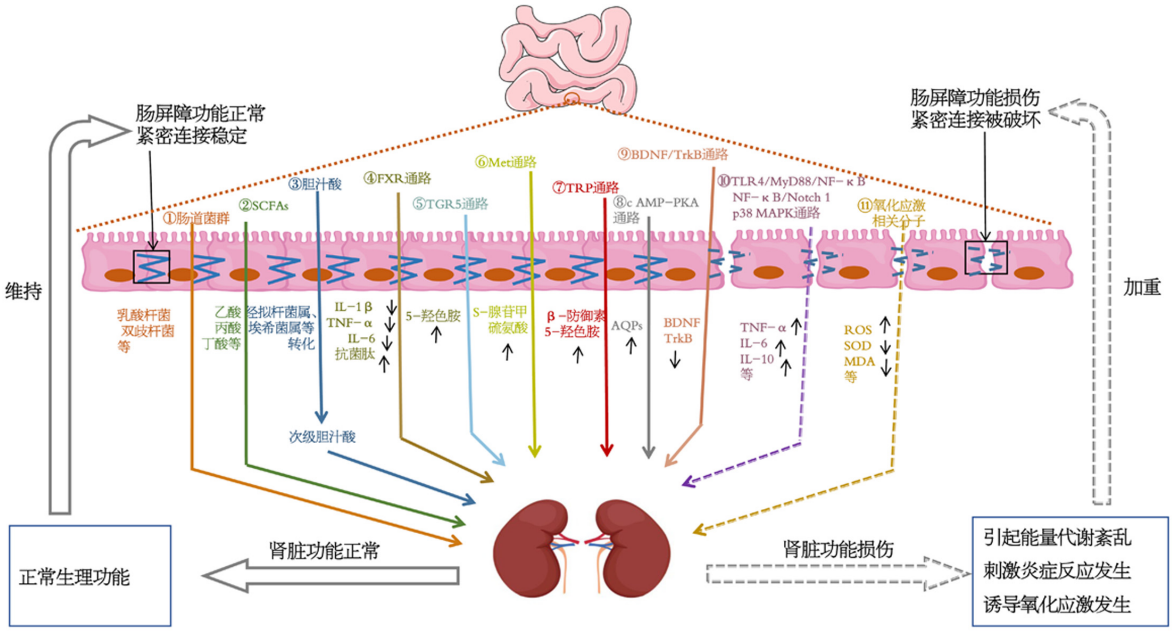


图 1 “肾-肠轴”的机制假说图. 图中实线代表正调控作用; 虚线代表负调控作用; 不同颜色代表不同影响因素的调控作用.

反应, 主要通过抑制血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)表达以及激活丙二醛(malondialdehyde, MDA)表达实现. 此外, 这些分子的异常表达会刺激促纤维化细胞因子释放, 诱导肾小管间质纤维化的发生, 引起肾损伤[69]. 而当肾损伤发生后, 其排泄功能降低, 有害代谢产物不能及时排出, 不断蓄积于体内, 高浓度有害代谢产物会经肠壁血管进入肠腔, 引起肠内pH值发生变化, 出现肠道菌群紊乱, 肠黏膜屏障损伤, 如此恶性循环[66]. 因此, 它们作为调控氧化应激反应的关键分子在“肾-肠轴”调控肾阳亏虚证泄泻中发挥重要作用.

4 结论

证候研究一直是中医基础理论学科探索的主要领域, 证候科学内涵的阐释是指导临床辨证论治的重要依据. 其中肾阳亏虚证泄泻的基础研究已持续多年, 虽然为揭示泄泻中医证候的科学内涵提供了参考, 但其发生机制尚未明确且与现代医学疾病的诊断仍存在不可逾越的鸿沟. 因此, 本文对肾阳亏虚证泄泻的现代生物学内涵进行综述(表1, 图1), 总结出肠道菌群及其代谢产物, 信号通路及“肾-肠轴”相关分子可从平衡肠道微环境, 保护肠黏膜屏障功能, 维持肠道菌群稳态, 调节水液代谢过程, 介导肠道蠕动功能, 减轻肠道炎症反应, 调控能量代谢过程, 干预氧化应激反应多个层面改善肾阳亏虚证泄泻, 为今后肾阳亏虚证泄泻的诊断和治疗提供更多方向.

5 参考文献

1 王新陆, 朱明军, 王建茹, 李彬, 于瑞, 彭广操, 赵齐飞, 王永霞. 基于病证结合的中医经典名方上市后评价要点. 中国中药杂志 2021; 46: 1-8 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210213.502]

2 樊亚东, 白立鼎, 常军, 张浩浩, 于爽, 赵舒武, 边育红. 心血管疾病中医证候客观化研究进展. 中华中医药学刊 2021; 39: 1-13 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.10.042]

3 李玉丽, 谭周进. 基于肠道微生态探源《黄帝内经》泄泻五脏论. 世界华人消化杂志 2021; 29: 615-620 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i11.615]

4 肖嫩群, 何云山, 张晨阳, 惠华英. 葛根芩连汤对肠道湿热证泄泻小鼠肠道微生物的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 1140-1144 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010006]

5 Zhang C, Shao H, Li D, Xiao N, Tan Z. Role of tryptophan-metabolizing microbiota in mice diarrhea caused by Folium sennae extracts. *BMC Microbiol* 2020; 20: 185 [PMID: 32600333 DOI: 10.1186/s12866-020-01864-x]

6 麦楚填, 吴美媚, 屈畅, 王春丽, 黄晓丹, 张晓君, 彭绍忠. 小儿七星茶对食积模型小鼠肠道菌群的调节作用. 广州中医药大学学报 2018; 35: 881-886 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.05.023]

7 陈志敏, 潘新, 张美, 熊瑞, 崔园园, 胡麟, 胡昌江. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和UCP2基因表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2016; 22: 6-9 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140006]

8 Li Y, Zhu B, Yang C, Miao L. Commentary: Focus on the Gut-Kidney Axis in Health and Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 669561 [PMID: 34012973 DOI: 10.3389/fmed.2021.669561]

9 Guan Z, Zhao Q, Huang Q, Zhao Z, Zhou H, He Y, Li S, Wan S. Modified Renshen Wumei Decoction Alleviates Intestinal Barrier Destruction in Rats with Diarrhea. *J Microbiol Biotechnol* 2021; 31: 1295-1304 [PMID: 34319258 DOI: 10.4014/jmb.2106.06037]

10 Farup PG, Rudi K, Hestad K. Faecal short-chain fatty acids - a diagnostic biomarker for irritable bowel syndrome? *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 51 [PMID: 27121286 DOI: 10.1186/s12876-016-0446-z]

11 Ryu JK, Kim SJ, Rah SH, Kang JI, Jung HE, Lee D, Lee HK, Lee JO, Park BS, Yoon TY, Kim HM. Reconstruction of LPS Transfer Cascade Reveals Structural Determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for Efficient LPS Recognition and Transfer. *Immunity* 2017; 46: 38-50 [PMID: 27986454 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.11.007]

12 Silva LG, Ferguson BS, Avila AS, Faciola AP. Sodium

propionate and sodium butyrate effects on histone deacetylase (HDAC) activity, histone acetylation, and inflammatory gene expression in bovine mammary epithelial cells. *J Anim Sci* 2018; 96: 5244-5252 [PMID: 30252114 DOI: 10.1093/jas/sky373]
13 刘松珍, 张雁, 张名位, 孙远明, 魏振承. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展. 广东农业科学 2013; 40: 99-103 [DOI: 10.16768/j.issn.1004-874x.2013.11.025]
14 Jirsova Z, Heczkova M, Dankova H, Malinska H, Videnska P, Vespalcova H, Micenkova L, Bartonova L, Sticova E, Lodererova A, Prefertusová L, Sekerkova A, Hradecky J, Cahova M. The Effect of Butyrate-Supplemented Parenteral Nutrition on Intestinal Defence Mechanisms and the Parenteral Nutrition-Induced Shift in the Gut Microbiota in the Rat Model. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7084734 [PMID: 30941370 DOI: 10.1155/2019/7084734]
15 Kelly CJ, Colgan SP. Breathless in the Gut: Implications of Luminal O2 for Microbial Pathogenicity. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 427-428 [PMID: 27078062 DOI: 10.1016/j.chom.]
16 Long SL, Gahan CGM, Joyce SA. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med* 2017; 56: 54-65 [PMID: 28602676 DOI: 10.1016/j.mam.2017.06.002]
17 高洁, 杨楠, 刘娟, 黄蓉, 陈洪. 胆汁酸肠肝循环及胆汁酸性腹泻的机制研究进展.东南大学学报(医学版) 2021; 40: 256-260 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2021.02.022]
18 Zhao L, Yang W, Chen Y, Huang F, Lu L, Lin C, Huang T, Ning Z, Zhai L, Zhong LL, Lam W, Yang Z, Zhang X, Cheng C, Han L, Qiu Q, Shang X, Huang R, Xiao H, Ren Z, Chen D, Sun S, El-Nezami H, Cai Z, Lu A, Fang X, Jia W, Bian Z. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130: 438-450 [PMID: 31815740 DOI: 10.1172/JCI130976]
19 魏勇军, 李晓琪, 戢博阳, 屈凌波. 肠道菌群与宿主关系解析及肠道菌群调控/合成研究进展. 中国科学: 生命科学 1-17 [DOI: 10.1360/SSV-2021-0088]
20 李进鹏, 刘真真, 申高飞, 朱飞, 郑君仪, 黄蕊. 胆汁酸-肠道菌群与腹泻型肠易激综合征的研究进展. 解放军医学杂志 1-10 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.12.14]
21 韩博宇. 脾肾阳虚证IBS-D大鼠模型的建立与生物学基础的探索. 北京中医药大学 2019
22 Peleman C, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Donato L, Zinsmeister AR. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 720-727.e1 [PMID: 27856362 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.012]
23 Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors. *Trends Mol Med* 2011; 17: 564-572 [PMID: 21724466 DOI: 10.1016/j.molmed.2011.05.010]
24 Chen F, Ma L, Dawson PA, Sinal CJ, Sehayek E, Gonzalez FJ, Breslow J, Ananthanarayanan M, Shneider BL. Liver receptor homologue-1 mediates species- and cell line-specific bile acid-dependent negative feedback regulation of the apical sodium-dependent bile acid transporter. *J Biol Chem* 2003; 278: 19909-19916 [PMID: 12456679 DOI: 10.1074/jbc.M207903200]
25 杨保伟, 林力森, 周海娟, 王文婷. 腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜PRDX1、FXR的表达及其相关性分析. 中国现代医学杂志 2021; 31: 40-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.008]
26 Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7153-7172 [PMID: 33362374 DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7153]
27 Liu HM, Liao JF, Lee TY. Farnesoid X receptor agonist GW4064 ameliorates lipopolysaccharide-induced ileocolitis through TLR4/MyD88 pathway related mitochondrial dysfunction in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490: 841-848 [PMID: 28647362 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.129]
28 Nijmeijer RM, Schaap FG, Smits AJ, Kremer AE, Akkermans LM, Kroese AB, Rijkers GT, Schipper ME, Verheem A, Wijmenga C, Gooszen HG, van Erpecum KJ. Impact of global Fxr deficiency on experimental acute pancreatitis and genetic variation in the FXR locus in human acute pancreatitis. *PLoS One* 2014; 9: e114393 [PMID: 25470824 DOI: 10.1371/journal.pone.0114393]
29 魏薇. 肠道胆汁酸在腹泻型肠易激综合征中的作用研究. 北京协和医学院 2021
30 Alemi F, Poole DP, Chiu J, Schoonjans K, Cattaruzza F, Grider JR, Bunnett NW, Corvera CU. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 145-154 [PMID: 23041323 DOI: 10.1053]
31 武志娟, 谭玮璐, 张志敏, 谢文娟. 附子理中汤对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血清IL-8、5-HT的影响. 江苏中医药 2016; 48: 75-77
32 Lozoya OA, Martinez-Reyes I, Wang T, Grenet D, Bushel P, Li J, Chandel N, Woychik RP, Santos JH. Mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide reduced (NADH) oxidation links the tricarboxylic acid (TCA) cycle with methionine metabolism and nuclear DNA methylation. *PLoS Biol* 2018; 16: e2005707 [PMID: 29668680 DOI: 10.1371/journal.pbio.2005707]
33 王均衡, 李英帅, 骆斌, 岳子敬. 阳虚体质者粪便的代谢组学研究. 北京中医药大学学报 2017; 40: 65-69 [DOI: 10.3969 / j.issn.1006-2157.2017.01.013]
34 Burgess RJ, Agathocleous M, Morrison SJ. Metabolic regulation of stem cell function. *J Intern Med* 2014; 276: 12-24 [PMID: 24697828 DOI: 10.1111/joim.12247]
35 Tsukita S, Furuse M. The structure and function of claudins, cell adhesion molecules at tight junctions. *Ann NY Acad Sci* 2000; 915: 129-135 [PMID: 11193568 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05235.x]
36 Chen Y, Li D, Dai Z, Piao X, Wu Z, Wang B, Zhu Y, Zeng Z. L-methionine supplementation maintains the integrity and barrier function of the small-intestinal mucosa in post-weaning piglets. *Amino Acids* 2014; 46: 1131-1142 [PMID: 24477834 DOI: 10.1007/s00726-014-1675-5]
37 Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-481 [PMID: 22837003 DOI: 10.1038/nature11228]
38 Crowell MD, Shetzline MA, Moses PL, Mawe GM, Talley NJ. Enterochromaffin cells and 5-HT signaling in the pathophysiology of disorders of gastrointestinal function. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 55-60 [PMID: 14983974]
39 张庆伟, 孟浩, 唐寅, 蔡丽霞, 李向, 李娜. 温肾止泻方敷脐对脾肾阳虚型IBS-D患者5-HT、NO含量的影响. 南京中医药大学学报 2016; 32: 217-219 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0217]
40 叶华, 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 迟宏罡, 邹颖, 郑欢, 郑学宝. 腹泻型肠易激综合征患者的内脏敏感性与色氨酸代谢通路的相关性研究. 胃肠病学 2016; 21: 719-723 [DOI: 10.3969 / j.issn.1008-7125.2016.12.005]
41 Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtaki H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin. *J Biol Chem* 2011; 286: 34800-34808 [PMID: 21841000 DOI: 10.1074/jbc.M111.235473]
42 石宝石. 色氨酸促进肠道β-防御素分泌的信号通路研究. 西南

大学 2016
43 储浩然, 吴立斌, 程红亮, 吴生兵, 蔡荣林, 龙小娜, 李难, 夏焕娟, 吴克宇. 艾灸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血清白细胞介素-6水平和结肠组织β-防御素-2及其mRNA表达的影响. 安徽中医药大学学报 2018; 37: 36-40 [DOI: 10.3966/j.issn.2095-7246.2018.01.012]
44 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 中医药介导水通道蛋白治疗腹泻型肠易激综合征的机制研究. 现代中西医结合杂志 2021; 30: 2955-2960 [DOI: 10.3969/j.issn.1008 -8849.2021.26.025]
45 Wu ZY, Yao Y, Hu R, Dai FF, Zhang H, Mao ZF. Cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A signal pathway may be involved in pulmonary aquaporin-5 expression in ischemia/reperfusion rats following deep hypothermia cardiac arrest. *Genet Mol Res* 2016; 15 [PMID: 26909957 DOI: 10.4238/gmr.15017377]
46 Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6593-6627 [PMID: 29085207 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593]
47 Chen ZY, Zhang XW, Yu L, Hua R, Zhao XP, Qin X, Zhang YM. Spinal toll-like receptor 4-mediated signalling pathway contributes to visceral hypersensitivity induced by neonatal colonic irritation in rats. *Eur J Pain* 2015; 19: 176-186 [PMID: 24842692 DOI: 10.1002/ejp.534]
48 牛冰玉. IBS-D患者中医证型与血清炎症因子及肠黏膜TLR4/NF-κB的关系. 北京中医药大学 2021
49 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of hath1 gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.2161]
50 陈贤家, 符士颖, 蔡翠珠, 吕迎春. 和调健脾方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠的治疗作用及机制研究. 陕西中医 2021; 42: 547-551+556 [DOI: 10.3969/j.issn.1000 -7369.2021.05.001]
51 伍宁波, 孙宏翔, 杨晓东, 王颖, 苏冰. MAPK信号通路与肠道疾病靶向应用前景. 中国免疫学杂志 2016; 32: 299-306 [DOI:10.3969 /j.issn.1000-484X.2016.03.002]
52 郭军雄, 汪斌, 马丽, 康万荣, 许小敏, 徐生刚. p38 MAPK在腹泻型肠易激综合征大鼠中的变化及其免疫调控作用. 中国实验动物学报 2019; 27: 709-715 [DOI: 10. 3969/j.issn.1005-4847.2019.06.004]
53 王鹏. 肠易激综合征肠上皮-肠胶质细胞网络调控异常的分子机制研究. 济南: 山东大学 2015
54 Grider JR, Piland BE, Gulick MA, Qiao LY. Brain-derived neurotrophic factor augments peristalsis by augmenting 5-HT and calcitonin gene-related peptide release. *Gastroenterology* 2006; 130: 771-780 [PMID: 16530518 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.026]
55 侯理伟. 温肾健脾方干预脾肾阳虚型IBS-D大鼠脑—肠CREB/BDNF/TrkB信号通路的机制研究. 中国中医科学院 2018
56 傅艳群, 叶惠惠, 刘翠娴. 温肾健脾汤联合复方谷氨酰胺肠溶胶囊对脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征患者BDNF/TrkB信号通路的影响. 四川中医 2021; 39: 106-109
57 陈志敏, 胡昌江, 潘新, 赵玲, 熊瑞, 耿媛媛, 胡麟. 补骨脂和肉豆蔻炮制对脾肾阳虚泄泻大鼠能量代谢的影响. 中成药 2015; 37: 1298-1301 [DOI: 10.3969 /j.issn.1001-1528.2015.06.030]
58 潘新, 胡昌江, 耿媛媛, 赵玲, 熊瑞, 陈志敏. 复方二神丸中的药物炮制后对T淋巴细胞亚群及cAMP/cGMP的调节作用. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 138-141 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130138]
59 邱林, 赵群菊, 戴子凌, 邓娜, 刘仙菊, 胡方林. 基于线粒体能量代谢的肾气丸“少火生气”配伍机理探讨. 时珍国医国药 2019; 30: 1850-1853 [DOI: 10.3969 /j.issn.1008-0805.2019.08.019]
60 刘建民, 吕景芳, 王华, 刘静, 陈明扬, 王静芝. “标本配穴”电针法对老年阳虚证模型大鼠肝脏能量代谢的影响. 湖北中医药大学学报 2016; 18: 1-4 [DOI: 10.3969/j. issn.1008-987x. 2016.05.01]
61 袁兴洪. 培菲康联合马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征的临床疗效及肠道益生菌群变化分析. 现代预防医学 2011; 38: 594-596
62 罗诗雨, 税典奎, 陈峭, 叶剑, 蒋应玲, 梁谊深, 宁庆云, 覃凌娜. 附子理中汤合四神丸治疗腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)的临床疗效及对患者血清TNF-α、IL-6、IL-8的影响. 辽宁中医杂志 2019; 46: 1915-1918 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.09.038]
63 都业馨. 温肾健脾方治疗脾肾阳虚腹泻型肠易激综合征的临床疗效. 现代医学与健康研究电子杂志 2021; 5: 96-98
64 李金厚, 袁海鹏, 石焕玲. 腹泻型肠易激综合征TH17细胞的免疫激活与食物过敏原相关关系. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2018; 8: 203-206 [DOI: 10.3877 /cma.j.issn.2095-2015.2018.05.003]
65 张铭承, 林琳. 腹泻型肠易激综合征外周血Treg/Th17细胞因子失衡与肠黏膜优势菌的相关性研究. 国际检验医学杂志 2021; 42: 2161-2163 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.026]
66 彭印, 徐雪君, 李建萍, 李成曦, 尹佳婷, 段金廒, 郭建明. 靶向肠道菌群调控肠源尿毒素代谢通路干预慢性肾病进展的治疗策略分析. 药学学报 2021; 56: 37-49 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1246]
67 郭军雄, 马丽, 康万荣, 许小敏, 汪斌, 徐生刚, 刘雨娟. 痛泻要方对肝郁脾虚型D-IBS大鼠结肠组织p38 MAPK信号通路相关蛋白及其靶基因表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 1-8 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200437]
68 Wang N, Han Q, Wang G, Ma WP, Wang J, Wu WX, Guo Y, Liu L, Jiang XY, Xie XL, Jiang HQ. Resveratrol Protects Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Upregulating Heme Oxygenase-1 Expression. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2522-2534 [PMID: 27146412 DOI: 10.1007/s10620-016-4184-4]
69 Summers SC, Quimby JM, Isaiah A, Suchodolski JS, Lunghofer PJ, Gustafson DL. The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 662-669 [PMID: 30561098 DOI: 10.1111/jvim.15389]

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 2022年2月8日; 30(3): 128-135

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.128

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

基础研究 BASIC RESEARCH

基于GEO数据库对胆管癌潜在分子靶点的筛选及生物信息学分析

于 珍, 吴 静, 张 磊, 刘树业

于珍, 吴静, 张磊, 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

于珍, 博士, 主要从事消化系统肿瘤的靶向治疗研究.

基金项目: 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程青年医学新锐项目.

作者贡献分布: 本文由于珍与刘树业设计; 研究过程由于珍与吴静完成; 数据分析由于珍与张磊完成; 本论文写作由于珍与刘树业完成.

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: 2021-12-03
修回日期: 2021-12-22
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-08

Potential molecular target screening and bioinformatics analysis of cholangiocarcinoma based on GEO database

Zhen Yu, Jing Wu, Lei Zhang, Shu-Ye Liu

Zhen Yu, Jing Wu, Lei 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

Supported by: Tianjin Health and Family Planning Industry High-level Talent Selection and Cultivation Engineering Young Medical Emerging Project.

Corresponding author: Shu-Ye Liu, Professor, Department of Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin, No. 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

Received: 2021-12-03
Revised: 2021-12-22
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

BACKGROUND

Cholangiocarcinoma is a highly malignant tumor with a poor prognosis. Targeted therapy is important for the treatment of cholangiocarcinoma, and it is therefore of great clinical importance to identify novel molecular targets for targeted therapy of this malignancy.

AIM

To identify potential molecular targets for the treatment of cholangiocarcinoma and identify the key genes involved in cholangiocarcinoma by bioinformatics analysis.

METHODS

We downloaded two sets of cholangiocarcinoma expression profile data from GEO database. GEO2R online analysis tool was used to screen differentially expressed genes in cholangiocarcinoma tumor tissues and normal tissues, and we performed GO enrichment analysis, KEGG pathway analysis, and protein interaction network for differentially expressed genes. We used Cytoscape software to calculate key genes. The GEPIA database was used to verify the expression of hub genes in cholangiocarcinoma tissues.

RESULTS

A total of 158 differentially expressed genes were identified. GO enrichment analysis showed that these differential genes were mainly involved in the cellular response to zinc ion, negative regulation of growth, cell adhesion, metabolic process, and protein homotetramerization. They were enriched in exosomes, extracellular spaces, elastic fibers,

and organelle membranes. The main molecular functions are related to heparin binding, cysteine-type endopeptidase inhibitor activity, protein homodimerization activity, receptor binding, and pyridoxal phosphate binding. KEGG pathway analysis showed that differential genes are mainly involved in processes such as mineral absorption, carbon and propanoate metabolism, PPAR signaling pathway, and fatty acid degradation. A protein interaction network diagram was constructed based on the String database, and the CytoHubba plug-in of the Cytoscape software was used to calculate the key genes. The key genes were all up-regulated ones. GEPIA analysis verified that the expression of key genes in cholangiocarcinoma tissues was significantly higher than that in normal tissues.

CONCLUSION
In this study, eight key genes related to cholangiocarcinoma were identified, including *NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS*, and *ZWINT*. These genes provide new ideas for in-depth study of the targeted therapy of cholangiocarcinoma, and are expected to become new molecular therapeutic targets.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholangiocarcinoma; Bioinformatics; Molecular targets; Differential expressed genes

Citation: Yu Z, Wu J, Zhang L, Liu SY. Potential molecular target screening and bioinformatics analysis of cholangiocarcinoma based on GEO database. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 128-135
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/128.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.128

摘要
背景
胆管癌恶性程度高, 预后差. 靶向治疗是胆管癌的重要研究方向, 探索新的分子靶点对于胆管癌靶向治疗至关重要.

目的
用生物信息学分析方法挖掘胆管癌的枢纽基因, 为胆管癌的靶向治疗提供潜在分子靶点.

方法
从GEO数据库中下载2组胆管癌表达谱芯片数据, 采用GEO2R在线分析工具筛选胆管癌肿瘤组织与正常组织差异表达基因, 对差异表达基因作GO富集分析、KEGG通路分析、蛋白质相互作用网络分析, 利用Cytoscape软件筛选枢纽基因.使用GEPIA数据库对枢纽基因在胆管癌组织中的表达量进行验证.

结果
共得到共同差异表达基因158个. GO富集分析结果显示, 差异基因主要参与细胞对锌离子反应、细胞增殖与粘附、代谢以及蛋白质聚合等生物学过程, 主要存在外泌体、胞外区、弹性纤维等区域, 主要分子功能与结合肝素、半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性、蛋白质同源二聚化、受体结合及磷酸吡哆醛结合等相关. KEGG通路分析结果显示, 差异基因主要参与矿物质吸收、代谢、PPAR信号通路及脂肪酸降解等过程. 基于String数据库构建蛋白质相互作用网络图, Cytoscape软件CytoHubba插件筛选枢纽基因, 皆为上调基因. GEPIA数据库验证枢纽基因在胆管癌组织中表达量显著高于正常组织.

结论
本研究获取了8个与胆管癌相关的枢纽基因, 分别是NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT. 这些基因为深入研究胆管癌的靶向治疗提供了新思路, 有望成为新的分子治疗靶点.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆管癌; 生物信息学; 分子靶点; 差异表达基因

核心提要: 本研究利用生物信息学方法, 探索胆管癌与正常组织的差异表达基因, 分析其参与的主要生物学过程与信号通路, 通过筛选与验证最终得到8个枢纽基因, 为深入研究胆管癌靶向治疗分子靶点提供一定理论基础.

文献来源: 于珍, 吴静, 张磊, 刘树业. 基于GEO数据库对胆管癌潜在分子靶点的筛选及生物信息学分析. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 128-135
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/128.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.128

0 引言
胆管癌是一种异质程度极高的恶性肿瘤, 多原发于胆管上皮细胞[1]. 其发病率逐年增加, 患者5年生存率较低, 小于10%[2]. 胆管癌侵袭性强, 其发生可能与胆汁淤积、感染及炎症相关, 但具体的分子发病机制尚不完全清楚[3]. 胆管癌的早期症状隐匿, 不易发现, 多数患者确诊时已是晚期[4]. 对于晚期胆管癌患者而言, 治疗方法有限, 预后较差. 使用标准化疗方案(吉西他滨和顺铂)治疗的患者中位总生存期仍不到1年[5]. 靶向治疗可有助于改善晚期肿瘤患者的治疗效果, 提高患者生活质量, 因而获得广泛关注. 而目前, 用于胆管癌的靶向分子疗法尚未见批准[6]. 开发有前景的分子靶点, 对于提高胆管癌靶向治

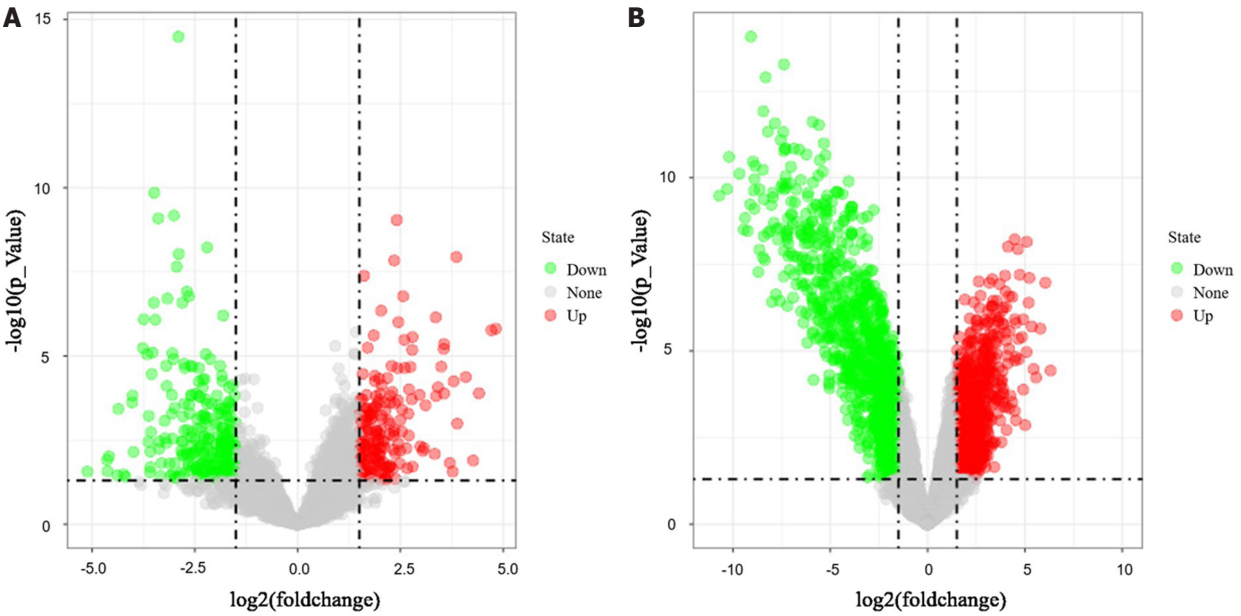


图 1　差异基因火山图. A: GSE26566差异基因火山图; B: GSE45001差异基因火山图.

疗的应用前景至关重要.随着高通量测序技术的不断完善和发展, 利用生物信息学技术挖掘胆管癌基因组潜在分子靶点成为可能. 本研究中, 我们利用基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库中的2组胆管癌表达谱芯片数据进行一系列生物信息学分析, 获得胆管癌与正常组织的差异表达基因, 探讨枢纽基因在胆管癌发生发展中的作用, 为胆管癌的靶向治疗提供潜在分子靶点.

1 材料和方法

1.1 *材料* 胆管癌数据集来源于GEO数据库, 编号分别为GSE26566和GSE45001. GSE26566包含104例胆管癌组织样本和6例正常胆管组织样本. GSE45001包括10个胆管癌组织样本和10例非肿瘤组织样本.

1.2 *方法*

1.2.1 *差异表达基因筛选*: 2组原始数据集采用GEO2R (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/)在线分析工具进行数据处理, 处理后数据进行差异基因筛选. 调整后的P值(adj.P)<0.05和|logFC|>1.5作为纳入标准. 运用SangerBox在线软件作火山图. 用Venny 2.1.0对上述2个数据集的差异基因绘制Venn图取交集.

1.2.2 *差异基因功能分析*: 使用DAVID(http://david.ncifcrf.gov)在线分析对筛选出来的158个差异基因进行GO富集分析, 包括生物学过程(biological process, BP)、细胞组分和定位(cellular component, CC)以及分子功能(molecular function, MF), 同时进行KEGG信号通路分析.设置P<0.05.

1.2.3 *蛋白质互作网络与枢纽基因分析*: 使用STRING 11.5数据库(https://sring-db.org/)预测胆管癌差异基因编码蛋白间的蛋白质互作网络(protein protein interaction network, PPI). 通过Cytoscape 3.7.0软件MCODE插件获得PPI中最显著的核心模块, 设置参数degree cutoff = 2、node score cutoff = 0.2、k-score = 2及max.depth = 100[7].利用CytoHubba插件Degree算法筛选出核心模块中前10位有较高连接度的枢纽基因[8].

1.2.4 *枢纽基因表达验证*: 使用GEPIA数据库(https://gepia.cancer-pku.cn/)对枢纽基因的mRNA在胆管癌组织及正常组织中实际表达水平进行验证.

统计学处理　采用Wilcoxon检验分析胆管癌组织和正常组表达数据. P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *差异表达基因筛选结果*　经GEO2R分析, 分别从数据集GSE26566和GSE45001中提取到差异基因433个和1660个, 绘制火山图(图1), 其中绿色为下调基因、红色为上调基因. 取2个数据集差异表达基因的交集, 制作Venn图(图2), 得到相同差异表达基因158个, 其中上调基因53个, 下调基因105个.

2.2 *差异基因GO分析和KEGG分析*　GO富集分析结果显示这些差异基因主要参与细胞对锌离子反应、增长的负调控, 并且参与细胞粘附、代谢以及蛋白质聚合等生物过程; 主要细胞成分位于外泌体、胞外区、弹性纤维、细胞器膜基质及细胞外基质; 主要分子功能与结合肝素、半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性、蛋白质同源二聚化、受体结合及磷酸吡哆醛结合等相关(表1). KEGG信号通路分析显示, 这些差异基因主要参与矿物质吸收、碳代谢、丙酸代谢、代谢途径、PPAR信号通路、

表 1　胆管癌差异基因的GO富集分析

类型	GO号	注释	基因数	*P*值
生物学过程	GO: 0071294	细胞对锌离子的反应	6	5.78E−07
	GO: 0045926	生长负调控	6	5.78E−07
	GO: 0007155	细胞粘附	15	6.93E−05
	GO: 0008152	代谢过程	9	1.39E−04
	GO: 0051289	蛋白质同源四聚化	6	2.02E−04
细胞组分	GO: 0070062	胞外外泌体	49	8.12E−07
	GO: 0005615	胞外域	31	9.57E−07
	GO: 0071953	弹性纤维	3	4.26E−04
	GO: 0031090	细胞器膜	6	8.80E−04
	GO: 0031012	细胞外基质	10	9.90E−04
分子功能	GO: 0008201	结合肝素	10	1.17E−05
	GO: 0004869	半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性	4	0.003238
	GO: 0042803	蛋白质同源二聚化活性	14	0.012004
	GO: 0005102	结合受体	9	0.012698
	GO: 0030170	结合磷酸吡哆醛	4	0.01368

表 2　胆管癌差异基因的KEGG信号通路分析

条目	通路	基因数	*P*值
hsa04978	矿物质吸收	7	2.01E−05
hsa01200	碳代谢	9	1.05E−04
hsa00640	丙酸代谢	5	4.41E−04
hsa01100	代谢途径	30	5.77E−04
hsa03320	PPAR信号通路	6	0.001749
hsa00071	脂肪酸降解	5	0.002098
hsa00980	细胞色素P450对异生素的代谢	6	0.002715
hsa05204	化学致癌	6	0.003812
hsa04512	ECM−受体相互作用	6	0.005455
hsa00010	糖酵解/糖异生	5	0.01122

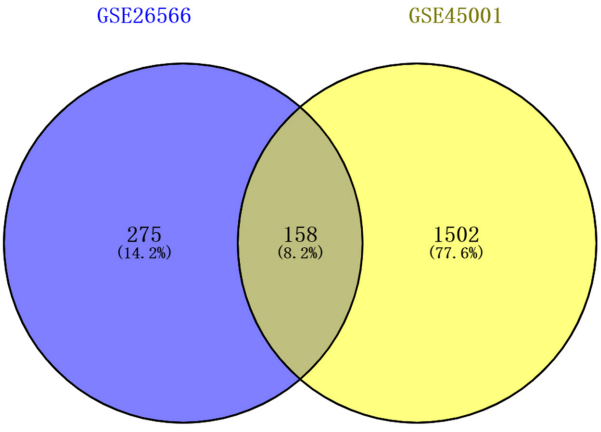


图 2　GSE26566和GSE45001差异基因Venn图.

脂肪酸降解、细胞色素P450对异生物质的代谢、化学致癌、ECM-受体相互作用和糖酵解/糖异生等通路(表2).

2.3 蛋白互作网络与枢纽基因分析　除去游离的蛋白节点, 共有130个蛋白质节点连接形成382条复杂的PPI网络(图3).最显著模块由17个重要节点及127条边的网络构成(图4). 通过Cytohubba插件Degree算法确认枢纽基因, 结果如图5, 显示枢纽基因分别为NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT, 皆为上调基因.

2.4 枢纽基因转录表达水平验证　通过GEPIA数据库验证8个枢纽基因mRNA的表达水平. 如图6所示, 胆管癌组织中NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS和ZWINT的表达较正常组织均显著增加.

3 讨论

胆管癌是仅次于肝细胞癌的第二大常见肝脏原发性恶性肿瘤, 也是胆道最常见的恶性肿瘤, 根据解剖位置可分为肝内胆管癌、肝门周围胆管癌和远端胆管癌[9]. 胆

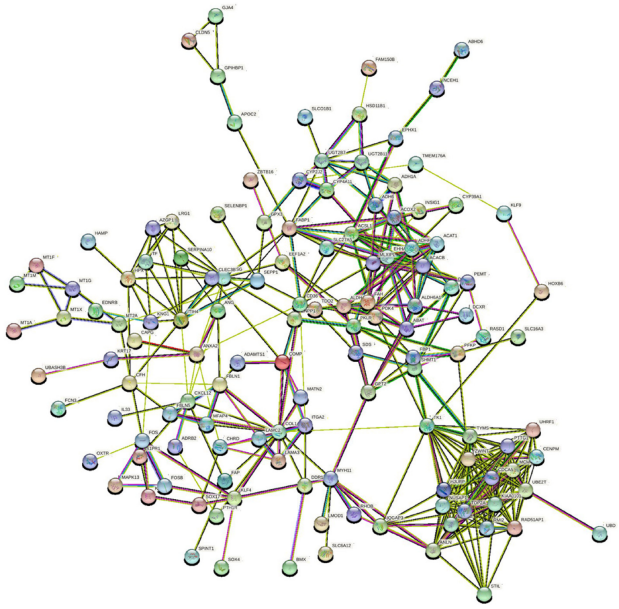


图 3　共同差异基因的蛋白质互作网络图.

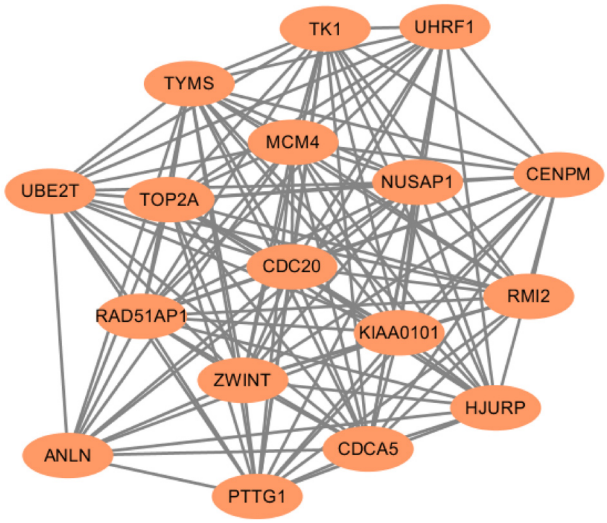


图 4　蛋白质互作网络图中的核心网络图.

管癌发病早期症状隐匿, 晚期恶性程度高, 预后差, 所以寻找有助于治疗胆管癌的分子靶点至关重要.

本研究中, 我们使用GEO2R分析了GEO数据库GSE26566和GSE45001两组数据集.获得差异基因158个, 其中上调基因53个, 下调基因105个. 通过DAVID在线工具对共同差异基因做GO富集分析, 结果显示差异基因主要参与细胞对锌离子反应、细胞增殖的调控及细胞粘附、代谢等生物过程, 富集于外泌体、胞外区、弹性纤维等区域, 主要分子功能与结合肝素、半胱氨酸型内肽酶抑制剂活性、蛋白质同源二聚化、受体结合及磷酸吡哆醛结合等相关. KEGG信号通路分析表明, 差异基因主要参与矿物质吸收、代谢、PPAR信号通路及脂肪酸降解等过程.

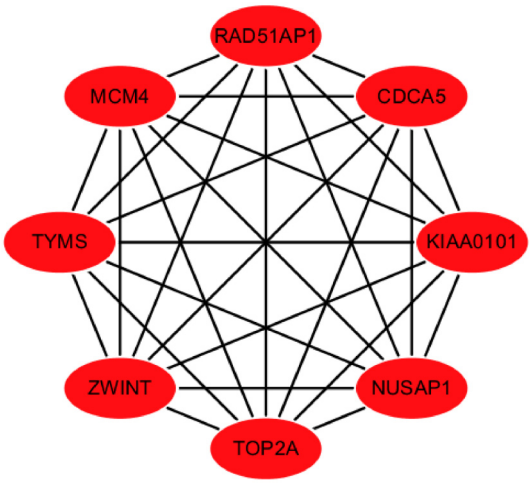


图 5　枢纽基因模块.

经Cytoscape软件筛选, 本研究共得到8个枢纽基因, 分别是NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT, 皆为上调基因. 经验证, 这8个枢纽基因在胆管癌组织中的表达较正常组织高. NUSAP1编码核仁和纺锤体相关蛋白, 参与调节纺锤体的组装和维持正常的胞质分裂, 因此是细胞有丝分裂和增殖的重要调节因子[10,11]. 研究发现[12-14], NUSAP1在多种肿瘤中存在过表达, 包括肝癌、肺腺癌和肾细胞癌. 另外, NUSAP1的上调与黑色素瘤和口腔鳞状细胞癌的恶性进展有关[15,16]. 因此, NUSAP1可能是一个潜在的治疗靶点.DNA拓扑异构酶Ⅱ-α(TOP2A)基因参与调节核酸空间结构的动态变化[17], 其表达与肿瘤侵袭、复发以及不同癌症的预后相关, 包括乳腺癌、睾丸畸胎瘤、膀胱移行细胞癌、脑膜瘤、神经胶质瘤、肝癌和子宫内膜癌[18-23]. RAD51AP1(RAD51-associated protein 1)基因编码一种DNA结合蛋白, 在RAD51介导的同源重组中至关重要[24]. Obama等[25]研究表明, RAD51AP1参与肝内胆管癌的细胞增殖和DNA修复, 其沉默有助于抑制胆管癌细胞的生长. MCM4是微染色体维持蛋白家族的成员之一, 具有复制解旋酶活性, 参与DNA复制和DNA解旋[26]. 有研究显示, MCM4的高表达会增加多种肿瘤发病风险, 如肝癌、食管癌、乳腺癌等[27-29]. KIAA0101编码一种保守的增殖细胞核抗原结合蛋白, 与DNA聚合酶竞争结合以调节DNA复制和损伤修复[30]. 据报道, KIAA0101基因在乳腺癌和非小细胞肺癌组织中存在表达上调, 敲低KIAA0101基因可抑制乳腺癌细胞的生长, 另外KIAA0101高表达也与非小细胞肺癌患者术后复发相关[31,32]. 细胞分裂周期相关蛋白5(CDCA5), 也称为Sororin, 在确保姐妹染色单体的准确分离方面发挥着关键作用[33]. 最近的研究表明[34-36], CDCA5的高表达与多种癌症的肿瘤发生和组织侵袭相关, 包括

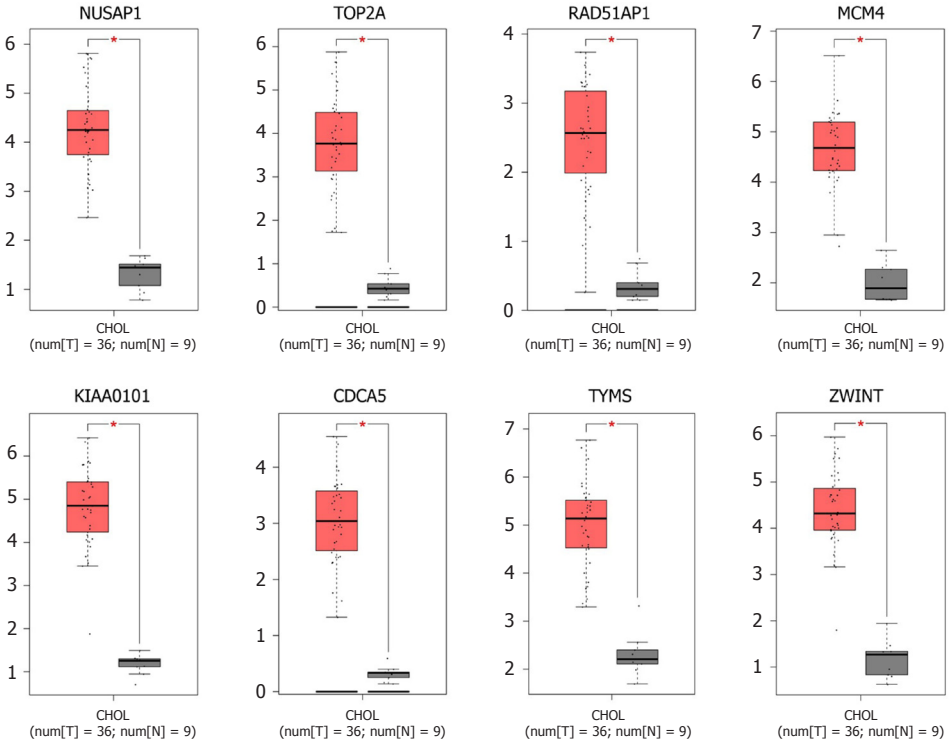


图 6　枢纽基因在肿瘤组织和正常组织中的表达验证.

口腔鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、尿路上皮细胞癌和胃癌. TYMS编码胸苷酸合酶, 通过催化dUMP的甲基化产生dTMP, 在DNA复制中发挥重要作用[37,38]. TYMS的高表达与许多实体瘤的发生存在关联, 包括肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌和肾细胞癌等[39-43]. ZWINT编码一种调控着丝点分裂的动粒蛋白, 在维持有丝分裂周期过程中起着至关重要的作用[44]. 越来越多的证据表明, ZWINT 在许多人类癌症中通常高度表达, 并且与预后不良和早期复发有关[45-47].

4 结论

本研究通过生物信息学方法从胆管癌组织中筛选出8个枢纽基因, 与正常组织相比, NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT在胆管癌中的表达均上调. 结果提示, 这8个枢纽基因可能在胆管癌的发生发展中起到关键作用, 为胆管癌的靶向治疗提供了理论基础, 但这些基因在胆管癌中的具体机制和作用仍需要进一步实验验证.

文章亮点

实验背景

胆管癌是胆道常见的恶性肿瘤, 预后不佳. 靶向治疗是改善胆管癌治疗效果的重要手段, 探索新的分子靶点对于胆管癌靶向治疗的研究十分必要.

实验动机

寻找影响胆管癌发生和进展的枢纽基因对于开发胆管癌靶向治疗的靶点具有重要意义.

实验目标

通过生物信息学方法探索胆管癌靶向治疗的潜在分子靶点.

实验方法

利用GEO数据库分析2组胆管癌数据集, 得到共同差异表达基因. 通过GO富集分析与KEGG通路分析共同差异基因主要参与的生物学过程与信号通路. 基于String数据库构建蛋白质互作网络图, 经过Cytoscape软件筛选枢纽基因, 通过GEPIA数据库验证枢纽基因在胆管癌与正常组织中的表达量.

实验结果

2组胆管癌数据集共包含158个共同差异表达基因. GO富集分析及KEGG通路分析结果显示, 差异基因主要参与细胞对锌离子反应, 细胞增殖与粘附等生物学过程, 涉及矿物质吸收、代谢、PPAR信号通路及脂肪酸降解等信号通路. 最终筛选得到了8个上调的枢纽基因, 在胆管癌组织中表达量显著高于正常组织.

实验结论

本研究通过生物信息学方法获得了与胆管癌发生与进

展息息相关的8个枢纽基因, 分别为NUSAP1, TOP2A, RAD51AP1, MCM4, KIAA0101, CDCA5, TYMS, ZWINT, 可能为胆管癌靶向治疗的潜在分子靶点.

展望前景

这8个枢纽基因对胆管癌的影响和机制需进一步通过实验验证, 有望为胆管癌靶向治疗分子靶点的开发提供新思路.

5 参考文献

1 Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 315-335 [PMID: 30846037 DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.004]
2 Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Praseedom R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 663-673 [PMID: 30922733 DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30915-x]
3 Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19: 185 [PMID: 30819129 DOI: 10.1186/s12885-019-5391-0]
4 Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, Olaizola I, Agirre-Lizaso A, Landa A, Bujanda L, Perugorria MJ, Banales JM. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annu Rev Pathol* 2021; 16: 433-463 [PMID: 33264573 DOI: 10.1146/annurev-pathol-030220-020455]
5 Tsimafeyeu I, Temper M. Cholangiocarcinoma: An Emerging Target for Molecular Therapy. *Gastrointest Tumors* 2021; 8: 153-158 [PMID: 34722468 DOI: 10.1159/000517258]
6 Sarkis Y, Al Soueidy A, Kourie HR. Will advanced cholangiocarcinoma become a targetable malignancy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 159: 103233 [PMID: 33482346 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103233]
7 Wang J, Zhong J, Chen G, Li M, Wu FX, Pan Y. ClusterViz: A Cytoscape APP for Cluster Analysis of Biological Network. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2015; 12: 815-822 [PMID: 26357321 DOI: 10.1109/tcbb.2014.2361348]
8 Chin CH, Chen SH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol* 2014; 8 Suppl 4: S11 [PMID: 25521941 DOI: 10.1186/1752-0509-8-s4-s11]
9 Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 95-111 [PMID: 28994423 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157]
10 Zhao Y, He J, Li Y, Lv S, Cui H. NUSAP1 potentiates chemoresistance in glioblastoma through its SAP domain to stabilize ATR. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 44 [PMID: 32317623 DOI: 10.1038/s41392-020-0137-7]
11 Wang H, Liu Z, Wu P, Wang H, Ren W. NUSAP1 Accelerates Osteosarcoma Cell Proliferation and Cell Cycle Progression via Upregulating CDC20 and Cyclin A2. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 3443-3454 [PMID: 34079289 DOI: 10.2147/ott.S295818]
12 Roy S, Hooiveld GJ, Seehawer M, Caruso S, Heinzmann F, Schneider AT, Frank AK, Cardenas DV, Sonntag R, Luedde M, Trautwein C, Stein I, Pikarsky E, Loosen S, Tacke F, Ringelhan M, Avsaroglu SK, Goga A, Buendia MA, Vucur M, Heikenwalder M, Zucman-Rossi J, Zender L, Roderburg C, Luedde T. microRNA 193a-5p Regulates Levels of Nucleolar- and Spindle-Associated Protein 1 to Suppress Hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1951-1966.e26 [PMID: 30165047 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.032]
13 Zeng H, Ji J, Song X, Huang Y, Li H, Huang J, Ma X. Stemness Related Genes Revealed by Network Analysis Associated With Tumor Immune Microenvironment and the Clinical Outcome in Lung Adenocarcinoma. *Front Genet* 2020; 11: 549213 [PMID: 33193623 DOI: 10.3389/fgene.2020.549213]
14 Fang L, Zhang M, Chen L, Xiong H, Ge Y, Lu W, Wu X, Heng B, Yu D, Wu S. [Corrigendum] Downregulation of nucleolar and spindle-associated protein 1 expression suppresses cell migration, proliferation and invasion in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2021; 45: 793 [PMID: 33416162 DOI: 10.3892/or.2020.7875]
15 Polini B, Carpi S, Doccini S, Citi V, Martelli A, Feola S, Santorelli FM, Cerullo V, Romanini A, Nieri P. Tumor Suppressor Role of hsa-miR-193a-3p and -5p in Cutaneous Melanoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32867069 DOI: 10.3390/ijms21176183]
16 Okamoto A, Higo M, Shiiba M, Nakashima D, Koyama T, Miyamoto I, Kasama H, Kasamatsu A, Ogawara K, Yokoe H, Tanzawa H, Uzawa K. Down-Regulation of Nucleolar and Spindle-Associated Protein 1 (NUSAP1) Expression Suppresses Tumor and Cell Proliferation and Enhances Anti-Tumor Effect of Paclitaxel in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0142252 [PMID: 26554377 DOI: 10.1371/journal.pone.0142252]
17 Bossaert M, Pipier A, Riou JF, Noirot C, Nguyên LT, Serre RF, Bouchez O, Defrancq E, Calsou P, Britton S, Gomez D. Transcription-associated topoisomerase 2α (TOP2A) activity is a major effector of cytotoxicity induced by G-quadruplex ligands. *Elife* 2021; 10 [PMID: 34180392 DOI: 10.7554/eLife.65184]
18 Ogino M, Fujii T, Nakazawa Y, Higuchi T, Koibuchi Y, Oyama T, Horiguchi J, Shirabe K. Implications of Topoisomerase (TOP1 and TOP2α) Expression in Patients With Breast Cancer. *In Vivo* 2020; 34: 3483-3487 [PMID: 33144457 DOI: 10.21873/invivo.12188]
19 Hendricks A, Gieseler F, Nazzal S, Bräsen JH, Lucius R, Sipos B, Claasen JH, Becker T, Hinz S, Burmeister G, Schafmayer C, Schrader C. Prognostic relevance of topoisomerase II α and minichromosome maintenance protein 6 expression in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 429 [PMID: 31072339 DOI: 10.1186/s12885-019-5631-3]
20 Bredel M, Slavc I, Birner P, Czech T, Haberler C, Ströbel T, Wolfsberger S, Budka H, Hainfellner JA. DNA topoisomerase IIalpha expression in optic pathway gliomas of childhood. *Eur J Cancer* 2002; 38: 393-400 [PMID: 11818205 DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00387-2]
21 Hikita K, Yamakage Y, Okunaga H, Motoyama Y, Matsuyama H, Matsuoka K, Murata T, Nakayoshi T, Oda A, Kato K, Tanaka H, Asao N, Dan S, Kaneda N. (S)-Erypoegin K, an isoflavone isolated from Erythrina poeppigiana, is a novel inhibitor of topoisomerase IIα: Induction of G2 phase arrest in human gastric cancer cells. *Bioorg Med Chem* 2021; 30: 115904 [PMID: 33341500 DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115904]
22 Zhang F, Wu H. MiR-599 targeting TOP2A inhibits the malignancy of bladder cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 570: 154-161 [PMID: 34284141 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.069]
23 Coleman LW, Perkins SL, Bronstein IB, Holden JA. Expression of DNA toposiomerase I and DNA topoisomerase II-alpha in testicular seminomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 728-733 [PMID: 10872667 DOI: 10.1053/hupa.2000.8462]
24 Pires E, Sharma N, Selemenakis P, Wu B, Huang Y, Alimbetov DS, Zhao W, Wiese C. RAD51AP1 mediates RAD51 activity through nucleosome interaction. *J Biol Chem* 2021; 297: 100844 [PMID: 34058198 DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100844]
25 Obama K, Satoh S, Hamamoto R, Sakai Y, Nakamura Y, Furukawa Y. Enhanced expression of RAD51 associating protein-1 is involved in the growth of intrahepatic cholangiocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1333-1339 [PMID: 18316552 DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-07-1381]

26 Zheng R, Lai G, Li R, Hao Y, Cai L, Jia J. Increased expression of MCM4 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 153-173 [PMID: 33708433 DOI: 10.21037/jgo-20-574]

27 Xu Y, Yang X, Si T, Yu H, Li Y, Xing W, Guo Z. MCM4 in human hepatocellular carcinoma: a potent prognostic factor associated with cell proliferation. *Biosci Trends* 2021; 15: 100-106 [PMID: 33716256 DOI: 10.5582/bst.2021.01016]

28 Huang XP, Rong TH, Wu QL, Fu JH, Yang H, Zhao JM, Fang Y. MCM4 expression in esophageal cancer from southern China and its clinical significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 677-682 [PMID: 16133572 DOI: 10.1007/s00432-005-0011-6]

29 Issac MSM, Yousef E, Tahir MR, Gaboury LA. MCM2, MCM4, and MCM6 in Breast Cancer: Clinical Utility in Diagnosis and Prognosis. *Neoplasia* 2019; 21: 1015-1035 [PMID: 31476594 DOI: 10.1016/j.neo.2019.07.011]

30 Tantiwetrueangdet A, Panvichian R, Sornmayura P, Leelaudomlipi S, Macoska JA. PCNA-associated factor (KIAA0101/PCLAF) overexpression and gene copy number alterations in hepatocellular carcinoma tissues. *BMC Cancer* 2021; 21: 295 [PMID: 33743635 DOI: 10.1186/s12885-021-07994-3]

31 Lv W, Su B, Li Y, Geng C, Chen N. KIAA0101 inhibition suppresses cell proliferation and cell cycle progression by promoting the interaction between p53 and Sp1 in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 600-606 [PMID: 29902451 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.046]

32 Cao H, Zheng J, Yao Y, Yang Q, Yan R, Sun W, Ruan K, Zhou J, Zhou J. Overexpression of KIAA0101 Promotes the Progression of Non-small Cell Lung Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 6663-6674 [PMID: 33046987 DOI: 10.7150/jca.45962]

33 Shen A, Liu L, Chen H, Qi F, Huang Y, Lin J, Sferra TJ, Sankararaman S, Wei L, Chu J, Chen Y, Peng J. Cell division cycle associated 5 promotes colorectal cancer progression by activating the ERK signaling pathway. *Oncogenesis* 2019; 8: 19 [PMID: 30808873 DOI: 10.1038/s41389-019-0123-5]

34 Nguyen MH, Koinuma J, Ueda K, Ito T, Tsuchiya E, Nakamura Y, Daigo Y. Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 5 by mitogen-activated protein kinase play a crucial role in human lung carcinogenesis. *Cancer Res* 2010; 70: 5337-5347 [PMID: 20551060 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-09-4372]

35 Tokuzen N, Nakashiro K, Tanaka H, Iwamoto K, Hamakawa H. Therapeutic potential of targeting cell division cycle associated 5 for oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 2343-2353 [PMID: 26497678 DOI: 10.18632/oncotarget.6148]

36 Chang IW, Lin VC, He HL, Hsu CT, Li CC, Wu WJ, Huang CN, Wu TF, Li CF. CDCA5 overexpression is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinomas of the upper urinary tract and urinary bladder. *Am J Transl Res* 2015; 7: 710-722 [PMID: 26064439]

37 Gallegos-Arreola MP, Zúñiga-González GM, Sánchez-López JY, Cruz AYN, Peralta-Leal V, Figuera LE, Puebla-Pérez AM, Ronquillo-Carreón CA, Puebla-Mora AG. TYMS 2R3R polymorphism and DPYD [IVS]14+1G>A gene mutation in Mexican colorectal cancer patients. *Acta Biochim Pol* 2018; 65: 227-234 [PMID: 29906295 DOI: 10.18388/abp.2017_2338]

38 Xie D, Wang L, Xiao Q, Wu X, Zhang L, Yang Q, Wang L. New Insight into the Octamer of TYMS Stabilized by Intermolecular Cys43-Disulfide. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29735940 DOI: 10.3390/ijms19051393]

39 Agulló-Ortuño MT, García-Ruiz I, Díaz-García CV, Enguita AB, Pardo-Marqués V, Prieto-García E, Ponce S, Iglesias L, Zugazagoitia J, López-Martín JA, Paz-Ares L, Nuñez JA. Blood mRNA expression of REV3L and TYMS as potential predictive biomarkers from platinum-based chemotherapy plus pemetrexed in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020; 85: 525-535 [PMID: 31832811 DOI: 10.1007/s00280-019-04008-9]

40 Rahimi Z, Bozorgi Zarini M, Rahimi Z, Shakiba E, Vaisi-Raygani A, Moradi MT, Yari K. Variants of Genes Involved in Metabolism of Folate Among Patients with Breast Cancer: Association of TYMS 3R Allele with Susceptibility to Breast Cancer and Metastasis. *Iran J Pathol* 2021; 16: 62-68 [PMID: 33391382 DOI: 10.30699/ijp.2020.117676.2283]

41 Ando H, Fukushima M, Eshima K, Hasui T, Shimizu T, Ishima Y, Huang CL, Wada H, Ishida T. A novel intraperitoneal therapy for gastric cancer with DFP-10825, a unique RNAi therapeutic targeting thymidylate synthase, in a peritoneally disseminated xenograft model. *Cancer Med* 2019; 8: 7313-7321 [PMID: 31609087 DOI: 10.1002/cam4.2598]

42 Karimi L, Jaberi M, Asadi M, Zarredar H, Zafari V, Bornehdeli S, Niknam S, Kermani TA. Significance of microRNA-330-5p/TYMS Expression Axis in the Pathogenesis of Colorectal Tumorigenesis. *J Gastrointest Cancer* 2021 [PMID: 34651293 DOI: 10.1007/s12029-021-00695-x]

43 Mizutani Y, Wada H, Yoshida O, Fukushima M, Nonomura M, Nakao M, Miki T. Significance of thymidylate synthase activity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1453-1460 [PMID: 12684419]

44 Mou K, Zhang J, Mu X, Wang L, Liu W, Ge R. Zwint facilitates melanoma progression by promoting c-Myc expression. *Exp Ther Med* 2021; 22: 818 [PMID: 34131441 DOI: 10.3892/etm.2021.10250]

45 Peng F, Li Q, Niu SQ, Shen GP, Luo Y, Chen M, Bao Y. ZWINT is the next potential target for lung cancer therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 661-673 [PMID: 30643969 DOI: 10.1007/s00432-018-2823-1]

46 Ying H, Xu Z, Chen M, Zhou S, Liang X, Cai X. Overexpression of Zwint predicts poor prognosis and promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating cell-cycle-related proteins. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 689-702 [PMID: 29440916 DOI: 10.2147/ott.S152138]

47 Yang XY, Wu B, Ma SL, Yin L, Wu MC, Li AJ. Decreased Expression of ZWINT is Associated With Poor Prognosis in Patients With HCC After Surgery. *Technol Cancer Res Treat* 2018; 17: 1533033818794190 [PMID: 30198401 DOI: 10.1177/1533033818794190]

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 2022年2月8日; 30(3): 136-139

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.136

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

文献综述 REVIEW

非酒精性脂肪性肝病在心血管疾病发生发展中的作用

陶政宇, 曾 静

陶政宇, 曾静, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 上海市 200092

曾静, 医学博士, 主治医师, 主要研究脂肪性肝病相关的无创诊断与治疗.

作者贡献分布: 此课题由曾静设计; 资料检索与论文撰写由陶政宇完成; 论文指导与修改由曾静完成.

通讯作者: 曾静, 主治医师, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科. zjupup@126.com

收稿日期: 2021-11-09
修回日期: 2021-12-20
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-08

Role of non-alcoholic fatty liver disease in development of cardiovascular disease

Zheng-Yu Tao, Jing Zeng

Zheng-Yu Tao, Jing Zeng, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Jing Zeng, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. zjupup@126.com

Received: 2021-11-09
Revised: 2021-12-20
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

With the improvement of the economic level and changes in dietary structure and lifestyle, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been increasing. It has gradually become the main cause of chronic liver diseases in the world. Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in NAFLD patients, and more and more studies have found that there is a correlation between the two conditions. NAFLD patients are at greater risk of developing CVD than normal patients. Associated mechanisms may be related to dysfunction of blood vessels and endothelial cells, bile acid metabolism, oxidative stress, systemic inflammation, and activation of the renin-angiotensin system. Among them, metabolic syndrome plays an important role. Therefore, early identification of cardiovascular disease-related risk factors in NAFLD patients and thereby reducing cardiovascular-related complications are essential to improve the prognosis of those patients.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Cardiovascular disease; risk factors; Epidemiology; metabolic syndrome

Citation: Tao ZY, Zeng J. Role of non-alcoholic fatty liver disease in development of cardiovascular disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 136-139
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/136.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.136

摘要

随着经济水平的提高、饮食结构和生活方式的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率不断上升, 逐渐成为全球慢性肝病的主要病因. 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)作为NAFLD患者的主要死亡原因, 越来越多的研究发现两者之间存在相关性; NAFLD患者CVD发生发展的风险更大, 其机制可能与血管和内皮细胞功能障碍、胆汁酸代谢、氧化应激、全身炎症反应和肾素-血管紧张素系统的激活等相关. 其中, 代谢综合征在两者联系中发挥了重要的作用. 因此, 早期识别

NAFLD患者心血管疾病相关危险因素, 进而减少心血管相关并发症, 对于改善该类患者的预后至关重要.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 心血管疾病; 危险因素; 流行病学; 代谢综合征

核心提要: 越来越多的研究证实心血管疾病与非酒精性脂肪性肝病之间存在相关性, 其机制主要包括代谢综合征和其他病理生理相关, 故早期识别非酒精性脂肪肝病患者心血管疾病相关危险因素对于改善该类患者的预后至关重要.

文献来源: 陶政宇, 曾静. 非酒精性脂肪性肝病在心血管疾病发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 136-139
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/136.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.136

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前最常见的慢性肝病, 近年来其发病率不断攀升, 已成为全球性的健康问题, 在我国NAFLD甚至已取代慢性乙型肝炎成为第一大慢性肝病[1]. 据世界卫生组织统计, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是世界范围内死亡的主要原因, 对居民健康及卫生经济都造成了巨大的负担. 同样, CVD也是NAFLD患者死亡的主要原因[2]. 在过去几年的研究中发现, NAFLD与CVD密切相关[3]. 因此, 对于NAFLD患者来说, 尽早识别CVD相关的危险因素, 对于改善患者预后具有重大意义. 本文就NAFLD与CVD之间的联系作一综述, 重点探讨NAFLD对CVD发生的影响及潜在的机制.

1 NAFLD和CVD的流行病学

NAFLD是指除外酒精和其他对肝脏有明确损害因素所引起的, 以脂肪在肝细胞内过度沉积为主要病变特征的临床病理综合征. 它的疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化以及肝细胞癌[1]. 目前, 全球范围内NAFLD的患病率为25.24%, 在肥胖人群或2型糖尿病患者中, NAFLD的患病率高达70%-90%[4]. CVD是全世界最常见的死亡原因, 占全球死亡人数的31%. 2019年, 据估计有1860万人死于CVD[5]. Wu等人[6]通过对34项研究进行荟萃分析, 通过排除共同的危险因素, 如吸烟和2型糖尿病等, 结果发现NAFLD与CVD的发生风险增加相关, 尤其是冠心病和高血压. 另有研究也表明[7-9], NAFLD与CVD的不同表型之间也存在着密切的关系, 例如动脉粥样硬化性心脏病、心肌病、瓣膜病以及心律失常等. 由此可见, NAFLD是CVD发生发展的独立危险因素.

2 代谢综合征在NAFLD影响CVD发生发展中的作用

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS), 即腹型肥胖、胰岛素抵抗、血糖和血压升高、血脂异常和低度全身炎症状态[10], 是一组复杂的代谢紊乱症候群. NAFLD中的肝脂肪堆积是MetS在肝脏的表现, 美国第三次国家健康与营养检查调查证实, MetS患者发生NAFLD的风险极高(OR: 11.5, 95%CI: 8.9-14.7)[11]. 而MetS与CVD同样密切相关, Mottillo等[12]对87项研究进行荟萃分析, 结果发现MetS患者CVD的发生风险显著增加(RR: 2.35, 95% CI: 2.02-2.73), CVD相关的死亡率增加1倍以上(RR: 2.40, 95%CI: 1.87-3.08). 在NAFLD中, 血脂谱会发生显著改变, 主要体现在甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平升高, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)降低, 从而导致TG/HDL、总胆固醇(total cholesterol, TC)/HDL以及LDL/HDL比率异常, 而这些都被认为是动脉粥样硬化的危险因素[13]. 另外, 肝脏脂肪含量可以反映心肌内脂肪的积聚情况, 心肌脂肪变性会引起心肌细胞的代谢和功能障碍[14]. 研究表明NAFLD与心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)的出现独立相关, 而EAT不仅与冠状动脉钙化相关[15], 同时也能通过分泌促炎因子, 例如白介素(interleukin, IL)-1、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF), 从而在房颤和心血管自主神经功能障碍中发挥作用[16]. 另有研究表明[17], 肝脂肪堆积的严重程度与前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9)的水平有关, PCSK9是一种肝源性肽, 通过抑制肝细胞摄取LDL从而导致心血管风险的增加. 在MetS组分胰岛素抵抗方面, 肝脏胰岛素信号传导被抑制, 造成肝脏脂质积聚并产生脂毒性; 而胰岛素抵抗的患者中, 肝脏会增加甘油三脂的分泌, 从而使得循环中甘油三酯的水平升高, 增加心血管疾病的风险[18]. 另外, 一些肝脏特异性细胞因子可以影响胰岛素敏感性, NAFLD患者血清胎球蛋白-A水平升高, 并被证实与发生心肌梗死的高风险相关[19]. 因此, MetS各大组分都不仅是NAFLD和CVD共同的危险因素, 同时NAFLD可以通过MetS进一步参与CVD的发生发展.

3 NAFLD影响CVD发生发展的其他机制

除MetS外, 近年来, 越来越多的研究表明, NAFLD患者的促炎症、促动脉粥样硬化和促血栓形成的内环境对于

CVD发生发展也至关重要[20]. NAFLD患者这种内环境形成与遗传因素, 包括葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase regulatory protein, *GCKR*)基因、含patatin样磷脂酶域3(patatin-like phospholipase domain-containing 3, *PNPLA3*)基因, 以及跨膜6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, *TM6SF2*)等基因, 的影响密切相关[21].

在血管和内皮细胞功能方面, NAFLD通过血管和内皮功能的改变影响CVD发生发展. NAFLD与肝脏微血管的改变相关, 且存在系统性内皮功能障碍, 这也是动脉粥样硬化的早期表现[22]. 非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是一氧化氮合酶的内源性拮抗剂, 由于其分解主要依赖于肝脏, 所以NAFLD患者中ADMA的水平升高, 从而引起血管的舒张功能改变[22]. 除此以外, NAFLD的发展中伴随着血管重构的发生, 其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)扮演了重要的角色, 而VEGF家族成员, 尤其是VEGF-A是公认的致动脉粥样硬化因子, 在斑块不稳定性中发挥了重要的作用[23]. 所以, NAFLD患者中血管和内皮功能的改变, 在CVD的发生发展过程中发挥重要作用.

其次在胆汁酸代谢方面, NAFLD患者胆汁酸稳态被破坏, 损害糖脂代谢稳态、加重胰岛素抵抗, 且血清胆汁酸水平随着疾病进展而升高[24]. 而胆汁酸被证实存在心脏毒性, 可损害心室功能, 并与房颤发生的风险增加有关[25]. 此外, 调控胆固醇和胆汁酸稳态的法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)曾被证实在动脉粥样硬化中发挥作用, 最新的研究表明抑制肠道FXR/鞘磷脂磷酸二酯酶3(sphingomyelin phosphodiesterase 3, SMPD3)轴可以缓解动脉粥样硬化, 表明NAFLD患者应该尽早监测胆汁酸水平, 并且可以通过进一步的研究在NAFLD患者中干预胆汁酸代谢预防或治疗CVD的可行性[26].

另外在氧化应激及系统炎症方面, NAFLD状态下肝脏释放的炎性细胞因子可能导致全身炎症和CVD的发生, 例如IL-6、C-反应蛋白和肿瘤坏死因子-α等, 这些炎症因子通过引起内皮功能、血管张力和凝血系统的改变, 进而促进斑块的形成, 从而触发CVD[27].

4 结语

综上所述, NAFLD在CVD发生发展中发挥了重要作用, 不仅在于两者之间有着共同危险因素-MetS, NAFLD还带来了CVD发生发展的额外风险, 包括血管和内皮细胞功能障碍、胆汁酸代谢、氧化应激和全身炎症反应等. 而MetS作为连接两者的桥梁, 揭示了代谢因素在NAFLD和CVD发生发展的重要作用. 近年来, NAFLD定义中的“非酒精性”使得临床医生和患者缺乏对“代谢”因素的关注, 而这在NAFLD的发生及并发症的管理方面至关重要. 因此, 在2020年, 国际专家组共识声明提出, 将NAFLD重命名为“代谢功能障碍相关性脂肪性肝病(metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)”[28]. 这样的更名不仅强调了其发病机制, 还让临床医生与患者更多的关注到代谢障碍相关的其他疾病, 例如血脂异常、2型糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等. 基于MAFLD和CVD的密切关系, 以及代谢因素对于两者的重要作用, NAFLD患者应该早期监测心血管系统的代谢、结构和功能改变, 这有助于完善NAFLD患者心血管风险评估, 减少NAFLD患者CVD以及相关并发症的发生, 最终有助于改善NAFLD患者的预后.

5 参考文献

1 范建高, 曾静. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害. 中华消化杂志 2020; 40: 577-580 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200526-00349]

2 Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Cesaro A, Rinaldi L, Salvatore T, Marfella R, Sardu C, Moscarella E, Gragnano F, Calabrò P, Sasso FC. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22: 755-768 [PMID: 34565074 DOI: 10.31083/j.rcm2203082]

3 Niederseer D, Wernly B, Aigner E, Stickel F, Datz C. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. *J Clin Med* 2021; 10 [PMID: 33530440 DOI: 10.3390/jcm10030467]

4 Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 793-801 [PMID: 31279902 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021]

5 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982-3021 [PMID: 33309175 DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010]

6 Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 33386 [PMID: 27633274 DOI: 10.1038/srep33386]

7 Pingitore A, Autore C, Peruzzi M, Cavarretta E. Non-alcoholic fatty liver disease and heart valve disease: a neglected link. *Minerva Cardioangiol* 2020; 68: 542-544 [PMID: 32107896 DOI: 10.23736/S0026-4725.20.05161-0]

8 Gong H, Liu X, Cheng F. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiac arrhythmia: a systematic review

and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021; 49: 3000605211047074 [PMID: 34590877 DOI: 10.1177/03000605211047074]
9 Fan N, Ding X, Zhen Q, Gu L, Zhang A, Shen T, Wang Y, Peng Y. Association of the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score with subclinical myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study in China. *J Diabetes Investig* 2021; 12: 1035-1041 [PMID: 33030804 DOI: 10.1111/jdi.13430]
10 Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 2016; 65: 1136-1150 [PMID: 26477269 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.09.017]
11 Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Abnormalities in The United States Population. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 160-166 [PMID: 27580477 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000666]
12 Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-1132 [PMID: 20863953 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034]
13 Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, Genest J, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2020; 141: 1742-1759 [PMID: 32468833 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795]
14 Fracanzani AL, Pisano G, Consonni D, Tiraboschi S, Baragetti A, Bertelli C, Norata GD, Dongiovanni P, Valenti L, Grigore L, Tonella T, Catapano A, Fargion S. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0162473 [PMID: 27627804 DOI: 10.1371/journal.pone.0162473]
15 Cho KI, Jo EA, Cho SH, Kim BH. The Influence of Epicardial Fat and Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Heart Rate Recovery in Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2017; 15: 226-232 [PMID: 28346857 DOI: 10.1089/met.2016.0132]
16 Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020; 43: 133-145 [PMID: 31682014 DOI: 10.1111/pace.13825]
17 Ruscica M, Ferri N, Macchi C, Meroni M, Lanti C, Ricci C, Maggioni M, Fracanzani AL, Badiali S, Fargion S, Magni P, Valenti L, Dongiovanni P. Liver fat accumulation is associated with circulating PCSK9. *Ann Med* 2016; 48: 384-391 [PMID: 27222915 DOI: 10.1080/07853890.2016.1188328]
18 Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 948-963 [PMID: 30819364 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050]
19 Pesaro AE, Katz M, Liberman M, Pereira C, Mangueira CLP, de Carvalho AEZ, Carvalho KS, Nomura CH, Franken M, Serrano CV Jr. Circulating osteogenic proteins are associated with coronary artery calcification and increase after myocardial infarction. *PLoS One* 2018; 13: e0202738 [PMID: 30138356 DOI: 10.1371/journal.pone.0202738]
20 Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1246-1267 [PMID: 26809873 DOI: 10.1007/s10620-016-4040-6]
21 Longo M, Meroni M, Paolini E, Erconi V, Carli F, Fortunato F, Ronchi D, Piciotti R, Sabatini S, Macchi C, Alisi A, Miele L, Soardo G, Comi GP, Valenti L, Ruscica M, Fracanzani AL, Gastaldelli A, Dongiovanni P. TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 Loss-of-Function Genetic Variants Impact on NAFLD Development and Progression Both in Patients and in In Vitro Models. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34823063 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.007]
22 Kasumov T, Edmison JM, Dasarathy S, Bennett C, Lopez R, Kalhan SC. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 776-781 [PMID: 20869086 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.027]
23 Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 199-210 [PMID: 31848994 DOI: 10.1007/s11739-019-02253-7]
24 Puri P, Daita K, Joyce A, Mirshahi F, Santhekadur PK, Cazanave S, Luketic VA, Siddiqui MS, Boyett S, Min HK, Kumar DP, Kohli R, Zhou H, Hylemon PB, Contos MJ, Idowu M, Sanyal AJ. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology* 2018; 67: 534-548 [PMID: 28696585 DOI: 10.1002/hep.29359]
25 Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S, Doleschal B, Wallner M, Fauler G, Stojakovic T, Wachter R, Yates A, Groschner K, Trauner M, Pieske BM, von Lewinski D. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium--implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2013; 99: 1685-1692 [PMID: 23894089 DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304163]
26 Wu Q, Sun L, Hu X, Wang X, Xu F, Chen B, Liang X, Xia J, Wang P, Aibara D, Zhang S, Zeng G, Yun C, Yan Y, Zhu Y, Bustin M, Zhang S, Gonzalez FJ, Jiang C. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33938457 DOI: 10.1172/JCI142865]
27 Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells* 2020; 10 [PMID: 33396359 DOI: 10.3390/cells10010051]
28 Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]

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 2022年2月8日; 30(3): 140-146

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.140

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

文献综述 REVIEW

血管介入在肝硬化脾功能亢进中的应用研究进展

陈雪玲, 姚 欣, 杨国栋, 秦建平

陈雪玲, 川北医学院临床医学院 四川省南充市 637000

姚欣, 秦建平, 中国人民解放军西部战区总医院消化内科 四川省成都市 610083

杨国栋, 川北医学院附属医院消化内科 四川省南充市 637000

陈雪玲, 川北医学院研究生, 主要从事门静脉高压和血管介入的基础及临床研究.

作者贡献分布: 本文由陈雪玲负责文献检索、分析及论文写作; 姚欣及杨国栋负责收集文献及分析; 秦建平负责本文立题、修改及最终定稿.

通讯作者: 秦建平, 教授, 主任医师, 610083, 四川省成都市蓉都大道270号, 中国人民解放军西部战区总医院消化内科. jpqqing@163.com

收稿日期: 2021-11-10
修回日期: 2021-12-27
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-08

Applications of vascular interventions in hypersplenism in liver cirrhosis

Xue-Ling Chen, Xin Yao, Guo-Dong Yang, Jian-Ping Qin

Xue-Ling Chen, Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Xin Yao, Jian-Ping Qin, Department of Gastroenterology, General Hospital of Western War Zone, Chinese People's Liberation Army, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Guo-Dong Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Jian-Ping Qin, MD, Doctor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Western Theater Command, No. 270 Rongdu Road, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. jpqqing@163.com

Received: 2021-11-10
Revised: 2021-12-27
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

Cirrhosis is a common cause of secondary hypersplenism. Hypersplenism often leads to a decrease in peripheral blood cells, and when the numbers of leukocytes and platelets are severely reduced, patients are prone to spontaneous infections and bleeding, which can aggravate the disease and increase the risk of death. The mechanism of hypersplenism in cirrhosis is not well understood, and there is no standard indication or recommended method for the treatment of hypersplenism. Clinical treatment options for hypersplenism include splenectomy, vascular intervention, local thermal ablation, and splenic artery ligation. Vascular interventions mainly involve transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and partial splenic embolization (PSE). TIPS is an effective method to treat the complications of portal hypertension in cirrhosis, which can effectively reduce portal pressure, but whether it can relieve hypersplenism is still controversial. PSE can relieve hypersplenism to a certain extent. TIPS combined with PSE can effectively reduce portal hypertension and relieve hypersplenism to a certain extent. This article reviews the applications of vascular interventions in hypersplenism in cirrhosis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal vein, Hypertension; Hypersplenism; Vascular intervention

Citation: Chen XL, Yao X, Yang GD, Qin JP. Applications of vascular interventions in hypersplenism in liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 140-146
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/140.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.140

摘要

肝硬化是引起继发性脾功能亢进的常见原因, 脾功能

亢进常常导致患者外周血细胞降低, 当白细胞和血小板严重减少时, 患者易发生自发性感染和出血, 进而加重病情, 增加死亡风险. 目前对肝硬化脾功能亢进发生机制尚不十分清楚, 亦无脾亢治疗适应症标准和合适推荐方法, 临床上脾亢的治疗方式有: 脾切除术, 血管介入术, 局部热消融及脾动脉结扎术等. 血管介入术主要涉及经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)和部分脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE), 其中TIPS是治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法, 它能有效降低门脉压力, 但能否缓解脾亢仍存在争议; PSE对脾亢有一定程度的缓解; TIPS联合PSE应用, 在有效降低门脉高压同时对脾亢也能一定程度缓解. 本文就血管介入在肝硬化脾亢应用研究进展进行综述.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 门静脉; 高血压; 脾功能亢进; 血管介入

核心提要: 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是公认治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法, 但对肝硬化脾亢影响的研究结果还存在争议, 也未见TIPS指南及专家共识意见中有关TIPS对肝硬化脾亢影响的评述; 随着TIPS联合脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)日益广泛用于肝硬化门脉高压和继发脾亢患者治疗, 其疗效愈来愈受到关注. 本文就血管介入在肝硬化脾亢应用研究进展进行综述.

文献来源: 陈雪玲, 姚欣, 杨国栋, 秦建平. 血管介入在肝硬化脾功能亢进中的应用研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 140-146
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/140.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.140

0 引言

肝硬化门静脉高压患者常继发脾功能亢进(简称肝硬化脾亢), 临床对于其是否需要积极干预仍存在争议.目前比较普遍的观点认为, 轻度至中度脾亢无需特殊治疗, 但严重脾亢(血小板计数$<5\times10^4$/mm^3, 白细胞计数$<2\times10^3$/mm^3), 尤其具有潜在自发出血风险的患者, 则需进行干预如外科手术或血管介入处理脾脏[1]. 研究表明[2,3]部分脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)可一定程度缓解脾亢, 且可保留脾脏功能; 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是公认治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法, 但对继发脾亢的缓解仍存在争议; TIPS联合PSE不仅能有效治疗肝硬化门脉高压并发症, 且能有效缓解脾亢; 目前, 随着TIPS联合PSE日益广泛用于肝硬化门脉高压和继发脾亢患者治疗, 其疗效愈来愈受到关注.本文就血管介入在肝硬化脾亢应用研究进展进行综述, 以便临床对这些患者的治疗提供参考.

1 肝硬化脾亢的临床特征

肝硬化门脉高压患者常继发脾亢, 其发生率约为11%-55%[4,5], 主要表现为脾肿大伴血细胞一系或多系下降, 当血小板低于2×10^3/mm^{3}时可能出现自发性出血[6]. 目前关于肝硬化脾亢的发病机制尚未阐明, 普遍认为是由多种病理生理过程共同导致的结果, 主要包括: (1)脾内阻留, 该学说认为肝硬化脾亢时, 肿大的脾脏滞留了更多的血细胞, 使得脾内巨噬细胞吞噬破坏血细胞增加, 导致外周血细胞减少[7,8]; (2)自身免疫, 该学说认为脾亢时, 脾脏可产生针对血细胞的自身抗体, 导致外周血细胞被免疫清除[9,10]; (3)脾内巨噬细胞吞噬活性增强. 李宗芳等[11]既往研究发现肝硬化门脉高压患者, 脾内巨噬细胞计数增加、活性增强, 提示巨噬细胞参与了脾亢的发生. 总之, 肝硬化脾亢患者血细胞减少机制还未完全明确, 仍需更多的研究予以补充完善. Lu等[12]对322例脾亢伴外周血细胞减少患者的临床资料分析提示: 在伴有脾大脾亢的门静脉高压患者中, 64%的患者同时出现三系血细胞减少, 36%的患者出现单系血细胞减少; 52%的患者出现骨髓增生. 脾亢患者由于外周血红细胞、白细胞及血小板减少, 导致贫血、感染及胃肠道出血的风险增加, 尤其重度血小板减少时, 可限制临床上一些侵入性诊断或治疗措施的实施. 既往研究表明[13,14]脾亢可通过多种途径促进肝纤维化向肝硬化发展, 加速疾病的进展, 而针对脾亢的治疗可能对肝硬化的治疗至关重要, 包括对肝纤维化的进展, 肝脏免疫微环境失调, 肝再生的影响. 目前, 对于不能耐受或不愿做外科手术的肝硬化门脉高压患者而言, 采用血管介入治疗是理想的选择, 由于血管介入方法具有安全、有效、微创、可重复操作等特点, 临床应用日益广泛, 显现出较高的临床应用价值和广阔的前景.

2 血管介入对肝硬化脾亢的影响

2.1 PSE对肝硬化脾亢的影响 部分脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)是通过栓塞目标脾动脉分支, 使其相应供血区的脾脏组织缺血、坏死、机化, 最终被纤维组织替代, 而未被栓塞的部分可保留原有功能, 达到部分切脾的效果, 从而改善肝硬化脾亢患者外周血细胞减少的情况, 取得较好疗效[2,3,15]. 目前, PSE已成为治疗肝硬化伴严重脾亢的重要手段, 还有研究认为[16,17]当肝硬化并发诸如门静脉海绵样变等相关血管病变时, 在无法行经颈静脉肝内门体分流术分流情况下, 大面积脾脏栓

塞可能是降低门静脉高压及改善脾亢的一种替代疗法.

有多种栓塞材料可供PSE术中选用, 不同的栓塞材料有各自的特点. 明胶海绵是一种可吸收的栓塞剂, 它成本低、使用方便, 但无法栓塞脾脏功能区, 也无法达到永久栓塞部分脾脏组织的目的. 有文献报道[18]用明胶海绵栓塞脾脏, 当其栓塞程度＞50%时, 可有效缓解脾亢并可获得较好的中远期效果. 有学者[19]对明胶海绵、Embosphere微球及聚乙烯醇颗粒三种临床应用比较广泛的栓塞剂在PSE中的疗效做了比较, 指出作为主要并发症的疼痛, 明胶海绵组发生率低于另外两组, 但明胶海绵组复发出血率较高, 结果表明在肝硬化脾亢患者PSE中, 永久性栓塞材料效果优于明胶海绵, 只是永久性栓塞材料腹痛更明显、程度更重. 总之, 明胶海绵由于栓塞面积不易把控、术后易再通, 且并发症较多被逐渐淘汰. 不锈钢弹簧圈是一种永久性栓塞材料, 它能闭塞脾动脉主干等较大的血管, 并且很少引起栓塞后疼痛, 但栓塞后脾亢复发率较高. 钱晓军等[20]研究表明, 采用直径3 mm-5 mm的弹簧圈, 栓塞面积控制在40%-60%时, PSE术后3 d、1 wk、4 wk、6 mo及1年复查外周血三系均较术前明显升高, 并且对比聚乙烯醇颗粒及明胶海绵组, 单纯使用弹簧圈术后反应更轻.

聚乙烯醇颗粒(polyvinyl alcohol, PVA)是一种永久性栓塞材料, 朱康顺等[21]分析19例用PVA为栓塞材料的PSE患者资料表明, 用PVA栓塞脾脏程度达50%-70%时, 随访2 wk-1年, 患者的白细胞(white blood cell, WBC)与血小板(platelet, PLT)计数均较术前明显升高, 红细胞(red blood cell, RBC)计数一直无明显变化. 与明胶海绵组相比, PVA颗粒组患者腹痛更明显且持续时间长, 但发热的发生率低. 结果表明PVA栓塞程度达50%-70%可有效缓解肝硬化继发性脾亢, 并可降低严重并发症的发生率. 另外, 李文军等[22]通过对比PVA颗粒与Embosphere微球治疗脾亢的疗效指出, 两者在肝硬化脾亢的治疗中均具有较好的疗效, 且PVA颗粒价格更低廉, 术后疼痛程度更轻, 在临床运用中更具有优势. Embosphere栓塞微球是另种永久性栓塞材料, 李运江等[23]通过对比不同粒径Embosphere栓塞微球在PSE中的疗效发现, 分别采用直径为300 um -500 um(A组)、500 um -700 um(B组)微球栓塞的PSE患者术后3 d、7 d、1 mo及3 mo血WBC及PLT计数均较术前明显升高, 并且A组术后发热及疼痛发生率更低, 并发症程度更轻, 临床应用优势更大. 此外, 也有报道[24]将海藻微凝胶(kelp micro gelation, KMG)用作栓塞剂, 比较KMG组和明胶海绵组患者PSE后长期疗效和安全性, 结果提示: 当脾脏栓塞率在40%-70%时, 两组术后2 wk和3年外周血白细胞及血小板计数均明显高于术前, 且KMG组在不同随访时间点的白细胞及血小板均高于明胶海绵组.同时该研究发现栓塞面积超过70%的患者术后并发症多且严重, 因此建议无论使用何种栓塞剂, 脾脏栓塞率都应控制在70%以内.

PSE术中选用不同栓塞剂栓塞脾动脉, 对临床疗效和术后并发症的发生及严重程度有一定影响, 如何根据患者个体化差异选择相应的栓塞材料值得临床进一步研究[25].

脾脏栓塞面积是影响疗效及术后并发症发生及严重程度的另一重要临床因素. 国内学者认为[26,27]: 对于Child-Pugh C级肝硬化脾亢患者的脾脏应分2-3次栓塞, 首次栓塞面积不超过40%, 对于A级或B级患者也不应一次栓塞面积超过70%; 脾栓塞面积30%-40%即可明显缓解脾亢, 50%-60%则有降低门脉压力的作用. 有学者认为[25]: 将栓塞脾脏体积控制在30%-70%, 既可取得比较满意的疗效, 又可将术后并发症的发生风险控制在可接受的范围内. 另有学者认为[28,29], 脾脏栓塞体积为30%-40%时, 可显著改善外周血细胞水平, 但在长期的随访中, 血细胞计数往往会回到术前水平; 而栓塞体积为60%-70%时, 可显著改善脾亢并降低门静脉压力; 同时研究认为[30], 当脾脏栓塞体积超过70%时, 可显著增加脾脓肿、败血症等严重并发症的发生. 在接受治疗的患者中, 80%的PSE患者术后出现发烧和腹痛, 住院2 wk的情况并不少见. 门静脉和脾静脉血栓和脾脏脓肿也并不罕见[29,31]. 肝硬化失代偿期的时间越久, PSE术后脾脏坏死面积较大的患者, 可能会出现严重的术后并发症, 因此也可能是对治疗有良好反应的那些患者[32].

2.2 TIPS对肝硬化脾亢的影响 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是目前公认治疗肝硬化门脉高压并发症的有效方法, 按国内外TIPS指南和共识意见中要求门静脉压力梯度降低达到标准建立分流通道, 取得了满意的临床疗效, 但术后对脾功能亢进的缓解并不确切且存在争议[30,33,34]. 学者们[30,35,36]认为门静脉压力和脾脏大小之间的关系并不紧密, TIPS术后肝硬化患者的白细胞和血小板计数, 可能升高、降低或者不变. 也有学者[37]在随访TIPS术患者后发现, 尽管其门脉高压得到有效缓解, 但其脾功能亢进仍存在. 目前国内外TIPS管理指南及共识意见中均未见有关TIPS对肝硬化脾亢影响的评述.

近20年来 TIPS治疗肝硬化门静脉高压并发症取得了可喜的进步, 特别是TIPS专用支架(Viatorr)应用和操作技术的改进, 术中及术后相关并发症发生明显降低且严重程度明显减轻, 显著提高了其中远期疗效[38-45]. 目前认为肝硬化门静脉高压引起的脾脏淤血肿大, 可能是脾亢发生的一个主要促成因素[46]. 理论上讲, TIPS降低门静脉高压后, 脾功能亢进就应得到缓解, 然而TIPS对肝硬化

门脉高压患者脾功能亢进的影响仍存在争议[47,48]. TIPS术后虽然降低了门静脉高压, 但可能并未完全改善全身血流的高动力循环, 对TIPS术后随访12 mo, 外周血管阻力逐步回升至术前水平[49]. 国内最新研究认为[50]: 肝硬化TIPS术后患者, 可出现一过性的容量负荷增加、心腔扩大和高血流动力状态, 心脏对TIPS术后血容量重新分配具有较好的适应能力, 未出现心脏收缩功能障碍, 随着时间推移, 心脏舒张功能逐步提高, 对容量负荷进行代偿, 达到术前相当的血流动力稳态. 目前肝硬化脾功能亢进的发病机制尚不清楚, 仍需深入研究.

国外早期的一项前瞻性对照研究[51]: 治疗组55例患者(其中复发性静脉出血47例, 难治性腹水8例)接受TIPS手术, 术中采用内径10 mm Wallstent覆膜支架, 门静脉压力梯度术后(8.8±4.0) mmHg较术前(20.4±6.4) mmHg明显降低; 治疗组55例与匹配后的110例未行TIPS治疗的肝硬化患者比较, 连续随访12 mo, 治疗组患者的血小板计数明显高于对照组(P<0.01), 血小板计数却没能恢复至正常水平, 该研究认为TIPS术后可显著增加血小板数量, 但门静脉压力梯度的变化不能预测血小板的变化; 门静脉高压不是导致晚期肝硬化患者血小板减少的唯一机制. Massoud等[52]报道73例接受TIPS术的患者(其中45例复发性静脉出血, 28例难治性腹水). 门静脉压力梯度术前(23±6) mmHg降至术后(8±3) mmHg. 术后3 mo血小板计数(114000±52000) mm^{3}较术前的(100000±51000) mm^{3}明显增高(P<0.0005). Liu等[53]报道104例肝硬化TIPS患者, 术中采用8 mm内径覆膜和裸支架, 用6 mm-8 mm内径球囊扩张通道, 使门静脉压力梯度降到12 mmHg或原压力50%以下, 连续随访12 mo, 104例患者术前的平均脾脏体积为(868±409) mm^3, 术后(1-2) mo平均脾脏体积为(710±336) mm^3(P<0.001); 其中43例术后(1-2) mo和(6-12) mo都有脾脏体积数据的患者, 平均脾脏体积分别从术前(845±342) mm^{3}降至术后2 mo(691±301) mm^3, 降至术后12 mo(674±333) mm^3. 该研究认为在大多数患者中, TIPS术后脾脏体积明显减少, 同期血小板计数明显增加.

另一项匹兹堡大学的研究[54]纳入62例接受不同内径(8 mm及10 mm)覆膜支架TIPS治疗的患者, 他们在没有肝移植的情况下存活了两个月以上. 分别在TIPS术前以及术后的1 wk、1 mo和3 mo进行血小板计数测定. TIPS术前血小板减少症的发生率为49%, 术后即使门静脉梯度降低到12 mmHg以下, 血小板减少症也没有明显改善. 该研究认为TIPS术不能改善肝硬化患者的血小板减少症. Karasu[46]等研究TIPS术后患者血小板计数和平均血小板体积的变化, 血小板计数有下降的趋势, 但没有统计学意义[TIPS前(120100±72100) mm^3 *vs* TIPS后(99800±51400) mm^3]; 平均血小板体积基本保持不变[TIPS前(9.8±1.5) fL, TIPS后(9.9±1.5) fL]. 该研究认为TIPS对肝硬化患者血小板数量的变化有不可预知的影响, 无法显著提高门静脉高压症患者固着在脾脏区的血小板的释放. 另一研究[55]纳入60例因预防复发性静脉出血(n = 40)和难治性腹水(n = 20)而接受TIPS的患者. 40例未接受TIPS术的肝硬化患者作为对照. 治疗组与对照组比较, 同期白细胞或血小板计数没有明显变化, 该研究不建议将TIPS作为改善肝硬化脾功能亢进患者的手段. 还有研究报道[56], TIPS虽能短期内能不同程度的改善脾亢, 但随着TIPS术后血流动力学的“再平衡”, 外周血细胞计数会恢复到术前水平, 而增加TIPS术的分流量, 可能对肝硬化脾功能亢进有所缓解, 但我国肝硬化的发病原因与国外有较大差别, 如TIPS术中采用较大内径支架增加了分流量, 可能会让脾亢得到改善, 但也增加了术后肝性脑病的发生率及过度分流对肝功能的影响.

总之, TIPS对肝硬化患者脾亢的影响一直存在争议, 相关研究也较少, 仍需深入研究.

2.3 联合血管介入对肝硬化脾亢的影响 TIPS联合PSE治疗肝硬化门脉高压并发症已有较多报道, 有研究[57] TIPS+PSE组的5年累积一次通畅率明显高于TIPS组(56.8% *vs* 32.8%, P = 0.028), 而5年累积二次通畅率(93.8% *vs* 87.7%, P = 0.749)和总生存率(62.5% *vs* 30.7%, P = 0.414)在两组之间没有显著差异. 该研究认为采用8 mm覆膜支架TIPS联合PSE可能有助于提高长期初次分流的通畅率及改善患者的脾功能亢进, 但不能提高TIPS治疗患者的总生存率. 国内金瑞放等[58]通过对单一TIPS治疗(37例)及TIPS联合PSE治疗(37例)患者术后7 d及30 d血细胞水平的比较发现, 联合治疗组术后7 d及30 d的外周血小板、白细胞水平明显高于术前及单纯性TIPS组(P均<0.05). 目前相关研究报道[37,59-61]PSE联合TIPS治疗可同时缓解肝硬化患者的门静脉高压及脾功能亢进, 二者联合治疗效果优于PSE联合其它介入手术如经颈静脉逆行剥离术(transjugular retrograde obliteration, TJO)、经皮经肝门静脉曲张栓塞术(percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE)和球囊闭合逆行性经静脉栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)等. 其中Chikamori等[59]研究认为, 从门静脉血流动力学的角度来看, 使用PSE和TJO的联合治疗是对胃静脉曲张的有效治疗, 但楔形肝静脉压(wedged hepatic venous pressure, WHVP)术后未发生变化, 意味着门脉压力并未得到改善. Waguri等[60]研究表明同时使用PSE可能有助于减少门静脉压力在BRTO治疗门静脉分流术后的增加, 并可能允许减少使用的危险硬化剂的量, 但门静脉高压并发症的复发率较高. Duan等[61]研究表明PTVE/PSE不

仅对缓解脾亢有长期疗效, 而且对无法接受其他手术的肝硬化食管胃底静脉曲张大量出血患者减少复发出血并保持肝脏储备功能不受影响, 但术后可能出现肝性腹水等其它门脉高压并发症.

对于肝硬化门静脉高压并发症患者, 若有TIPS指征, 同时继发严重脾功能亢进, TIPS联合PSE治疗是比较理想的方式. 值得注意的是, PSE时机的选择, 栓塞剂的选择及栓塞面积的控制, 均是需要临床进一步研究的问题.

3 总结与展望

肝硬化门脉高压是引起脾亢的常见原因, 肝硬化脾亢患者中最常见和最易受影响的是血小板. PSE是治疗脾亢的有效方法, 但外周血细胞不能完全恢复正常; 寻找、选择高效及副反应小的栓塞材料, 术中如何简单、准确判断脾脏栓塞体积仍是临床进一步研究的课题. TIPS对肝硬化脾亢影响的研究结果还存在争议, 也未见TIPS指南及专家共识意见中有关TIPS对肝硬化脾亢影响的评述, 仍需深入研究; TIPS+PSE既能降低门脉高压, 又能改善脾亢, TIPS术后何时行PSE及控制合适的栓塞体积, 需进一步探讨. 目前肝硬化脾亢发生机制尚未完全阐明, 推测可能与下面因素有关: (1)患者高动力循环, 导致脾脏淤血肿胀, 血细胞滞留、破坏增多引起外周血细胞一系或多系减少; (2)门静脉高压导致门脉主干及脾静脉血流速度变缓, 阻力增加, 导致或加重脾脏淤血肿胀; (3)肝硬化常见病因如乙型、丙型肝炎病毒, 自身免疫因素及酒精等均可引起患者的免疫损伤, 而作为人体免疫器官的脾脏可能参与了其中一些免疫反应, 导致血细胞破坏增加; 同时加重肝硬化门脉高压, 进而加重脾脏淤血肿胀; (4)某些细胞因子对血细胞的调节和破坏作用. 综上所述, 应全面、深入进行血管介入对肝硬化门脉高压脾亢患者影响的临床研究, 探讨脾亢的发生机制, 以便为肝硬化脾亢患者的临床治疗提供依据.

4 参考文献

1 Lv Y, Han X, Gong X, Ma Q, Chang S, Wu H, Li Y, Deng J. Grading of peripheral cytopenias caused by nonalcoholic cirrhotic portal hypertension and its clinical significance. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1141-1145 [PMID: 25377543 DOI: 10.1007/s12013-014-0321-x]

2 万萍, 张克勤, 张赢, 白爱平. 部分脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者的临床疗效. 中华肝脏病杂志 2020; 28: 273-275 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200229-00077]

3 Jin GY, Lv CZ, Tang D, Cheng SW, Li CQ. Effect of partial splenic embolization on the immune function of cirrhosis patients with hypersplenism. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9: 702-706 [PMID: 27393102 DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.05.005]

4 el-Khishen MA, Henderson JM, Millikan WJ Jr, Kutner MH, Warren WD. Splenectomy is contraindicated for thrombocytopenia secondary to portal hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 233-238 [PMID: 3975794]

5 Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2003; 326: 111-116 [PMID: 14501224 DOI: 10.1097/00000441-200309000-00001]

6 Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2595-2605 [PMID: 24627595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595]

7 Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645-657 [PMID: 5327481 DOI: 10.1172/JCI105380]

8 Penny R, Rozenberg MC, Firkin BG. The splenic platelet pool. *Blood* 1966; 27: 1-16 [PMID: 5948178]

9 李晓阳, 马宏敏. 充血性脾大伴脾功能亢进患者不同脾切除术前后血小板相关抗体的变化. 中国普外基础与临床杂志 2000; 7: 100-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2000.02.014]

10 Noguchi H, Hirai K, Aoki Y, Sakata K, Tanikawa K. Changes in platelet kinetics after a partial splenic arterial embolization in cirrhotic patients with hypersplenism. *Hepatology* 1995; 22: 1682-1688 [PMID: 7489974]

11 李宗芳, 张澍. 门静脉高压症脾功能亢进时脾脏巨噬细胞功能变化的研究. 中华外科杂志 2009; 47: 89-91 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.02.004]

12 Lu YF, Li XQ, Han XY, Gong XG, Chang SW. Peripheral blood cell variations in cirrhotic portal hypertension patients with hypersplenism. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6: 663-666 [PMID: 23790341 DOI: 10.1016/S1995-7645(13)60115-7]

13 Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K, Shimabukuro R, Gotoh N, Tomikawa M, Sugimachi K. Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor beta-1. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 59-65 [PMID: 11895554 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02667.x]

14 Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, Quintana-Bustamante O, Segovia JC, Schwabe RF, Brenner DA. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol* 2006; 45: 429-438 [PMID: 16846660 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.04.014]

15 Ozturk O, Eldem G, Peynircioglu B, Kav T, Görmez A, Cil BE, Balkancı F, Sokmensuer C, Bayraktar Y. Outcomes of partial splenic embolization in patients with massive splenomegaly due to idiopathic portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9623-9630 [PMID: 27920483 DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9623]

16 Buechter M, Kahraman A, Manka P, Gerken G, Dechêne A, Canbay A, Wetter A, Umutlu L, Theysohn JM. Partial spleen embolization reduces the risk of portal hypertension-induced upper gastrointestinal bleeding in patients not eligible for TIPS implantation. *PLoS One* 2017; 12: e0177401 [PMID: 28494001 DOI: 10.1371/journal.pone.0177401]

17 Jiao S, Chen H, Wang Y, Zhu J, Tan J, Gao J. Splenectomy versus Partial Splenic Embolization for Massive Splenomegaly Secondary to Hepatitis B-Related Liver Cirrhosis: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3471626 [PMID: 27418925 DOI: 10.1155/2016/3471626]

18 Tajiri T, Onda M, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Kumazaki T. Long-term hematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1445-1448 [PMID: 12239963]

19 Zaitoun MMA, Basha MAA, Elsayed SB, El Deen DS, Zaitoun NA, Alturkistani H, Farag AA, Abdelsalam H, El-Kenawy HA, Mahmoud NEM, Alayouty NA, Eladl IM, Shahin S, Almarzooqi MK, Hendi AM, El-Morsy A, Elmokadem AH. Comparison of three embolic materials at partial splenic artery embolization for hypersplenism: clinical, laboratory, and radiological outcomes. *Insights Imaging* 2021; 12: 85 [PMID: 34173891 DOI: 10.1186/s13244-021-01030-5]

20 钱晓军, 高堃, 戴定可, 周意明, 于平, 王剑锋, 翟仁友. 部分脾动脉栓塞的临床应用. 当代医学(中国介入放射学) 2007; 1: 30-32

21 朱康顺, 单鸿, 李征然, 孟晓春, 沈新颖, 黄明声. PVA颗粒作为栓

塞材料在部分性脾栓塞术中的应用评价. 介入放射学杂志 2004; 13: 19-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794x.2004.01.007]
22 李文军, 朱亮, 朱红, 林明明, 刘峰, 刘玉玺, 孙业全. 聚乙烯醇颗粒及Embosphere微球行PSE治疗脾功能亢进的疗效对比. 实用放射学杂志 2019; 35: 1657-1660 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.10.026]
23 李运江, 周坦洋, 张岳林, 王薇薇, 孙军辉. 不同粒径Embosphere栓塞微球在部分脾动脉栓塞术中的应用. 中国介入影像与治疗学 2018; 15: 401-404 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201711053]
24 Huang DJ, Huang JZ, Yang Y, Luo YC, He HY, Song WL, Li YH. Clinical application of kelp micro gelation (KMG) in partial splenic embolization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 1776-1781 [PMID: 29630126 DOI: 10.26355/eurrev_201803_14596]
25 Guan YS, Hu Y. Clinical application of partial splenic embolization. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 961345 [PMID: 25538966 DOI: 10.1155/2014/961345]
26 薛克, 权晖, 何伟, 顿国亮, 孙培勤, 茹则堃, 熊伟. 肝硬化门静脉高压症双介入治疗的临床应用. 实用放射学杂志 2007; 23: 1236-1238 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2007.09.027]
27 刘伟, 陈洪波, 陈根生, 张卫平, 曾群. 介入断流术治疗门脉高压上消化道大出血的中远期随访结果. 介入放射学杂志 2009; 18: 425-428 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2009.06.008]
28 Ahuja C, Farsad K, Chadha M. An Overview of Splenic Embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 720-725 [PMID: 26397320 DOI: 10.2214/AJR.15.14637]
29 Zhu K, Meng X, Qian J, Huang M, Li Z, Guan S, Jiang Z, Shan H. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: a long-term outcome in 62 patients. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 411-416 [PMID: 19070555 DOI: 10.1016/j.dld.2008.10.005]
30 Boyer TD, Habib S. Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? *Liver Int* 2015; 35: 1492-1498 [PMID: 25312770 DOI: 10.1111/liv.12702]
31 N'Kontchou G, Seror O, Bourcier V, Mohand D, Ajavon Y, Castera L, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N, Sellier N, Trinchet JC, Beaugrand M. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 179-184 [PMID: 15674095 DOI: 10.1097/00042737-200502000-00008]
32 Hayashi H, Beppu T, Okabe K, Masuda T, Okabe H, Baba H. Risk factors for complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis. *Br J Surg* 2008; 95: 744-750 [PMID: 18412294 DOI: 10.1002/bjs.6081]
33 中国医师协会介入医师分会.中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南(2019年版). 临床肝脏病杂志 2019; 35: 2694-2699 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.010]
34 Boike JR, Thornburg BG, Asrani SK, Fallon MB, Fortune BE, Izzy MJ, Verna EC, Abraldes JG, Allegretti AS, Bajaj JS, Biggins SW, Darcy MD, Farr MA, Farsad K, Garcia-Tsao G, Hall SA, Jadlowiec CC, Krowka MJ, Laberge J, Lee EW, Mulligan DC, Nadim MK, Northup PG, Salem R, Shatzel JJ, Shaw CJ, Simonetto DA, Susman J, Kolli KP, VanWagner LB; Advancing Liver Therapeutic Approaches (ALTA) Consortium. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34274511 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.018]
35 Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 689-695 [PMID: 19281860 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021]
36 Westaby S, Wilkinson SP, Warren R, Williams R. Spleen size and portal hypertension in cirrhosis. *Digestion* 1978; 17: 63-68 [PMID: 304821 DOI: 10.1159/000198095]
37 秦建平, 蒋明德, 徐辉, 曾维政, 何乾文, 赵奎, 汪庆华, 顾明. 双介入治疗肝硬化门脉高压和脾功能亢进症. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 145-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2008.02.016]
38 姚欣, 周昊, 汤善宏, 黄山, 陈雪玲, 秦建平. 肝硬化门静脉高压患者行经颈静脉肝内门体分流术术中置入Viatorr支架分流门静脉左、右支血流对疗效的影响. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 1970-1974 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.09.012]
39 Qin JP, Tang SH, Jiang MD, He QW, Chen HB, Yao X, Zeng WZ, Gu M. Contrast enhanced computed tomography and reconstruction of hepatic vascular system for transjugular intrahepatic portal systemic shunt puncture path planning. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9623-9629 [PMID: 26327770 DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9623]
40 姚欣, 周昊, 汤善宏, 谢敏, 黄山, 秦建平. 经颈静脉肝内门体分流术后支架功能障碍的原因分析及处理策略. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 1052-1056 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.05.023]
41 周昊, 姚欣, 李家美, 黄山, 陈雪玲, 汤善宏, 冯志松, 秦建平. 急诊TIPS治疗肝硬化急性静脉曲张破裂出血的中长期效果. 中国介入影像与治疗学 2021; 18: 32-36 [DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2021.01.008]
42 黄山, 姚欣, 陈雪玲, 周昊, 陈虹彬, 杨国栋, 秦建平. 早期经颈静脉肝内门体分流术治疗老年肝硬化食管静脉曲张破裂出血的临床研究. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 197-201, 207 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.02.011]
43 周昊, 姚欣, 汤善宏, 谢敏, 冯志松, 秦建平. 43例采用Viatorr支架行经颈静脉肝内门体分流术的临床研究. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 54-59 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.501113-20190225-00058]
44 Yao X, Zhou H, Huang S, Tang SH, Qin JP. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the Viatorr stent on hepatic reserve function in patients with cirrhosis. *World J Clin Cases* 2021; 9: 1532-1542 [PMID: 33728297 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i7.1532]
45 Yao X, Huang S, Zhou H, Tang SH, Qin JP. Clinical efficacy of antiviral therapy in patients with hepatitis B-related cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5088-5099 [PMID: 34497437 DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5088]
46 Karasu Z, Gurakar A, Kerwin B, Hulagu S, Jazzar A, McFadden R, Nour B, Sebastian A, Cassidy F, Stokes K, Van Thiel DH, Wright H. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1971-1976 [PMID: 11117569 DOI: 10.1023/a:1005694617983]
47 Brown RS Jr. Review article: a pharmacoeconomic analysis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1: 41-48 [PMID: 17958518 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03505.x]
48 Wan YM, Yang LH, Xu Y, Li YH, Yang J, Yang JH, Li YC, Li SW, Song GB.Simultaneous Combined Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Partial Splenic Embolization for Decompensated Cirrhosis. *Journal of Gastroenterology & Hepatology Research* 2015; 5: 1914-1920
49 Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, De CS, Riggio O. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 142-148 [PMID: 11808939 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05438.x]
50 汪菁峰, 马婧嶽, 罗剑钧, 陈海燕, 弭守玲, 陈世耀, 宿燕岗, 葛均波. 肝硬化患者经颈静脉肝内门体分流术对血流动力学的影响. 中华内科杂志 2020; 59: 700-705 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20190827-00589]
51 Gschwantler M, Vavrik J, Gebauer A, Kriwanek S, Schrutka-Kölbl C, Fleischer J, Madani B, Brownstone E, Tscholakoff D, Weiss W. Course of platelet counts in cirrhotic patients after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt--a prospective, controlled study. *J Hepatol* 1999; 30: 254-259 [PMID: 10068105 DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80071-3]

52 Massoud OI, Zein NN. The Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Platelet Counts in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017; 13: 286-291 [PMID: 28656025]

53 Liu J, Ma J, Yang C, Ye T, Meng J, Shi Q, Xiong B. Impact of TIPS on Splenic Volume and Thrombocytopenia. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 216: 698-703 [PMID: 33439047 DOI: 10.2214/AJR.20.22958]

54 Jabbour N, Zajko A, Orons P, Irish W, Fung JJ, Selby RR. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis? *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2459-2462 [PMID: 9824134 DOI: 10.1023/a:1026634215918]

55 Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP, Shiffman ML, Luketic VA. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1996; 23: 32-39 [PMID: 8550045 DOI: 10.1002/hep.510230105]

56 Qin JP, Jiang MD, Tang W, Wu XL, Yao X, Zeng WZ, Xu H, He QW, Gu M. Clinical effects and complications of TIPS for portal hypertension due to cirrhosis: a single center. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8085-8092 [PMID: 24307804 DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.8085]

57 Wan YM, Li YH, Xu ZY, Wu HM, Wu XN, Xu Y. Comparison of TIPS alone and combined with partial splenic embolization (PSE) for the management of variceal bleeding. *Eur Radiol* 2019; 29: 5032-5041 [PMID: 30796573 DOI: 10.1007/s00330-019-06046-6]

58 金瑞放, 陈周峰, 薛海波, 陈蒙君. TIPS联合PSE对肝硬化患者外周血细胞水平、免疫球蛋白、血氨及安全性的影响. 全科医学临床与教育 2019; 17: 425-427+431 [DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.05.011]

59 Chikamori F, Inoue A, Okamoto H, Kuniyoshi N, Kawashima T, Takase Y. Hemodynamic effects of combined therapy using partial splenic embolization and transjugular retrograde obliteration for gastric varices with gastrorenal shunt. *World J Surg* 2010; 34: 1046-1051 [PMID: 20162282 DOI: 10.1007/s00268-010-0451-2]

60 Waguri N, Hayashi M, Yokoo T, Sato R, Arao Y, Setsu T, Sato M, Kohisa J, Hama I, Ohsugi K, Aiba T, Yoneyama O, Furukawa K, Sugimura K, Igarashi K, Suda T. Simultaneous combined balloon-occluded retrograde transvenous obliteration and partial splenic embolization for portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 650-657 [PMID: 22459878 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.01.065]

61 Duan X, Zhang K, Han X, Ren J, Xu M, Huang G, Zhang M. Comparison of percutaneous transhepatic variceal embolization (PTVE) followed by partial splenic embolization versus PTVE alone for the treatment of acute esophagogastric variceal massive hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1858-1865 [PMID: 25311969 DOI: 10.1016/j.jvir.2014.08.019]

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 © 2022 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 2022年2月8日; 30(3): 147-151

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.147

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

文献综述 REVIEW

肠道菌群与肝癌免疫治疗的研究进展

张 鑫, 梁 斌

张鑫, 梁斌, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科 湖北省武汉市 430022

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81771950.

作者贡献分布: 本文综述由张鑫完成; 梁斌审校.

通讯作者: 梁斌, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科. bliang@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-11-09
修回日期: 2021-12-13
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-08

Advances in understanding role of gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma

Xin Zhang, Bin Liang

Xin Zhang, Bin Liang, Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81771950.

Corresponding author: Bin Liang, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. bliang@hust.edu.cn

Received: 2021-11-09
Revised: 2021-12-13
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

The gut microbiota plays an important role in the health of human being. Recent studies have shown that the intestinal flora is also associated with tumorigenesis and tumor immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors have made significant progress in treating liver cancer. Although immune checkpoint inhibitors improve the survival of patients with liver cancer, there are still some patients who do not benefit from the therapy. Therefore, it is expected to enhance the therapeutic effectiveness of immunotherapy by altering the composition of the intestinal flora, particularly enriching the flora that may improve the effect of immunotherapy. This review focuses on the role of the gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors

Citation: Zhang X, Liang B. Advances in understanding role of gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 147-151
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/147.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.147

摘要

肠道菌群对人类的健康发挥了重要作用. 研究发现, 肠道菌群在肿瘤的发生和肿瘤免疫治疗中也起着关键作用. 目前, 免疫治疗在肝癌治疗领域取得了重要进展. 尽管免疫治疗可以提高肝癌患者的生存, 但是目前其疗效仍不够满意. 调节肠道菌群组成, 特别是使有助于免疫治疗效果的菌群在肠道富集, 可能会使得肝癌免疫治疗的效果得到提高. 本文就肠道菌群与肝癌免疫治疗的相关研究进展进行综述.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肝细胞癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

核心提要: 肠道菌群在肿瘤的免疫治疗中发挥了重要的作用, 肝癌的发生、发展与肠道菌群的变化具有相关性. 调节肠道菌群的组成可能会改善肝癌免疫治疗的效果.

文献来源: 张鑫, 梁斌. 肠道菌群与肝癌免疫治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 147-151
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/147.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.147

0 引言

原发性肝癌是全球第六大常见癌症和第三大癌症死亡原因, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌病例的75%-85% , 中国是肝癌高危险地区[1]. 大多数肝癌患者确诊时已是中晚期而失去根治性治疗的机会, 目前现有的治疗方法并不理想[2]. 免疫疗法通过激活肿瘤特异性免疫应答为肿瘤的治疗带来了新的希望. 随着肿瘤免疫治疗取得一系列进展, 肝癌免疫治疗也受到了越来越多的关注, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用是目前研究的热点[3]. 人体的肠道菌群是一个庞大而复杂的体系, 在消化、免疫等各项生命活动中发挥重要作用. 肝脏与肠道具有特殊的解剖和生理关系, 越来越多证据表明, 肠道菌群在肝癌的发生发展中起着关键作用[4]. 近些年来研究发现肠道菌群的变化可以预测或影响肿瘤免疫治疗疗效[5]. 因此, 研究肠道菌群与肝癌免疫治疗的关系, 对预测和提高肝癌免疫治疗的疗效可能有重要意义.

1 肠道菌群与肝细胞癌

肝细胞癌通常发生在肝脏慢性炎症的背景下, 诸如病毒性肝炎、酒精性肝病(alcohol-related liver diseases, ALD)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及肝硬化等[6].

肠道和肝脏通过门静脉紧密相连, 这使得肝脏不仅可以接受血液中来自肠道丰富的营养物质, 也暴露于肠道菌群的代谢物和产物[7]. 肠道完整的屏障功能与肠道菌群的相对稳定状态使肝脏免于高度暴露于的肠道菌群的代谢物和产物. 肠道菌群失调, 其特征是致病菌的丰度增加, 同时被认为对身体有益的菌群的多样性减少或丢失, 这导致了一些细菌有害的代谢物堆积, 进而提高肠道通透性并通过“肠-肝轴”来诱发肝脏病理过程. Zhu等[8]的研究结果显示, NASH患者的肠道菌群在门、科和属等水平上均与健康者不同. Chen等[9]发现与健康人相比, 肝硬化患者肠道菌群组成发生了明显改变, 生物总体多样性发生了下降, 表现为类杆菌减少, 变形杆菌和梭杆菌增加, 并且伴随一些潜在致病菌流行. Dapito等[10]的报告, 与传统小鼠相比, 在无菌条件下生长的小鼠患上肝癌的数量更少, 体积更小. 这些研究提示, 肠道菌群的变化与慢性肝病和肝癌的发展具有重要联系. 肠道菌群可以通过病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)介导的免疫通路影响肝癌发生发展. Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)在多种肝脏疾病中发挥作用, 而目前研究比较充分的是TLR2和TLR4[11]. TLR2可与革兰氏阳性菌的细胞壁成分脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)相互作用. 在肥胖诱导肝癌的动物模型中, 肠道革兰氏阳性菌细胞壁的主要成分LTA的易位可以调节肝星状细胞的的衰老相关表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)变化和上调环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX2)表达, 前者分泌各种促炎因子和促癌分子, 后者介导前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的产生及后续PTGER4受体作用, 抑制抗肿瘤免疫, 促进肝癌的发展[12]. TLR4是调控内毒素即脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作用的主要受体和信号传导分子, 与革兰氏阴性细菌及其内毒素的识别和激活有关. LPS是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 通过LPS－TLR4通路可以激活TLR4, 引起相关促炎反应, 进而促进肝细胞的分化, 抑制细胞凋亡, 促进肝癌的进展[7]. 肠道菌群可以通过驱动肝脏炎症刺激加速肝脏癌变过程.

肝脏含有多种免疫细胞, 如各种淋巴细胞(T细胞、B细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞)、单核巨噬细胞、树突状细胞、肝星状细胞、肝窦状内皮细胞等[13]. 肝癌通常起源伴有大量免疫细胞浸润, 免疫状态对肝癌的生物学行为可能有很大影响. 肠道菌群及其相关产物作为外界刺激因子可以被机体的免疫系统识别, 引起一系列的免疫反应. 辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)是一种新的辅助性T细胞亚群, 可产生促炎和促血管生成介质, 如IL17A. 健康肝脏中Th17细胞的丰度很低, 大多数Th17细胞是在肠道中通过与肠道菌群相互作用而产生的. 在肝癌患者的肿瘤和血液中检测到Th17细胞水平升高, 且Th17细胞水平与生存不良呈正相关[14]. Th17细胞分泌的IL17A可能通过分泌血管生成介质和细胞因子来促进肿瘤血管生成, 从而发挥促肿瘤作用. 因此, 推测可能是肠道产生的IL17参与了肝癌的发生发展[15]. 肠道菌群失调可以使肠道上皮增生与白细胞介素-25(interleukin 25, IL-25)分泌增多. Li等[16]研究发现肝癌患者中IL-25水平明显升高, 并且与外科术后的生存率呈负相关. IL-25可以促进 II 型细胞因子依赖性免疫, 通过诱导M2巨噬细胞产生促进肝癌的进展. 自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞可以对肝癌的生长具有抑制

作用, NKT细胞的积累受CXCL16的表达调节. 肠道菌群可以通过调节胆汁酸的代谢来影响CXCL16的表达, 进而控制CXCL介导的NKT细胞的招募[17]. 上述研究表明, 肠道菌群可以通过调节免疫细胞的表达与积累, 影响肝癌的发生与进展.

2 肠道菌群与肿瘤免疫治疗

肠道菌群在肿瘤免疫治疗中扮演着重要作用, 操纵肠道菌群可能会调节肿瘤的免疫治疗效果. 在对肿瘤免疫治疗效果更好的患者中, 对健康有利的细菌(如艾克曼氏菌属和双歧杆菌属)或免疫原性细菌(如肠球菌属)的含量相对更加丰富, 同时双歧杆菌属、艾克曼氏菌属和拟杆菌属已被认为是能有效提高抗肿瘤免疫能力、更好地控制体内肿瘤生长的有利细菌[18]. 大肠埃希氏菌*Nissle 1917*(*Escherichia coli strain Nissle 1917*, ECN)是一种应用广泛的益生菌, 最近一项实验[19]表明, ECN具有增强抗肿瘤免疫作用, 显著增强了转化生长因子受体阻滞剂对肿瘤生长和转移的抑制作用. 同时, ECN能缓解免疫抑制的肿瘤微环境, 表现为肿瘤特异性效应T细胞浸润增强, 树突状细胞活化. 受ECN的调节, 肠道菌群还可能会向某些有益细菌转移, 与荷瘤对照组相比, ECN治疗的小鼠也发现类杆菌属的丰度增加. 艾克曼氏菌属(*Akkermansia Maciniopha*)是一种定植于粘膜层的肠道共生菌, 被认为是一种很有前途的益生菌候选菌种[20]. 单独使用艾克曼氏菌属可以恢复患者免疫力并通过将CCR9+CXCR3+CD4+T细胞被招募到肿瘤床上, 提高CD4+T细胞与CD4+FoxP3+T细胞(regulatory T cells, Tregs)的比率, 增加肿瘤中免疫细胞浸润[21]. 除了上述菌群, 一些具有提高抗肿瘤免疫能力的菌群正不断被发掘.

目前常用的免疫治疗方法有免疫检查点抑制剂治疗、靶向肿瘤相关抗原的抗体治疗、嵌合抗原受体T细胞免疫治疗、肿瘤疫苗治疗和免疫联合治疗. 关于肠道菌群与肿瘤免疫治疗研究大部分围绕免疫检查点抑制剂展开. 免疫检查点指免疫系统中存在的抑制受体和抑制信号通路, 这些检查点在肿瘤组织中表达上调, 抑制T细胞活性, 从而形成免疫逃逸. 其靶点主要包括细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡受体-1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体程序性死亡受体配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1). CTLA-4作为免疫抑制受体, 与T 细胞表现的协同刺激分子受体CD28具有相同的配体CD80和CD86, 通过与CD28竞争性结合配体, 从而抑制T细胞活化[22]. PD-1主要表达于CD8+T细胞、CD4+T细胞、NK细胞、Treg等, 通过与其配体包括PD-L1和PD-L2结合来传递共抑制信号, 阻断T细胞活化、增殖, 起负性免疫调节作用. 肿瘤细胞可以通过表达PD-L1并与PD-1相互作用抑制T细胞功能, 从而逃避免疫杀伤[23]. 目前已有多种针对上述两个通路的抑制剂应用于临床, 如CTLA-4抑制剂tremelimumab, PD-1抑制剂nivolumab, PD-L1抑制剂atezolizumab. 这些抑制剂通过阻断免疫检查点分子与配体的相互作用, 可增加肿瘤内淋巴细胞浸润、激活原始T细胞、逆转T细胞衰竭、减少肿瘤微环境中免疫抑制成分等, 达到抗肿瘤免疫治疗目的. 有实验表明[24]CTLA-4拮抗剂的抗肿瘤作用依赖于特定种类的类杆菌, 肠道菌群的组成影响小鼠和患者依赖IL-12的Th1型免疫反应. 在使用广谱抗生素的无菌(germ free, GF)小鼠和(specified pathogen free, SPF)小鼠中, 抗CTLA-4治疗的作用明显减弱, 并且可以用具有优势类杆菌的患者进行粪便移植逆转这种效应. 肠道菌群组成不同的小鼠对PD-1/PD-L1阻断治疗的反应也有显著差异. 对抗PD-1治疗有利反应和肿瘤生长缓慢的小鼠, 肠道菌群中双歧杆菌的种类显著增加, 这种作用主要通过促进树突状细胞的成熟, 从而提高肿瘤特异性CD8+T细胞的活性, 进而调节肿瘤微环境. 将两种小鼠共栖或者将粪便移植给对治疗反应较差的小鼠可以减缓小鼠体内肿瘤的生长速度并提高对PD-1的治疗反应. 此外, 给肠道菌群组成欠佳的小鼠口服含有双歧杆菌的益生菌, 也提高了PD-1的抗肿瘤效果[25]. 将对PD-1阻断有反应的患者的粪便样本转移到GF小鼠身上也成功地复制了优势表型: 与接受无应答者粪便的小鼠相比, 肿瘤生长较慢, 治疗效果更好[26]. 一项实验表明[21], 在接受抗PD-1/PD-L1治疗的情况下, 未按常规适应症接受抗生素治疗的上皮性肿瘤患者的总体存活率和无进展存活率显著更高. 这一现象表明, 抗生素的使用可能会破坏肠道菌群的平衡, 从而削弱抗肿瘤免疫和对免疫检查点阻断的反应. 因此, 补充特定的菌群或调整菌群的组成, 可能会显著改变ICI的治疗效果.

3 肠道菌群在肝癌免疫治疗中的研究进展作用

ICI是近年发展最迅速的免疫治疗策略之一, 在肝癌领域, ICI治疗的临床试验也取得了重要进展. Sangro等人[27]开展了一项tremelimumab对晚期肝癌作用效果的Ⅰ期临床试验, 结果显示其部分缓解率为17.6%, 疾病控制率为76.4%, 疾病无进展生存时间为6.48个月. CHECKMate-040研究[28]是一项针对晚期HCC患者的国际性、多中心、开放标签的Ⅰ/Ⅱ期研究, 旨在评估PD-1检查点抑制剂nivolumab. 试验结果表明, 这种免疫治疗方法具有可接受的安全性和耐受性, 并对肝癌有良好的疗效. CHECKMate-459研究[29]是一项Ⅲ期随机对照

试验, 比较nivolumab与sorafenib作为治疗晚期肝癌患者的一线疗法, 研究初步表明, nivolumab作用于未使用及使用过sorafenib失败患者的总体存活率有明显改善的趋势. 关于ICI治疗肝癌的临床实验仍在进行中, 现有证据表明其在肝癌治疗领域具有良好的疗效和安全性.

ICI的应用为肝癌治疗带来了新的希望, 但与在其他实体肿瘤中使用的疗效相比, 其在肝癌领域的临床反应仍然相对较低. 肠道菌群与肿瘤免疫治疗有一定相关性[25], 肠道菌群有可能影响肝癌免疫治疗的效果. Zheng等[30]的研究揭示了肠道菌群与PD-1治疗肝癌疗效的关系, 8例肝癌患者给予抗PD-1治疗, 其中3例患者被评价为R组(完全或部分缓解, 或病情稳定6个月以上), 5例患者被评价为NR组(疾病进展或病情稳定持续时间<6个月); R组的菌群的丰富度明显高于NR组, 并且在R组富集的20种优势菌群中, 发现有乳杆菌、双歧杆菌、艾克曼菌和嗜热链球菌等益生菌. 这些益生菌可以通过抑制病原微生物的生长, 对宿主代谢和免疫发挥有利作用. 这项研究[30]提示肝癌抗PD-1免疫治疗的早期肠道菌群的多样性和组成的动态变化特征可能对药物疗效和疾病预后有明显意义. 然而, Shen等[31]的研究结果显示肠道菌群与肝细胞癌患者对ICI的疗效不存在明显关联, 结果还显示Zheng等[30]研究中发现的20种优势菌群并没有在此研究中被鉴定出来. 美国国家癌症研究所正在进行一项将万古霉素治疗和免疫检查点阻断结合的临床试验(NCT03785210). 这项研究有望解释ICI的应用与对肠道菌群的干预相结合是否使肝癌患者获益. 目前尚未有研究肠道菌群与肝癌免疫治疗的关系的大规模前瞻性研究, 但将调节肠道菌群引入肝癌患者免疫治疗领域是一个有前景的研究方向.

4 结论

现有的理论依据和研究进展已经证实肠道菌群在肝癌的发生、发展中的重要作用. 肠道菌群在调节机体免疫和代谢方面具有巨大潜力, 并且肠道与肝脏的解剖学和生理学联系也为肠道菌群在肝癌的治疗提供理论支持. 然而, 由于个体宿主的差异, 肠道菌群的种类众多, 因此还需不断地探索与挖掘, 进一步阐明作用机理. 但毋庸置疑的是, 肠道菌群可能是预测和调节肝癌免疫治疗的一种很有前景的方法.

5 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]

2 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-380 [PMID: 28130846 DOI: 10.1002/hep.29086]

3 El Dika I, Khalil DN, Abou-Alfa GK. Immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2019; 125: 3312-3319 [PMID: 31290997 DOI: 10.1002/cncr.32076]

4 Giuffrè M, Campigotto M, Campisciano G, Comar M, Crocè LS. A story of liver and gut microbes: how does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 318: G889-G906 [PMID: 32146836 DOI: 10.1152/ajpgi.00161.2019]

5 Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 2018; 33: 570-580 [PMID: 29634945 DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.015]

6 Gerbes A, Zoulim F, Tilg H, Dufour JF, Bruix J, Paradis V, Salem R, Peck-Radosavljevic M, Galle PR, Greten TF, Nault JC, Avila MA. Gut roundtable meeting paper: selected recent advances in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2018; 67: 380-388 [PMID: 29150490 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315068]

7 Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 527-539 [PMID: 28676707 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72]

8 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]

9 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]

10 Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabanian H, Adeyemi A, Bataller R, Lefkowitch JH, Bower M, Friedman R, Sartor RB, Rabadan R, Schwabe RF. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21: 504-516 [PMID: 22516259 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007]

11 Kiziltas S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J Hepatol* 2016; 8: 1354-1369 [PMID: 27917262]

12 Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE_2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov* 2017; 7: 522-538 [PMID: 28202625 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932]

13 Matar P, Alaniz L, Rozados V, Aquino JB, Malvicini M, Atorrasagasti C, Gidekel M, Silva M, Scharovsky OG, Mazzolini G. Immunotherapy for liver tumors: present status and future prospects. *J Biomed Sci* 2009; 16: 30 [PMID: 19272130 DOI: 10.1186/1423-0127-16-30]

14 Hu Z, Luo D, Wang D, Ma L, Zhao Y, Li L. IL-17 Activates the IL-6/STAT3 Signal Pathway in the Proliferation of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 2379-2390 [PMID: 29073625 DOI: 10.1159/000484390]

15 Ye J, Livergood RS, Peng G. The role and regulation of human Th17 cells in tumor immunity. *Am J Pathol* 2013; 182: 10-20 [PMID: 23159950 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.041]

16 Li Q, Ma L, Shen S, Guo Y, Cao Q, Cai X, Feng J, Yan Y, Hu T, Luo S, Zhou L, Peng B, Yang Z, Hua Y. Intestinal dysbacteriosis-induced IL-25 promotes development of HCC via alternative activation of macrophages in tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 303 [PMID: 31296243 DOI: 10.1186/s13046-019-1271-3.]

17 Ma C, Han M, Heinrich B, Fu Q, Zhang Q, Sandhu M,

Agdashian D, Terabe M, Berzofsky JA, Fako V, Ritz T, Longerich T, Theriot CM, McCulloch JA, Roy S, Yuan W, Thovarai V, Sen SK, Ruchirawat M, Korangy F, Wang XW, Trinchieri G, Greten TF. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science* 2018; 360 [PMID: 29798856]

18 Li W, Deng Y, Chu Q, Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett* 2019; 447: 41-47 [PMID: 30684593 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.015]

19 Shi L, Sheng J, Wang M, Luo H, Zhu J, Zhang B, Liu Z, Yang X. Combination Therapy of TGF-β Blockade and Commensal-derived Probiotics Provides Enhanced Antitumor Immune Response and Tumor Suppression. *Theranostics* 2019; 9: 4115-4129 [PMID: 31281535 DOI: 10.7150/thno.35131.]

20 Zhang T, Li Q, Cheng L, Buch H, Zhang F. Akkermansia muciniphila is a promising probiotic. *Microb Biotechnol* 2019; 12: 1109-1125 [PMID: 31006995 DOI: 10.1111/1751-7915.13410]

21 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]

22 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]

23 Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3--potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 45-56 [PMID: 25534622 DOI: 10.1038/nri3790]

24 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamaillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]

25 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]

26 Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-108 [PMID: 29302014 DOI: 10.1126/science.aao3290]

27 Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88 [PMID: 23466307 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022]

28 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502 [PMID: 28434648 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2]

29 Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, Kudo M, Han KH, Harding JJ, Merle PJAoO. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of Oncolog* 2019; 30: 874-875 [DOI: 10.1093/annonc/mdz394.029]

30 Zheng Y, Wang T, Tu X, Huang Y, Zhang H, Tan D, Jiang W, Cai S, Zhao P, Song R, Li P, Qin N, Fang W. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 193 [PMID: 31337439 DOI: 10.1186/s40425-019-0650-9]

31 Shen YC, Lee PC, Kuo YL, Wu WK, Chen CC, Lei CH, Yeh CP, Hsu C, Hsu CH, Lin ZZ, Shao YY, Lu LC, Liu TH, Chen CH, Wu MS, Huang YH, Cheng AL. An Exploratory Study for the Association of Gut Microbiome with Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 809-822 [PMID: 34336726 DOI: 10.2147/JHC.S315696]

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 2022年2月8日; 30(3): 152-157

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.152

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型的构建: 一项病例对照研究

荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘 澎, 高海德

荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘澎, 高海德, 天津市北辰医院消化科 天津市 300134

荣亚梅, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为消化内镜操作及治疗.

基金项目: 国家十三五重大专项项目, No.2018ZX10732-202.

作者贡献分布: 此课题由荣亚梅和高海德设计; 研究过程由荣亚梅、张洪文、张君虹、刘澎、高海德操作完成; 数据收集和分析由荣亚梅、张洪文、张君虹完成; 本论文写作由荣亚梅完成.

通讯作者: 高海德, 博士研究生, 主任医师, 300100, 天津市北辰区北医道7号, 天津市北辰医院消化科. gastrorong@163.com

收稿日期: 2021-12-23
修回日期: 2022-01-12
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-08

Prediction model of high risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B cirrhosis: A case-control study

Ya-Mei Rong, Hong-Wen Zhang, Jun-Hong Zhang, Peng Liu, Hai-De Gao

Ya-Mei Rong, Hong-Wen Zhang, Jun-Hong Zhang, Peng Liu, Hai-De Gao, Department of Gastroenterology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300134, China

Supported by: National 13th Five Year Major Special Project, No. 2018ZX10732-202.

Corresponding author: Hai-De Gao, PhD, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Beichen Hospital, No. 7 Beiyi Road, Beichen District, Tianjin 300100, China. gastrorong@163.com

Received: 2021-12-23
Revised: 2022-01-12
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

BACKGROUND

Upper gastrointestinal endoscopy is the gold standard for judging esophageal and gastric varices in patients with liver cirrhosis. There is no effective noninvasive prediction model for high-risk esophageal and gastric fundus varices.

AIM

To construct and validate a prediction model of high-risk esophageal varices in patients with compensated cirrhosis.

METHODS

The clinical data of 276 patients with compensated hepatitis B cirrhosis treated from January 2018 to December 2020 at Tianjin Beichen Hospital and Armed Police Special Medical Center were analyzed retrospectively. A total of 81 patients with high-risk varices and 195 patients with non-high-risk varices were included. Logistic regression analysis was used to identify the independent risk factors for high-risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B cirrhosis, and a predictive model was constructed using these factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to verify the prediction efficiency of the constructed model.

RESULTS

Logistic regression showed that albumin (ALB) level (odds ratio [OR] = 0.825, 95% confidence interval [CI]: 0.779-0.873, P = 0.000), platelet (PLT) count (OR = 0.934, 95%CI: 0.895-0.975, P = 0.001), and portal vein width (OR = 1.481, 95%CI: 1.141-1.922, P = 0.002) were risk factors for high risk varicose veins in patients with compensated hepatitis B cirrhosis. The equation of the prediction model constructed based on these factors was: Y = -0.192 × ALB (g/L) -0.068 × PLT count (10^9/L) + 0.393 × portal vein width (mm) + 6.87. The area under the ROC curve of the model for predicting high-risk esophagogastric varices was 0.976. The best

diagnostic cut-off point was 0.767, and the sensitivity and specificity were 0.968 and 0.882, respectively.

CONCLUSION

The prediction model of high-risk esophagogastric varices based on PLT, ALB, and portal vein width has high diagnostic efficiency.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal and gastric varices; Cirrhosis; Prediction; Upper gastrointestinal endoscopy

Citation: Rong YM, Zhang HW, Zhang JH, Liu P, Gao HD. Prediction model of high risk esophageal and gastric varices in patients with compensated hepatitis B cirrhosis: A case-control study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 152-157
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/152.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.152

摘要

背景

上消化道内镜检查是判断肝硬化患者食管胃底静脉曲张的金标准.对于高风险食管胃底静脉曲张尚缺乏有效无创预测模型.

目的

构建并验证乙肝代偿期肝硬化患者发生高风险食管胃底静脉曲张的模型.

方法

回顾性分析2018-01/2020-12于天津市北辰医院和武警特色医学中心收治的276例乙肝代偿期肝硬化患者常规实验室检查和超声检查临床资料. 其中81例高风险静脉曲张患者, 195例非高风险静脉曲张.采用Logistic回归分析影响乙肝代偿期肝硬化患者发生高风险食管胃底静脉曲张的独立危险因素, 并使用这些因素构建预测模型. 使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)验证所构建模型的预测效能.

结果

Logistic回归显示白蛋白(albumin, ALB)水平(OR = 0.825, 95%CI: 0.779-0.873, P = 0.000)、血小板(platelet, PLT)水平(OR = 0.934, 95%CI: 0.895-0.975, P = 0.001)、门静脉宽度(OR = 1.481, 95%CI: 1.141-1.922, P = 0.002)是乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的危险因素. 预测模型: Y = -0.192×ALB(g/L)-0.068×PLT计数(10^9/L)+0.39×门静脉宽度(mm)+6.87. 该模型预测高风险食管胃底静脉曲张的ROC曲线下面积为0.976, 最佳诊断切点为0.767, 此时的敏感度为0.968, 特异度为0.882.

结论

基于PLT、ALB和门静脉宽度的高风险食管胃底静脉曲张预测模型具有较高诊断效能,值得今后进一步研究和推广.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃底静脉曲张; 肝硬化; 预测; 上消化道内镜

核心提要: 乙肝代偿期肝硬化患者中高风险食管胃底静脉曲张诊断主要依靠上消化道内镜检查, 目前仍缺乏有效无创预测手段. 本文旨在研究乙肝代偿期肝硬化患者中高风险食管胃底静脉曲张的无创检查预测方法, 通过血清学和超声参数构建预测高风险食管胃底静脉曲张的预测模型.

文献来源: 荣亚梅, 张洪文, 张君虹, 刘澎, 高海德. 乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型的构建: 一项病例对照研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 152-157
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/152.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.152

0 引言

食管胃底静脉曲张是肝硬化患者的严重并发症, 并可能因其破裂出血而危及患者生命[1]. 有报道称[2-4], 肝硬化患者食管静脉曲张的患病率约为60%–80%, 首次发现静脉曲张1年内出血发生率约为12%, 这其中5%为低风险静脉曲张, 15%为高风险静脉曲张. 上消化道内镜(胃镜)检查通常用于诊断和鉴别肝硬化患者是否存在食管胃底静脉曲张, 并可评估其出血风险、进行预防性治疗[5,6]. 由于胃镜检查为侵入性检查, 临床上并非全部代偿期肝硬化患者都可以接受. 此外, 由于我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染导致的代偿性肝硬化人群基数众多, 对全部患者进行胃镜筛查较为困难. 尽管大部分代偿性肝硬化患者没有静脉曲张或仅有低风险静脉曲张, 但对于高风险静脉曲张患者其破裂出血风险高, 危及患者生命[7]. 因此, 急需一种非侵袭性方法来识别HBV代偿性肝硬化患者高风险食管静脉曲张. 在过去的几年中, 已经建立了多个非侵袭性方法来识别存在食管胃底静脉曲张患者. 其中基于Baveno Ⅵ共识的瞬时弹性成像和超声脾脏硬度对食管胃底静脉曲张的预测效能已得到认可[8]. 此外, 基于血小板(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)等预测模型也在不同肝硬化患者的静脉曲张预测中报道了一定优势[9,10]. 但由于肝脏瞬时弹性成像结果受到患者转氨酶、胆红素水平和腹壁脂肪影响教大, 同时其在非肝病科和多数基层医院肝脏瞬时弹性成像技术普及性受限. 此外, 目前也尚无针对乙肝代偿期肝硬化群体

的预测高风险静脉曲张存在的模型, 基于此我们开发一种针对结合影像学和血清学的无创高风险静脉曲张预测模型, 以期增加对代偿期肝硬化高风险食管静脉曲张的筛查方法.

1 材料与方法

1.1 材料 回顾性分析2018-01/2020-12于天津市北辰医院和武警特色医学中心就诊的乙肝相关代偿期肝硬化患者的临床资料. 纳入标准: (1)血清乙型肝炎表面抗原阳性>6个月; (2)抗病毒药物治疗6个月以上; (3)年龄≥18岁; (4)超声检查和胃镜检查间隔时间不超过3个月. 排除标准如下: (1)存在肝硬化失代偿表现, 如严重黄疸、腹水、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血及治疗史、门静脉或脾静脉血栓形成、脾切除术、脾栓塞、经颈静脉肝内门体分流术等; (2)肝细胞癌或肝移植史. 本研究获得了我院伦理委员会批准(TJBCYYLL-2020041).

1.2 方法 采取回顾性病例对照方法进行本研究. 收集资料前使用G Power 3样本量软件计算样本量,检验水准α为0.05, 把握度1-β为0.95, 选择双尾*t*检验计算,计算得每组最小样本量为76.

收集患者的年龄、性别等一般资料, 收集实验室检查中的PLT、ALB、肌酐、总胆红素、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、凝血酶原时间、国际标准化比值(international normalized ratio, INR). 根据患者临床和生化资料计算常见肝脏评分指标如MELD评分[R = 9.6×ln肌酐(mg/dL)+3.8×ln胆红素(mg/dL)+11.2×ln INR+6.4]、APRI[(AST除以AST参考值上限×100]/PLT计数(10^9/L)]、FIB-4[年龄(岁)×AST(U/L)/PLT计数(10^9/L)×ALT(U/L)的平方根].

1.3 肝脏超声检查及代偿期肝硬化判断 收集患者超声报告资料, 收集超声报告参数中的脾静脉宽度、门静脉宽度. 根据超声检查结果判断患者是否存在代偿期肝硬化, 超声表现为肝脏表面结节不规则, 超声检查边缘变钝定义为存在肝硬化[13]. 对于具有多次超声检查患者, 上述参数收集以末次检查结果纳入本研究.

1.4 胃镜检查 收集患者胃镜检查结果, 我院胃镜均由具有10年以上经验的内镜医生使用奥林巴斯CV-290胃镜进行检查. 根据Baveno Ⅵ共识标准记录食管胃底静脉曲张分级: G1: 静脉曲张呈直线或略有迂曲, 无红色征; 食管充气后曲张静脉可变扁平; G2: 静脉曲张呈蛇形迂曲, 呈直线或略迂曲伴有红色征. 食管充气后曲张静脉在食管内仍可见; G3: 曲张静脉呈蛇形、串珠、结节、或瘤状, 呈红色征; 充气后静脉曲张仍可见. 将GI定义为低风险静脉曲张, G2和G3定义为高风险静脉曲张[7].

统计学处理 使用SPSS 23对研究全部数据进行统计分析. 患者年龄、生化检查等计量资料使用Kolmogorov-Smirnov法进行分布检验, 满足正态分布的采用mean±SD进行描述, 两组差异使用*t*检验. 性别、Child-Pugh分级等计数资料用*n*(%)进行描述, 组间差异采用χ^2检验, 理论频数<5时使用Fisher精确概率法. 以发生高风险静脉曲张为因变量使用多变量Logistic回归分析探索可能的影响因素, 并使用所得因素和对应参数构建预测模型. 使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析用所构建预测高风险静脉曲张模型的诊断性能, 使用Youden指数确定最佳诊断界值及对应的敏感度和特异度. P<0.05定义为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 乙肝代偿期肝硬化患者一般资料收集 共纳入276例乙肝代偿期肝硬化患者临床资料, 根据胃镜检查其中152例(55.07%)患者无静脉曲张, 43例(15.57%)患者为低风险静脉曲张, 81例(29.34%)患者为高风险静脉曲张. 在临床生化和超声资料对比方面, 高风险静脉曲张组较非高风险静脉曲张组具有更高的胆红素水平、更长的凝血酶原时间, 更低的ALB水平(P<0.05). 在常见肝脏纤维化和预后评分方面, 高风险静脉曲张组的MELD评分、APRI、FIB-4评分均较高(P<0.05). 详见表1.

2.2 影响乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的因素分析 以乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张为因变量, 以表1中单因素有意义的因素为自变量, 使用Logistic回归模型分析可能影响高风险静脉曲张的因素. 结果可见患者的ALB水平降低(OR = 0.825, 95%CI: 0.779-0.873, P = 0.000)、PLT水平降低(OR = 0.934, 95%CI: 0.895-0.975, P = 0.001)、门静脉宽度增加(OR = 1.481, 95%CI: 1.141-1.922, P = 0.002)是影响乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的危险因素,详见表2.

2.3 乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张模型构建及验证 根据结果2.2部分所得出乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张危险因素和对应参数构建预测模型如下: Y = -0.192×ALB(g/L)-0.068×PLT(10^9/L)+0.393×门静脉宽度(mm)+6.87. 计算全部患者的预测模型Y赋值, 使用该赋值构建预测乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张的ROC曲线, 可见其曲线下面积为0.976, 最佳诊断切点为Y = 0.767, 此时的敏感度为0.968, 特异度为0.882. 详见图1.

表 1　高风险静脉曲张与非高风险静脉曲张患者临床资料对比

项目	非高风险静脉曲张	高风险静脉曲张	χ^2/统计值	*P*值
n	195	81		
男性(*n*, %)	139(71.28%)	49(60.49%)	$\chi^2 = 3.067$	0.080
年龄(岁)	51.34 ± 11.73	50.28 ± 10.46	$t = 0.705$	0.481
肌酐(μmol/L)	70.46 ± 20.83	68.79 ± 19.42	$t = 0.618$	0.537
总胆红素(μmol/L)	16.34 ± 5.61	22.57 ± 7.87	$t = 7.418$	0.000
白蛋白(g/L)	47.52 ± 8.15	42.34 ± 9.68	$t = 4.543$	0.000
血小板(10^9/L)	108.76 ± 41.08	51.76 ± 18.61	$t = 11.978$	0.000
谷丙转氨酶(IU/L)	27.05 ± 6.72	28.49 ± 9.45	$t = 1.430$	0.154
谷草转氨酶(IU/L)	29.38 ± 9.77	31.61 ± 11.84	$t = 1.619$	0.107
凝血酶原时间(秒)	12.11 ± 1.08	13.39 ± 4.36	$t = 3.835$	0.000
INR	1.02 ± 0.37	1.11 ± 0.34	$t = 1.883$	0.061
Child-Pugh分级(*n*, %)			$\chi^2 = 32.923$	<0.001
A	193(98.97%)	65(80.25%)		
B	2(1.03%)	16(19.75%)		
MELD评分	7.17 ± 2.31	10.05 ± 3.11	$t = 8.479$	<0.001
APRI	0.66 ± 0.22	1.92 ± 0.54	$t = 27.584$	<0.001
FIB-4	2.61 ± 0.97	6.48 ± 2.79	$t = 17.077$	<0.001
门静脉直径(mm)	12.36 ± 3.03	14.07 ± 3.06	$t = 4.257$	<0.001
脾静脉直径(mm)	8.01 ± 2.14	9.49 ± 3.87	$t = 4.057$	<0.001

表 2　影响乙肝代偿期肝硬化患者高风险静脉曲张发生的Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald值	*P*值	OR	95%CI
白蛋白(g/L)	−0.192	0.029	44.004	0.000	0.825	0.779-0.873
血小板(10^9/L)	−0.068	0.022	9.632	0.001	0.934	0.895-0.975
门静脉宽度(mm)	0.393	0.133	8.719	0.002	1.481	1.141-1.922
Logistic回归截距	6.87					

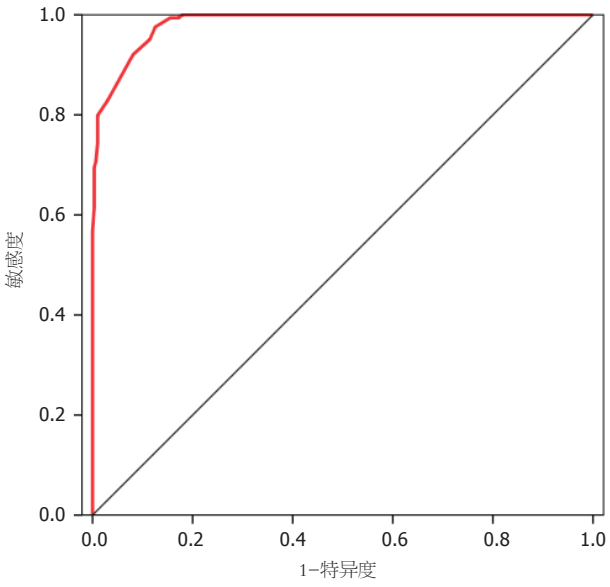


图 1　所构建预测模型预测诊断高风险食管胃底静脉曲张的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征曲线.

3 讨论

慢性乙型肝炎病毒感染是造成我国肝硬化的主要原因[11]. 由于研究已经证实, 代偿期肝硬化患者也可发生食管胃底静脉曲张破裂出血, 因此如何识别具有高风险的食管胃底静脉曲张对患者临床管理至关重要. 本研究基于此, 开发并验证了一种基于血清学和超声的针对乙肝代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张的预测模型. 本研究首先对比了高风险和低风险食管胃底静脉曲张的临床资料, 并使用Logistic回归分析构建了基于PLT、ALB和门静脉宽度的预测模型.

ALB是肝硬化合成功能下降的直接表现, ALB降低反应肝脏实质存在纤维化和功能障碍, 多处于失代偿期. 而ALB降低和食管胃底静脉曲张都是肝纤维化和肝硬化的反应. 因此, 已经有研究提示了ALB水平与乙肝肝硬化患者出血风险和预后相关[12]. 近年来关于ALB预测食管静脉曲张的研究的报道不断增加. 国外同样有研究证明[13], ALB是静脉曲张存在的独立影响因素. 这些结果

表明ALB可能是预测高风险食管胃底静脉曲张的潜在变量.

门脉高压是食管胃底静脉曲张形成的原始驱动因素. 众所周知, 门静脉宽度伴随着门静脉高压症进展而增加. 国内有学者曾报道, 门静脉宽度大于11.5 mm可作为预测肝硬化患者食管胃底静脉曲张的重要参数[14].

肝硬化患者外周血PLT计数降低是门脉高压造成脾功能亢进的直接表现. Baveno Ⅵ共识建议将PLT作为关键变量与瞬时弹性成像参数相结合, 以筛选高风险食管胃底静脉曲张[8]. Baveno Ⅵ标准所提出的肝脏瞬时弹性成像硬度值<20 kPa和PLT>150×10^9/L是目前被广泛接受的无创高风险食管胃底静脉曲张筛查方法[8]. 几项大样本研究证实, 该标准可减少约15-35%代偿期肝硬化患者的胃镜检查[15,16]. 但真实世界中, 该标准仍存在>5%的误诊率[15,17]. 由于肝脏瞬时弹性成像目前尚不能在部分医院实现, 因此本研究所得模型具有一定优势. 所纳入PLT、ALB、门静脉宽度均为可及性较强、经济方便的常用临床参数.

既往也有多个研究表明, 使用ALB、PLT结合其他参数对高风险食管胃底静脉曲张预测具有较高效能. 而PLT联合患者脾厚径作为预测高风险食管胃底静脉曲张的效能也得到证实[18,19]. Calvaruso等人[9]研究证实, 通过ALB<36 g/L和PLT<120×10^9/L两项指标联合, 可识别超过30%的高风险食管胃底静脉曲张患者免于进行胃镜检查. Jangouk等人[20]报道, PLT>150×10^9/L或MELD = 6可以减少30-54%代偿期肝硬化患者的胃镜检查, 并可预测高风险食管胃底静脉曲张发生. Tosetti等人[21]在乙肝代偿期肝硬化经治患者中也证实PLT>150×10^9/L或MELD = 6可作为需进行内镜治疗的食管胃底静脉曲张患者识别参数. 与上述这些研究相比, 本研究所得出的模型理论上可减少约97%的代偿期肝硬化患者进行胃镜筛查, 识别高风险食管胃底静脉曲张发生准确度更高.

当然本研究存在一定局限性. (1)本研究构建模型是基于超声和胃镜检查进行, 代偿期肝硬化缺少肝穿证实; (2)尽管超声、胃镜的操作和诊断受到操作员经验影响可能造成一定偏差, 如经门静脉测量切面按照门静脉与右助缘下第一肝门纵断面, 在距第一肝门1 cm-2 cm处为标准测量切面进行超声测量, 但可能由于操作者不同造成一定诊断结果偏倚; (3)纳入的乙肝相关肝硬化患者绝大多数为Child-Pugh A级, 该模型其他分级或病因患者的判断效能仍需要进一步探索; (4)本研究模型能否对其他病因的肝硬化代偿期患者有较高预测效能, 尤其是自身免疫性肝病的诊断价值, 仍需要多中心的前瞻性研究和验证队列进一步研究和探索.

4 结论

综上所述, 我们开发的基于PLT、ALB和门静脉宽度的针对代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型具有较高诊断效能.该模型基于常规实验室和超声检查, 参数可及性较高, 因此具有一定优势. 然而本研究为病例对照研究,只能得出研究指标与结论的相关关系, 因此今后值得进一步进行前瞻性大样本的多中心队列研究进一步验证和开发更精准的预测模型.

文章亮点

实验背景

乙肝代偿性肝硬化患者发生高风险食管静脉曲张后存在破裂出血风险, 影响患者预后.识别肝硬化患者高风险食管静脉曲张的重要方法仍然依靠胃镜筛查.

实验动机

目前已经有多个非侵袭性方法诊断食管胃底静脉曲张, 但对于高风险食管胃底静脉曲张的无创诊断仍需要进一步探讨, 本研究主要探索一种新的无创预测模型.

实验目标

建立乙肝代偿性肝硬化高风险食管静脉曲张的无创预测模型,并验证其效能.

实验方法

根据胃镜报告的乙肝代偿性肝硬化高风险食管静脉曲张为金标准, 以血清学和超声学报告参数为自变量, 构建预测诊断的Logistic模型, 使用受试者工作曲线预测模型准确度.

实验结果

血清血小板、白蛋白和超声门静脉宽度是高风险食管胃底静脉曲张患者的危险因素. 基于上述三个指标构建的预测模型受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)下面积为0.976.

实验结论

基于血清血小板、白蛋白和超声门静脉宽度的预测模型对高风险食管胃底静脉曲张诊断效能较高.

展望前景

本研究所构建的代偿期肝硬化患者高风险食管胃底静脉曲张预测模型具有较高诊断效能, 是对胃镜检查的很好补充, 易于在肝硬化人群中进行初步筛查, 值得今后

进一步研究.

5 参考文献

1 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版). 中华外科杂志 2019; 57: 885-892 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.12.002]
2 Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 714-726 [PMID: 30947834 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.020]
3 Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364: l536 [PMID: 30910853 DOI: 10.1136/bmj.l536]
4 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]
5 高慧茹, 高会斌, 彭昭, 王璐, 霍小辉. 乙型肝炎肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者临床特征及影响因素分析. 实用肝脏病杂志 2021; 24: 395-398 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.03.023]
6 王昊, 李亭, 贺志军. 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的综合治疗. 中国普通外科杂志 2019; 28: 115-124 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.015]
7 苏争艳, 孙超, 蒋胜慧, 王雅, 邓优, 王邦茂, 姜葵. 三种评分系统在肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者风险评估中的应用. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 105-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2020.02.006]
8 张春清, 李晶. 从Baveno Ⅵ共识看肝硬化食管胃底静脉曲张的个体化治疗. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 242-244 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.008]
9 Calvaruso V, Cacciola I, Licata A, Madonia S, Benigno R, Petta S, Bronte F, Conte E, Malizia G, Bertino G, Distefano M, Montineri A, Digiacomo A, Alaimo G, Cacopardo B, Davì A, Guarneri L, Scalisi I, Colletti P, Cartabellotta F, Portelli V, Prestileo T, Averna A, Iacobello C, Mondello L, Scifo G, Russello M, Squadrito G, Raimondo G, Cammà C, Craxì A, Di Marco V; RESIST-HCV (Rete Sicilia Selezione Terapia–HCV). Is Transient Elastography Needed for Noninvasive Assessment of High-Risk Varices? The REAL Experience. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1275-1282 [PMID: 31135449 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000266.]
10 黄理, 陈丽芬, 蓝婧, 蓝婧, 黄霜湘, 江秋维, 杨月华. 肝硬化食管静脉曲张内镜下治疗后早期再出血的危险因素研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 95-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.09.024]
11 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
12 王婷, 马臻, 其其格. 营养相关指标预测肝硬化失代偿期患者预后的模型建立及研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 197-201 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.02.024]
13 Roccarina D, Rosselli M, Genesca J, Tsochatzis EA. Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 155-164 [PMID: 28856972 DOI: 10.1080/17474124.2017.1374852]
14 郭芸蕾, 鲁晓岚, 程妍, 史海涛, 谢丹红, 李红, 董蕾. 肝脾硬度联合门静脉宽度评估肝硬化食管胃底静脉曲张出血风险. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 56-61 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.011]
15 Lee HA, Kim SU, Seo YS, Lee YS, Kang SH, Jung YK, Kim MY, Kim JH, Kim SG, Suk KT, Jung SW, Jang JY, An H, Yim HJ, Um SH. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2019; 39: 1071-1079 [PMID: 30589490 DOI: 10.1111/liv.14036]
16 Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, Blasco H, Procopet B, Tsochatzis E, Westbrook RH, Bosch J, Berzigotti A, Abraldes JG, Genescà J. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66: 1980-1988 [PMID: 28696510 DOI: 10.1002/hep.29363]
17 Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, Vargas V, Nilsson JE, Tsochatzis E, Augustin S, Montano-Loza AJ, Berzigotti A, Thorburn D, Genesca J, Abraldes JG. Non-Invasive Prediction of High-Risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 446-452 [PMID: 30315285 DOI: 10.1038/s41395-018-0265-7]
18 Dong TS, Kalani A, Aby ES, Le L, Luu K, Hauer M, Kamath R, Lindor KD, Tabibian JH. Machine Learning-based Development and Validation of a Scoring System for Screening High-Risk Esophageal Varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1894-1901.e1 [PMID: 30708109 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.01.025]
19 郭茂东, 胡亮, 陈燕萍, 陈燕萍, 施昕, 叶晓华, 王群英, 张芸芸, 丁进. 肝硬化患者高危食管静脉曲张列线图预测模型的构建研究. 中国全科医学 2021; 24: 3848-3855 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.018]
20 Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 1177-1183 [PMID: 28160373 DOI: 10.1111/liv.13379]
21 Tosetti G, Primignani M, La Mura V, D'Ambrosio R, Degasperi E, Mezzina N, Viganò M, Rumi M, Fracanzani AL, Lombardi R, Fargion S, Fraquelli M, Aghemo A, Lampertico P. Evaluation of three "beyond Baveno VI" criteria to safely spare endoscopies in compensated advanced chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 1135-1140 [PMID: 30691777 DOI: 10.1016/j.dld.2018.12.025]

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 2022年2月8日; 30(3): 158-163

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.158

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

CT严重指数、超声造影联合血清降钙素原评估AP疗效

胡细新, 梅桂丽

胡细新, 梅桂丽, 杭州师范大学附属萧山医院放射科 浙江省杭州市 312000

胡细新, 主治医师, 主要从事放射诊断专业工作.

作者贡献分布: 此课题由胡细新设计, 研究过程由胡细新, 梅桂丽共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由胡细新提供; 数据分析及论文写作由胡细新完成.

通讯作者: 胡细新, 主治医师, 312000, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 杭州师范大学附属萧山医院放射科. good66sunshine2021@163.com

收稿日期: 2021-09-22
修回日期: 2021-11-08
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-08

Contrast-enhanced ultrasound combined with serum procalcitonin for evaluating therapeutic efficacy for acute pancreatitis

Xi-Xin Hu, Gui-Li Mei

Xi-Xin Hu, Gui-Li Mei, Department of Radiology, The Affiliated Xiaoshan Hospital, Hangzhou Normal University, Hangzhou 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xi-Xin Hu, Attending Physician, Department of Radiology, The Affiliated Xiaoshan Hospital, Hangzhou Normal University, No. 728 Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 312000, Zhejiang Province, China. good66sunshine2021@163.com

Received: 2021-09-22
Revised: 2021-11-08
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

BACKGROUND

Ultrasound has the advantages of non-invasiveness and simplicity, and plays an important role in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can analyze the pancreatic microcirculation blood perfusion and evaluate its ischemic necrosis status, providing hemodynamic information for clinical diagnosis and treatment.

AIM

To evaluate the clinical value of CEUS with serum procalcitonin (PCT) in evaluating the condition of and the curative effect in acute pancreatitis (AP), as well as its correlation with CT severity index (CTSI).

METHODS

Sixty-three patients with AP treated at our hospital were selected as the research subjects, including 38 patients with mild AP (mild AP group) and 25 with severe AP (severe AP group). Before and after treatment, serum PCT level was measured, pancreatic CEUS and abdominal multi-slice spiral CT were performed, and ultrasound severity index (USSI) and CTSI were recorded. The feasibility of evaluating the curative effect by CEUS combined with PCT was analyzed.

RESULTS

Thirty-seven patients with mild AP and 26 with severe AP were diagnosed by CEUS, which had a sensitivity of 92.00% (23/25), specificity of 92.11% (35/38), and accuracy of 92.06% (58/63). Serum PCT level, USSI, and CTSI in the severe AP group were significantly higher than those in the mild AP group ($P < 0.05$). There were significant differences in serum PCT level, USSI, and CTSI among different treatment outcome groups ($P < 0.05$). Serum PCT level and USSI were positively correlated with CTSI after treatment ($r = 0.803$ and 0.951, respectively; $P < 0.05$). Serum PCT level and USSI were negatively correlated with clinical efficacy after treatment ($r = -0.721$ and - 0.836,

respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can effectively display the ischemic necrosis state of pancreatic tissue and accurately reflect the condition of AP. When combined with serum PCT level, CEUS can provide valuable reference for clinical comprehensive and accurate evaluation of the condition and prognosis of AP.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Multi slice spiral CT; Contrast-enhanced ultrasound; Acute pancreatitis; Serum procalcitonin

Citation: Hu XX, Mei GL. Contrast-enhanced ultrasound combined with serum procalcitonin for evaluating therapeutic efficacy for acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 158-163
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/158.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.158

摘要

背景

超声具有无创简便等优点, 在急性胰腺炎病诊治中发挥着重要作用, 而超声造影能通过分析胰腺微循环血流灌注, 评估其缺血坏死状态, 为临床诊治提供血流动力学信息.

目的

探讨超声造影联合血清降钙素原(procalcitonin, PCT)在评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情和疗效中的应用价值, 及其与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)的相关性.

方法

选取在我院接受治疗的AP患者作为研究对象, 共63例, 其中轻症AP患者38例(轻症AP组), 重症 AP患者25例(重症AP组). 所有患者治疗前后测定血清PCT水平, 行胰腺超声造影及腹部多层螺旋CT检查, 记录超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)及CTSI, 分析超声造影联合PCT评估疗效的可行性.

结果

超声造影诊断轻症AP患者37例, 重症AP 患者26例, 敏感度 = 92.00%(23/25), 特异度 = 92.11%(35/38); 准确率 = 92.06%(58/63); 重症AP组的血清PCT水平、USSI及CTSI明显高于轻症AP组, 差异均有统计学意义(P < 0.05); 不同治疗结局组间的血清PCT水平、USSI及CTSI比较, 差异均有统计学意义(P < 0.05); 治疗后患者血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关(r = 0.803, 0.951, 均P < 0.05); 治疗后患者血清PCT水平、USSI分别与临床疗效呈负相关(r = -0.721, -0.836, 均P < 0.05).

结论

超声造影能有效显示胰腺组织缺血坏死状态, 准确反映AP病情, 联合血清PCT水平可为临床全面准确评估AP病情及预后提供有价值的参考.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 多层螺旋CT; 超声造影; 急性胰腺炎; 血清降钙素原

核心提要: 超声造影能实时动态反映胰腺血流灌注, 检出其缺血坏死灶, 可为临床评估急性胰腺炎病情及疗效提供可靠依据.

文献来源: 胡细新, 梅桂丽. CT严重指数、超声造影联合血清降钙素原评估AP疗效. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 158-163
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/158.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.158

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种较为常见的急腹症[1]. 由于现代生活方式及工作压力变化, AP发病率居高不下[2]. 根据AP病情不同, 临床分为轻症AP和重症AP. 重症AP患者病情重, 疾病进展迅速, 常继发感染、休克, 病死率高[3]. 因此, 早期准确评估AP病情, 及早干预意义重大. 多层螺旋CT具有极佳组织显影效果且功能完善, 在早期诊断AP中发挥着重要作用, 甚至作为“金标准”, 但CT检查存在辐射性、不宜床旁操作、难以实时动态观察等局限性, 临床应用受到限制[4]. 超声造影作为一种全新的微循环示踪技术, 能客观反映组织血流灌注及存活状态[5], 很好地弥补CT检查上述不足. 本研究探讨超声造影联合血清降钙素原(procalcitonin, PCT)在评估AP病情及疗效中的临床应用价值, 以期为临床评估病情及预后提供有价值的参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2020-03/2021-07期间, 我院收疗的63例AP患者作为研究对象. 其中男45例, 女18例, 年龄(23-71)岁, 平均(45.4±12.6)岁; 所有患者均符合《急性胰腺炎诊治指南》[6]相关诊断标准; 均为首次发病. 排除: (1)胰腺癌; (2)慢性胰腺炎; (3)发病24 h内死亡者. 本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者均知情同意.

1.2 方法

1.2.1 血清PCT测定: 入院24 h内及治疗14 d后, 抽取患者肘部浅静脉血5 mL, 使用电化学发光法检测血清PCT水平. 使用配套标准品和试剂盒(Cobas E601型号,

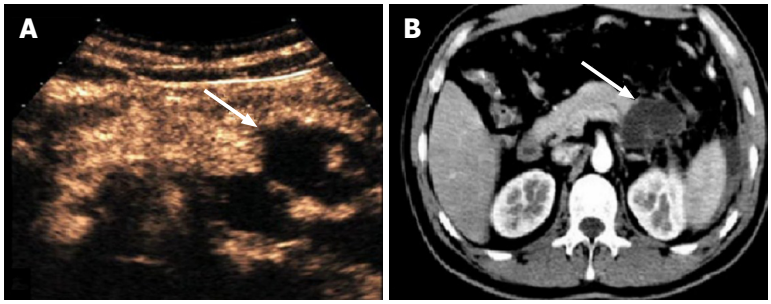


图 1　治疗前影像学检查. A: 治疗前, 超声造影显示胰腺尾部局部无血流灌注, 为坏死病灶(箭头所示), USSI = 5分, 判定为重症AP; B: 治疗前, 增强CT显示胰腺尾部局部无血流灌注, 为坏死病灶(箭头所示), CTSI = 5分, 判定为重症AP. USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数; AP: 急性胰腺炎.

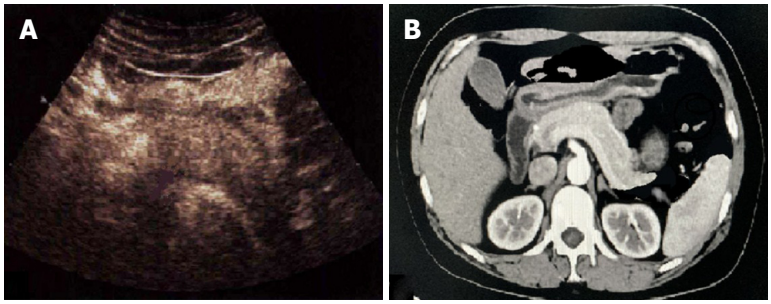


图 2　治疗后影像学检查. A: 治疗后, 超声造影显示胰腺轻度肿大, 未见血流灌注异常区域, USSI = 1分, 提示治疗效果显著; B: 治疗后, 增强CT显示胰腺轻度肿大, 未见血流灌注异常区域, CTSI = 1分, 提示治疗效果显著. USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数.

瑞士罗氏公司), 严格按照试剂盒说明书操作.

1.2.2 *多层螺旋CT扫查*: 入院24 h内及治疗14 d后, 行腹部多层螺旋CT扫查(型号Aquilion cx, 日本东芝公司), 首先行上腹部平扫, 然后行增强扫描. 扫描层间距: 5 mm, 厚度: 5 mm. 参照Balthazar分级标准进行分级计分, 计算CT严重指数(CT severity indices, CTSI). CTSI = AP分级得分＋坏死程度得分. 由两名副高职称以上放射科医生行双盲阅片诊断, 结果不一致时, 共同讨论解决. 见图1, 2.

1.2.3 *超声造影检查*: 入院后24 h内及治疗14 d后, 行胰腺超声造影检查. 使用Acuson Sequoia 512彩色多普勒超声诊断仪(德国西门子公司), 4C1-S探头(1-4 MHz). 超声造影剂采用Sono Vue (意大利Bracco公司), 按照说明书制成混悬液.

首先行常规超声检查胰腺, 观察其形态、结构、回声、血供以及胰周等情况. 清晰显示胰腺及周围组织, 启动超声造影模式, 经肘部浅静脉团注2.4 mL超声造影剂, 尾随生理盐水5 mL冲管, 存储并观察胰腺动态增强全程, 参照Balthazar分级标准进行分级计分, 计算超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI). USSI = AP分级得分＋坏死程度得分. 由两名副高职称以上超声科医生行双盲诊断, 结果不一致时, 共同讨论解决. 见图1, 2.

1.2.4 *治疗*: 入院后, 给予患者胰腺炎常规治疗, 如: 吸氧、禁食、补液、解痉、镇痛、胃肠减压、服用抑制胃酸和胰酶类药物等.

1.3 *判定标准* AP分级根据Balthazar分级标准[7]: 胰腺正常(0分); 胰腺肿大(1分); 胰腺、胰周发生炎性改变(2分); 胰周积液1处(3分); 胰周积液积气≥2处(4分). 坏死程度评分: 坏死范围<30%(2分); 坏死范围30%-50%(4分); 坏死范围>50%(6分). USSI或CTSI = AP分级得分＋坏死程度得分.

超声造影及CT诊断重症AP标准: 胰腺实质出现血流低灌注区或无灌注区, 即缺血坏死灶, 当缺血坏死灶数量≥1处, 判定为重症AP.

临床Ransons评分[8]: 根据入院时以及发病48 h内, 患者外周血白细胞计数、体液丢失量、血清钙、血糖等11项临床参考指标. 每一项指标阳性记1分, 6项指标以上阳性为重型AP.

影像学检查结合临床Ransons评分的综合结果作为评估“金标准”.

疗效判定[9]: (1)无效(1分): 临床体征症状及血淀粉酶无改善, 甚至加重; (2)有效(2分): 临床体征症状消失或改善, 血淀粉酶下降; (3)痊愈(3分): 临床体征症状消失, 血淀粉酶正常.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件行数据分析, 计量

表 1 超声造影与临床确诊结果比较

超声造影诊断	临床确诊结果		总计(例)
	重症AP	轻症AP	
重症AP	23	3	26
轻症AP	2	35	37
总计(例)	25	38	63

AP: 急性胰腺炎.

表 2 不同病情组间参数比较

组别	血清PCT水平(g/mL)	USSI(分)	CTSI(分)
轻症AP组	1.71 ± 0.90	2.05 ± 0.93	2.18 ± 0.95
重症AP组	3.96 ± 1.54[b]	7.24 ± 1.42[b]	7.520 ± 1.29[b]
t/*P*	–7.324/0.000	–17.540/0.000	–18.818/0.000

与轻症AP组比较, [b]$P < 0.01$, PCT: 降钙素原, USSI: 超声造影严重指数, CTSI: CT严重指数, AP: 急性胰腺炎.

表 3 不同治疗结局组间参数比较

组别	血清PCT水平(g/mL)	USSI(分)	CTSI(分)
痊愈组(n = 29)	1.10 ± 0.41	1.17 ± 0.47	1.41 ± 0.50
有效组(n = 23)	1.96 ± 0.77[b]	4.09 ± 0.95[b]	4.35 ± 1.19[b]
无效组(n = 11)	4.18 ± 0.98[b,d]	7.45 ± 0.82[b,d]	7.82 ± 0.75[b,d]
F/*P*	83.102/0.000	307.705/0.000	237.324/0.000

与痊愈组比较, [b]$P < 0.01$; 与有效组比较, [d]$P < 0.01$. PCT: 降钙素原; USSI: 超声造影严重指数, CTSI: CT严重指数.

资料表示为(mean±SD), 两组间比较采用t检验, 多组间比较采用F检验. 采用Spearman分析两变量间相关性. P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 超声造影结果与临床确诊结果比较 临床确诊结果显示, 轻症AP患者38例, 重症 AP患者25例. 超声造影诊断轻症AP患者37例, 重症AP 患者26例, 敏感度 = 92.00%(23/25), 特异度 = 92.11%(35/38); 准确率 = 92.06%(58/63). 见表1.

2.2 不同病情组比较 重症AP组的血清PCT水平、USSI及CTSI明显高于轻症AP组, 差异均有统计学意义(P<0.05). 两组间性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义. 见表2.

2.3 不同治疗结局组比较 经治疗后, 痊愈29例, 有效23例, 无效11例. 不同治疗结局组间的血清PCT水平、USSI及CTSI比较, 差异均有统计学意义(P<0.05). 其中, 痊愈组血清PCT水平、USSI及CTSI明显低于有效组及无效组, 差异有统计学意义(P<0.05); 有效组血清PCT水平、USSI及CTSI明显低于无效组, 差异有统计学意义(P<0.05). 各组间性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义. 见表3.

2.4 相关性分析结果 治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关(r = 0.803, 0.951, 均P<0.05); 治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与临床疗效呈负相关(r = -0.721, -0.836, 均P<0.05).

3 讨论

AP是一种急性炎症性疾病, 其主要病理表现为胰腺组织内胰酶被激活释放, 胰酶分解、消化胰腺组织, 导致胰腺组织受损、出血、坏死. 虽然大多数AP患者的病情具有自限性, 但首次发病致死率可达10%, 而重症AP常并发全身炎症反应, 多器官功能衰竭以及其它并发症, 致死率更高[10]. 因此, 准确评估病情及疗效是AP治疗关键.

随着影像学技术的发展, 各影像学方法能为临床诊断及监测AP提供直观的影像学证据, 尤其是多层螺旋CT的广泛应用, 因其功能齐全, 显像清晰, 极大地提高了AP的诊断正确率, 甚至认为多层螺旋CT可作为AP诊断

的“金标准”. 但是, 多层螺旋CT存在辐射, 难以床旁检查等局限性, 使其临床应用受到限制. 而超声造影作为一种显示微循环血流极佳的超声新技术, 其在肿瘤鉴别诊断, 组织存活判定等方面发挥着重要作用[11]. 因其具有操作简便, 适合床旁观察, 无辐射, 无肝肾功能损害等潜在优点, 很好地弥补了多层螺旋CT的不足. 本研究结果显示, 超声造影诊断重症AP时, 敏感度 = 92.00%, 特异度 = 92.11%, 准确率 = 92.06%. 提示运用超声造影能有效评估AP病情状态, 具有较高临床应用价值. 这与以往研究结果相一致[12]. 超声造影对胰腺组织微循环状态具有卓越显示能力, 能及时发现胰腺缺血坏死灶及相关并发症, 对胰腺缺血坏死灶的鉴别诊断能力可与增强CT媲美[13,14]. 胰腺缺血坏死灶在超声造影下表现为胰腺局部低、无灌注区域. 这有助于超声医生敏感直观地检出该异常区域, 从而作出准确诊断[15]. 将AP形态学变化信息通过积分方法进行量化表达, 有助于形态学量化评估AP病情, 准确鉴别轻、重型AP, 从而指导临床治疗.

PCT作为一种急性反应蛋白, 是一项特异性极高的全身炎症性指标, 大量研究证实血清PCT水平与AP病情、疗效以及预后关系密切[16,17]. 本研究结果中, 重症AP组的血清PCT水平、USSI及CTSI明显高于轻症AP组(P < 0.05), 提示USSI与血清PCT水平及CTSI变化一致. 患者病情越重, 伴随胰腺缺血坏死范围越大, 胰腺病损程度越重. 超声造影可用于判定AP病情, 可作为重症AP判断的一种无创性影像学方法. 因此, USSI可作为临床整体评估AP严重程度的有效补充, 是一项简便有效评估AP病情的局部评分系统. 本研究结果中, 不同治疗结局组间的血清PCT水平、USSI及CTSI比较, 差异均有统计学意义(P < 0.05), 其中痊愈组 < 有效组 < 无效组(P < 0.05). 提示超声造影能有效反映AP患者的治疗效果, USSI变化趋势与血清PCT水平及CTSI相一致. 进一步作相关性分析结果显示, 治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关(r = 0.803, 0.951, 均P < 0.05), 而治疗后患者的血清PCT水平、USSI分别与临床疗效呈负相关(r = -0.721, -0.836, 均P < 0.05). 提示USSI与血清PCT水平、CTSI具有良好相关性, 运用超声造影能有效监测AP治疗效果. USSI越高, AP临床治疗效果越差, 而对于USSI较高患者, 临床应进一步提高警惕, 采取积极有效的治疗措施.

4 结果

综上所述, 超声造影能有效显示胰腺组织的缺血坏死区, 准确反映AP病情, 联合血清PCT水平可为临床全面准确判定病情及评估预后提供有价值的参考, 对临床治疗具有指导意义.

文章亮点

实验背景

超声造影能显示急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者胰腺微循环血流动力学变化, 从而早期发现胰腺缺血坏死灶, 有助于临床评估病情.

实验动机

使用超声造影能直观分析胰腺微循环灌注变化, 评估AP病情, 可为临床无创性评估AP病情及疗效提供参考.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨超声造影联合血清降钙素原(procalcitonin, PCT)在评估AP病情和疗效中的应用价值, 及其与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)相关性. 结果显示超声造影能准确反映胰腺缺血坏死状态, 能有效评估AP病情, 联合血清PCT水平有助于临床全面评估疗效.

实验方法

本篇论文运用超声造影分析AP患者胰腺微循环灌注, 继而判定病情及评估疗效. 超声造影作为一种有效的血池示踪技术, 能实时直观反映胰腺缺血坏死状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示超声造影诊断AP准确率为92.06%; 重症AP组血清PCT水平、超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)及CTSI明显高于轻症AP组, 且不同治疗结局组间血清PCT水平、USSI及CTSI比较差异均有统计学意义(P < 0.05); 治疗后患者血清PCT水平、USSI分别与CTSI呈正相关, 与临床疗效呈负相关. 本研究结果说明超声造影不仅能及时判断AP病情, 而且能有效评估疗效.

实验结论

本研究通过实验发现超声造影能准确反映胰腺血流灌注, USSI与AP病情及疗效均具有良好相关性, 联合PCT有助于临床全面评估AP病情及疗效, 指导治疗. 超声造影可为临床评估AP病情及疗效提供一种无创性影像学方法.

展望前景

超声造影容易受胃肠道气体影响, 在观察胰腺血流灌注时可通过适当加压、改变体位、适量喝水等方法减少影响. 超声造影定量评估AP患者胰腺整体血流灌注变化是未来研究方向, 而最佳方法是超声造影联合多种血清学指标全面评估AP病情及疗效.

5 参考文献

1 James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 330-335 [PMID: 29957661 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000456]
2 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, Van SHC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6]
3 Yang AL, Mcnabb BJ. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 795-800 [PMID: 32571534 DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.005]
4 Ortiz MCM, Girela BEL, Olalla MJR, Parlorio DAE, López CJA. Radiology of acute pancreatitis today: the atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia (Engl Ed)* 2019; 61: 453-466 [PMID: 31153603 DOI: 10.1016/j.rx.2019.04.001]
5 Conti CB, Cereatti F, Drago A, Grassia R. Focal autoimmune pancreatitis: a simple flow chart for a challenging diagnosis. *Ultrasound Int Open* 2020; 6: E67-E75 [PMID: 33490857 DOI: 10.1055/a-1323-490]
6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 1-5 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.001]
7 Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613 [PMID: 12034923 DOI: 10.1148/radiol.2233010680]
8 Kaur S, Key B, Stock J, Mcneish JD, Akeson R, Potter SS. Targeted ablation of alpha-crystallin-synthesizing cells produces lens-deficient eyes in transgenic mice. *Development* 1989; 105: 613-619 [PMID: 2612368 DOI: 10.14309/00000434-201010001-00155]
9 洪素洁. 奥曲肽与泮托拉唑联合应用治疗急性胰腺炎的临床疗效观察. 中国医药指南 2020; 18: 142-143 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.07.04]
10 张王军, 孙备, 王刚. 氧化应激与急性胰腺炎的研究进展. 国际外科学杂志 2020; 47: 644-648 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115396-20191231-00247]
11 Cai D, Parajuly SS, Wang H, Wang X, Ling W, Song B, Li Y, Luo Y. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound compared with conventional ultrasound in acute pancreatitis: diagnosis and complication monitoring. *Exp Ther Med* 2016; 12: 3189-3194 [PMID: 27882136 DOI: 10.3892/etm.2016.3760]
12 Bastati N, Kristic A, Poetter LS, Messner A, Herold A, Hodge JC, Schindl M, Ba SA. Imaging of inflammatory disease of the pancreas. *Br J Radiol* 2021; 94: 20201214 [PMID: 34111970 DOI: 10.1259/bjr.20201214]
13 向斌, 张友志. CP患者行腹部B超、CT、超声造影的价值. 中国继续医学教育 2020; 33: 94-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2020.33.028]
14 Tahir H, Rahman S, Habib Z, Khan Y, Shehzad S. Comparison of the accuracy of modified CT severity index score and neutrophil-to-lymphocyte ratio in assessing the severity of acute pancreatitis. *Cureus* 2021; 13: e17020 [PMID: 34522501 DOI: 10.7759/cureus.17020]
15 高宇, 潘涛, 李喆, 楚娜, 张敏郁. 超声造影鉴别局灶型自身免疫性胰腺炎和胰腺癌的研究. 颈腰痛杂志 2021; 4: 515-518 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-7234.2021.04.021]
16 Choudhuri AH, Duggal S, Biswas PS, Uppal R. A comparison of acute physiology and chronic health evaluation II score and serum procalcitonin change for predicting mortality in acute pancreatitis. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24: 190-194 [PMID: 32435098 DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23377]
17 Kasian VV, Sheiko VD, Mamontova TV, Vesnina LE, Shlykova OA. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis. *Wiad Lek* 2020; 73: 1370-1372 [PMID: 32759422 DOI: 10.36740/WLek202007112]

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 © 2022 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

世界华人消化杂志 2022年2月8日; 30(3): 164-168

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i3.164

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

病例报告 CASE REPORT

巴塞罗那C期巨大肝癌成功转化治疗后行根治性切除一例

严 翔, 郑 伟, 陈思攀, 张智勇, 杜立学

严翔, 郑伟, 张智勇, 杜立学, 陕西省人民医院肝胆外科 陕西省西安市 710068

陈思攀, 陕西省人民医院介入放射科 陕西省西安市 710068

严翔, 主治医师, 肝癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 严翔撰写文章并对此患者全程医学管理和随访; 陈思攀完成介入操作, 郑伟、张智勇评估患者手术时机及治疗方案选择, 杜立学督导完成.

通讯作者: 严翔, 主治医师, 710068, 陕西省西安市碑林区友谊西路256号, 陕西省人民医院肝胆外科一病区. ryanx21@126.com

收稿日期: 2021–11–25
修回日期: 2021–12–24
接受日期: 2022–01–20
在线出版日期: 2022–02–08

Successful conversion therapy and radical resection for huge Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma: A case report

Xiang Yan, Wei Zheng, Si-Pan Chen, Zhi-Yong Zhang, Li-Xue Du

Xiang Yan, Wei Zheng, Zhi-Yong Zhang, Li-Xue Du, Department of Hepatobiliary Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Si-Pan Chen, Department of Interventional Radiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Xiang Yan, Attending Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, No. 256 West Youyi Road, Beilin District, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. ryanx21@126.com

Received: 2021-11-25
Revised: 2021-12-24
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-08

Abstract

BACKGROUND

Conversion therapy play a key role in the treatment of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C (BCLC-C) hepatocellular carcinoma.

CASE SUMMARY

We report a patient with BCLC-C hepatocellular carcinoma who underwent conversion therapy. Radical resection was executed consecutively after portal vein tumor thrombus regression.

CONCLUSION

Conversion therapy may provide an opportunity for curative therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. More attention should be paid to systemic therapy in patients with initially unresectable tumors.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Conversion therapy; Hepatectomy; Interventional therapy; Multidisciplinary team

Citation: Yan X, Zheng W, Chen SP, Zhang ZY, Du LX. Successful conversion therapy and radical resection for huge Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(3): 164-168
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/164.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.164

摘要

背景

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者初诊时大都已进展为中晚期, 失去最佳手术时机, 而且术后复发率高, 预后差. 随着近年来全身治疗的发展, 对于初诊不可切除的患者先行转化治疗可改变围手术期患

者的诊疗方式. 本文报道1例初诊时累及门静脉右支的巨大肝癌经过术前转化治疗后行根治性右半肝切除术.

病例简介

本例患者以“间断性右上腹隐痛2月余”之主诉于入院. 初诊时考虑原发性肝癌进展为巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)C期(BCLC-C), 既往合并乙肝及肝硬化病史, 未接受系统抗病毒治疗, 肿瘤为巨块型(肿瘤直径超过10 cm), 门静脉右支闭塞, 左支癌栓形成, 已失去手术机会, 单一治疗效果有限.

结论

对于中晚期肝癌患者, 转化治疗将给他们带来根治希望. 尤其是初始不可切除的患者, 系统治疗将逐步在肝癌的治疗体系中起到更为重要的作用.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 转化治疗; 肝切除术; 介入治疗; 多学科协作组

核心提要: 对于中晚期肝癌患者的转化治疗一直以来备受关注, 不仅因为肝癌患者总体生存较差, 更重要的是此期患者人群基数甚是庞大. 随着系统治疗逐步推广, 肝癌的转化治疗也初见成效, 已有部分转化成功的案例报道.

文献来源: 严翔, 郑伟, 陈思攀, 张智勇, 杜立学. 巴塞罗那C期巨大肝癌成功转化治疗后行根治性切除一例. 世界华人消化杂志 2022; 30(3): 164-168

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i3/164.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i3.164

0 引言

中晚期肝癌患者在临床上的治疗效果差强人意, 单一的治疗方案不能达到预期效果. 近些年随着系统治疗初见成效, 肝癌的靶向及免疫治疗成为临床研究的热点, 转化治疗的理念在改变着中晚期肝癌患者的预后.

1 病例简介

患者男性, 56岁, 以“间断性右上腹隐痛2月余”之主诉于2020-03-24入院. 患者2月余前无明显诱因出现上腹部疼痛不适, 性质为隐痛, 呈间断性, 不向肩背部放射, 无腹胀、乏力、纳差、发热、恶心、呕吐等伴随症状. 外院腹部增强CT提示肝右叶占位多考虑巨块型肝癌, 门脉右支截断, 左支局部癌栓形成. 既往否认肝炎病史, 40余年前因急性阑尾炎行阑尾切除术, 30年前因大面积烧伤住院, 并给予输血浆治疗. 否认食物、药物过敏史. 入

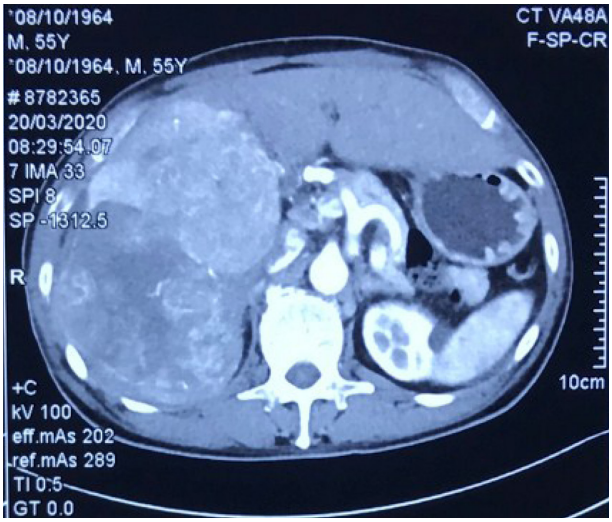


图 1 治疗前肝右叶巨大肝癌, 累及门静脉左右分支.

院体检: 无皮肤、巩膜黄染. 腹平软, 无压痛、反跳痛, 肝右侧肋缘下3 cm可触及, 脾肋缘下未触及, 肝区轻叩痛, Murphy征阴性, 移动浊音阴性. 美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分1分, 身体质量指数(body mass index, BMI)20.07. 实验室检查: 肝功能Child-Pugh分级: A级, 乙肝表面抗原, 乙肝e抗体及乙肝核心抗体均为阳性, 乙肝病毒DNA定量1.53×10^3 IU/mL, 肿瘤标志物: 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 637 ng/mL, AFP-L3% 24.43 ng/mL, 腹部CT增强扫描提示肝右叶占位多考虑巨块型肝癌, 门脉右支截断, 门脉左支局部癌栓形成(图1). 吲哚菁绿15分钟滞留率(indocyanine green retention rate at 15 minutes, ICGR15): 7.7%. 初步诊断: (1)原发性肝癌巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)C期(BCLC-C); (2)门静脉癌栓形成; (3)慢性乙型病毒性肝炎; (4)肝硬化; (5)阑尾切除术后.

2 多学科讨论

经我院肝脏肿瘤多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)讨论后认为, 患者目前诊断明确, 考虑肿瘤巨大同时伴有门静脉分支主干癌栓形成, 且与肝中静脉关系密切, 既往存在肝硬化背景及未予以抗乙肝病毒治疗, 不宜行扩大肝右三叶切除术. 为有效控制肿瘤生长, 于2020-03-25/2020-08-11期间共行4次经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE), 术中门脉主干显影. 左右支显示不清. 肝右叶见局块状肿瘤血管及染色, 肝动脉受压, 走行迂曲, 肠系膜上动脉发出肿瘤供血侧支并汇入肝固有动脉. 并经肿瘤供血动脉注入表柔比星30 mg, 碘化油进行栓塞, 同时将PVA600颗粒栓堵肿瘤动脉中远段. 术后联合靶向药物及抗病毒治疗, 索拉非尼0.4 g, 2次/日, 恩替卡韦0.5 mg, 1次/日. 同年5月再次入院复查AFP 15.1

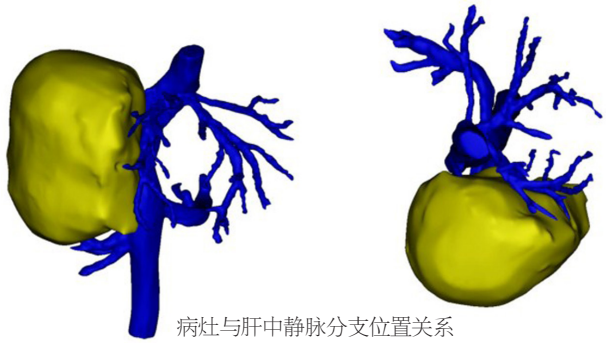


图 2　术前肝脏三维成像显示肿瘤与重要脉管结构解剖关系及血管变异.

ng/mL, 乙肝病毒DNA定量未检出, 肝功能Child-Pugh分级: A级, 6月复查AFP 2.89 ng/mL, AFP-L3%＜5%, 08-04复查腹部增强CT提示: 肝左叶代偿性增大; 肿瘤病灶较前缩小; 门静脉左支受侵消失; 肿瘤与肝中静脉右缘界线清晰. 术前肝脏三维重建显示肿瘤与重要脉管结构关系(图2), 肝功Child-Pugh A级ICG-15 min滞留率: 6.6%.

3　最终诊断

术前诊断: (1)原发性肝癌BCLC B期; (2)慢性乙型病毒性肝炎; (3)肝硬化; (4)TACE术后; (5)阑尾切除术后.

4　治疗

经团队讨论于2020-08-18行右半肝切除、胆囊切除术. 术中见肝右叶巨大肿瘤(图3), 肝周广泛致密粘连, 以近膈肌处为著, 肝左叶代偿性增生, 胆囊稍大, 呈慢性炎症改变, 术后病理(图4): (右半肝)肝细胞癌中分化伴广泛坏死, 肿瘤大小为16 cm×13 cm×8.5 cm, 肝被膜及切缘均未见癌组织. 微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)分级: M0.术后给予抗感染、护肝、营养等支持治疗, 无围手术期并发症.

5　结果和随访 治疗效果和术后随访

术后2 mo复查普美显磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫+弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)+增强扫描(图5): 右半肝切除术后改变, 残肝肝硬化征象. 胆囊术后改变; 扫及双肾多发囊肿. 再次行TACE残肝内未见肿瘤血管染色及复发征象. 患者每3 mo复查实验室及影像学检查, 包括甲胎蛋白、肝功、HBV-DNA, 上腹部增强MRI等, 肝功正常, 乙肝病毒未检出, 未见肿瘤复发及转移征象(图6). 目前患者总生存期15 mo, 无瘤生存10 mo, 一般情况良好, ECOG评分1分, 并长期口服甲苯磺酸索拉非尼片及皮下注射胸腺法新.

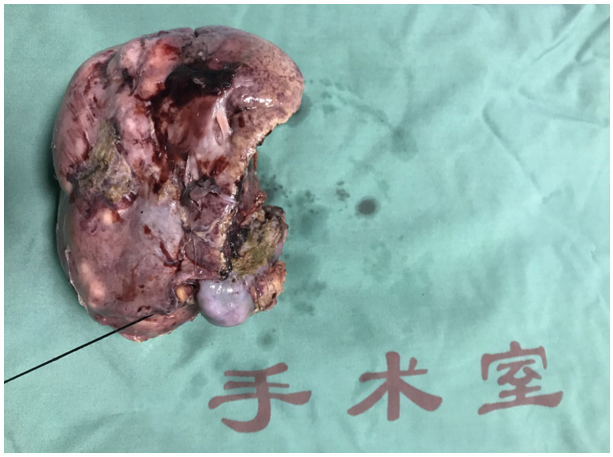


图 3　术中右半肝及胆囊标本.

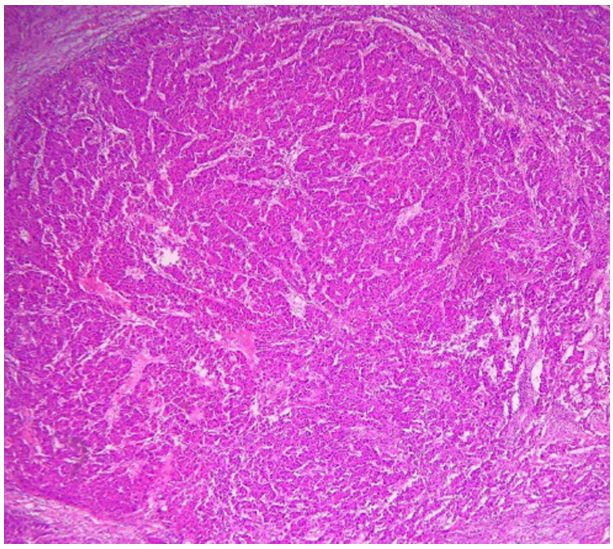


图 4　术后肝癌病理切片.

6　讨论

原发性肝癌起病隐匿, 我国肝癌患者大都合并肝炎肝硬化背景, 可耐受手术治疗的患者比率较低, 术后复发率高[1], 致使治疗效果不尽人意. 虽然这些年肝癌的全身治疗取得了阶段性成效, 但我国肝癌患者形势仍然严峻, 早期诊断率低、术后复发转移率高、5年生存率低等问题依然存. 在我国肝癌发病率高, 约占全球新发肝癌患者一半[2], 往往合并复杂的全身疾病, 常规治疗手段疗效欠佳. BCLC-C期患者推荐采用全身治疗, 致使部分潜在可耐受手术治疗的患者方案过于保守, 存在诸多争议. 我国大多数肝癌患者初诊时已属于中晚期, 即我国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)-Ⅱb期、Ⅲa期及Ⅲb期, BRIDGE研究的调查结果显示, 我国64%的肝癌患者初诊时已进展为CNLC-Ⅱ期和Ⅲ期, 中位生存时间为2

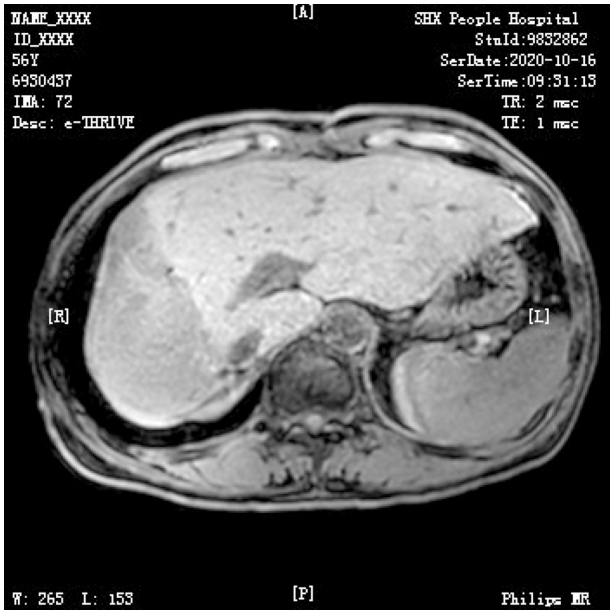


图 5　术后2 mo复查肝脏增强MRI, 未见复发征象.

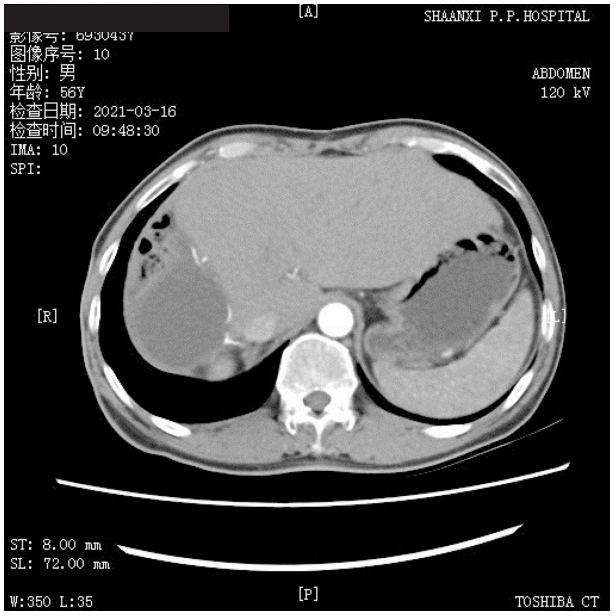


图 6　术后半年复查增强CT, 肝断面可见包裹性积液, 无肿瘤复发.

年左右[3,4]. 绝大多数中晚期患者不宜首选根治性手术切除, 而接受非手术的局部治疗和系统治疗为主的辅助治疗, 即使经过严格的临床筛选少数的中晚期患者接受手术切除, 其疗效也不尽人意, 术后短期复发率较高, 多数患者术后生存质量不理想[5].

肝癌的治疗理念已从单纯外科治疗走向肿瘤学多学科团队协作的精准治疗. 基于免疫治疗、靶向治疗及TACE治疗在中晚期肝癌患者中的进一步实践, 我们在已有的临床病例中经联合治疗的IIIa期肝癌患者转化成功后达到根治性手术切除的适应证, 同时术后病理学检查结果显示肿瘤主体已出现部分或完全坏死状态, 提示经过系统治疗后可让一部分初始不可切除的患者降期或转化为可根治性手术切除[6]. 目前各中心逐步形成经肝癌MDT讨论后以外科手术为主的个体化综合诊疗理念, 此例患者初诊时为IIIa期, 因其存在巨块型、乙肝病毒复制、门静脉癌栓形成等高危复发危险因素, 归为初始不可切除患者, 直接手术难度大, 风险高. Wei等[7]比较了门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)III型的肝癌患者接受新辅助放疗联合手术切除与单纯手术切除的生存情况, 新辅助放疗组的长期总体生存期和无病生存期均长于单纯手术组; 新辅助放疗可降低合并PVTT的肝癌复发和死亡风险, 巨大肝癌患者亦可从术前TACE中获益. Li等[8]回顾性分析了2004-2014年多中心数据库中因巨大肝癌进行根治性切除且无大血管侵犯的病例资料, 发现术前接受TACE治疗患者的病死率低于未接受TACE治疗的患者(67.9%比81.0%, $P = 0.052$); 术前行TACE的患者中位总体生存期和无病生存期分别为32.8 mo和12.9 mo, 优于未行TACE患者的18.1 mo和4.1 mo($P = 0.023$和0.009); 术前TACE治疗是患者获得更好总体生存时间的独立预后因素. 因此, 新辅助治疗在伴有PVTT、肝脏巨大肿瘤及肝脏多发肿瘤的HCC患者治疗中具有重要作用. 有研究显示[9], 根治性肝切除术治疗大肝癌伴多结节、大血管侵犯可取得显著疗效. 先行TACE联合索拉非尼靶向药物治疗进行术前转化, 以达到控制病情进展. 动态复查影像学检查, 使用mRECIST标准评价肿瘤疗效, 为后续手术治疗赢得时间和条件. 若能选择合适的病例, 术前将TACE、辅助化疗、靶向治疗及免疫治疗联合应用, 使肿瘤瘤体缩小, 脉管癌栓消退, 有利于术中对肝门结构解剖及肝实质离断切缘处理, 减少术后复发及围手术期并发症, 提高巨块型肝癌患者术后无疾病生存期及总生存期.

另外, 近些年中晚期肝癌的免疫治疗成为讨论的热点话题, 同时联合靶向治疗作为术前转化治疗及术后辅助治疗的一线推荐方案, 以期达到术前降期、减少术后复发的目的. 目前我国已形成针对晚期肝癌患者基于免疫联合靶向方案的专家共识, 但仍需要多中心高级别循证医学证据的支持与探索.

7 结论

由此例患者的诊治经过我们可以发现, 巨块型合并门静脉癌栓的肝癌患者, 当存在潜在手术机会时, 应重视多学科团队在诊治过程中的地位及基础疾病的管理, 通过系统治疗和局部治疗的协调统筹使患者利益最大化, 将初始不可切除转化为可接受根治性手术切除的患者, 进一步改善此期患者的预后.

8 参考文献

1 Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 599-616 [PMID: 30061739 DOI: 10.1038/s41571-018-0073-4]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301-1314 [PMID: 29307467 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2]

4 Kloeckner R, Galle PR, Bruix J. Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2021; 73 Suppl 1: 137-149 [PMID: 32557715 DOI: 10.1002/hep.31424]

5 Zhong JH, Ke Y, Gong WF, Xiang BD, Ma L, Ye XP, Peng T, Xie GS, Li LQ. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2014; 260: 329-340 [PMID: 24096763 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000236]

6 卢实春, 顾万清. 肝胆肿瘤外科治疗精准医学概要. 中华肝胆外科杂志 2019; 25: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.01.001]

7 Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, Xing H, Xu Y, Shi J, Guo W, Zhou D, Zhang H, Sun H, Huang C, Lu C, Zheng Y, Meng Y, Huang B, Cong W, Lau WY, Cheng S. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2141-2151 [PMID: 31283409 DOI: 10.1200/JCO.18.02184]

8 Li C, Jin Y, Wei S, Sun Y, Jiang L, Zhu Q, Farmer DG, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW, Ke B. Hippo Signaling Controls NLR Family Pyrin Domain Containing 3 Activation and Governs Immunoregulation of Mesenchymal Stem Cells in Mouse Liver Injury. *Hepatology* 2019; 70: 1714-1731 [PMID: 31063235 DOI: 10.1002/hep.30700]

9 Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kubo S, Sakamoto M, Nakashima O, Kumada T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017; 66: 510-517 [PMID: 28437844 DOI: 10.1002/hep.29225]

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 © 2022 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
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年2月8日; 30(3): 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.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2022 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

2022 年 2 月 28 日　　第 30 卷　　第 4 期　　(Volume 30 Number 4)



4/2022

《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 04>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年二月二十八日 第三十卷 第四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年2月28日 第30卷 第4期 (总第696期)

述评

169 肝脏不典型增生结节的临床特点及诊治策略

盛霞, 秦建民

基础研究

182 连翘苷调控LINC00342影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达的实验研究

李绍智, 练维生

临床研究

191 薤藜皂苷通过调控Wnt3a/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究

曹斌, 姚林华, 冯昕

文献综述

198 非甾体类抗炎药预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展

张倩, 邓登豪, 刘军, 陈炜炜, 陈娟, 陈超伍

临床实践

204 西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及MMPs、miR-106b-5p、PCAT-1、不良反应的影响

王超, 李胜强, 赵岩

病例报告

212 十二指肠、直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤2例报告

黄文鹏, 李莉明, 高剑波

消　　息

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

封面故事

高英堂, 天津市第三中心医院、天津市重症疾病体外生命支持重点实验室、天津市肝胆疾病研究所, 研究员, 南开大学附属第三中心医院博士生导师, 天津医科大学第三中心临床学院硕士生导师. 中国抗癌协会纳米肿瘤学委员会委员、中国研究型医院学会临床数据与样本资源库专家委员会委员、中华医学会天津分会肝病学会委员、《世界华人消化杂志》编委等多个学术兼职. 主要从事肝胆/心血管疾病细胞及分子生物学的基础与临床应用研究工作, 获得科研成果30余项, 其中获省部级或局级科研奖励10项, 发表SCI或核心期刊论文百余篇.

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 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-02-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 4 February 28, 2022

EDITORIAL

169 Clinical features and diagnostic and therapeutic strategies of hepatic dysplastic nodules
Sheng X, Qin JM

BASIC RESEARCH

182 Forsythin regulates cell proliferation, migration, and invasion and expression of inflammatory factors in gastric cancer cells by regulating LINC00342
Li SZ, Lian WS

CLINICAL RESEARCH

191 Tribulus saponins inhibit proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating Wnt3a/β-catenin signaling pathway
Cao B, Yao LH, Feng X

REVIEW

198 Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography
Zhang Q, Deng DH, Liu J, Chen WW, Chen J, Chen CW

CLINICAL PRACTICE

204 Effects of different administration strategies of cetuximab on remission rate, MMPs, miR-106b-5p, PCAT-1, and adverse reactions in patients with RAS wild-type CRC liver metastasis
Wang C, Li SQ, Zhao Y

CASE REPORT

212 Desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum: Report of two cases
Huang WP, Li LM, Gao JB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 4 February 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying-Tang Gao, Research Follow, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Medical University Third Center Clinical College, No. 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyt816@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: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 28, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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 2022年2月28日; 30(4): 169-181

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.169

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

述评 EDITORIAL

肝脏不典型增生结节的临床特点及诊治策略

盛 霞, 秦建民

盛霞, 复旦大学附属闵行医院病理科 上海市 201100

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗.

基金项目: 上海市闵行区医学特色专科项目, No.2020MWFC03.

作者贡献分布: 本文由盛霞和秦建民完成; 秦建民修改润色.

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin@yahoo.com

收稿日期: 2021-12-27
修回日期: 2022-01-14
接受日期: 2022-01-20
在线出版日期: 2022-02-28

Clinical features and diagnostic and therapeutic strategies of hepatic dysplastic nodules

Xia Sheng, Jian-Min Qin

Xia Sheng, Department of Pathology, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Supported by: Medical Special Project of Minhang District of Shanghai, No. 2020MWFC03.

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2021-12-27
Revised: 2022-01-14
Accepted: 2022-01-20
Published online: 2022-02-28

Abstract

Hepatic dysplastic nodules (DNs) are a group of neoplastic lesions with a diameter of more than 1 cm that belong to precancerous lesions, with abnormal cytoplasm and cells but without malignant basis in histology. Hepatic DNs lack typical tumor markers and clinical symptoms, and their clinical diagnosis relys mainly on imaging or/and tissue pathological examination. Thanks to the further research on the pathogenesis of hepatic DNs and the development of imaging technology, the combination of medical history, various examinationss, individual tumor markers, and imaging and histopathology techniques can significantly improve the early detection and diagnosis accuracy for hepatic DNs, and reduce the rate of missed and false diagnosis. Due to the potential malignancy risk of hepatic DNs, intervention measures should be carried out on hepatic DNs at all stages, in order to block the transformation process of DNs into hepatocellular carcinoma (HCC), which is of great clinical significance to reduce the incidence and mortality of HCC.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Hepatic dysplastic nodule; Clinical features; Diagnosis; Treatment

Citation: Sheng X, Qin JM, Clinical features and diagnostic and therapeutic strategies of hepatic dysplastic nodules. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(4): 169-181
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/169.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.169

摘要

肝脏不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)是一组细胞质和细胞核异常而在组织学上无恶性依据, 直径在1 cm以上的肝细胞群, 是一种肿瘤性病变, 属于癌

前病变. 肝脏DN缺乏特异肿瘤标记物和典型临床症状, 主要依靠影像学和组织病理检查诊断, 随着对肝脏DN发生机制研究深入和影像学技术的发展, 依据病史、各种检查技术特点, 个体化选择肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术联合检查, 能够显著提高DN早期检出率和诊断准确率, 减少误漏诊率. 由于肝脏DN具有潜在恶变风险, 从发生癌变的各个阶段、各个层面对肝脏DN实施干预, 及时去除病因, 进行适当治疗, 阻断DN向肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶变转化进程, 对于降低HCC发病率和死亡率具有十分重要的临床意义.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝脏; 不典型增生结节; 临床特点; 诊断; 治疗

核心提要: 肝脏不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)具有潜在恶变风险, 缺乏典型临床症状, 依据病史、各种检查技术特点, 个体化选择肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术, 及早明确诊断; 从发生癌变的各个阶段、各个层面实施干预, 阻断DN向肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶变转化进程, 从而降低HCC的发病率和死亡率.

文献来源: 盛霞, 秦建民. 肝脏不典型增生结节的临床特点及诊治策略. 世界华人消化杂志 2022; 30(4): 169-181
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/169.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.169

0 引言

肝脏不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)是一组细胞质和细胞核异常而在组织学上无恶性依据, 直径在1 cm以上的肝细胞群, 是一种肿瘤性病变, 属于癌前病变, 依据有无细胞或结构异型性, 分为低级别不典型增生结节(low grade dysplastic nodules, LGDN)和高级别不典型增生结节(high grade dysplastic nodule, HGDN), 两种结节的异型程度和恶性潜能逐渐增高[1]. 肝脏DN随访1、2、3、4年癌变率分别为 3%、5% 、9%、12%, 肝脏DN增加了原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率和患者死亡危险[2]. 乙肝病毒、丙肝病毒、酒精性肝病和非酒精性脂肪肝等是HCC发生的常见原因, 慢性坏死性炎症等因素作用对肝细胞DNA直接或间接损害及损害DNA修复, 导致不断积累的基因改变使肝细胞脱离正常生长和异常增生. 肝细胞异常增生存在于1%正常肝脏、20.3%肝硬化、6.9%伴有HCC周围正常肝脏以及64%伴有HCC周围肝硬化肝脏组织中, 表明从肝硬化一伴不典型增生肝硬化-HCC时间演变过程[3,4]. 肝硬化患者肝组织活检发现60%有肝细胞不典型增生, 肝硬化肝脏LGDN发生率为19.2%-21.5%, HGDN为5.7%-9.6%, DN伴微灶性HCC为8%, 提示肝硬化伴肝细胞不典型增生极易发生HCC, 尤其肝脏HGDN随访24个月恶性转化风险为 30%-40%[5]. HCC的发生是一个多步骤、多阶段的过程, 从增生结节、LGDN、HGDN、再到早期HCC 4个阶段, 最终发展为典型HCC[6]. 因此对于慢性肝病、肝硬化的患者在病因控制的同时, 应加强严格的监测随访, 尤其存在肝脏DN的患者, 做到早发现、早诊断和早治疗.

1 临床特点

54%原发性肝癌患者归因于乙型肝炎病毒感染, 31%归因于丙型肝炎病毒感染[7], 在乙或丙肝病毒、酒精等因素作用下肝细胞DNA损伤或慢性炎症, 导致肝细胞异型增生, 形成直径超过1 mm的肝内结节, 直径1 cm-2 cm的结节存在潜在恶变风险, 50%最终发展为早期高分化HCC[8]. 肝硬化肝脏DN发生率为14%-25%, 平均为18.4%, LGDN较HGDN多见, 两者之比为4:1[9]. 肝硬化结节中31%结节转化为HCC, 其1、2、3和5年恶性转化率分别为3.5%、15.5%、31%和48.5%, 其中HGDN是恶性转化的独立危险因素[10]. 肝脏DN随访中发现46%结节消失, 42%结节静止, 12%结节发展为HCC[3]. LGDN和HGDN是HCC癌前病变, LGDN发展为HCC恶变率低于HGDN, HGDN发展为HCC危险性较无HGDN患者高4倍[11]. Kobayashi等[12]研究发现LGDN 1、3、5年转化为HCC分别为2.6%、30.2%、36.6%, HGDN分别为46.2%、61.5%、80.8%, HGDN癌变率高于LGDN. HGDN是HCC的癌前病变, 50个月恶性转化率为40%, 100个月恶性转化率为75%[13].

肝脏癌前病变(包括发育不良病灶、DN)及早期HCC病理特征非常相似, 导致肝脏结节精确定性非常困难[14]. 肝脏DN缺乏典型临床症状, 主要依靠影像学和组织病理检查诊断, 肝内DN多小于2 cm, LGDN时正常肝动脉及门静脉供血开始减少, HGDN则出现异常动脉供血, 直至发展为中分化HCC时完全由异常肝动脉供血[15]. 因结节血供变化多样、位置等因素影响, 导致肝内DN误诊率和漏诊率高, 与早期小HCC难以鉴别, 近年来, 随着对肝脏DN发生机制研究的深入和影像学技术的发展, 显著提高了DN早期检出率和诊断准确率, 从发生癌变的各个阶段、各个层面对肝脏DN实施干预, 及时去除病因, 进行适当治疗, 阻断HCC发生进程, 对于降低HCC发病率和死亡率具有十分重要的临床意义.

2 诊断

虽然目前一些新的肿瘤标记物、miRNA应用和影像学

技术的进步提高了肝脏占位病变检出率和确诊率, 但目前对肝脏DN, 尤其是HGDN与高分化小HCC, 在影像学、形态学检查的基础上对其性质的鉴别、特异性仍需要进一步提高.

2.1 肿瘤标记物 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)异质体-L3(AFP-L3)是肝癌细胞特有的, 且其比例随着癌变程度的增加相应升高, AFP-L3比影像学检查提前9 mo-12 mo发现肝癌病灶, 尤其直径＜2 cm的肝癌病灶[16]. Tong等[17]研究发现相对于AFP, 上调基因-11(up-regulated gene11, URG11)(β-catenin)、上调基因-9(up-regulated gene9, URG9)[血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR3)]和DRG2(Sui1)可以作为预测癌前病变发展为HCC新的有用标记物. 随着肝硬变到小HCC的逐渐演变, 亚硫酸盐氧化酶(sulfite oxidase, SUOX)表达降低, 醛酮还原酶家族1成员B10(aldo-ketoreductase family 1 member B10, AKR1B10)和CD34升高, 单用CD34鉴别诊断高分化小HCC与HGDN敏感性、特异性分别为96.9%、61.9%, SUOX为75.0%、85.7%, AKR1B10为56.3%、85.7%; SUOX+AKR1B10、SUOX+CD34、AKR1B10+CD34、SUOX+AKR1B10+CD34鉴别诊断敏感度和特异度分别为93.8%和76.2%、87.5%和85.7%、93.8%和90.5%、93.8%和95.2%, 联合AKR1B10和SUOX能够提高CD34对高分化小HCC和HGDN鉴别的特异性; SUOX+AKR1B10+CD34联合检测鉴别诊断高分化小HCC与HGDN敏感性和特异性分别为93.8%和95.2%, 总体准确率远高于单项标志物和2项标志物组合[18]. Jin等[19]通过分析明确诊断的分化良好小HCC和HGDN组织中氨基酰化酶-1(aminoacylase-1, ACY1)、 死小体(sequestosome-1, SQSTM1)和磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican3, GPC3)分子表达, 结果发现ACY1+SQSTM1联合检测鉴别分化良好的小HCC和HGDN敏感性、特异性分别为84.4%、95.2%, ACY1+GPC3为87.5%、61.9%, SQSTM1+GPC3为93.8%、81%, ACY1+SQSTM1+GPC3为93.8%、95.2%, 表明ACY1+SQSTM1+GPC3联合应用显著提高鉴别二者的敏感性和特异性, 优于1种或2种标志物联合.

2.2 miRNA 近年来miRNA用于HCC诊断与鉴别诊断, 具有潜在的临床应用价值, Ning等研究表明miR-155、miR-96、miR-99a可以作为HCC诊断的生物标记物, 联合AFP对HCC诊断敏感性为90%、特异性为100%, 用于早期鉴别肝脏DN与小HCC[20]. miR-122联合肿瘤标记物AFP、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测早期HCC诊断效能(灵敏度为91.23%、特异性为77.19%)高于单一肿瘤标记物AFP(78.95%、54.97%)、CEA(69.01%、49.12%)、miR-122(74.85%、63.16%), 为临床肝硬化结节、早期HCC鉴别诊断提供重要的参考价值[21]. 与HGDN相比, miR-122在小HCC中表达显著降低, miR-122低表达对HCC诊断的敏感性、特异性分别为55.17%、88.24%; miR-96-5p水平从肝硬化、DN到肝癌呈增长趋势, 但miR-96-5p表达在LGDN和HGDN之间或小HCC和进展期HCC之间表达无显著性差异, miR-96-5-p表达水平在HCC比HGDN高2.83倍, 提示miR-96-5p过表达发生在HGDN向小HCC恶性转化过程中, miRNA-96-5p高表达对HCC诊断的敏感性、特异性分别为47.1%、79%, 表明miRNA-96-5p表达检测对HGDN和HCC鉴别诊断效能较低; miRNA-96-3p在肝硬化和发育不良结节中均有表达, 88.2% HCC不表达, miRNA-96-3p表达从DN到HCC逐渐降低, miRNA-96-3p阴性表达对HCC与HGDN鉴别诊断的敏感性、特异性分别为88.2%、84.2%; GPC3在肝硬化组织中完全无表达, 78.9% HGDN中无GPC3表达, 73.5% HCC中GPC3阳性表达, GPC3检测HCC敏感性、特异性分别为73.5%、79%; miRNA-96-3p与GPC3联合诊断HCC敏感性、特异性分别为67.7%、100%, miRNA 96-3p是鉴别诊断HGDN和高分化小HCC的有效肿瘤标记物, 与GPC3联合显著提高鉴别诊断效能[22].

因此, 一些新的肿瘤标记物和miRNA显著提高了肝脏DN和小HCC的鉴别诊断效能, 但仍需要与影像学、病理学诊断技术相结合, 才能减少肝脏DN误诊、漏诊, 为临床制定合理的治疗方案提高重要的参考价值.

2.3 影像学检查

2.3.1 B超: 常规彩色超声诊断肝内良恶性病变的敏感性、特异性、良性和恶性符合率、假阴性率、假阳性率分别为86%、39%、79.3%和50.1%、14%、61%, 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)分别为93.2%、82.8%、82.8%和93.2%、6.8%、17.2%, CEUS诊断与鉴别效能高于常规超声[23]. 肝脏DN常规超声多表现为边界清晰、质地欠均匀的低回声, 不伴声晕及后方回声增强, 诊断正确率为33.33 %, CEUS表现为动脉期高增强、门脉期等增强、延迟期低增强, 诊断正确率为58.97%, CEUS诊断正确率高于常规超声[24]. 常规超声DN表现为低回声、等或强回声(含脂肪), 与肝再生结节或小HCC相似, CEUS检查DN动脉期主要表现为等血供或少血供, 尤其单核吞噬细胞肝特异性超声对比剂示卓安(Sonazoid)的应用, 不仅能够观察肝脏结节的血管早期动态增强情况, 而且利用特异性的Kupffer期DN回声特点, 鉴别肝脏DN与高分化小HCC[25]. 不典型HCC多为早期高分化, 此时异常动脉供血尚未完全形成, 仍存在正常肝动脉和门静脉供血, 延迟期无消退, 导致CEUS出现不典型增强模式, 增加了肝脏DN与小HCC鉴别难

度, Giorgio等[26]研究发现早期小HCC在CEUS中85.7%表现为动脉期不均匀、网状高增强, 其鉴别早期小HCC与DN 的敏感性、特异性分别为85.7%、96.1%, 通过动脉期血管增强方式的不同能够准确鉴别DN和早期不典型HCC. CEUS显示在肝硬化基础上LGDN和HGDN在动脉期、门脉期、延迟期表现相似无显著性差异, CEUS各期增强表现能够反映肝脏不同的血供变化, 有助于HCC早期诊断, 但对LGDN与HGDN只有通过穿刺病理检查才能确诊[27].

早期HCC中CEUS主要增强模式55.1%为动脉期高增强(arterial phase hyperenhancement, APHE), 11.6%为动脉期部分强化(结节内结节型), 43.5%早期出现消退. HGDN门静脉/延迟期无造影剂消退, 43.8%以动脉期等强化、无门静脉/延迟期消退为主, 25%为APHE, 随后在门静脉/延迟期消退. HGDN表现为APHE结节较小(8 mm-13 mm), 早期HCC与HGDN动脉期增强和门静脉/延迟期消退模式无显著性差异, 应用APHE(包括部分高强化)或门静脉/延迟期消退鉴别早期HCC与HGDN时, 敏感性、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为78.3%、75%、77.6%、93.1%和44.4%[28]. 陈勇良等[29]研究发现CEUS检查肝脏DN有6种增强模式: ⑴等增强型, 动脉相、门脉相、延迟相与肝实质同步增强、消退; ⑵低增强型, 动脉相、门脉相、延迟相均呈低增强; ⑶快进快(慢)出型, 动脉相快速增强, 门脉相或 延迟相造影剂消退呈低增强; ⑷快进不出型, 动脉相快速增强, 门脉相、延迟相消退等于和(或)慢于肝实质, 呈等增强和(或)稍高增强; (5)慢进不(慢)出型, 动脉相呈部分和(或)完全低增强, 门脉相和(或)延迟相呈等增强和(或)轻度退出; (6)等增强-退出型, 动脉相呈等增强, 门脉相和(或)延迟相消退. 50%肝脏DN中CEUS表现为等增强、低增强或动脉相呈低增强, 门脉或延迟相呈等增强或轻度消退, 表明多数DN结节符合良性病变声像特征, 若结节内部呈整体或部分高增强, 高度提示结节内部发生癌变, 依据结节内血供变化特点诊断DN的准确率CEUS(50%)高于常规超声(23%). 范培丽等[30]研究发现肝脏DN中CEUS动脉期62.5%为等增强, 25%为不均匀低增强, 12.5%为高增强, 延迟期无造影剂廓清, 而肝脏DN伴癌变CEUS动脉期59.3%为高增强, 44.4%延迟期为低回声, 18.5%为不均匀低增强, 13%为同步等增强, 9.3%为局部高增强(结节中结节); 依据LI-RADS分类DN伴癌变病灶27.8%为LR-5级, 46.3%为LR-4级, 25.9%为LR-3级, DN病灶100%为LR-3级. 将动脉高增强 (包括局部高增强)或延迟期减退(包括局部减退)作为诊断 DN伴癌变的敏感性、特异性、准确性分别为83.3 %、87.5%、83.9%. 依据CEUS检查肝脏DN不同增强模式和LI-RADS分类特点, 对肝脏DN诊断与高分化小HCC鉴别具有重要参考价值, 简便易行, 可以作为临床首选的影像学检查.

2.3.2 CT: 肝癌发生过程中, 从高度发育不良的结节到经典的高血管密度HCC, 血管生成如窦状毛细血管化和不配对动脉显示逐渐增加, 结节内门静脉供应减少, 动脉供应早期减少, 随着结节恶性程度的增加而增加, 主要引流血管因为肝静脉从结节中消失由肝静脉变为肝窦, 再变为门静脉[31]. 基于结节内血供特点的变化, 经动脉门静脉造影CT(CT arterial portography, CTAP)检查肝硬化结节内门静脉血供分为四种类型[32]: A型: 相对于肝脏周围的等密度结节, 表现为相同的结节内供应; B型: 轻度低密度结节, 表现为结节内门静脉血流减少但不消失; C型: 门静脉血流供应缺失使部分结节呈明显低密度区; D型: 结节内门静脉血供缺失导致明显的低密度区. 结节的组织学类型与CTAP检查结果之间具有显著相关性(DN和A型, 早期HCC和B型, 高分化HCC和C型, 中等或低分化HCC和D型之间). 相对于周围的肝硬化肝脏, 经CT肝动脉造影(CT hepatic arteriography, CTHA)检查肝结节内动脉供应分为四种类型[31]: Ⅰ型: 相对于周围肝脏, 结节内动脉血供几乎相同为等密度结节; Ⅱ型: 动脉血供减少为低密度结节; Ⅲ型: 部分动脉供血增加导致部分结节呈高密度; Ⅳ型: 动脉供血完全增加结节表现为全部高密度. 结节组织学类型与CTHA结果存在显著相关性(Ⅰ型与LGDN和早期HCC, Ⅱ型与HGDN和早期HCC, Ⅲ型和高分化HCC, Ⅳ型和中、低分化HCC之间). HGDN发展为HCC过程中, 门静脉血管分支随着恶性程度的增加而减少, 异常动脉数量显著增加, CT增强扫描从门脉期到平衡期未见结节周围强化. 在有包膜的HCC中, 病变周围显著强化, 而无假性包膜的HCC强化较弱, 富血供的HCC回流血流变化导致病变影像学异常表现[33].

HGDN在CT平扫表现为稍低或等密度结节, 密度较均匀, 边界欠清, 增强扫描动脉期、门静脉期无明显强化, 延迟期轻度强化, 强化程度接近或稍低于周围肝实质, 少数HGDN因肝动脉供血, 动脉期即出现明显强化[31]. 由于肝动脉血流相对保留, Choi等[34]研究发现动态增强CT检查67% DN在动脉期、门静脉期密度低衰减, 57%在肝动期脉、门静脉期和延迟期三期呈现密度低衰减. 早期HCC增强CT扫描发现95%肿瘤表现为低强化, 未显示动脉期增强表现[35]. 动态对比度增强CT(dynamic contrast enhanced, DCE-CT)灌注参数如BF(blood flow)和肝血流灌注指数(hepatic perfusion index, HPI)有助于预评估肝结节性质, BF＞41.2 mL/100 mL/min、HPI＞46.75%时鉴别DN与肝再生结节的敏感性、特异性为100%、97.1%, 显示出较好的诊断与鉴别效能, 但仍需要多中心大样本进一步研究验证[36]. 由于从DN到HCC发展过程

中结节内门静脉、动脉和引流静脉发生变化, 导致肝脏结节在增强CT各期血流显像差异较大, 尤其是已经发生恶变的结节, 对其性质的准确诊断十分困难.

2.3.3 MRI: 肝脏DN内富含铁沉积, 肝硬化结节癌变后, 肿瘤内组织铁及可染色铁的数量明显减少, 内部出现局灶性增生活跃灶形成亚结节(“结中结”), 磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)可以敏感显示组织铁沉积, 准确显示肝硬化结节内源性铁沉积改变, 在SWI图像上, DN呈低信号, DN癌变结节及HCC呈高信号[37]. 非铁沉积的HGDN在T1WI呈高信号, T2WI呈等低信号, 随着铁浓度的增加, T1WI、T2WI均呈低信号, 细胞内脂肪在HGDN、早期HCC甚至典型HCC都可见, HGDN细胞密度低, 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)不受限而呈等信号[38]. Hwang等[39]通过对病理证实的DN和高中分化HCC增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果分析发现, T2WI、DWI高信号和门静脉期低信号对于鉴别DN与高中分化 HCC均具有统计学意义(P<0.05), 且DWI敏感度高于T2WI(72.0% *vs* 40.0%). DWI与T2WI高信号是区分不典型HCC与HGDN最具特征性表现, 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为80.0%、100%、100%、78.3%[40]. 钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)作为一种新型肝脏特异性增强对比剂, 兼有非特异性和肝细胞特异性对比剂双重作用, 能同时反映病灶供血情况及病变内是否存在正常功能的肝细胞、胆管细胞及其数量, 不仅提供血管变化信息, 而且提供肝细胞功能信息, 增加的肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)显像显著提高了早期HCC诊断灵敏度(91%-93%)[41]. LGDN以正常肝动脉及门静脉供血, MRI扫描动脉期呈轻度或无明显强化, 门静脉期及延迟期呈相对等或稍低信号, T1WI呈高或等信号, T2WI呈等或低信号, HBP肝细胞摄取Gd-EOB-DTPA功能正常, 呈等信号; HGDN中正常肝细胞不足50%, HGDN较 LGDN动脉数量多、血供丰富, 动脉期可呈轻、中度强化, 或明显强化, 门静脉期及延迟期呈相对等或低信号, T1WI呈高或等信号, T2WI呈等或稍低信号, HBP肝细胞Gd-EOB-DTPA摄取量下降, 呈等或稍低信号; 肝脏DN在动态MRI扫描T1WI为等或高信号, T2WI为等或低信号, 增强扫描延迟期和HBP信号降低是恶性肿瘤的一个重要特征, 是区分良性低危结节与癌前高危结节的最敏感特征[42-44]. 31%-35% HBP低信号少血供的结节在1-3年内发展成富血供结节, 随结节增大, 直径15 mm是低信号结节血管异常变化的关键阈值, 形成不配对动脉而成为富血供结节, 结节增殖活性增高, 易发展为HCC[45]. 利用Gd-EOB-DTPA动态增强MRI检查发现病灶动脉期高信号、弥散受限, 诊断HGDN的敏感度、特异度分别为94.7%、99.3%, 早期HCC分别为96%、96.6%, 将小HCC和DN鉴别诊断准确度从75%提高到93%[46,47]. 张威等[48]利用功能性磁共振(fMRI)研究发现肝脏再生结节、LGDN、HGDN及HCC病变中T2、T2*值逐渐延长, 铁含量逐渐降低, 提示肝增生结节内铁含量可能与疾病进展有关, fMRI铁含量检测预测肝硬化良性结节的灵敏度、特异度分别为88.2%、75.5%, 预测HCC结节的灵敏度、特异度分别为89.5%、81.8%. 利用Gd-EOB-DTPA增强MRI的病灶表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)和增强血管期最大强化率(maximum enhancement rate, ERmax)鉴别DN与小HCC, ADC鉴别诊断敏感性、特异性分别为60%、94.3%, ERmax分别为80%、85.7%, ADC+ERmax分别为80%、97.1%, 表明ADC+ERmax联合显著提高DN与小HCC鉴别诊断效能[49].

少血供、HBP为低信号的HGDN, 1年内15%-77.3%发生癌变, HGDN发生恶变的高危征象包括: 少血供病变≥10 mm-15 mm, 结节体积倍增时间≤18个月, T2WI、DWI为高信号, 随访过程中动脉期血供增加是HGDN结节发生癌变为早期HCC的最重要征象[50,51]. MRI检查提示HGDN癌变征象[52]: (1)T2WI结节由均匀略低信号变为均匀或不均匀略高信号; (2)T2WI结节中出现略高信号小结节, 即出现“结节中结节”征象; (3)结节中出现脂肪变性, 化学位移成像反相位出现信号衰减; (4)DWI表现略高或高信号. MRI对HGDN癌变监测虽然有一定的漏诊率及假阳性率, 但相较于其他影像学检查方法, 具有安全、可靠 、无创伤和较高检出率(76%), 是诊断目前肝脏DN早期癌变监测最好的影像学检查方法.

1 cm -2 cm的肝脏结节, 依据影像学表现为“动脉期增强, 门脉期或延迟期消退”这一影像学典型特征诊断HCC, 动态增强CT诊断的敏感性与特异性分别为74%、81% , MRI分别为 81% 、85%, 联合CT和MRI检查, 其中一种影像学表现为典型特征, 诊断的敏感性、特异性分别为98%、81%, 两种影像学表现均符合典型特征, 敏感性、特异性分别为57%、85%. 以“快进快出”为影像学特征诊断HCC, CT与MRI的敏感性和特异性分别为75% 、100%和79%、100%, 联合这两种影像学检查, 敏感性、特异性分别为96%、100%, 同时符合上述两种影像学特征诊断HCC的敏感性、特异性分别为57%、100%[53]. 动态增强CT三期扫描肝DN以等密度及低密度多见(88%), 诊断准确度为54%, CEUS扫描低强化或等强化多见(89%), 诊断准确度为44%, CT和CEUS联合诊断HGDN的准确度为77%, 明显高于单一增强CT及CEUS检查[54]. 表明两种以上影像学技术联合能显著提高肝脏

DN诊断与早期HCC鉴别诊断效能.

2.3.4 PET-CT: 肝脏局灶性病变是由炎症、代谢异常或组织异常增生等导致的肝组织内部病理改变, 最大径＜20 mm病灶为结节, ≥20 mm病灶为肿块, CT、MRI、PET/CT、PET/MR对肝脏局灶病变的总体检出率分别为72.46%、94.2%、79.71%、100%. PET/MR对肝脏良性病灶及HCC的检出率分别为100%、100%, 均高于 PET/CT(59.09%、70.59%, P＜0.05), 而且能更清晰地显示病灶边界, 临床应用价值更大, 但费用高, 应严格选择[55]. ^{11}C-Acetate-PET/CT诊断肝脏恶性肿瘤的敏感性为82.9%, 阳性预测值为90.6%, ^{18}F-FDG-PET/CT诊断肝脏恶性肿瘤敏感性为57.1% , 阳性预测值为100%, 联合应用两种示踪剂的PET/CT敏感性为 97.1%, 阳性预测值为91.9%, 显著提高了肝脏DN、不同分化程度肝癌的术前诊断和鉴别诊断效能[56]. Yamamoto等[57]研究显示^{11}C-Choline显像检测HCC灵敏度略高于^{18}F-FDG显像(63% *vs* 50%), 并且与^{18}F-FDG显像具有很好的互补性, 对中分化HCC检测灵敏度高于^{18}F-FDG显像(75% *vs* 25%), 而^{18}F-FDG显像对于低分化HCC检测灵敏度高于^{11}C-胆碱显像. HCC与肝良性肿瘤之间的SUVmax、测量肿瘤与非肿瘤部位SUV比值(the tumor to non-tumor SUV ratio, TNR)有显著性差异(P<0.05), 视觉分析法诊断肝脏良性肿瘤的灵敏度、特异度分别为84.8%、54.5%, SUVmax法为83.8%、63.6%, TNR法为57.1%、90.9%, 视觉分析法和SUVmax法阳性率优于TNR. 以SUVmax 3.85作为诊断界值, 诊断肝脏恶性病变的灵敏度、特异度分别为83.8% 、63.6%, 以TNR 2.25作为诊断界值, 诊断肝脏恶性病变的灵敏度、特异度分别为57.1%、90.9%, SUVmax＞3.85诊断肝脏恶性病变的阳性率高于TNR＞2.25 (83.8% *vs* 57.1%, P＜0.001)[58]. 由于PET/CT或PET/MR价格昂贵, 但在鉴别诊断肝脏局灶性病变(结节、肿块)性质方面有其独特优势, 且为无创检查, 有选择性地应用于肝脏DN与早期HCC的鉴别诊断, 对于临床制定诊疗方案具有重要的指导意义.

2.4 病理 LGDN以大细胞异型增生成分为主, 排列密度轻度增加(＜1.3倍), 轻度异型性, 存在汇管区结构, 无孤立性小动脉和假腺管. HGDN具有中度或以上的细胞学或组织学异型性, 未达到HCC诊断标准, 但具有癌前病变或癌的特征: (1)细胞异型性、密度明显增加, 是周围肝细胞密度的1.3-2倍; (2)结构异型性, 形成假腺样或硬癌样改变, 肝板增厚(大于3个细胞); (3)结节内结节, 提示细胞增殖旺盛[59,60]. LGDN和HGDN的恶变风险比分别为2.96和16.8[61]. Luo等[62]研究发现在LGDN-HGDN-早期HCC的发展过程中, 白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)表达降低, CD34表达增强, LIFR和CD34联合检测对早期HCC的敏感度、特异度分别为93.5%和90.5%, 端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变频率在LGDN(6%)、HGDN(19%)和早期HCC(61%)逐渐升高, 可作为一种预测癌前病变转化风险的标志物. 热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)、GPC3、 谷氨酰胺酶(glutamine synthetase, GS)和正醛酮还原酶家族中单分子醛糖还原酶(aldo-ketoreductase family 1 member B10, AKR1B10)中, HSP70、GPC3、GS和AKR1B10在HGDN中阳性表达率分别为31.25%、12.5%、18.75%和18.75%, 在高分化小HCC阳性率分别为81.25%、40%、65.63%、80%, HSP70诊断HGDN敏感性、特异性分别为81.25%、68.75%, GPC3为40%、87.5%, AKR1B10为75%、81.25%. HSP70在高分化小HCC阳性率为81.25%, HGDN为31.25%, GPC3在高分化小HCC阳性率为25%, HGDN为18.75%, GS在高分化小HCC阳性率为65.63%, HGDN为18.75%, AKR1B10在高分化小HCC阳性率为80%, HGDN为18.75%. HSP70+AKR1B10联合诊断HGDN敏感性、准确率分别为62.5%、71.92%, GPC3+GS联合分别为15.63%、43.57%、HSP70+GPC3+GS联合标志物至少1项阳性诊断HGDN敏感性、准确率分别为93.75%、79.17%; HSP70+GPC3+GS联合标志物中至少2项阳性时, 诊断HGDN敏感性、特异性、准确率分别为62.50%、87.5%、70.83%, 3项均为阳性分别为15.63%、100%和43.75%; HSP70+GS+AKR1B10联合1项均为阳性诊断HGDN敏感性、特异性、准确率分别为96.88%、50%、83.33%, HSP70+GS+AKR1B10联合2项均为阳性分别为81.25%、87.5%和83.33%, HSP70+GS+AKR1B10联合3项均为阳性分别为43.75%、93.75%和60.42%. 结果表明3项标志物均为阳性时, 特异性最高 (93.75%), 但敏感性和准确率较低(43.75%和60.42%), 至少2项标志物阳性时, 诊断效果最佳(敏感性为81.25%、特异性为87.5%、准确率为83.33%), AKR1B10代替GPC 3将诊断敏感性从62.5%提高至81.25%, 准确率由70.83%提高至83.33%[63]. 因此利用HSP70、GPC3、GS和AKR1B10不同组合免疫组化诊断谱在诊断HGDN与鉴别高分化小HCC方面具有重要的临床应用价值.

肝脏DN与早期HCC主要鉴别在于是否有肿瘤细胞浸润汇管区、纤维间隔、和/或血管, 导致间质浸润[64,65]. 间质浸润与肝硬化时纤维包裹的小团肝细胞难以鉴别时, 用免疫组织化学和特殊染色的方法, 检测HSP70、GS、GPC3表达, 其中2种阳性, 诊断早期HCC的敏感性、特异性分别为72%、100%[66]. 对于肿瘤标记物和影像学检查仍无法明确性质的肝脏局灶性病变, 组织病理学检查仍然是诊断肝脏DN及与早期HCC鉴别诊断的金

标准. CEUS引导下穿刺活检在肝占位性病变, 能够敏感显示肝局灶病变内微血供情况, 准确判断病灶的活性区与坏死液化区域, 确认常规超声分辨不清的微小病变, 将造影剂增强的活性区作为靶点进行穿刺活检, 提高穿刺活检取材成功率、穿刺阳性率、定性诊断符合率, 均为100%, CEUS引导肝脏结节穿刺活检良、恶性准确率分别为94.4%、90.7%, 显著高于常规超声(72%、52.5%), 且无腹腔出血、气胸、针道种植、胆漏、大血管损伤等严重并发症发生[67,68]. CEUS引导下肝脏局部病变穿刺活检不仅能够提高诊断效能, 减少并发症发生, 而且简便易行、无辐射、实时动态监控, 可以作为肝脏病变穿刺活检首选方法.

2.5 鉴别诊断 肝脏局灶性病变分为良性和恶性两种, 良性包括肝再生结节、囊肿、血管瘤、炎性坏死、脂肪变性、肝腺瘤、血管平滑肌脂肪瘤等, 恶性包括HCC、肝内胆管细胞癌、胆管囊腺癌、透明细胞癌、神经内分泌癌、转移瘤等, 肝脏DN明确诊断时, 必须与其它肝脏良恶性病变相鉴别, 才能减少误漏诊. 大多数肝脏良性病变CEUS特点是动脉期快速或缓慢增强, 门脉和延迟期持续增强, 表现为“快进慢出, 慢进慢出”特点, 而恶性肿瘤CEUS表现为动脉期高增强 、门脉或延迟期退出, 表现为“快进快出”特点. CEUS诊断肝脏良恶性病变的敏感度、特异度、准确率分别为97.1%、92.3%、96.3%, 增强CT分别为80.3%、91.2%、85.2%, Gd-EOB-DTPA增强MRI分别为 88.9%、80%、85.1%[69-72].

2.5.1 肝脏良性病变: (1)肝再生结节: 95.1%在动脉期表现为延迟或同步增强, 73.5%在门静脉期和延迟期表现为无消退, 依据动脉期表现为中央型血管分布诊断肝再生结节的敏感度、特异度、准确度分别为100%、97.8%、98.0%; CT平扫表现为等或略低密度, 动态增强各期强化特征同肝实质, MRI平扫T1WI信号由于内含成分不同而异, 含有大量蛋白质或脂质为高信号, T2WI为等或高信号, 肝细胞特异性造影剂增强类似或略低于周围肝实质[73-76]; (2)肝血管瘤: CEUS特征为动脉期周边环状增强, 呈结节状或团块状隆起, 强化范围从外周逐渐向中心填充, 随时间延长而逐渐被完全填充, 依据此增强特点诊断的确诊率为75%-90.5%, CT为73%-92.2%, MRI为84%-92.7%[77]; (3)肝腺瘤: CEUS动脉期迅速增强, 门脉期呈等增强, 延迟期呈低增强, 表现为“快进慢出”特点; CT平扫呈略低密度, 病灶内存在斑片状略高密度, 动脉期明显强化, 门脉期及延迟期廓清较慢; MRI平扫多呈等低信号, 增强后明显强化, 实质部分强化较均匀, 出血坏死区无强化, 门脉期或延迟期持续强化或减退呈等或低信号[78,79]; (4)肝脏局灶性结节增生: CEUS动脉期呈“星状”或“轮辐状”高增强回声, 在门脉期、延迟期呈等或高回声[80]; CT平扫表现为等或略低密度, 增强早期病变明显强化, 中心瘢痕强化不明显, 门脉期及延迟期病灶强化减弱, 表现为“快进慢出”的增强特点及瘢痕组织延迟强化[81]; MRI扫描T1WI等或低信号, T2WI为等或稍高信号, 瘢痕发现率比CT平扫高(50%-60%), 增强动脉期病灶显著强化, 门静脉期及延迟期病灶呈等或略高信号, 中央瘢痕延迟强化并超过病灶实质部分, 诊断敏感性为97%, 符合率为75.6%[82]; (5)肝孤立性坏死结节: CEUS特征是病变内部三期钩无增强, 边界清楚, 形态多为类圆形, 周边伴或不伴有周边薄环状、内部纤细分隔样增强, 门脉期及延迟期增强部分无消退, 诊断符合率为95.59%; CT平扫为低或稍低密度, 病灶可见液化坏死或环形钙化, MRI中 T1WI为低或等信号, T2WI为等或稍高信号, CT和MRI增强扫描显示病灶内部无强化, 周边有薄环状延迟强化[83,84]; (6)肝炎性假瘤: CEUS多表现为3个时相均无增强, 病灶内部造影可见细小血管穿行, 呈分支样增强, 造影剂无早退, 增强形态具有特征性; 增强CT动脉期强化不显著, 与肝实质同步强化, 门静脉和延迟期消退延长; MRI扫描T1WI表现为低或等信号, T2WI为等或稍高信号, DWI表现为高信号, ADC呈轻-中度高信号, 增强病灶呈渐进性或持续性强化[85-87]; (7)非均匀脂肪肝: CEUS检查三期均与周围肝实质呈等增强, 增强CT动脉期无或轻度强化, 门静脉和延迟期表现为轻或中度环状/偏心性结节样强化, MRI中T1WI为等或略低信号, T2WI为稍高信号, 增强早期多数病灶无强化, 晚期病灶内或病灶边缘为环形或边缘结节状强化[88,89].

2.5.2 肝脏恶性病变: (1)小肝细胞癌: 直径＜2 cm病灶CEUS表现为动脉期高增强或部分高增强、早期出现造影剂消退[28], 增强CT未显示动脉期增强,95%为低强化[35], MRI平扫T1WI表现为高信号, T2WI表现为低信号或等信号, Gd-EOB-DTPA增强为高信号, 门脉期及延迟期为低信号[90,91]; (2)肝内胆管细胞癌: CEUS表现为动脉期高增强, 中央无增强, 周边向外扩大, 环状不规则增强, 门脉期及延迟期低增强或无增强, 诊断符合率为80%-98%, CT平扫低密度, MRI表现为 T1WI低信号, T2WI不均匀高信号, 增强CT和MRI动脉期病灶内部无强化、周缘部分强化、延迟期呈渐进性斑片状不均匀强化, CT诊断肝内胆管细胞癌的敏感度、特异度分别为 58.57%、40.00%, MRI为 62.86、46.67%, CT联合MRI诊断分别为91.00%、80.00%[92,93]; (3)肝转移瘤: CEUS动脉期呈周边环状均匀或不均匀高或等增强, 增强迅速消退, 门静脉及延迟期呈低增强, 诊断符合率为93.44%, 增强CT符合率为95.08%, MRI扫描ADC诊断的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值分别是92.11%、

97.92%、95.35%、97.22%、94%[94,95].

血管造影技术对于肝脏DN诊断及与其它肝脏病变鉴别诊断准确性高, 具有重要的参考价值, 但由于具有侵袭性, 操作复杂, 在鉴别诊断中应用较少, 逐渐被CEUS、动态增强CT和MR成像检查技术等取代. PET-CT/MRI对于肝脏占位病变鉴别具有重要价值, 尤其对于直径＜1 cm病变PET-MRI诊断与鉴别诊断价值更大, 但价格昂贵. 因此依据病史、利用现有各种检查技术特点, 个体化选择肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术联合检查, 是提高肝脏DN准确诊断率, 减少误漏诊率的关键.

3 治疗

近年来, 随着肿瘤标记物、影像学等诊断技术不断发展, 居民体检率逐年增加, 肝脏局灶性病变检出率逐渐增高, 对于高度怀疑肝脏DN, 尤其是HGDN, 由于具有潜在恶变风险, 经肝胆外科、肝胆内科、肿瘤科、放射科、病理科等多学科团队(multi disciplinary team, MDT)会诊, 临床适时正确处理, 对于降低HCC发病率具有重要意义.

3.1 手术 HGDN在1年内恶性转化率达到30%-40%, 恶变率高于其他病变, 因此对确诊HGDN患者需行手术切除, 达到根治性治疗, 减少HCC发生. 手术适应证为肝功能Child-Pugh A级, 病灶直径≥1 cm, 单发, 或多发但局限于某一段或某一叶, 或多发弥散但根治切除后剩余肝脏体积足够的患者. 依据患者肝功能、结节所在部位、大小、数目等选择局部切除、肝段、肝叶或半肝切除[96]. 对于肿瘤标记物、影像学等检查怀疑恶性的肝脏局灶性病变, 尤其合并肝炎病史和肝硬化表现应尽早施行手术, 选择肝段或叶切除术.

3.2 微创治疗 对于临床明确诊断或高度怀疑HGDN, 如果患者存在手术禁忌症[96]: (1)意识障碍; (2)合并全肝多发病变; (3)心、肺、肝、肾等主要器官功能衰竭; (4)胆系感染、败血症; (5)不可纠正的凝血功能障碍. 宜选择射频、微波等局部微创治疗, 微创消融治疗的适应证: (1)单发或多发, 未临近肝内一级血管、胆管分支, 肝功能Child-Pugh A、B级; (2)HCC外科切除术后新发病灶, 无法耐受手术切除, 肝功能 Child-Pugh A、B级; (3)合并HCC, 无法耐受手术的患者. 对于多发或弥漫性HGDN, 无法行根治性手术切除, 病灶位于某些特殊部位, 无法行射频、微波等局部消融治疗, 无严重肝、肾功能障碍的患者可选择行TACE治疗.

3.3 抗病毒治疗 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染后病毒通过不断复制并诱导免疫反应引起慢性炎症、肝细胞脂肪变性、纤维化及DNA的氧化损伤, 肝细胞发生坏死或反复增生, 再生结节、DN形成, 细胞非整倍体性及分裂容易造成肝细胞发生基因变异, 最终产生恶性化转变[97,98]. 慢性乙型肝炎患肝硬化年发生率为3%-8%, 患HCC发病率为非HBV感染者的5-15倍[99,100], 每年新感染HCV患者中55%-85%会转成慢性丙型肝炎, 20%-30%慢性丙肝患者会发展至肝硬化和肝功能衰竭, 其中2%-5%患者最终发展为HCC, 1/3 HCC由丙型肝炎引起[101,102]. 对慢性乙型肝炎病人采取抗病毒治疗, 能够减少血清肝纤维化标志物如透明质酸(hyaluronic acid, HA)、四型胶原(IV-C)、肝胆酸(cholyglycine, CG)、三型前胶原肽(PCIII)及层粘蛋白(laminin, LN)含量, 有效缓解肝脏发生纤维化, 降低机体HBV-DNA及谷丙转氨酶水平, 肝癌总发生率(3.45%)显著低于未抗病毒治疗(17.24%), 对HCC发生的预防具有重要意义[103]. Griffith等[104]应用直接抗病毒药物(ledipasvir/sofosbuvir)清除HCV, 通过T细胞介导的免疫监视及免疫清除可降低HCC发生. 因此对于HBV、HCV伴有肝硬化的患者行核苷类似物、干扰素、利巴韦林、索非布韦等药物抗HBV/HCV病毒治疗, 使病毒量控制在不可检测水平, 是有效降低肝再生结节、DN或HCC发生的重要措施.

3.4 中医药治疗 肝脏DN作为一种肝癌癌前病变, 中医认为肝肾阴虚、肝脾不调、痰(湿)、瘀、毒(热)互结为其主要病机, 依据证候辨证分为湿热内结型、热毒内结型、阴虚内热型、肝郁气滞型、气血两虚型、肝肾两虚型, 治疗法则是针对肝癌癌前病变形成的虚瘀、毒、痰四个病理关键因素进行综合分析, 扶正祛邪, 攻补兼施[105-107]. 杨先照等[108]研究发现抗纤抑癌方能够抑制二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌前病变的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及其受体c-Met mRNA的表达, 进而抑制肝细胞异型增生灶和结节的产生, 延缓HCC发生. 大剂量正肝方能有效降低大鼠癌前病变肝组织PCNA和AFP的表达, 减轻大鼠癌前病变肝细胞的异常增生[109]. 张金良等[110]在常规西药抗病毒治疗基础上加用膈下逐瘀汤治疗气滞血瘀型乙型肝炎肝硬化代偿期, 肝功能指标总胆红素、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、HA、LN、Ⅳ-C、PC-Ⅲ水平均显著下降, 免疫功能指标$CD3^+$、$CD4^+$、自然杀伤细胞活性均较治疗前升高, 表明具有疏肝理气、活血化瘀功效的膈下逐瘀汤有助于改善乙型肝炎肝硬化代偿期患者的肝功能, 提高机体免疫功能, 抗肝纤维化, 降低肝癌发生. Tong等[17]用复方叶下珠治疗乙肝合并再生结节或DN患者36个月时, 血URG11(β-catenin)和URG19(VEGFR3)阳性率分别下降到48.1%和46.2%, 而对照组阳性率分别上升到68.0%和66.0%(P＜0.05), DRG2(developmentally regulated GTP binding protein 2)阳性率上升至56.%, 而对照组下降至

36%, 表明复方叶下珠通过改善免疫系统、抑制乙肝病毒复制、逆转肝纤维化、诱导肝癌细胞周期阻滞和抑制血管生成等途径有效阻断肝癌癌前病变, 适用于热毒内结、气虚血疲的肝病患者. 小柴胡汤、逍遥散、 异功散、四磨饮子等方加减用于气滞型; 药用血府逐疲汤、隔下逐疲汤、桂枝茯苓丸等方用于血瘀型; 药用四君子汤、香砂六君子汤、参苓白术散等用于脾虚型; 方用生脉散、大补阴丸、滋水清肝饮等用于阴虚型慢性乙肝患者, 能够有效逆转或延缓肝脏结节恶性转化的发生[111]. 中医药从辨证论治、复方及单味药等方面对延缓乙/丙肝后肝硬化进程, 逆转肝癌癌前病变过程取得了较好的效果, 但肝癌癌前病变机制复杂, 尚未完全阐明, 利用现代先进的医学技术进行精准证候分型及机制的深入研究, 为中医药精准防治肝癌癌前病变发生及恶性转化提供新的理论依据, 造福于广大的慢性肝病患者.

4 随访监测

91.22%肝硬化结节内部多无肿瘤新生血管出现, 与周围肝硬化组织的血流动力学表现相似, 周边一般无血流信号, 彩超检查肝硬化结节79.6%为混合回声、14.3%为低回声, 当再生结节向DN转化时, 结节内新生血管迅速生长, 造成动脉供血先减少后增加, 同时门静脉供血趋于下降, 在随访过程中低回声结节增大, 伴内部回声发生不均匀改变, 内部和周边血流信号增强时, 提示恶变概率升高[112]. 对于明确诊断肝脏DN或高度怀疑DN而不愿手术治疗的患者, 随访期间增强MRI检查结节有如下征象提示癌变[43,113,114]: (1)结节增大; (2)结节T2WI信号增高; (3)出现“结中结”; (4)(假)包膜形成; (5)扩散明显受限; (6)动脉期动脉血供明显增加 (提示早期 HCC最重要征象); (7)肝胆期低信号. 一旦明确结节恶变需要及时手术或微创治疗. 结节年增长率是结节发生富血供转化的独立危险因素, 富血供转化结节长径最佳临界值为10.2 mm, 以此值判断结节血供变化的敏感性、特异性分别为65.8%、72.2%, 肝结节富血供转化率为31.3%, Gd-EOB-DTPA增强MRI诊断HGDN年增长率可以作为富血供转化的潜在预测因子, 年增长率临界值为2%, 随访过程中如果超过该阈值, 建议进行肝活检[115]. 加强对肝脏DN患者的监测, 每3-6个月检测血肿瘤标记物、HBV/HCV等病毒含量、选择性进行肝脏影像学检查(CEUS、增强CT/MRI等). 对于高危HGDN患者, 应每3个月严密监测, 必要时进行病变活检病理检查, 是降低HCC发病率和提高DN患者总生存率的重要方法.

对于性质不确定的肝脏结节, 动态监测病灶大小, 有明显增大或发现明确血供改变, 血肿瘤标记物(AFP、AFP-L3、DCP、CA9-9、GPC3等)、miRNA等出现异常, B超提示结节回声或强化异常改变, MRI扫描T2WI有“结节中结节”等影像学表现时, 提示结节性质发生了变化, 应积极临床处理. 对于肝脏DN切除术后病理发现有局灶癌变的患者, 应按照肝癌的随访原则进行随访. LGDN、HGDN在演变为HCC的过程中发生了染色体、端粒、基因等分子生物学特征变化, 研发新的特异性相关分子标志物, 能够从分子水平及早诊断肝脏DN和明确癌变发生, 对改善肝脏DN患者预后具有非常重要意义.

5 结论

肝脏DN缺乏特异肿瘤标记物和典型临床症状, 主要依靠影像学和组织病理检查诊断, 由于肝脏DN具有潜在恶变风险, 依据病史, 利用肿瘤标记物、影像学和组织病理学等技术联合提高肝脏DN诊断准确率, 减少误漏诊率. 从发生癌变的各个阶段、各个层面对肝脏DN实施干预, 及时去除病因或诱因, 进行适当治疗, 阻断DN向HCC恶变转化进程, 制定周密的临床随访计划, 对于降低HCC发病率和死亡率具有十分重要的临床意义.

6 参考文献

1 Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 112-118 [PMID: 19148804]
2 Ng CH, Chan SW, Lee WK, Lai L, Lok KH, Li KK, Luk SH, Szeto ML. Hepatocarcinogenesis of regenerative and dysplastic nodules in Chinese patients. *Hong Kong Med J* 2011; 17: 11-19 [PMID: 21282821]
3 Lim JH, Choi BI. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. *Abdom Imaging* 2002; 27: 117-128 [PMID: 11847571 DOI: 10.1007/s00261-001-0088-6]
4 Di Tommaso L, Sangiovanni A, Borzio M, Park YN, Farinati F, Roncalli M. Advanced precancerous lesions in the liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 269-284 [PMID: 23809245 DOI: 10.1016/]
5 El-Sayed SS, El-Sadany M, Tabll AA, Soltan A, El-Dosoky I, Attallah AM. DNA ploidy and liver cell dysplasia in liver biopsies from patients with liver cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 87-91 [PMID: 14997216 DOI: 10.1155/2004/638136]
6 Bisteau X, Caldez MJ, Kaldis P. The Complex Relationship between Liver Cancer and the Cell Cycle: A Story of Multiple Regulations. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 79-111 [PMID: 24419005 DOI: 10.3390/cancers6010079]
7 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]
8 Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, Bolondi L. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 599-609 [PMID: 19935786 DOI: 10.1038/ajg.2009.654]
9 International Consensus Group for Hepatocellular NeoplasiaThe International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia.. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report

of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-664 [PMID: 19177576 DOI: 10.1002/hep.22709]
10 吴东波, 唐红. 肝硬化与肝癌癌前病变的研究进展. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 483-486 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.002]
11 颜士岩, 范建高. 非感染性肝病与肝癌癌前病变研究进展. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 487-490 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.003]
12 Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer* 2006; 106: 636-647 [PMID: 16369988 DOI: 10.1002/cncr.21607]
13 Sato T, Kondo F, Ebara M, Sugiura N, Okabe S, Sunaga M, Yoshikawa M, Suzuki E, Ogasawara S, Shinozaki Y, Ooka Y, Chiba T, Kanai F, Kishimoto T, Nakatani Y, Fukusato T, Yokosuka O. Natural history of large regenerative nodules and dysplastic nodules in liver cirrhosis: 28-year follow-up study. *Hepatol Int* 2015; 9: 330-336 [PMID: 25788204 DOI: 10.1007/s12072-015-9620-6]
14 Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1991; 22: 172-178 [PMID: 1848205 DOI: 10.1016/0046-8177(91)90039-r]
15 曹南, 蔡怀杰, 孙希希, 刘德林, 包剑锋, 黄斌. 超声造影LI-RADS3类对肝硬化背景肝癌阳性率的诊断价值. 中国现代医生杂志 2019; 57: 103-105
16 Li D, Satomura S. Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma (HCC): An Update. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 179-193 [PMID: 26530367 DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0-12]
17 Tong GD, Zhang X, Zhou DQ, Wei CS, He JS, Xiao CL, Liu XL, Zheng YJ, Chen SN, Tang HH. Efficacy of early treatment on 52 patients with preneoplastic hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma by compound Phyllanthus Urinaria L. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 263-271 [PMID: 23529834 DOI: 10.1007/s11655-013-1320-7]
18 Jin GZ, Yu WL, Dong H, Zhou WP, Gu YJ, Yu H, Yu H, Lu XY, Xian ZH, Liu YK, Cong WM, Wu MC. SUOX is a promising diagnostic and prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 510-517 [PMID: 23665285 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.028]
19 Jin GZ, Dong H, Yu WL, Li Y, Lu XY, Yu H, Xian ZH, Dong W, Liu YK, Cong WM, Wu MC. A novel panel of biomarkers in distinction of small well-differentiated HCC from dysplastic nodules and outcome values. *BMC Cancer* 2013; 13: 161 [PMID: 23537217 DOI: 10.1186/1471-2407-13-161]
20 Ning S, Liu H, Gao B, Wei W, Yang A, Li J, Zhang L. miR-155, miR-96 and miR-99a as potential diagnostic and prognostic tools for the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2019; 18: 3381-3387 [PMID: 31452818 DOI: 10.3892/ol.2019.10606]
21 吕金明, 李燕, 苏凤君. miRNA-122联合肿瘤标志物在慢性乙肝病毒感染肝硬化及早期肝癌诊断中的价值. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 2922-2926 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-193058]
22 Zhang H, Xing AY, Ma RR, Wang YW, Liu YH, Gao P. Diagnostic value of miRNA-96-5p/3p in dysplastic nodules and well-differentiated small hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2016; 46: 784-793 [PMID: 26609665 DOI: 10.1111/hepr.12628]
23 田征洋, 田红英. 超声造影在肝脏局灶性病变鉴别诊断中的应用价值研究. 延安大学学报(医学科学版) 2016; 14: 9-11
24 董艳平, 韩治宇, 刘方义, 王蕴英, 于杰彩. 肝脏异型增生结节的常规超声及超声造影图像分析. 中国介入影像与治疗学杂志 2011; 8: 313-315
25 Sugimoto K, Moriyasu F, Saito K, Taira J, Saguchi T, Yoshimura N, Oshiro H, Imai Y, Shiraishi J. Comparison of Kupffer-phase Sonazoid-enhanced sonography and hepatobiliary-phase gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma and correlation with histologic grading. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 529-538 [PMID: 22441909 DOI: 10.7863/]
26 Giorgio A, Calisti G, di Sarno A, Farella N, de Stefano G, Scognamiglio U, Giorgio V. Characterization of dysplastic nodules, early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma in cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *Anticancer Res* 2011; 31: 3977-3982 [PMID: 22110230]
27 李建聪, 周丽欢. 超声造影在肝硬化基础上低度和高度不典型增生结节的显像观察. 中国当代医药杂志 2014; 19: 93-94
28 Fan PL, Xia HS, Ding H, Dong Y, Chen LL, Wang WP. Characterization of Early Hepatocellular Carcinoma and High-Grade Dysplastic Nodules on Contrast-Enhanced Ultrasound: Correlation With Histopathologic Findings. *J Ultrasound Med* 2020; 39: 1799-1808 [PMID: 32378794 DOI: 10.1002/jum.15288]
29 陈勇良, 吴小霞, 赵辉, 李振燕, 阎双缓, 唐亚芳, 王晓静, 孙金锁. 超声造影在肝脏不典型增生结节中的应用. 河北医药杂志 2017; 39: 3588-2591 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.23.018]
30 范培丽, 王文平, 曹佳颖, 毛枫, 季正标, 董怡, 韩红, 李超伦, 陈伶俐, 刘亚岚. 超声造影对肝脏异型增生结节伴癌变的诊断价值. 中华超声影像学杂志 2018; 27: 1042-1047 [DOI: 10.3760/cma.j.iss.1004-4477.2018.12.007]
31 Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, Kitao A, Nakamura K, Gabata T. Hepatocelluar nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging* 2011; 36: 264-272 [PMID: 21267562 DOI: 10.1007/s00261-011-9685-1]
32 Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T, Nonomura A, Nakanuma Y. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 969-976 [PMID: 10587130 DOI: 10.2214/ajr.172.4.10587130]
33 Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 2009; 252: 605-614 [PMID: 19703890 DOI: 10.1148/radiol.2522081414]
34 Choi BI, Han JK, Hong SH, Kim TK, Song CS, Kim KW, Kim MJ, Han MC. Dysplastic nodules of the liver: imaging findings. *Abdom Imaging* 1999; 24: 250-257 [PMID: 10227888 DOI: 10.1007/s002619900490]
35 Takayasu K, Furukawa H, Wakao F, Muramatsu Y, Abe H, Terauchi T, Winter TC 3rd, Sakamoto M, Hirohashi S. CT diagnosis of early hepatocellular carcinoma: sensitivity, findings, and CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 885-890 [PMID: 7726041 DOI: 10.2214/ajr.164.4.7726041]
36 Thaiss WM, Kaufmann S, Kloth C, Nikolaou K, Bösmüller H, Horger M. VEGFR-2 expression in HCC, dysplastic and regenerative liver nodules, and correlation with pre-biopsy Dynamic Contrast Enhanced CT. *Eur J Radiol* 2016; 85: 2036-2041 [PMID: 27776657 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.012]
37 李若坤, 曾蒙苏, 强金伟, 饶圣祥, 陈财忠, 陈伶俐, 戴勇鸣. 肝硬化结节癌变的磁敏感加权成像表现与病理的对照研究. 中华放射学杂志 2013; 47: 1014-1018 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.11.014]
38 Inchingolo R, Faletti R, Grazioli L, Tricarico E, Gatti M, Pecorelli A, Ippolito D. MR with Gd-EOB-DTPA in assessment of liver nodules in cirrhotic patients. *World J Hepatol* 2018; 10: 462-473 [PMID: 30079132 DOI: 10.4254/wjh.v10.i7.462]
39 Hwang J, Kim YK, Jeong WK, Choi D, Rhim H, Lee WJ. Nonhypervascular Hypointense Nodules at Gadoxetic Acid-

enhanced MR Imaging in Chronic Liver Disease: Diffusion-weighted Imaging for Characterization. *Radiology* 2015; 276: 137-146 [PMID: 25734551 DOI: 10.1148/radiol.15141350]
40 Shin SK, Kim YS, Choi SJ, Shim YS, Jung DH, Kwon OS, Choi DJ, Kim JH. Characterization of small (≤3cm) hepatic lesions with atypical enhancement feature and hypointensity in hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in cirrhosis: A STARD-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7278 [PMID: 28723741 DOI: 10.1097/md.0000000000007278]
41 Kim YK, Lee JM, Kim CS. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging: value of dynamic and delayed imaging for the characterization and detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2004; 14: 5-13 [PMID: 14600778 DOI: 10.1007/s00330-003-2115-1]
42 Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014; 273: 30-50 [PMID: 25247563 DOI: 10.1148/radiol.14132362]
43 Gatto A, De Gaetano AM, Giuga M, Ciresa M, Siciliani L, Miele L, Riccardi L, Pizzolante F, Rapaccini GL, Gasbarrini A, Giuliante F, Vecchio FM, Pompili M, Bonomo L. Differentiating hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules at gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary-phase magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2013; 38: 736-744 [PMID: 22986351 DOI: 10.1007/s00261-012-9950-y]
44 Park HJ, Choi BI, Lee ES, Park SB, Lee JB. How to Differentiate Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis: Emphasis on Imaging Diagnosis. *Liver Cancer* 2017; 6: 189-203 [PMID: 28626731 DOI: 10.1159/000455949]
45 Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 58-63 [PMID: 21701011 DOI: 10.2214/ajr.10.5390]
46 Galia M, Agnello F, Sparacia G, Matranga D, Albano D, Midiri M, Lagalla R. Evolution of indeterminate hepatocellular nodules at Gd-EOB-DPTA-enhanced MRI in cirrhotic patients. *Radiol Med* 2018; 123: 489-497 [PMID: 29546493 DOI: 10.1007/s11547-018-0873-8]
47 Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Shan Y, Ji Y, Chen CZ. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 506-512 [PMID: 20657216 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181da3671]
48 张威, 任静, 程祝忠, 周鹏, 罗红兵, 许国辉. 功能性核磁共振铁含量测定在肝癌相关结节鉴别诊断中的应用价值研究. 中国医学装备杂志 2020; 17: 50-53 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2020.11.013]
49 田玉亭, 李代欣, 付志浩, 叶伟, 许传军. 钆塞酸二钠磁共振成像表观弥散系数值联合最大强化率鉴别肝硬化背景下不典型增生结节与小肝癌. 中国肝脏病杂志(电子版) 2020; 12: 17-22 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.04.003]
50 Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, Kudo M, Mochizuki T. Hypovascular nodules in patients with chronic liver disease: risk factors for development of hypervascular hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013; 266: 480-490 [PMID: 23362095 DOI: 10.1148/radiol.12112677]
51 Kim YK, Lee WJ, Park MJ, Kim SH, Rhim H, Choi D. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology* 2012; 265: 104-114 [PMID: 22891358 DOI: 10.1148/radiol.12112649]
52 张志国, 郭淑宁. 肝脏发育不良结节的磁共振成像诊断.实用医技杂志 2015; 22: 495-496
53 Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, Valla DC, Vilgrain V, Paradis V, Degos F. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2012; 55: 800-806 [PMID: 22006503 DOI: 10.1002/hep.24746]
54 赵铭, 贾锦慧. 增强CT与超声造影诊断肝脏不典型增生结节的对比研究. 山西医药杂志 2015; 44: 2496-2497
55 程勇, 白乐, 尚靖杰, 唐勇进, 郭斌, 弓健, 凌雪英, 徐浩. 肝脏局灶性病变18 F-FDG PET/CT与PET/MR比较分析. 中国医学影像技术杂志 2017; 33: 61-65 [DOI: 10.13929/J.10033289.20160617]
56 杜顺达, 桑新亭, 胡蓉蓉, 卢欣, 毛一雷, 杨志英, 徐意瑶, 徐海峰, 赵海涛, 迟天毅, 钟守先, 黄洁夫. 联合示踪剂正电子发射计算机断层显像用于肝脏占位术前诊断. 协和医学杂志 2011; 2: 15-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2011.01.003]
57 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, Okano K, Kashiwagi H, Deguchi A, Kaji M, Ohkawa M. Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2008; 49: 1245-1248 [PMID: 18632827 DOI: 10.2967/jnumed.108.052639]
58 苏华, 李囡, 郭锐, 王菲, 王凤, 赵伟, 杨志. 肝占位116例PET/CT影像分析及PET/CT对肝占位的诊断价值. 肿瘤杂志 2018; 38: 339-346 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2018.33.853]
59 International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983-993 [PMID: 7657307 DOI: 10.1016/0270-9139(95)90324-0]
60 Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 133-142 [PMID: 15918142 DOI: 10.1055/s-2005-871193]
61 赵燕青, 丛文铭. 肝细胞癌癌前病变病理诊断特征的研究进展. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 491-493 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.004]
62 Luo Q, Zhang Y, Wang N, Jin G, Jin H, Gu D, Tao X, Huo X, Ge T, Cong W, Wang C, Qin W. Leukemia inhibitory factor receptor is a novel immunomarker in distinction of well-differentiated HCC from dysplastic nodules. *Oncotarget* 2015; 6: 6989-6999 [PMID: 25749520 DOI: 10.18632/oncotarget.3136]
63 冯龙海, 董辉 , 朱玉瑶, 丛文铭. HSP70、GPC 3、GS和AKR1B10在肝脏高度异型增生结节免疫组化诊断中的应用. 临床与实验病理学杂志 2016; 32: 601-605 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2016.06.001]
64 Kondo F. Histological features of early hepatocellular carcinomas and their developmental process: for daily practical clinical application : Hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2009; 3: 283-293 [PMID: 19669379 DOI: 10.1007/s12072-008-9107-9]
65 Kondo F, Kondo Y, Nagato Y, Tomizawa M, Wada K. Interstitial tumour cell invasion in small hepatocellular carcinoma. Evaluation in microscopic and low magnification views. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 604-612 [PMID: 7865720 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01569.x]
66 Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E, Montorsi M, Torzilli G, Tommasini M, Terracciano L, Tornillo L, Vecchione R, Roncalli M. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 725-734 [PMID: 17326147 DOI: 10.1002/hep.21531]
67 王利英, 蒋天安, 郑树森. 超声造影引导下穿刺活检在肝占位性病变中的应用价值. 中华医学超声杂志(电子版) 2018; 15: 458-463 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2018.06.013]
68 尹存军. 超声引导肝脏局灶性病变穿刺活检的临床研究. 影像研究与医学应用杂志 2018; 2: 44-45
69 朱琳, 陈晓梅, 杨学文, 杨玲, 文丽莉. 超声造影在肝脏局灶性病变诊断及治疗中的应用价值. 宁夏医学杂志 2019; 41: 313-316 [DOI: 10.13621/j.1001-5949.2019.04.0313]
70 白志强, 孙建军, 张春红. CT检查对肝硬化患者肝脏良恶性结节的诊断价值. 中国基层医药杂志 2019; 26: 40-43 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019]
71 张宏春, 耿喆. 增强 CT扫描与超声造影对肝脏占位性病变的临床诊断价值比较. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 696-699 [DOI: 10.3969/

j.issn.1672-5069.2016.06.014]
72 马茜, 张帅, 苗红, 赵新光, 田诗云. 钆塞酸二钠增强MR与增强CT诊断肝脏局灶性病变效能对比研究. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 951-954 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.06.030]
73 Wu W, Chen M, Yan K, Dai Y, Yin S, Yang W, Fan Z. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of dysplastic nodules with a focus of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 83-89 [PMID: 25717230 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.06]
74 Numata K, Fukuda H, Nihonmatsu H, Kondo M, Nozaki A, Chuma M, Morimoto M, Oshima T, Okada M, Murakami T, Takebayashi S, Maeda S, Inayama Y, Nakano M, Tanaka K. Use of vessel patterns on contrast-enhanced ultrasonography using a perflubutane-based contrast agent for the differential diagnosis of regenerative nodules from early hepatocellular carcinoma or high-grade dysplastic nodules in patients with chronic liver disease. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2372-2383 [PMID: 26099473 DOI: 10.1007/s00261-015-0489-6]
75 Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics* 2009; 29: 1725-1748 [PMID: 19959518 DOI: 10.1148/rg.296095515]
76 Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics* 2008; 28: 747-769 [PMID: 18480482 DOI: 10.1148/rg.283055108]
77 Herman P, Costa ML, Machado MA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Machado MC, Gama-Rodrigues JJ, Saad WA. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 853-859 [PMID: 15985244 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.01.292]
78 刘伟. 超声造影与增强CT扫描在诊断肝脏占位性病变的临床价值比较. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 56-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.1.017]
79 Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008; 48: 808-818 [PMID: 18688875 DOI: 10.1002/hep.22417]
80 Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430 [PMID: 15286314 DOI: 10.1148/radiol.2322031401]
81 Xu R, Wang J, Huang X, Zhang Q, Xie Y, Pang L, Bai L, Zhou J. Clinical value of spectral CT imaging combined with AFP in identifying liver cancer and hepatic focal nodular hyperplasia. *J BUON* 2019; 24: 1429-1434 [PMID: 31646787]
82 Sannier A, Cazejust J, Lequoy M, Cervera P, Scatton O, Rosmorduc O, Wendum D. Liver biopsy for diagnosis of presumed benign hepatocellular lesions lacking magnetic resonance imaging diagnostic features of focal nodular hyperplasia. *Liver Int* 2016; 36: 1668-1676 [PMID: 26969817 DOI: 10.1111/liv.13113]
83 卢春雨, 唐少珊, 张潇月, 王阳, 王凯明, 沈鹏. 肝孤立性坏死结节的超声造影表现. 临床与病理杂志 2020; 40: 2587-2593 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.014]
84 邵丹丹, 王雪雪, 赵骞, 贾宁阳, 陈克敏, 程红岩. 肝脏孤立性坏死结节的MRI和CT诊断及鉴别诊断. 放射学实践杂志 2015; 30: 845-848 [DOI: 10.13609/j.cnki.10000313.2015.08.011]
85 吕明德, 徐辉雄, 刘广健, 徐作峰, 谢晓燕, 郑艳玲, 梁瑾瑜. 应用低机械指数连续超声造影鉴别诊断肝脏局灶性病变. 中国超声医学杂志 2005; 21: 440-443
86 Lee DH, Lee JM, Klotz E, Kim SJ, Kim KW, Han JK, Choi BI. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver after transcatheter arterial chemoembolization: value of quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver. *Korean J Radiol* 2013; 14: 51-60 [PMID: 23323031 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.1.51]
87 Sheng RF, Zhai CW, Ji Y, Chen CZ, Yang L, Zeng MS. Role of MR in the differentiation of IgG4-related from non-IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumor. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 631-637 [PMID: 29291783 DOI: 10.1016/S1499-3872(17)60062-6]
88 徐长宇, 杨英川, 洪辉宇. 肝炎性假瘤9例的临床影像分析. 临床军医杂志 2014; 42: 320-321
89 潘文彬,姜慧杰. 肝脏环形强化病变的影像诊断. 中华医学杂志 2018; 9: 2049-2051 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.25.019]
90 Jeong WK, Byun JH, Lee SS, Won HJ, Kim KW, Shin YM, Kim PN, Lee MG. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging in cirrhotic patients: quantitative and qualitative comparison of 1-hour and 3-hour delayed images. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 889-897 [PMID: 21448954 DOI: 10.1002/jmri.22492]
91 Kim TK, Lee KH, Jang HJ, Haider MA, Jacks LM, Menezes RJ, Park SH, Yazdi L, Sherman M, Khalili K. Analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced MR findings for characterizing small (1-2-cm) hepatic nodules in patients at high risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2011; 259: 730-738 [PMID: 21364083 DOI: 10.1148/radiol.11101549]
92 杨彦飞, 朱双利, 董华, 杨洪敏. 常规超声及超声造影在肝内胆管细胞癌中的诊断价值. 影像研究与医学应用杂志 2021; 5: 192-194
93 姜正岳. CT 与 MRI联合诊断肝内胆管细胞癌临床分析. 系统医学杂志 2021; 6: 109-111 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2021.13.109]
94 范方裕, 周柱玉, 辛艳芬. 超声造影及增强CT 检查对肝转移瘤的诊断价值分析. 中国CT和MRI杂志 2019; 17: 107-109 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.08.032]
95 李妍. 探讨肝脏核磁共振成像诊断肝转移瘤的价值. 中国医疗器械信息杂志 2021; 27: 63-65
96 夏锋 , 张大志. 肝细胞癌癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020版). 中华肝脏病杂志 2020; 28: 14-20 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-341&2020.01.005]
97 蒋蒙, 刘亚允, 孙双双, 陈尚军, 梁雪松. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者发生原发性肝癌的危险因素分析. 肝脏 2018; 23: 864-867
98 McGivern DR, Lemon SM. Tumor suppressors, chromosomal instability, and hepatitis C virus-associated liver cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 399-415 [PMID: 18928409 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092202]
99 Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 753-770 [PMID: 25260306 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.08.007]
100 Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Kyoji M. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1: 29-37 [PMID: 11868782 DOI: 10.1159/000048273]
101 Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, Engels EA. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer* 2017; 123: 1202-1211 [PMID: 28117886 DOI: 10.1002/cncr.30559]
102 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044 [PMID: 16404738 DOI: 10.1002/ijc.21731]
103 杨健, 沓世念, 黄滔, 李文钊. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗对预防肝癌的研究结果分析. 哈尔滨医药杂志 2021; 41: 61-62
104 Griffith AS, Hayashi PH, Burke LM, McRee AJ. Decreased hepatocellular carcinoma tumor burden with the achievement of hepatitis C virus sustained virologic response: unlocking the potential of T-cell-mediated immunosurveillance. *J Hepatocell Carcinoma* 2018; 5: 55-59 [PMID: 29911076 DOI: 10.2147/JHC.S152569]
105 付修文, 徐春军. HBV所致肝癌前病变的中医辨证分型与AFP-L3及AFP mRNA相关性研究. 中国中医基础医学杂志 2012; 18: 1363-1365
106 赵立甫, 谢英彪. 应用药膳治疗肝癌癌前病变经验. 时珍国医国药

杂志 2000; 11: 1153-1154
107 冯高飞, 陈若, 陈伟钊. “扶正祛邪”治则在肝癌治疗中的应用. 辽宁中医杂志 2015; 5: 953-954 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2015.05.016]
108 杨先照, 江锋, 叶永安. 抗纤抑癌方调控 HGF/c-Met mRNA干预肝癌前病变的实验研究. 世界中医药杂志 2015; 10: 1316-1319 [DOI: 103969/j.issn.1673-7202.2015.09.006]
109 杨大国, 李知玉, 邓欣, 李晓良, 聂广, 何清. 正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白血症的近期疗效观察. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 931-933
110 张金良. 膈下逐瘀汤联合西药治疗乙型肝炎肝硬化代偿期临床观察. 新中医杂志 2017; 49: 52-54 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.016]
111 陆奕宇, 陈晓乐, 苏式兵. 中医药诊治乙肝后肝硬化–肝癌恶性转化的研究进展. 中医学杂志 2019; 8: 359-366 [DOI: 10.12677/tcm.2019.86058]
112 任彦瑜, 袁国盛, 周宇辰, 胡承光, 刘俊维, Muhammad Ikram ANWAR, 唐泽蓉, 李园, 于文轩, 周元平, 戴琳. 慢性乙型肝炎患者肝脏良性占位的发病率及其特点: 基于39450例彩色多普勒超声的病例对照研究. 南方医科大学学报 2019; 39: 1149-1154 [DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.03]
113 Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014; 272: 635-654 [PMID: 25153274 DOI: 10.1148/radiol.14132361]
114 Kierans AS, Leonardou P, Hayashi P, Brubaker LM, Elazzazi M, Shaikh F, Semelka RC. MRI findings of rapidly progressive hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging* 2010; 28: 790-796 [PMID: 20427139 DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.005]
115 李晓明, 刘晨, 王健, 夏锋, 蔡萍. 肝细胞癌癌前病变富血供转化的风险分析. 中华肝脏病杂志 2020; 28: 31-36 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.01.009]

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 © 2022 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 2022年2月28日; 30(4): 182-190

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.182

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

基础研究 BASIC RESEARCH

连翘苷调控LINC00342影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达的实验研究

李绍智, 练维生

李绍智, 浙江省玉环市第二人民医院肿瘤科 浙江省玉环市 317605

练维生, 浙江省肿瘤医院介入治疗科 浙江省杭州市 310005

李绍智, 本科, 主治医生, 研究方向: 消化道肿瘤的中西医治疗.

作者贡献分布: 此课题由李绍智, 练维生设计; 研究过程及文章初稿写作由李绍智, 练维生完成; 文章修订由李绍智完成.

通讯作者: 练维生, 硕士, 主治医师, 317605, 浙江省杭州市拱墅区半山东路1号, 浙江省肿瘤医院介入治疗科. lishaozhi2021@163.com

收稿日期: 2021-10-25
修回日期: 2021-11-30
接受日期: 2022-02-22
在线出版日期: 2022-02-28

Forsythin regulates cell proliferation, migration, and invasion and expression of inflammatory factors in gastric cancer cells by regulating LINC00342

Shao-Zhi Li, Wei-Sheng Lian

Shao-Zhi Li, Department of Oncology, Yuhuan Second People's Hospital, Yuhuan 317605, Zhejiang Province, China

Wei-Sheng Lian, Interventional Therapy Department, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Sheng Lian, Master, Attending Physician, Interventional Therapy Department, Zhejiang Cancer Hospital, No. 1 Banshan East Road, Gongshu District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. lishaozhi2021@163.com

Received: 2021-10-25
Revised: 2021-11-30
Accepted: 2022-02-22
Published online: 2022-02-28

Abstract

BACKGROUND

Forsythin is one of the main active components of the traditional Chinese medicine forsythia. It has anti-liver cancer, lung cancer, and kidney cancer effects, but whether it affects the malignant behavior of gastric cancer cells is still unknown. Long intergenic non-coding RNA 00342 (LINC00342) is a long non-coding RNA with increased expression in small cell lung cancer and colorectal cancer, which acts as an oncogene to promote the malignant behavior of these tumor cells, thereby promoting the development of tumors. We hypothesized that forsythin has an anti-gastric cancer effect by inhibiting LINC00342.

AIM

To investigate the effect of forsythin on the cell proliferation, migration, and invasion and the expression of inflammatory factors in gastric cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

Gastric cancer cells (HGC-27) were cultured *in vitro* and treated with different doses (5, 10, and 20 μmol/L) of forsythin for 24 h. Cell proliferation was detected by CCK-8 and colony formation assays, and cell migration and invasion were detected by Transwell assay. The protein expression of E-cadherin and N-cadherin in cells was detected by Western blot, and the expression of inflammatory factors TNF-α and IL-6 in cell culture supernatant was detected with commercial kits. qRT-PCR was used to detect the expression of LINC00342 in cells. Fifty-one cases of gastric cancer tissues and adjacent tissues were collected, and qRT-PCR was used to detect the expression of LINC00342 in the tissues. LINC00342 small interfering RNA or overexpression

vector was transfected into HGC-27 cells, and the effects of LINC00342 on HGC-27 cell proliferation, migration, and invasion and the expression of inflammatory factors were explored.

RESULTS

Compared with the control group, the proliferation inhibition rate and the protein expression of E-cadherin in HGC-27 cells treated with different doses of forsythin were increased ($P < 0.05$), but the number of cell clones, migration and invasion, the expression of N-cadherin protein and LINC00342 in the cells, and the expression of TNF-α and IL-6 in the cell culture supernatant were all decreased ($P < 0.05$). The expression of LINC00342 in gastric cancer tissue was significantly higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). After knocking down LINC00342, the proliferation inhibition rate and the protein expression of E-cadherin in HGC-27 cells treated with different doses of forsythin were increased ($P < 0.05$), but the number of cell clones, migration and invasion, the protein expression of N-cadherin in the cells, and the expression of TNF-α and IL-6 in the cell culture supernatant were decreased ($P < 0.05$). Overexpression of LINC00342 reversed the effects of forsythin on the cell proliferation, migration, and invasion and the expression of inflammatory factors in HGC-27 cells.

CONCLUSION

Forsythin may inhibit the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer HGC-27 cells and the expression of inflammatory factors TNF-α and IL-6 *via* mechanisms that may be related to the down-regulation of the expression of LINC00342.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Forsythin; Gastric cancer; LINC00342; Cell proliferation; Invasion; Inflammation

Citation: Li SZ, Lian WS. Forsythin regulates cell proliferation, migration, and invasion and expression of inflammatory factors in gastric cancer cells by regulating LINC00342. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(4): 182-190
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/182.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.182

摘要

背景

连翘苷是中药连翘的主要活性成分之一, 具有抗肝癌、肺癌和肾癌的作用, 但其能否影响胃癌细胞的恶性行为还未知. 长基因间非编码RNA 00342(LINC00342)是一种非小细胞肺癌和结直肠癌中表达增加的长链非编码RNA(lncRNA), 其作为促癌基因促进这些肿瘤细胞的恶性行为, 进而促进肿瘤的发展进程. 本研究假设连翘苷可通过抑制LINC00342发挥抗胃癌作用.

目的

探讨连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和炎症因子表达的影响及可能机制.

方法

体外培养胃癌HGC-27细胞, 用不同剂量(5、10、20 μmol/L)连翘苷干预24 h后, CCK-8和克隆形成实验检测检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移和侵袭, 蛋白质印迹法检测细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达, 试剂盒检测细胞培养上清液中炎症因子TNF-α和IL-6表达, qRT-PCR法检测细胞中LINC00342表达. 收集51例胃癌组织和癌旁组织, qRT-PCR法检测组织中LINC00342表达. 转染LINC00342小干扰RNA或过表达载体至HGC-27细胞, 上述相同方法观察LINC00342对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响.

结果

与对照组比较, HGC-27细胞经不同剂量连翘苷干预后, 细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达量均升高($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数、侵袭数及细胞中N-cadherin蛋白和LINC00342的表达量、细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达均降低($P<0.05$). 胃癌组织中LINC00342的表达量为显著高于癌旁组织($P<0.05$). 敲减LINC00342后, HGC-27细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达量均升高($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数、侵袭数、细胞中N-cadherin蛋白表达、细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达均降低($P<0.05$). 过表达LINC00342逆转了连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭和炎症因子表达的影响.

结论

连翘苷可抑制胃癌HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6表达, 其作用机制可能与下调细胞中LINC00342表达有关.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 连翘苷; 胃癌; LINC00342; 细胞增殖; 侵袭; 炎症

核心提要: 连翘苷可抑制胃癌HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭, 同时抑制细胞中炎症因子TNF-α和IL-6的表达, 这可与其下调了细胞中长基因间非编码RNA 00342的表达有关.

文献来源: 李绍智, 练维生. 连翘苷调控LINC00342影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达的实验研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(4):

182-190
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/182.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.182

0 引言

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 其进展速度快, 严重威胁患者生命健康. 胃癌发病隐匿, 早期诊断率较低, 多数患者确诊时已处于中晚期[1]. 放化疗是中晚期患者治疗的常用手段, 但胃癌对化疗药物耐药性的产生常导致化疗疗效不佳[2]. 因此, 需要寻找用于治疗胃癌的新药物. 天然中草药或其活性成分具有毒副作用小、作用靶点多、价格便宜等优点, 是抗肿瘤药物研究的热点内容. 连翘苷是中药连翘的主要活性成分之一, 具有抗炎、抗氧化、抗衰老等功效[3]. 近年来研究显示, 连翘苷还具有一定的抗肿瘤作用. 连翘苷可通过调控circ_0054537/miR-409-3p表达抑制肝癌细胞的恶性生物学行为[4]; 连翘苷可通过下调VEGF和上调endostatin的表达抑制肺癌肿瘤发展[5]; 连翘苷可通过抑制PI3K/Akt信号通路降低肾癌细胞的生长、迁移和侵袭能力[6]. 但是, 连翘苷对胃癌发生发展的影响和机制还未知. 长基因间非编码RNA 00342(LINC00342)是一种长链非编码RNA(lncRNA), 其在非小细胞肺癌和结直肠癌等肿瘤中表达增加, 促进肿瘤细胞的恶性行为[7,8]. 然而, LINC00342对胃癌发生发展的影响还未知. 本研究主要探究了连翘苷和LINC00342对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭和炎症因子表达的影响及连翘苷能否调控LINC00342发挥作用, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 51例胃癌组织及癌旁组织取自2018-10/2020-10于浙江省肿瘤医院行手术治疗的胃癌患者, 液氮保存. 男24例, 女性18例, 患者平均年龄(45.26±7.39)岁. 纳入标准: 首次确诊. 排除标准: 合并其他恶性肿瘤患者; 心脏、肾等重要脏器功能障碍患者. 研究符合《赫尔辛基宣言》原则.

1.1.2 细胞和试剂: HGC-27细胞系, 中国科学院上海细胞库; 连翘苷, 纯度≥98%, 上海科酥化学科技有限公司; RPMI 1640培养液、BCA蛋白检测试剂盒和CCK-8试剂盒, 北京索莱宝; 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS), 浙江天杭生物科技有限公司; Lipofectamine™ 2000试剂盒, 美国Invitrogen公司; RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒和PCR试剂盒, 大连宝生物; LINC00342小干扰RNA(si-LINC00342)和过表达载体(pcDNA-LINC00342)、小干扰RNA阴性对照(si-NC)、空载体(pcDNA)及PCR引物, 上海生工; E-cadherin和N-cadherin抗体, 中国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HGC-27细胞, 用含10% FBS的RPMI 1640培养液置于CO_2培养箱中培养HGC-27细胞. 当细胞融合至90%时, 用0.25%胰蛋白酶消化, 传代培养.

1.2.2 CCK-8法检测细胞增殖抑制率: 将200 μL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4个/mL)接种至96孔板中, 培养4 h后, 弃培养液, 分别用含0、5、10、20 μmol/L[4]连翘苷的培养液培养, 分别记为对照组、连翘苷低剂量组、连翘苷中剂量组、连翘苷高剂量组. 培养24 h后, 加10 μL CCK-8, 孵育2 h, 用酶标仪(波长450 nm)测光密度(optical density, OD)值. 增殖抑制率(%) = ($OD_{对照组}$-$OD_{实验组}$)/$OD_{对照组}$×100 %. 实验重复3次.

1.2.3 克隆形成实验: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理. 每2 d更换一次, 培养14 d. 弃培养液, 经多聚甲醛固定、结晶紫染色后, 显微镜观察, 统计克隆形成数. 实验重复3次.

1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理. 培养24 h后, 收集细胞, 并调整各组细胞浓度为2.5×10^5个/mL. 侵袭实验: 将Transwell小室置于24孔板中, 铺Matrigel基质胶, 自然晾干. 取100 μL各组细胞悬液加至上室, 500 μL完全培养液加至下室. 培养24 h后, 弃培养液, 用多聚甲醛固定、结晶紫染色会后, 显微镜观察, 记数. 迁移实验: 除不铺Matrigel基质胶外, 操作过程与侵袭实验相同.

1.2.5 蛋白质印迹(Western blotting)法检测E-cadherin和N-cadherin蛋白表达: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理. 培养24 h后, 用RIPA试剂提取细胞中总蛋白, BCA法检测蛋白浓度. 行10% SDS-PAGE电泳, 将分离蛋白转至PVDF膜, 用5%脱脂奶粉封闭1 h. 于4 ℃冰箱中分别用E-cadherin(1:500)、N-cadherin(1:500)、GAPDH(1:1000)一抗孵育过夜, 洗膜后, 再于山羊抗兔二抗(1:2000)中37 ℃孵育1 h. 加显影液, 避光显影, 曝光拍照.

1.2.6 试剂盒检测细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4个/mL)接种至6孔板中, 按上述1.2.2分组处理. 培养24 h后, 收集各组细胞培养上清液. 3500 r/min离心10 min后, 分别利用TNF-α和IL-6试剂盒检测上清液中其表达水平.

1.2.7 qRT-PCR检测LINC00342表达: (1)细胞接种和处理同1.2.5, 培养24 h后, 收集细胞, 检测细胞中LINC00342

表达; (2)在液氮保护下, 研磨组织样本, 检测组织样本中LINC00342蛋白表达. 用RNA提取试剂盒提取细胞或组织中总RNA, 逆转录后, 行PCR扩增. 引物序列: LINC00342上游5'-CGTTCCAATGTGTTGGGT-3', 下游5'-TGGGAGGAGGTTGAGATG-3'; GAPDH上游5'-ACGGATTTGGTCGTATTGGGCG-3', 下游5'-CTCCTGGAAGATGGTGATGG-3'. $2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算LINC00342相对GAPDH的表达量.

1.2.8 细胞转染和处理: 取2.5 mL对数期HGC-27细胞(5.0×10^4个/mL)接种至6孔板中, 培养24 h后, 用Lipofectamine™ 2000脂质体法分别转染si-LINC00342、si-NC、pcDNA-LINC00342、pcDNA至HGC-27细胞, 转染12 h后, 更换为完全培养液. 再培养24 h, qRT-PCR检测细胞中LINC00342表达验证转染效果, 方法同1.2.8. 将转染后的HGC-27细胞均接种至培养板中, 培养4 h后, 弃培养液, 分组处理. 其中转染si-LINC00342、si-NC的HGC-27细胞均用不含连翘苷的培养液培养, 分别记为si-LINC00342组、si-NC组. 转染pcDNA-LINC00342、pcDNA的HGC-27细胞均用含20 μmol/L连翘苷的培养液培养分别记为连翘苷+pcDNA-LINC00342组、连翘苷+pcDNA组. 培养24 h后, 分别参照1.2.2-1.2.6检测细胞细胞抑制率、克隆形成数、迁移和侵袭数、细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达及细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达.

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, 经正态性检验和方差齐性检验后, 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, 组间两两比较用LSD-*t*检验. 以$P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响 与对照组比较, 胃癌HGC-27细胞经不同剂量连翘苷作用后, 细胞增殖抑制率升高($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数和侵袭数及细胞中N-cadherin蛋白表达均降低($P<0.05$), E-cadherin蛋白表达升高($P<0.05$), 细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达降低($P<0.05$), 且呈剂量依赖性. 见图1、表1及补充材料表1.

2.2 连翘苷对胃癌HGC-27细胞中LINC00342表达的影响 与对照组比较, 胃癌HGC-27细胞经不同剂量连翘苷作用后, 细胞中LINC00342表达降低($P<0.05$), 且呈剂量依赖性. 见表2.

2.3 LINC00342在胃癌组织中的表达 胃癌组织中LINC00342的表达量为2.39±0.40, 显著高于癌旁组织中LINC00342的表达量0.95±0.28 ($t=21.062$, $P<0.05$).

2.4 LINC00342转染效果验证 转染si-LINC0034的胃癌HGC-27细胞中LINC00342表达量为0.35±0.05, 显著低于转染si-NC的HGC-27细胞中LINC00342表达量1.00±0.00 ($t=22.517$, $P<0.05$), 说明敲减LINC00342的HGC-27细胞构建成功. 转染pcDNA-LINC0034的胃癌HGC-27细胞中LINC00342表达量为3.00±0.11, 显著高于转染pcDNA的HGC-27细胞中LINC00342表达量1.00±0.00 ($t=31.492$, $P<0.05$), 说明过表达LINC00342的HGC-27细胞构建成功.

2.5 敲减LINC00342对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响 si-LINC0034组胃癌HGC-27细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达均高于si-NC组($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数和侵袭数、细胞中N-cadherin蛋白表达及细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达均低于si-NC组($P<0.05$). 见图2、表3.

2.6 过表达LINC00342逆转连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响 连翘苷+pcDNA-LINC00342组胃癌HGC-27细胞增殖抑制率、E-cadherin蛋白表达均高于连翘苷组($P<0.05$), 细胞克隆数、迁移数和侵袭数、细胞中N-cadherin蛋白表达及细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达均低于连翘苷组($P<0.05$). 见图3、表4.

3 讨论

近年来, 天然中草药或其活性成分在肿瘤治疗中表现出良好优势, 是抗肿瘤药物研究的热点对象. 研究已表明, 多种草药或其活性成分具有抗胃癌作用. 例如, 白江江等[9]研究显示, 冬凌草甲素抑制胃癌细胞增殖并增强胃癌细胞对化疗药物西妥昔单的敏感性, 其作用机制与抑制细胞中EGFR/STAT3通路有关. 杨振方等[10]研究显示, 牛蒡子苷元可通过下调SETDB1的表达抑制胃癌细胞的恶性生物学行为. 洪星辉等[11]研究显示, 重楼总皂苷可通过调控Wnt/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞迁移和侵袭.

连翘是我国传统常用中草药, 有清热解毒、消肿散结等功效. 作为连翘的主要活性成分, 连翘苷对胃癌发生发展的影响还未见相关报道. 胃癌细胞过度增殖促进胃癌发生发展, 而胃癌细胞迁移和侵袭则是胃癌复发和转移的主要原因. 本研究结果显示, 胃癌HGC-27细胞经不同剂量连翘苷作用后, 细胞增殖抑制率明显升高, 克隆数、迁移数、侵袭数均明显降低, 说明连翘苷抑制了胃癌HGC-27细胞增殖、迁移和侵袭, 提示其可能通过抑制胃癌细胞的恶性行为来发挥抗胃癌作用. 上皮间质转化在肿瘤的发生发生中起重要作用, 肿瘤细胞在经历此过程后, 细胞间粘附作用降低, 迁移和侵袭性增强[12]. EMT过

表 1　连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响(mean ± SD, n = 3)

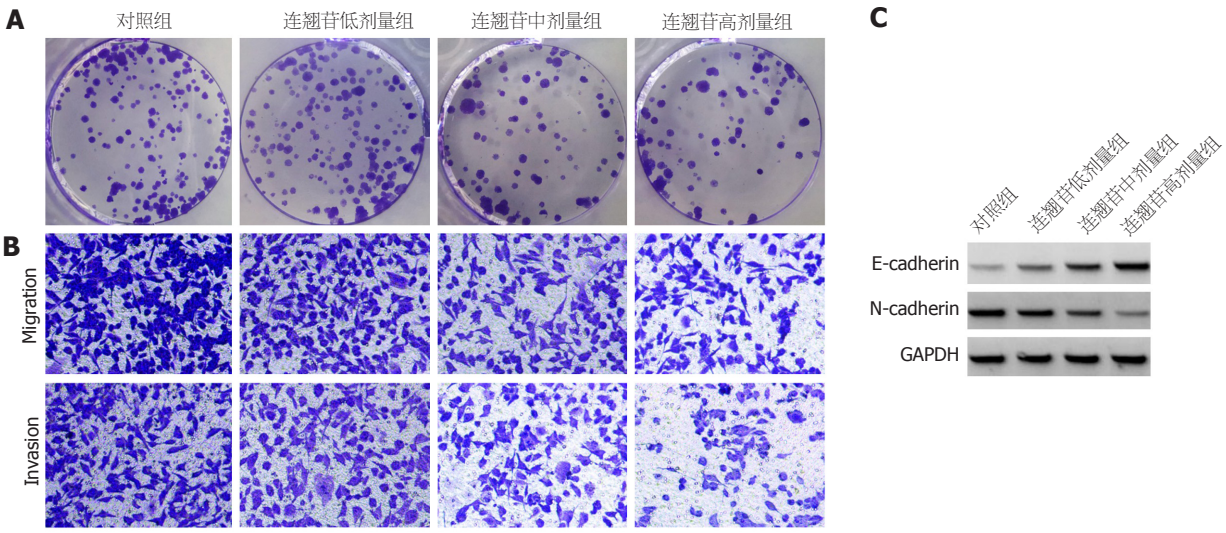
分组	抑制率/%	细胞数/个			pg/mL		E-cadherin (97kDa)	N-cadherin (125kDa)
		克隆	迁移	侵袭	TNF-α	IL-6		
对照组	0.00 ± 0.00	113.00 ± 8.83	174.33 ± 9.98	143.00 ± 6.68	269.57 ± 16.67	352.17 ± 29.15	0.22 ± 0.02	0.57 ± 0.06
连翘苷低剂量组	18.39 ± 1.67[a]	88.67 ± 4.50[a]	148.33 ± 7.59[a]	115.67 ± 4.11[a]	211.12 ± 10.37[a]	280.73 ± 17.75[a]	0.37 ± 0.04[a]	0.43 ± 0.03[a]
连翘苷中剂量组	36.29 ± 4.39[a,b]	59.67 ± 1.70[a,b]	106.33 ± 6.94[a,b]	86.33 ± 2.62[a,b]	146.95 ± 10.01[a,b]	214.76 ± 18.47[a,b]	0.57 ± 0.06[a,b]	0.27 ± 0.04[a,b]
连翘苷高剂量组	61.62 ± 4.00[a,b,c]	41.00 ± 2.45[a,b,c]	73.00 ± 3.74[a,b,c]	54.00 ± 2.94[a,b,c]	95.15 ± 7.04[a,b,c]	124.96 ± 11.62[a,b,c]	0.82 ± 0.07[a,b,c]	0.15 ± 0.01[a,b,c]
F	217.625	71.444	109.944	228.358	129.159	68.43	77.143	65.226
P	0	0	0	0	0	0	0	0

与对照组相比, [a]P<0.05; 与连翘苷低剂量组相比, [b]P<0.05; 与连翘苷中剂量组相比, [c]P<0.05.

表 2　连翘苷对HGC-27中LINC00342表达的检测(mean ± SD, n = 3)

分组	LINC00342
对照组	1.00 ± 0.00
连翘苷低剂量组	0.77 ± 0.05[a]
连翘苷中剂量组	0.47 ± 0.03[a,b]
连翘苷高剂量组	0.24 ± 0.02[a,b,c]
F	351.368
P	0.000

与对照组相比, [a]P<0.05; 与连翘苷低剂量组相比, [b]P<0.05; 与连翘苷中剂量组相比, [c]P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.182 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　连翘苷对HGC-27细胞克隆、迁移和侵袭及E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响. A: 连翘苷对HGC-27细胞克隆的影响; B: 连翘苷对HGC-27细胞迁移侵袭的影响; C: 连翘苷对HGC-27细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响.

程中伴随多种分子标志物的改变, 如上皮标志物E-cadherin表达降低, 而间质标志物N-cadherin表达升高[13]. 本研究结果显示, 连翘苷促进了胃癌HGC-27细胞中E-cadherin蛋白表达, 而抑制了N-cadherin蛋白表达, 且呈剂量依赖性, 提示其可能通过抑制EMT过程降低胃癌细胞的迁移和侵袭能力.

胃癌的发生发展与慢性炎症密切相关. TNF-α和IL-6是促炎细胞因子, 对胃癌发展具有促进作用. TNF-α可通过与其受体结合激活多种信号通路, 调控细胞凋亡、炎症反应及免疫. IL-6是一种多功能细胞因子, 参与调控细胞增殖、凋亡和免疫防御等过程. 研究显示, 胃癌患者血清中TNF-α和IL-6的表达明显上调, 联合检测

表 3　敲减LINC00342对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响(mean ± SD, n = 3)

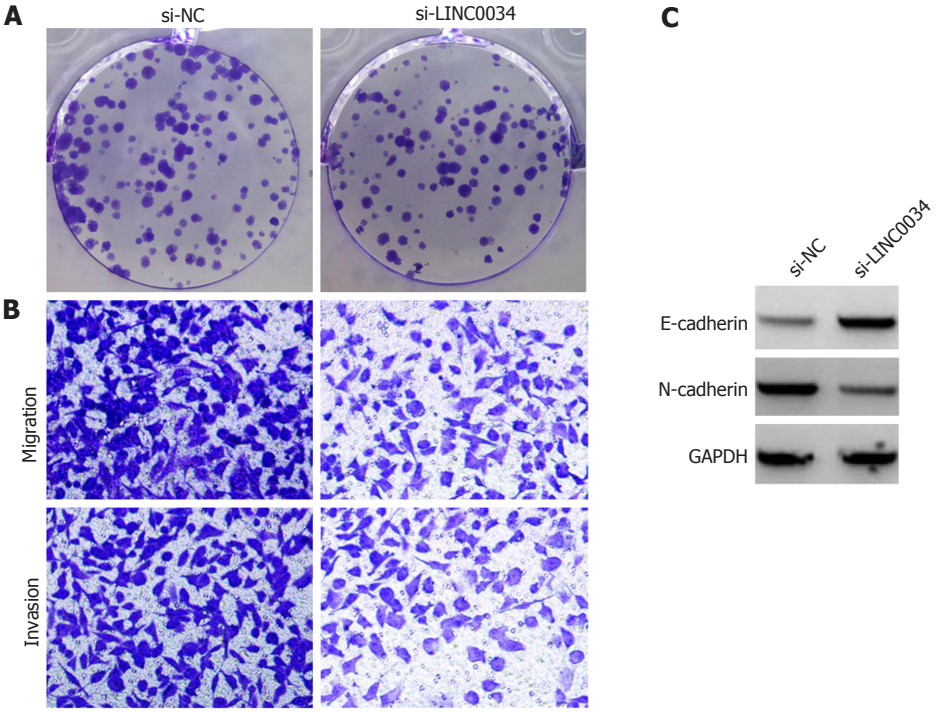
分组	抑制率/%	细胞数/个			pg/mL		E-cadherin	N-cadherin
		克隆	迁移	侵袭	TNF-α	IL-6		
si-NC组	0.00 ± 0.00	112.33 ± 5.79	174.00 ± 7.87	142.33 ± 6.94	264.51 ± 18.17	342.49 ± 29.26	0.23 ± 0.02	0.58 ± 0.04
si-LINC0034组	54.49 ± 3.09[a]	52.00 ± 2.83[a]	75.00 ± 3.56[a]	63.00 ± 2.45[a]	119.54 ± 11.23[a]	143.82 ± 9.05[a]	0.71 ± 0.05[a]	0.12 ± 0.02[a]
t	30.544	16.214	19.852	18.670	11.755	11.235	15.438	17.816
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组相比, [a]P<0.05.

表 4　过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响(mean ± SD, n = 3)

分组	抑制率/%	细胞数/个			pg/mL		E-cadherin	N-cadherin
		克隆	迁移	侵袭	TNF-α	IL-6		
对照组	0.00 ± 0.00	112.67 ± 9.53	173.33 ± 10.62	143.00 ± 5.10	271.23 ± 24.63	354.88 ± 29.22	0.22 ± 0.02	0.58 ± 0.07
连翘苷组	60.68 ± 5.54[a]	40.67 ± 3.30[a]	72.67 ± 5.44[a]	53.67 ± 2.62[a]	97.50 ± 7.71[a]	124.16 ± 7.24[a]	0.81 ± 0.06[a]	0.15 ± 0.02[a]
连翘苷+pcDNA-LINC00342组	15.06 ± 1.21[b]	97.00 ± 4.55[b]	156.67 ± 10.66[b]	128.67 ± 4.50[b]	230.23 ± 13.56[b]	314.21 ± 20.50[b]	0.28 ± 0.04[b]	0.50 ± 0.04[b]
F	279.424	105.413	102.334	389.939	87.399	102.910	169.446	68.217
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

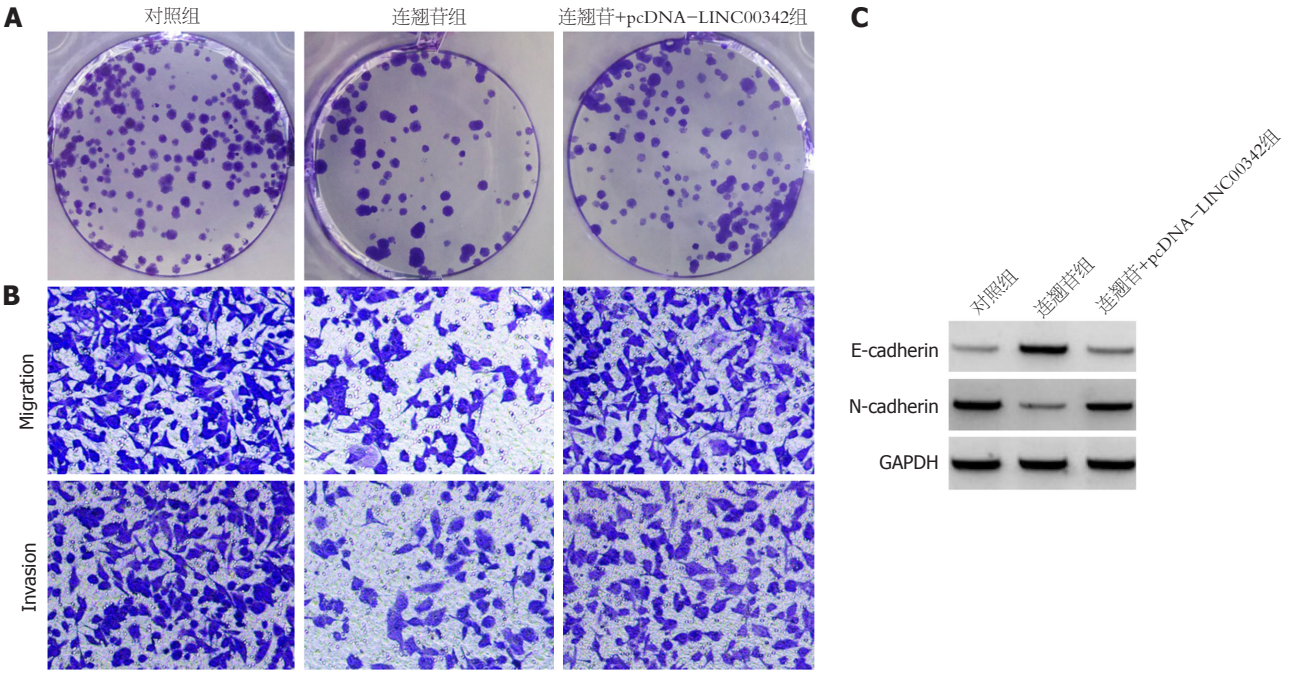
与对照组相比, [a]P<0.05; 与连翘苷组相比, [b]P<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.182 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　敲减LINC00342对HGC-27细胞克隆、迁移、侵袭及E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响. A: 敲减LINC00342对HGC-27细胞克隆的影响; B: 敲减LINC00342对HGC-27细胞迁移侵袭的影响; C: 敲减LINC00342对HGC-27细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响.

血清TNF-α和IL-6有助于胃癌预后判断[14]; IL-6可通过活化STAT3促进胃癌细胞增殖活性及顺铂抗性[15]. 本研究结果显示, 连翘苷降低了胃癌HGC-27细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达, 提示连翘苷发挥抗胃癌作用也可



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.182 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞克隆、迁移、侵袭及E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响. A: 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞克隆的影响; B: 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞迁移侵袭的影响; C: 过表达LINC00342逆转连翘苷对HGC-27细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白表达的影响.

能与其抑制炎症环境有关.

中药作用途径及作用靶点较为广泛, 这也是其具有较好抗肿瘤作用的原因之一. lncRNA是一类长链非编码RNA, 在真核生物中广泛存在. 研究显示, 肿瘤中存在大量异常表达的lncRNA, 这些lncRNA参与调控肿瘤细胞恶性生物学行为, 可作为肿瘤治疗的分子靶点. 研究已表明, LINC00511[16]、LINC00265[17]和LINC00649[18]等多种lncRNA在胃癌中表达增加, 促进胃癌的发展进程; LINC00982[19]和HAND2-AS1[20]等lncRNA在胃癌中表达降低, 作为抑癌基因影响胃癌发生发展. 此外, lncRNA还参与调控肿瘤炎症微环境. 例如, Liu等[21]研究显示, lncRNA MSC-AS1在胃癌中表达上调, 其可促进胃癌细胞生长、细胞周期进程及分泌炎症介质IL-1β、IL-6和TNF-α, 促进胃癌的发展进程. 本研究结果显示, LINC00342在胃癌肿瘤组织中的表达明显高于癌旁组织, 提示其可能也促进胃癌的发展进程; 通过敲减胃癌细胞中LINC00342的表达发现, 敲减LINC00342可有效阻碍胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并抑制胃癌细胞分泌TNF-α和IL-6, 提示LINC00342有可能成为胃癌治疗的分子靶点. 此外, 本研究还显示, 连翘苷可呈剂量依赖性抑制胃癌细胞中LINC00342的表达, 而过表达LINC00342逆转了连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6表达的影响, 提示连翘苷发挥抗胃癌作用也可能通过与其下调细胞中LINC00342的表达有关.

4 结论

综上, 一定剂量的连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭及炎症因子表达具有明显的抑制作用, 其作用机制可能与下调细胞中LINC00342的表达有关, 具有治疗胃癌的潜在价值. LINC00342可发挥微小RNA(miRNA)分子海绵作用调控miRNA靶基因的表达, 进而发挥生物学作用, 本研究中尚未对LINC00342结合的miRNA及下游靶基因进行探究, 这将是加下来要进行的研究工作; 同时, 尚需进一步通过裸鼠移植瘤实验在体内验证连翘苷的抗胃癌作用.

文章亮点

实验背景

胃癌发病机制尚未阐明, 且缺乏有效的治疗方法. 作为重要连翘的主要活成成分, 连翘苷对肝癌、肺癌和肾癌等肿瘤细胞的恶性行为具有显著抑制作用, 表现出一定的抗肿瘤作用, 但其能否抑制胃癌细胞的恶性行为还未知. 长基因间非编码RNA 00342(LINC00342)是促进非小细胞肺癌和结直肠癌发展的lncRNA, 可作为非小细胞肺癌和结直肠癌治疗的分子靶点. 但连翘苷能否通过调控LINC00342来影响胃癌的发生发展也还未知.

实验动机

本研究旨在探究连翘苷对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子表达的影响及其能否通过调控LINC00342发挥作用, 以期为其用于胃癌的治疗提供一定的实验依据.

实验目标

本研究的主要目标是观察连翘苷能否影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6的表达, 同时观察其能否通过调控LINC00342发挥作用, 初步了解连翘苷对胃癌发生发展的影响和机制.

实验方法

将不同剂量(5、10、20 μmol/L)的连翘苷作用于胃癌HGC-27细胞, CCK-8法和克隆形成实验检测细胞增殖, Transwell实验检测细胞迁移和侵袭, 蛋白质印迹法检测E-cadherin和N-cadherin蛋白表达, 试剂盒检测细胞培养上清液中TNF-α和IL-6表达, qRT-PCR检测LINC00342表达. 同时敲减HGC-27细胞中LINC00342的表达, 观察敲减LINC00342对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6表达的影响. 此外, 通过恢复实验观察过表达LINC00342能否逆转连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6表达的影响.

实验结果

本研究达到实验目标, 结果表明连翘苷对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6的表达具有抑制作用; 敲减LINC00342对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6的表达也具有抑制作用. 同时, 连翘苷抑制了HGC-27细胞中LINC00342的表达, 过表达LINC00342逆转了连翘苷对HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6表达的影响.

实验结论

本研究发现连翘苷可抑制胃癌HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭及炎症因子TNF-α和IL-6的表达, 其作用机制可能与下调细胞中LINC00342的表达有关.

展望前景

本研究初步发现连翘苷具有抗胃癌的潜在价值, 但尚需进一步在体内验证. 同时, LINC00342下游调控的基因或通路也有待探究. 接下来, 将通过建立裸鼠移植瘤实验, 在体内观察连翘苷对胃癌发生发展的影响, 并对LINC00342下游调控的基因或通路进行预测和验证, 更加全面了解连翘苷的抗胃癌作用和机制, 为胃癌治疗药物的研发提供新途径.

5 参考文献

1 Wang J, Yu Z, Wang J, Shen Y, Qiu J, Zhuang Z. LncRNA NUTM2A-AS1 positively modulates TET1 and HIF-1A to enhance gastric cancer tumorigenesis and drug resistance by sponging miR-376a. *Cancer Med* 2020; 9: 9499-9510 [PMID: 33089970 DOI: 10.1002/cam4.3544]

2 Tong KH, Qian J. Long non-coding RNA FGD5-AS1 is an inducer of cisplatin chemoresistance in gastric cancer cells by sponging miR-195. *J Biol Regul Homeost Agents* 2021; 35: 819-826 [PMID: 33687911 DOI: 10.23812/20-667-L]

3 颜礼有, 刘明娟, 闫慧如, 李晓, 胥谨慧, 杨建雄. 连翘苷抗小鼠衰老作用的研究. 中国药房 2015; 26: 37-39 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.12]

4 高志强, 陈君, 李丁洋, 刘兆臣, 葛鹏磊, 张弓, 党晓卫. 环状RNA_0054537联合连翘苷调控肝癌细胞生物学特性的分子机制. 中华实验外科杂志 2020; 37: 1464-1468 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200106-01012]

5 郑末, 姜忠敏. 连翘苷对Lewis肺癌VEGF和内皮抑素表达的影响. 中国病理生理杂志 2016; 32: 167-171,178 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.029]

6 吴林斌, 吴元肇, 李晓丹, 陈立, 黄来剑. 连翘苷经PI3K/Akt信号通路干预肾细胞癌的机制研究. 中草药 2019; 50: 2377-2382 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.018]

7 Chen QF, Kong JL, Zou SC, Gao H, Wang F, Qin SM, Wang W. LncRNA LINC00342 regulated cell growth and metastasis in non-small cell lung cancer via targeting miR-203a-3p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 7408-7418 [PMID: 31539128 DOI: 10.26355/eurrev_201909_18849]

8 Shen P, Qu L, Wang J, Ding Q, Zhou C, Xie R, Wang H, Ji G. LncRNA LINC00342 contributes to the growth and metastasis of colorectal cancer via targeting miR-19a-3p/NPEPL1 axis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 105 [PMID: 33588834 DOI: 10.1186/s12935-020-01705-x]

9 白江江, 宗新玲, 高维东, 曹光材, 霍爱鑫. 冬凌草甲素抑制胃癌细胞增殖及增强西妥昔单抗化疗敏感性的机制研究. 实用临床医药杂志 2019; 23: 43-46, 50 [DOI: 10.7619/jcmp.201923013]

10 杨振方, 王保卫, 刘大勇, 廖新伟, 陈小兵. 牛蒡子苷元通过调控SETDB1表达对胃癌细胞增殖,迁移和侵袭的影响及其机制研究. 中国药学杂志 2020; 55: 41-47 [DOI: 10.11669/cpj.2020.19.008]

11 洪星辉, 王靓, 梁梦茹, 黄金玲. 重楼总皂苷对LiCl诱导人胃癌MKN-45细胞迁移及侵袭的影响. 中草药 2019; 50: 3134-3139 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.13.020]

12 Wang J, Liu Y, Cai H, Jiang H, Li W, Shi Y. Long coding RNA CCAT2 enhances the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of cervical carcinoma cells via the microRNA-493-5p/CREB1 axis. *Bioengineered* 2021; 12: 6264-6274 [PMID: 34499007 DOI: 10.1080/21655979.2021.1969834]

13 Jin G, Mi H, Ye Y, Yao Q, Yuan L, Wu X. LINC00671 inhibits renal cell cancer progression via regulating miR-221-5p/SOCS1 axis. *Am J Transl Res* 2021; 13: 7524-7537 [PMID: 34377233]

14 董志强, 刘美荣, 任秀梅. IL-1β,TNF-α联合IL-6对胃癌的诊断价值. 实用癌症杂志 2020; 35: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.01.008]

15 Fan H, Ou Q, Su Q, Li G, Deng Z, Huang X, Bi J. ZIPK activates the IL-6/STAT3 signaling pathway and promotes cisplatin resistance in gastric cancer cells. *FEBS Open Bio* 2021; 11: 2655-2667 [PMID: 34375503 DOI: 10.1002/2211-5463.13270]

16 Cui N, Sun Q, Liu H, Li L, Guo X, Shi Y, Jing C, Qin C, Zhao Y. Long non-coding RNA LINC00511 regulates the expression of microRNA-625-5p and activates signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) to accelerate the progression of gastric cancer. *Bioengineered* 2021; 12: 2915-2927 [PMID: 34224294 DOI: 10.1080/21655979.2021.1940611]

17 Yang Z, OuYang X, Zheng L, Dai L, Luo W. Long intergenic noncoding RNA00265 promotes proliferation of gastric cancer via

the microRNA-144-3p/Chromobox 4 axis. *Bioengineered* 2021; 12: 1012-1025 [PMID: 33464142 DOI: 10.1080/21655979.2021.1876320]
18 Wang H, Di X, Bi Y, Sun S, Wang T. Long non-coding RNA LINC00649 regulates YES-associated protein 1 (YAP1)/Hippo pathway to accelerate gastric cancer (GC) progression via sequestering miR-16-5p. *Bioengineered* 2021; 12: 1791-1802 [PMID: 33975517 DOI: 10.1080/21655979.2021.1924554]
19 Zheng L, Cao J, Liu L, Xu H, Chen L, Kang L, Gao L. Long noncoding RNA LINC00982 upregulates CTSF expression to inhibit gastric cancer progression via the transcription factor HEY1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 320: G816-G828 [PMID: 33236952 DOI: 10.1152/ajpgi.00209.2020]
20 Yu L, Luan W, Feng Z, Jia J, Wu Z, Wang M, Li F, Li Z. Long non-coding RNA HAND2-AS1 inhibits gastric cancer progression by suppressing TCEAL7 expression via targeting miR-769-5p. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 238-244 [PMID: 32952069 DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.045]
21 Liu Y, Li L, Wu X, Qi H, Gao Y, Li Y, Chen D. MSC-AS1 induced cell growth and inflammatory mediators secretion through sponging miR-142-5p/DDX5 in gastric carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 10387-10395 [PMID: 33819916 DOI: 10.18632/aging.202800]

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 © 2022 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 2022年2月28日; 30(4): 191-197

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

蒺藜皂苷通过调控Wnt3a/β–catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究

曹 斌, 姚林华, 冯 昕

曹斌, 湖州市第一人民医院药剂科 浙江省湖州市 313000

姚林华, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

冯昕, 湖州市第三人民医院院感科 浙江省湖州市 313000

曹斌, 药师, 主要研究方向为西药.

作者贡献分布: 此课题由姚林华设计; 研究过程由曹斌、姚林华、冯昕操作完成; 数据分析由曹斌、姚林华、冯昕完成; 本论文写作由曹斌、姚林华、冯昕完成.

通讯作者: 冯昕, 本科, 药师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第三人民医院院感科. 54894305@qq.com

收稿日期: 2021–12–03
修回日期: 2022–01–04
接受日期: 2022–02–23
在线出版日期: 2022–02–28

Tribulus saponins inhibit proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating Wnt3a/β-catenin signaling pathway

Bin Cao, Lin-Hua Yao, Xin Feng

Bin Cao, Department of Pharmacy, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Lin-Hua Yao, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Xin Feng, Department of Infection, The Third People's Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin Feng, Bachelor, Pharmacist, Department of Infection, The Third People's Hospital of Huzhou City, No. 158 Guangchang Hou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 54894305@qq.com

Received: 2021-12-03
Revised: 2022-01-04
Accepted: 2022-02-23

Published online: 2022-02-28

Abstract

BACKGROUND

Tribulus terrestris saponins are active ingredients extracted from the traditional Chinese medicine tribulus terrestris, which have anti-cancer, anti-inflammatory, immune regulation, and other pharmacological activities. Studies have shown that tribulus terrestris saponins can inhibit the growth of gastric cancer cells and induce apoptosis.

AIM

To investigate the mechanism of tribulus terrestris saponins to inhibit the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells.

METHODS

Gastric cancer cell line HGC-27 was used in this study. HGC-27 cells were treated with 0, 20 mg/L, and 40 mg/L tribulus terrestris saponins. Meanwhile, HGC-27 cells were transfected with Wnt3a siRNA and control siRNA (NC) and then treated with 40 mg/L tribulus terrestris saponins. MTT assay, wound healing assay, and Transwell assay were used to detect cell proliferation, migration, and invasion, respectively. Western blot was used to detect the protein expression of p21, proliferating nuclear antigen-67 (Ki67), epithelial cadherin (E-cadherin), neural cadherin (N-cadherin), Vimentin, Wnt3a, and β-catenin in the treated cells.

RESULTS

Compared with the blank control group, the proliferation activity, migration rate, and number of invaded gastric cancer cells in the tribulus terrestris saponins 20 mg/L and 40 mg/L groups were significantly reduced, p21 and E-cadherin protein expression increased, and Ki67, N-cadherin,

Vimentin, Wnt3a, and β-catenin protein expression decreased. Compared with the tribulus terrestris saponins + NC siRNA group, the tribulus terrestris saponins + Wnt3a siRNA group had significantly lower proliferation activity, migration rate, and number of invaded cells, the expression of Wnt3a, β-catenin, Ki67, N-cadherin, and Vimentin decreased, and the expression of p21 and E-cadherin protein increased.

CONCLUSION

Tribulus terrestris saponins may inhibit the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by inhibiting the Wnt3a/β-catenin signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tribulus terrestris saponins; Wnt3a/β-catenin signaling pathway; Gastric cancer cells; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Cao B, Yao LH, Feng X. Tribulus saponins inhibit proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating Wnt3a/β-catenin signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(4): 191-197

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/191.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.191

摘要

背景

蒺藜皂苷是从中药蒺藜内提取的活性成分, 具有抗癌、抗炎、调节免疫、等多种药理活性, 已有研究表明蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞生长和诱导凋亡, 本研究主要探究蒺藜皂苷可能抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭.

目的

探讨蒺藜皂苷通过调控Wnt3a/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究.

方法

以胃癌细胞HGC-27为体外研究对象, 用浓度0、20 mg/L、40 mg/L蒺藜皂苷进行处理, 记为对照组(Control)、蒺藜皂苷20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组; 将siRNA NC、siRNA Wnt3a转染胃癌细胞中, 用40 mg/L蒺藜皂苷处理, 记为蒺藜皂苷+siRNA NC组、蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组. 用噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)检测细胞增殖活性; 伤口愈合实验检测细胞迁移; Transwell小室检测细胞侵袭; 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测p21、细胞增殖核抗原-67(proliferating nuclear antigen-67, Ki67)、上皮性钙黏附素(epithelical cadherin, E-cadherin)、神经性钙黏附素(neural cadherin, N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、Wnt3a、β-catenin蛋白表达.

结果

与Control组比较, 蒺藜皂苷20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数显著降低, p21、E-cadherin蛋白表达增加, Ki67、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、β-catenin蛋白表达降低. 与蒺藜皂苷+siRNA NC组组相比, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数显著降低, Wnt3a、β-catenin、Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达降低, p21、E-cadherin蛋白表达增加.

结论

蒺藜皂苷可能通过抑制Wnt3a/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蒺藜皂苷; Wnt3a/β-catenin信号通路; 胃癌细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 蒺藜皂苷药理活性广泛, 抗肿瘤效果明显, 研究证实蒺藜皂苷对结直肠癌、卵巢癌等癌症有抑制作用, 也能抑制胃癌细胞生长和诱导凋亡, 但是对胃癌细胞迁移、侵袭作用不明确.

文献来源: 曹斌, 姚林华, 冯昕. 蒺藜皂苷通过调控Wnt3a/β–catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(4): 191–197

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/191.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.191

0 引言

胃癌是临床消化科常见的恶性肿瘤, 受饮食习惯、工作方式等影响, 导致胃癌患者倾向年轻化趋势发展, 给人类社会带来不利的影响[1]. 目前, 关于胃癌治疗方式以外科手术, 辅以结合放疗、化疗, 胃癌患者的5年生存期限虽然得到延长, 但是患者复发、转移等问题未得到解决[2,3]. 最近研究表明[4], 中国传统医药用于治疗癌症的研究包括胃癌在内的人类癌症取得了进步. 蒺藜是蒺藜科植物蒺藜属植物, 药用价值较高, 蒺藜皂苷是从蒺藜内提取的主要活性成分, 具有抗癌、治疗心脑血管疾病、调节免疫、保护视神经等药理活性[5]. 最近的研究发现, 蒺藜皂苷通过降低细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、增加活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(activated cysteine-containing aspartate proteolytic enzyme 3, cleaved

caspase 3)蛋白表达抑制胃癌细胞增殖和阻滞细胞周期, 并诱导细胞的凋亡[6], 但是胃癌细胞迁移、侵袭的研究机制尚不清楚. Wnt/β-catenin通路与多种人类癌症发展密切相关, 能参与癌细胞生长分化、迁移和侵袭等过程影响癌症进展. 关于蒺藜皂苷与Wnt/β-catenin通路的调控作用在胃癌研究中尚不清楚, 因此, 本研究通过探讨蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的研究及其可能相关的Wnt/β-catenin信号通路.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞HGC-27购于中国科学院上海细胞库; 胎牛血清、DMEM培养基购于美国HyClone公司; 蒺藜皂苷购于上海同田生物技术股份有限公司; siRNA NC序列、siRNA Wnt3a序列由上海吉玛公司设计合成; Lipofectamine 2000试剂盒购于上海研卉生物科技有限公司; MTT试剂盒购于碧云天生物; Transwell小室、Matrigel胶购于美国Corning; p21抗体、Ki67抗体、E-cadherin抗体、N-cadherin抗体、Vimentin抗体、Wnt3a抗体、β-catenin抗体购于自美国Santa Cruz Biotechnology公司; 二抗购于北京中杉金桥公司; BCA试剂盒购于上海吉至生化科技有限公司; 电化学发光液购于北京索莱宝科技有限公司.

1.2 方法 将胃癌细胞HGC-27培养至含有10%胎牛血清的DMEM培养基内, 并放置37 ℃、5% CO_2恒温培养箱内进行孵育, 观察细胞生长情况, 细胞融合率为85%时, 加入胰酶消化培养, 每2 d换一次培养液. 取对数期胃癌细胞HGC-27, 用蒺藜皂苷浓度为0、20 mg/L、40 mg/L处理细胞, 记为Control组、蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组; 将siRNA NC序列、siRNA Wnt3a序列转染胃癌细胞HGC-27中, 用40 mg/L蒺藜皂苷进行处理, 记为蒺藜皂苷+siRNA NC组、蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组.

1.3 MTT检测细胞活性 取各组胃癌细胞HGC-27, 然后以2×10^4/孔接种至96孔板中, 固定培养48 h、72 h后, 每孔内添加MTT溶液20 μL, 培养4 h以每孔内150 μL添加DMSO溶液, 观察结晶是否溶解, 溶解后置于酶标仪490 nm处检测细胞吸光度值(Absorbance, A), 细胞活性(%) = 实验组A值/对照组A值×100%.

1.4 伤口愈合实验检测细胞迁移 取培养48 h各组胃癌细胞HGC-27并接种在6孔板中, 然后采用无菌枪头垂直划线, 倒置显微镜下拍照, 放入恒温培养箱内培养24 h并拍照, 观察伤口愈合情况, 即为细胞迁移情况.

1.5 Transwell小室检测细胞侵袭 实验开始前将Matrigel胶解冻. 取各组胃癌细胞HGC-27用不含血清的培养基重悬细胞, Transwell小室上室内加入Matrigel胶50 μL, 下室加入含有血清的培养基500 μL, 放入恒温培养箱中培养24 h, 取出小室擦去未进行侵袭的细胞, 采用甲醛、结晶紫固定及染色, 显微镜下观察视野明亮区域, 并计数.

1.6 Western blot检测p21、Ki67、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、β-catenin蛋白表达 取培养48 h各组胃癌细胞HGC-27, 与蛋白裂解液在冰上裂解20 min, 使用BCA法检测蛋白浓度. 将蛋白样品加至SDS-PAGE上样孔中, 80 V电泳30 min, 110 V电泳2 h, 转膜, 封闭培养2 h, 将PVDF膜与一抗(稀释浓度1:800)4 ℃过夜孵育, 室温下与二抗(稀释浓度1:2000)孵育2 h, 用电化学发光液显色. 采用Image J分析蛋白条带灰度值, 以GAPDH作为内参.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件分析处理数据, 计量结果以(mean±SD)表示, 单因素方差分析用于多组间比较, *t*检验用于两组间比较. P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖的影响 与Control组比较, 蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组胃癌细胞活性在48 h、72 h明显降低, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表1.

2.2 蒺藜皂苷对胃癌细胞侵袭、迁移的影响 与Control组比较, 蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷 40 mg/L组胃癌细胞迁移率、侵袭细胞数目明显减少, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表2.

2.3 蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响 与Control组比较, 蒺藜皂苷20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组胃癌细胞p21、E-cadherin蛋白表达明显增加, Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达明显降低, 差异具有统计学意义(P<0.05), 图1和表3.

2.4 蒺藜皂苷对Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达的影响 与Control组比较, 蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷 40 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L+抑制剂组胃癌细胞Wnt3a、β-catenin蛋白表达明显降低, 差异具有统计学意义(P<0.05), 图2和表4.

2.5 干扰Wnt3a对Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达的影响 与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞Wnt3a、β-catenin蛋白表达明显降低, 差异具有统计学意义(P<0.05), 图3和表5.

2.6 蒺藜皂苷通过调控Wnt/β-catenin信号通路对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响 与蒺藜皂苷+siRNA NC组相比, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞活性在48 h、72 h明显降低, 迁移率、侵袭细胞数明显减少, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表6.

2.7 藜皂苷通过调控Wnt/β-catenin信号通路对胃癌

表 1　蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖的影响

分组	细胞活性(%)	
	48 h	72 h
Control	100.03 ± 8.25	98.27 ± 8.94
蒺藜皂苷20 mg/L	83.64 ± 6.77[a]	76.32 ± 6.81[a]
蒺藜皂苷40 mg/L	53.21 ± 5.29[a]	48.75 ± 4.69[a]
F	107.417	112.098
P	0.000	0.000

与Control组比较, [a]*P*<0.05.

表 2　蒺藜皂苷对胃癌细胞侵袭、迁移的影响

分组	迁移率(%)	侵袭细胞数(个)
Control	82.32 ± 8.71	123.54 ± 10.25
蒺藜皂苷20 mg/L	63.84 ± 6.95[a]	92.57 ± 6.83[a]
蒺藜皂苷40 mg/L	35.43 ± 4.45[a]	71.22 ± 6.12[a]
F	104.626	98.779
P	0.000	0.000

与Control组比较, [a]*P*<0.05.

表 3　蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响

分组	p21	Ki67	E–cadherin	N–cadherin	Vimentin
Control	0.45 ± 0.05	0.75 ± 0.04	0.51 ± 0.06	0.73 ± 0.06	0.72 ± 0.05
蒺藜皂苷20 mg/L	0.71 ± 0.08[a]	0.52 ± 0.06[a]	0.77 ± 0.07[a]	0.57 ± 0.05[a]	0.53 ± 0.04[a]
蒺藜皂苷40 mg/L	0.92 ± 0.07[a]	0.33 ± 0.08[a]	1.13 ± 0.09[a]	0.42 ± 0.04[a]	0.36 ± 0.03[a]
F	108.457	102.957	157.663	84.273	175.140
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与Control组比较, [a]*P*<0.05.

表 4　蒺藜皂苷对Wnt/β–catenin信号通路相关蛋白表达的影响

分组	Wnt3a	β–catenin
Control	0.72 ± 0.08	0.87 ± 0.04
蒺藜皂苷20 mg/L	0.65 ± 0.04[a]	0.72 ± 0.05[a]
蒺藜皂苷40 mg/L	0.56 ± 0.04[a]	0.53 ± 0.08[a]
F	18.094	74.657
P	0.000	0.000

与Control组比较, [a]*P*<0.05.

细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响 与蒺藜皂苷+siRNA NC组相比, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞p21、E-cadherin蛋白表达明显增加, Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达明显降低, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 图4和表7.

3 讨论

蒺藜作为蒺藜属植物, 种植广泛, 含有丰富的化学成分, 包括黄酮类、皂苷类、生物碱类化合物、醌类等, 其中皂苷类化合物较为丰富[8], 国内外研究表明蒺藜皂苷具有降血糖、抗癌、治疗心血管疾病等药理作用[9,10]. 陈

表 5　蒺藜皂苷对Wnt/β–catenin信号通路相关蛋白表达的影响

分组	Wnt3a	β–catenin
蒺藜皂苷+siRNA NC	0.54 ± 0.05	0.55 ± 0.05
蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a	0.30 ± 0.03[a]	0.28 ± 0.04[a]
t	12.348	12.650
P	0.000	0.000

与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较, [a]*P*<0.05.

表 6　蒺藜皂苷通过调控Wnt/β–catenin信号通路对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

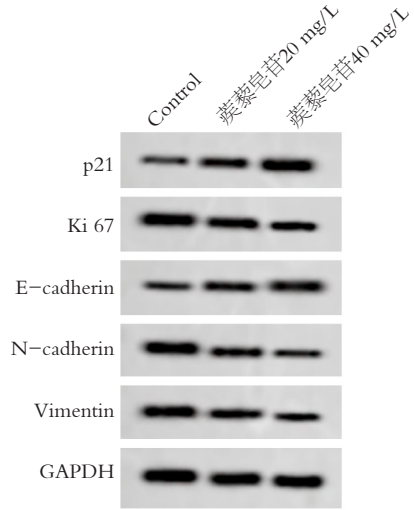
分组	细胞活性(%)		迁移率(%)	侵袭细胞数(个)
	48h	72h		
蒺藜皂苷+siRNA NC	54.68 ± 5.77	47.33 ± 4.11	37.11 ± 4.21	69.37 ± 6.18
蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a	33.38 ± 3.11[a]	27.68 ± 2.67[a]	22.11 ± 1.52[a]	48.21 ± 3.38[a]
t	9.749	12.028	10.054	9.012
P	0.000	0.000	0.000	0.000

与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较, [a]*P*<0.05.

表 7　藜皂苷通过调控Wnt/β–catenin信号通路对胃癌细胞增殖和转移相关的蛋白表达的影响

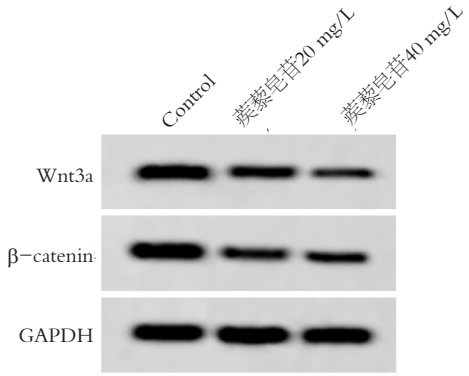
分组	p21	Ki67	E–cadherin	N–cadherin	Vimentin
蒺藜皂苷+siRNA NC	0.91 ± 0.07	0.33 ± 0.04	1.15 ± 0.011	0.43 ± 0.03	0.37 ± 0.03
蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a	1.45 ± 0.13[a]	0.15 ± 0.02[a]	1.60 ± 0.14[a]	0.22 ± 0.02[a]	0.17 ± 0.01[a]
t	10.972	12.075	9.163	17.473	18.974
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与蒺藜皂苷+siRNA NC组比较, [a]*P*<0.05.



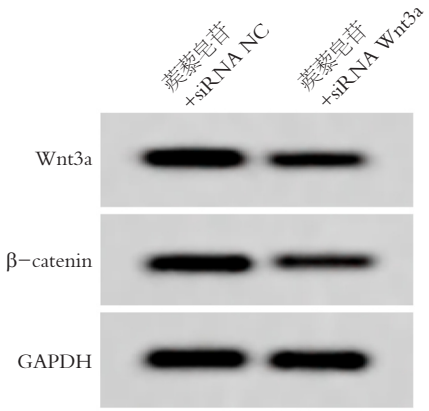
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　Western blot检测增殖、转移相关蛋白表达.



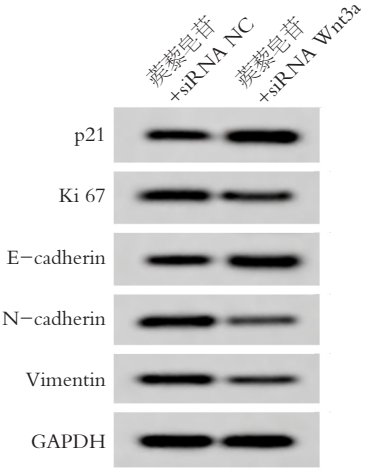
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　Western blot检测Wnt/β–catenin信号通路相关蛋白表达.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　Western blot检测Wnt/β–catenin信号通路相关蛋白表达.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.191 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　Western blot检测增殖、转移相关蛋白表达.

志伟等[11]研究结果显示, 蒺藜皂苷能抑制卵巢癌细胞增殖, 阻滞细胞周期发展, 并诱导细胞凋亡. 肺癌研究中发现, 蒺藜皂苷通过降低Cyclin D1蛋白表达, 增加p27、cleaved caspase 3蛋白表达, 以起到抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用[12]. 之前的研究结果显示, 蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖和诱导细胞凋亡[6], 但是胃癌细胞的迁移、侵袭作用机制尚不清楚. 本研究通过不同浓度蒺藜皂苷处理胃癌细胞, 观察蒺藜皂苷对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用. 研究结果显示, 蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组能降低胃癌细胞增殖活性, 减少细胞侵袭数, 抑制细胞迁移率. p21蛋白是近年发现的细胞周期蛋白抑制基因, Ki67是细胞增殖抗原, 与细胞有丝分裂相关, p21、Ki67与细胞增殖密不可分[13]. 上皮间质转化主要是上皮细胞间质转化现象, 是获得癌细胞迁移、侵袭重要过程; E-cadherin、N-cadherin、Vimentin是上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关标志物, 与癌细胞转移有关[14,15]. 本研究结果显示, 蒺藜皂苷增加了胃癌细胞p21、E-cadherin蛋白表达, 降低Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达, 提示蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化.

Wnt/β-catenin信号通路在胃癌细胞生长、迁移侵袭等生物学过程有关, 也是EMT重要的调控途径, Wnt转录因子激活时, 与跨膜受体蛋白结合形成复合物, β-catenin产生磷酸化, 调节下游基因的表达[16-18]. 研究结果显示[19], 姜黄素抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并下调胃癌细胞中N-cadherin、snail1、Wnt3a、β-catenin, 上调E-cadherin蛋白表达, 说明其作用机制可能与Wnt3a/β-catenin/EMT通路有关. 赵鹏等[20]研究结果显示, RBMS3通过抑制Wnt/β-catenin信号通路进而抑制胃癌细胞侵袭和上皮间质转化. 本研究结果显示, 不同浓度蒺藜皂苷处理胃癌细胞后, Wnt3a、β-catenin蛋白表达下调, 提示蒺藜皂苷抑制胃癌增殖、迁移和侵袭可能与Wnt3a/β-catenin有关. 将siRNA Wnt3a转染胃癌细胞后, 使用蒺藜皂苷处理胃癌细胞内, 结果显示, Wnt3a、β-catenin蛋白表达, 细胞活性、迁移率降低, 侵袭细胞数目减少, p21、E-cadherin蛋白表达上调, Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达下调, 提示蒺藜皂苷可能通过抑制Wnt3a/β-catenin信号通路影响胃癌细胞增殖、迁移侵袭和上皮间质转化.

4 结论

综上所述, 蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭和上皮间质转化, 其作用机制可能与抑制Wnt3a/β-catenin信号通路有关.

文章亮点

实验背景

蒺藜皂苷能抑制胃癌细胞增殖和诱导细胞凋亡, 并阻滞胃癌细胞周期进展, 而Wnt3a/β-catenin信号通路研究与胃癌密不可分, 对胃癌细胞生长、转移有抑制作用.

实验动机

本研究主要探究蒺藜皂苷与Wnt3a/β-catenin信号通路调控作用对胃癌细胞增殖、转移的影响, 拟解决蒺藜皂苷对胃癌细胞迁移、侵袭的影响, 及其相关的Wnt3a/β-catenin信号通路, 为胃癌研究提供新的研究方向.

实验目标

本研究主要探究蒺藜皂苷对胃癌有抑制作用, 且可能与Wnt3a/β-catenin信号通路有关, 本研究证明了蒺藜皂苷可能通过Wnt3a/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞增殖、转移, 为胃癌研究提供合理的数据支撑.

实验方法

以胃癌细胞HGC-27为体外研究对象, 用浓度0、20 mg/L、40 mg/L蒺藜皂苷进行处理, 记为对照组(Control)、蒺藜皂苷 20 mg/L组、蒺藜皂苷40 mg/L组; 将siRNA NC、siRNA Wnt3a转染胃癌细胞中, 用40 mg/L蒺藜皂苷处理. MTT检测细胞增殖活性; 伤口愈合、Transwell小室实验检测细胞迁移与侵袭能力; Western blot检测p21、Ki67、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、β-catenin蛋白表达.

实验结果

蒺藜皂苷呈浓度依赖性降低胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数, 增加p21、E-cadherin蛋白表达, 降低Ki67、N-cadherin、Vimentin、Wnt3a、β-catenin蛋白表达. 与蒺藜皂苷+siRNA NC组组相比, 蒺藜皂苷+siRNA Wnt3a组胃癌细胞活性、迁移率、侵袭细胞数显著降低, Wnt3a、β-catenin、Ki67、N-cadherin、Vimentin蛋白表达降低, p21、E-cadherin蛋白表达增加.

实验结论

蒺藜皂苷抑制胃癌细胞增殖、迁移侵袭和上皮间质转化, 并与抑制Wnt3a/β-catenin信号通路有关.

展望前景

本研究发现, 蒺藜皂苷与Wnt3a/β-catenin信号通路调控作用对胃癌细胞生长、转移有抑制作用, 为胃癌的临床治疗可能提供了帮助. 但是本研究只注重体外实验研究, 关于体内动物实验需要进一步开展实验证明.

5 参考文献

1 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]

2 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]

3 Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 67 [PMID: 31236716 DOI: 10.1007/s11912-019-0820-4]

4 Pan X, Tao H, Nie M, Liu Y, Huang P, Liu S, Sun W, Wu J, Ma T, Dai A, Lu J, Liu B, Zou X, Sun Q. A clinical study of traditional Chinese medicine prolonging the survival of advanced gastric cancer patients by regulating the immunosuppressive cell population: A study protocol for a multicenter, randomized controlled trail. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19757 [PMID: 32311976 DOI: 10.1097/MD.0000000000019757]

5 余华, 周艳艳, 黎砚书. 蒺藜皂苷的主要药理作用研究进展. 江西化工 2015: 142-145 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-3103.2015.02.035]

6 赵梦, 汪玉宝, 张淳, 邵婧. 蒺藜皂苷抑制胃癌细胞AGS增殖并促进其凋亡的机制研究. 中国药师 2020; 23: 2312-2316 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.12.003]

7 Gao J, Zhao C, Liu Q, Hou X, Li S, Xing X, Yang C, Luo Y. Cyclin G2 suppresses Wnt/β-catenin signaling and inhibits gastric cancer cell growth and migration through Dapper1. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 317 [PMID: 30547803 DOI: 10.1186/s13046-018-0973-2]

8 侯爽, 陈长军, 杨博, 于飞飞, 崔晓莉, 孟雨, 田洪艳, 李质馨. 蒺藜成分及主要药理作用研究进展. 中国医药导报 2014; 11: 156-159

9 Wang Y, Zhao H, Liu Y, Guo W, Bao Y, Zhang M, Xu T, Xie S, Liu X, Xu Y. GC-MS-Based Metabolomics to Reveal the Protective Effect of Gross Saponins of Tribulus terrestris Fruit against Ischemic Stroke in Rat. *Molecules* 2019; 24 [PMID: 30813246 DOI: 10.3390/molecules24040793]

10 许丹丹, 杨洋, 宝艳儒, 解生旭, 刘悦, 徐雅娟. 蒺藜化学成分及体内外代谢的研究进展. 中华中医药杂志 2019; 34: 1594-1598

11 陈志伟, 梅庆步, 张琪, 许惠玉, 郑立红. 蒺藜皂苷对人卵巢癌细胞SKOV3增殖的影响. 中国老年学杂志 2013; 33: 4485-4487 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.18.050]

12 王艳霞. 蒺藜皂苷通过上调PDCD4表达阻滞肺癌A549细胞周期并诱导细胞凋亡. 中国药师 2020; 23: 1894-1898 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.10.003]

13 Hardwick LJA, Kortum AJ, Constantino-Casas F, Watson PJ. Breed-related expression patterns of Ki67, γH2AX, and p21 during ageing in the canine liver. *Vet Res Commun* 2021; 45: 21-30 [PMID: 33301127 DOI: 10.1007/s11259-020-09784-x]

14 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]

15 Higashimori A, Dong Y, Zhang Y, Kang W, Nakatsu G, Ng SSM, Arakawa T, Sung JJY, Chan FKL, Yu J. Forkhead Box F2 Suppresses Gastric Cancer through a Novel FOXF2-IRF2BPL-β-Catenin Signaling Axis. *Cancer Res* 2018; 78: 1643-1656 [PMID: 29374064 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2403]

16 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]

17 Arend RC, Londoño-Joshi AI, Straughn JM Jr, Buchsbaum DJ. The Wnt/β-catenin pathway in ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 772-779 [PMID: 24125749 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.034]

18 Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal* 2014; 7: re8 [PMID: 25249658 DOI: 10.1126/scisignal.2005189]

19 刘文虎, 袁江北, 张帆, 常晋霞. 姜黄素通过Wnt3a/β-catenin/EMT信号通路抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭. 中国中药杂志 2019; 44: 3107-3115 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20190304.002]

20 赵鹏, 刘冬, 张卉, 宋扬. RBMS3通过Wnt/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞侵袭及其上皮-间质转化. 肿瘤 2017; 37: 1032-1040 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2017.11.374]

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 2022年2月28日; 30(4): 198-203

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.198

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

文献综述 REVIEW

非甾体类抗炎药预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展

张 倩, 邓登豪, 刘 军, 陈炜炜, 陈 娟, 陈超伍

张倩, 大连医科大学, 辽宁省大连市 116000

邓登豪, 刘军, 陈炜炜, 陈娟, 陈超伍, 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

张倩, 在读硕士研究生, 研究方向为胆胰疾病的内镜下治疗.

作者贡献分布: 本文由张倩查阅文献及撰写; 刘军、陈炜炜和陈娟协助论文修改; 邓登豪和陈超伍负责选题和指导.

通讯作者: 陈超伍, 副主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院消化内科. sbyy_ccw@163.com

收稿日期: 2021-12-08
修回日期: 2021-12-24
接受日期: 2022-01-19
在线出版日期: 2022-02-28

Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Qian Zhang, Deng-Hao Deng, Jun Liu, Wei-Wei Chen, Juan Chen, Chao-Wu Chen

Qian Zhang, Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Deng-Hao Deng, Jun Liu, Wei-Wei Chen, Juan Chen, Chao-Wu Chen, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Chao-Wu Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbyy_ccw@163.com

Received: 2021-12-08
Revised: 2021-12-24
Accepted: 2021-01-19

Published online: 2022-02-28

Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is one of the most important methods for the clinical diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases. Post-ERCP pancreatitis (PEP) is the most common complication. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used in clinical prevention of PEP, but the application standards are not unified. This article reviews the progress in the research of the preventive effect of different types of NSAIDs on PEP, their administration routes, timing, and dosage, and combination with other drugs, as well as the preventive effect of NSAIDs in different risk stratification populations, and points out that indomethacin and diclofenac are the most commonly used types of NSAIDs, which should be given at 100 mg *via* rectal administration before ERCP in all non-selected patients with no contraindications.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholangiopancreatography; Endoscopic retrograde; Pancreatitis; Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Citation: Zhang Q, Deng DH, Liu J, Chen WW, Chen J, Chen CW. Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(4): 198-203
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/198.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.198

摘要

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 是目前临床上诊治

胆胰疾病的重要方法之一. 胰胆管造影术后胰腺炎(post-Endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)是其最常见的并发症. 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)作为临床预防PEP的常用药物, 其应用标准尚不统一. 本文综述了NSAIDs不同的药物类型、给药途径、给药时机、给药剂量、联合其它药物以及对不同风险分层人群的PEP预防效果的研究进展, 并指出NSAIDs中的吲哚美辛与双氯芬酸是目前最常使用的药物类型, 应常规在术前对所有无禁忌症、未选择患者直肠给药100 mg预防PEP的发生.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰胆管造影术; 内窥镜逆行; 胰腺炎; 非甾体类抗炎药

核心提要: 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)中的应用标准尚不统一. 本文综述了NSAIDs不同的药物类型、给药途径、给药时机、给药剂量、联合其它药物以及对不同风险分层人群的PEP预防效果的最新研究进展, 以期待给临床及研究工作提供一定的参考价值.

文献来源: 张倩, 邓登豪, 刘军, 陈炜炜, 陈娟, 陈超伍. 非甾体类抗炎药预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(4): 198-203
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/198.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.198

0 引言

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)与传统的手术相比, 具有创伤小、恢复快、适合高龄患者等优点, 目前已广泛用于胆道和胰腺疾病的诊断与治疗, 但也引发了许多相关并发症. ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是其中最常见术后并发症. 据报道, PEP总的发生率为9.7%, 其中高危患者达14.7%, 不同地区存在差异[1], 且近些年来住院率和死亡率有上升的趋势[2]. 如何有效预防PEP的发生是临床研究的热点, 目前临床上降低PEP发生的主要方法分为导丝引导插管、放置胰管支架等的机械预防和药物预防. 关于药物预防, 自1977年报道的临床药物试验以来, 已有超过35种药物用于预防PEP, 然而大部分药物对PEP预防没有明显的疗效. 近些年来, 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在PEP的预防中体现出良好的应用前景[3]. 最近的一项动物研究表明, 选择性和非选择性NSAIDs均可通过抑制环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX2)的表达, 减少炎症介质的产生和腺泡细胞凋亡, 从而预防PEP发生[4]. 目前NSAIDs对PEP的预防效果尚缺乏系统概述, 故本文将对NSAIDs不同的药物类型、给药途径、给药时机、给药剂量、联合其它药物以及对不同风险分层人群的PEP预防效果的研究现状进行总结.

1 不同NSAIDs的预防效果

NSAIDs是一类不含有甾体结构而具有解热镇痛抗炎作用的药物, 根据其不同作用机制分为非选择性COX抑制药和选择性COX2抑制药. 近年来, 有研究评估了非选择性NSAIDs中的吲哚美辛、双氯芬酸、萘普生、酮洛芬和选择性NSAIDs中的塞来昔布对PEP的预防效果. 2003年Murray等[5]进行的一项前瞻性随机双盲对照研究首次探讨了预防性使用双氯芬酸对PEP的预防效果, 结果显示双氯芬酸组与安慰剂组PEP的发生率分别为6.4%与15.5%(P = 0.049), 双氯芬酸可降低PEP发生率. 随后Elmunzer等[6]的一项多中心研究表明直肠消炎痛栓, 即吲哚美辛也可有效的预防PEP. Mansour等[7]发现单剂量萘普生对PEP的发生也有保护作用. Mohammad等[8]进一步比较双氯芬酸、吲哚美辛与萘普生之间的预防效果, 发现双氯芬酸和吲哚美辛因更能诱导脂氧素A4和E1分解素的生成, 这两种物质可下调促炎基因的表达[9], 从而较萘普生更降低PEP的发生率(分别为4%、5.8%、15.9%). 有关酮洛芬和塞来昔布的临床随机对照研究没有显示出疗效[10-12] . 其它的NSAIDs则仍需要更进一步的研究探讨其有效性.

2 NSAIDs不同给药途径的预防效果

常用药物中的吲哚美辛有口服和直肠给药两种方式, 考虑到口服对胃黏膜的损伤, 以往关于吲哚美辛的研究均采用直肠给药的方式, Elmunzer等[6]和Luo等[13]的两项多中心研究均表明直肠给予吲哚美辛可有效预防PEP发生. 双氯芬酸具有口服、肌注、直肠给药等多种方式, 因双氯芬酸的活性物质是在离开胃部之后才释放, 对胃的损伤作用小, 故有研究采用除直肠外的其它给药方式. Ishiwatari等[14]研究发现ERCP前后口服双氯芬酸对预防PEP没有益处. Geraci等[15]比较了直肠给药与口服双氯芬酸的预防效果, PEP的发生率分别为0%与15%(P<0.001), 与口服给药相比, 直肠给药可降低PEP的发生. 至于肌注的预防效果, Park等[16]研究表明肌注双氯芬酸不能降低PEP的发生, 但Kalantzi等[17]的研究却显示双氯芬酸直肠给药和肌注的预防效果无统计学差异(5.2% *vs* 3.9%, P = 0.633). 综上, 由于口服NSAIDs受首过代谢的影响[18], 其浓度在到达体循环之前会大大降低, 从而未能发挥有效

的预防作用, 相关实验表明静脉给予NSAIDs也未能起到较好的保护作用[10]. 临床一般倾向于直肠给药, 在不能直肠给药的患者中是否可考虑肌注双氯芬酸, 仍然需要多中心、大样本的临床研究进一步证实.

3 NSAIDs不同给药时机的预防效果

NSAIDs的最佳给药时机目前尚无明确的标准. 栓剂形式的吲哚美辛在给药后的30 min-90 min达到峰值浓度, 消除半衰期为4.5 h[19]. 关于给药时机可分为术前、术中与术后给药, 研究显示术前[7]和术后[5,6]给药均可起到有效的预防作用, 而术中[20]给药尚不能降低PEP的发生. Luo等[13]研究表明术前30 min予以直肠吲哚美辛较术后立即用药更能有效的预防高危患者PEP的发生. 国内李敏利等[21]2020年发布的一项研究显示与术后2 h用药相比, 术前30 min给药的预防效果也更佳. 最近两项分时段给药的随机对照研究报道, 实验组在ERCP前4 h-5 h首次给予直肠吲哚美辛, 术后立即再次给药[22], 以及实验组在ERCP后立即接受直肠吲哚美辛, 术后4 h再次给药[23], 对照组均为术后立即给药, 结果显示分时段给药与对照组比较均未能起到更好的保护作用. 根据当前研究及药物代谢动力学, 倾向于术前30 min-90 min给药, 因为该时机给药可有效保证药物浓度在ERCP术中达到峰值, 从而有效阻断早期炎症瀑布级联反应, 若术前未能给药, 术后立即给药也能起到一定的保护的作用, 不建议术中或术后4 h额外给药. 但具体的最佳给药时机仍需进一步的大样本前瞻性对照研究探讨证实.

4 NSAIDs不同给药剂量的预防效果

据研究报道[24], 包括吲哚美辛和双氯芬酸在内的NSAIDs疗效具有剂量依赖性, 表明在保证用药安全的情况下需要足够剂量的NSAIDs来抑制炎症级联反应以预防PEP的发生. 学者们探讨了不同用药剂量(25 mg、50 mg、100 mg、200 mg)预防PEP的有效性与安全性. 迄今为止, 多数研究显示100 mg的直肠NSAIDs可有效预防PEP的发生[5,6,13]. 然而在有些国家100 mg剂量高于常用量且不被批准使用. 2012年Otsuka等[25]人探讨了50 mg低剂量双氯芬酸的疗效, 并对体重<50 Kg的患者用量减少至25 mg, 结果发现50 mg的双氯芬酸可有效预防PEP, 25 mg组和50 mg组PEP的发生率亦无统计学差异; Okuno等[26]研究显示对符合入组条件患者均给予25 mg低剂量双氯芬酸也可有效的预防PEP的发生; 然而, 2020年Tomoda等[27]的研究却表明对于体重<50 kg的患者, 25 mg剂量的双氯芬酸与对照组相比不足以降低PEP的发生(12.1% *vs* 10.6%, P = 0.78), 建议加大剂量用药; Katoh等[28]的前瞻性研究显示对体重>50 kg的患者给予50 mg和对体重<50 kg的患者给予25 mg均不能降低PEP的发生率, 目前低剂量用药(25 mg和50 mg)能否有效地预防PEP仍存在争议. 在Lai等[22]和Fogel等[23]剂量增加至200 mg的研究中, 200 mg的直肠NSAIDs与100 mg相比PEP的发生率无额外减少. 关于药物的安全性, 从以上的研究中发现25 mg至200 mg的剂量用药均是安全的, 即使200 mg用量也没有额外增加不良事件的发生. 而对于有效性, 尚缺乏全面的前瞻性的研究直接比较25 mg、50 mg、100 mg与200 mg之间的预防差异[22,23,25-28].目前推荐常规使用100 mg剂量预防, 而不同体重患者的最佳给药剂量尚需进一步的前瞻性研究.

5 NSAIDs对不同风险分层患者的预防效果

2019年发布的ESGE指南[29]认为至少明确存在一种或可能存在两种患者相关性(可疑oddi括约肌功能障碍、女性、胰腺炎病史等)或手术相关性(困难插管、胰管内造影剂注射等)的危险因素时, 应考虑将患者列为PEP高危患者. Elmunzer等[6]进行了一项多中心研究显示直肠予以吲哚美辛与安慰剂相比可有效降低高危患者PEP的发生率(9.2% *vs* 16.9%, P<0.005). 随后Levenick等[20]研究表明, 对于70%处于平均风险患者(即非高危患者)的人群, 使用直肠吲哚美辛与安慰剂相比并不能降低PEP的发生(7.2% *vs* 4.9%, P = 0.33). 而Luo等[13]的一项大型多中心研究显示, 与安慰剂相比, 吲哚美辛可降低平均风险患者PEP的发生率(6% *vs* 3%, P = 0.0003), 且在未选择患者(包括高危患者和平均风险患者)中常规使用比仅在高危患者中使用更能有效预防PEP的发生(4% vs 8%, P<0.0001). 综上, 倾向于在所有无禁忌症的高危患者中均使用直肠NSAIDs, 且在未选择的患者中常规使用比仅在高危患者中使用更能降低PEP的发生, 而对于平均风险患者而言, 其预防效果仍存在争议, 需更进一步的研究继续探讨.

6 NSAIDs联合其他药物联合的预防效果

近些年来, 许多研究评估了直肠NSAIDs联合其他药物预防PEP的效果, 包括联合静脉注射乳酸林格氏溶液[30,31]、舌下含服硝酸异山梨酯[32,33]、肾上腺素局部喷洒十二指肠乳头[34-36]和注射生长抑素[37]等. 液体复苏能够防止微循环低灌注, 是治疗胰腺炎的基础措施之一, 有研究表明术中及术后静脉滴注乳酸钠林格液对PEP有一定预防作用[30], 但最近Sperna等[31]研究显示直肠给予双氯芬酸或吲哚美辛联合乳酸钠林格液与单独使用NSAIDs相比, 联合方案并未能起到更好的保护作用(8% *vs* 9%, P = 0.53). Sotoudehmanesh等[32]和Tomoda等[33]两项临床研究评估了直肠NSAIDs联合舌下含服硝酸异山梨酯的预防效果, 两

项试验均显示, 与单独使用直肠NSAIDs相比, 联合治疗能起到更有益的作用(6.7% *vs* 15.3%, $P = 0.016$和5.6% *vs* 9.5%, $P = 0.03$). 至于直肠NSAIDs联合肾上腺素局部喷洒十二指肠乳头的疗效, Hatami等[34]研究发现直肠吲哚美辛联合肾上腺素较直肠吲哚美辛更进一步降低PEP的发生; 而随后Kamal等[35]研究表明联合用药并未能起到更有益的作用; Luo等[36]进行的一项大样本研究显示, 与单独使用直肠吲哚美辛相比, 联合肾上腺素反而增加PEP发生的风险(5.3% *vs* 8.5%, $P = 0.33$). 最近Norouzi等[37]比较了直肠吲哚美辛联合生长抑素和仅予以吲哚美辛的预防效果, PEP的发生率分别为11.4%与15.2%($P = 0.666$),联合用药未能起到更有效的预防作用. 综上所述, 使用直肠NSAIDs预防PEP时, 联合使用硝酸甘油可能起到更好的保护作用, 然而联合其他药物的疗效仍存在争议, 尚需要研究进一步验证.

7 总结

PEP是ERCP术后最常见并发症, 药物预防是减少PEP发生最重要的预防措施之一, 其中NSAIDs因其成本低、疗效确切在PEP的预防中显示出独特的优势, 吲哚美辛与双氯芬酸是目前疗效最佳和最常使用的药物, 推荐在所有无禁忌症未选择患者中术前常规的直肠使用100 mg剂量预防, 在不能经直肠给药的患者中可考虑采用肌注双氯芬酸的方式, 联合硝酸甘油效果可能更佳. 但关于其它NSAIDs药物的有效性、具体的最佳给药时机、不同体重患者的最佳给药剂量、对平均风险患者的有效性以及联合其他药物预防的效果均需进一步探讨.

8 参考文献

1 Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 143-149.e9 [PMID: 25088919 DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.045]

2 Mutneja HR, Vohra I, Go A, Bhurwal A, Katiyar V, Palomera Tejeda E, Thapa Chhetri K, Baig MA, Arora S, Attar B. Temporal trends and mortality of post-ERCP pancreatitis in the United States: a nationwide analysis. *Endoscopy* 2021; 53: 357-366 [PMID: 32668463 DOI: 10.1055/a-1220-2242]

3 王安, 蔡旺, 秦鸣放, 李宁. 新型NSAIDs药物对ERCP术后胰腺炎发生的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3881-3886 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i34.3881]

4 Geng C, Li X, Li Y, Song S, Wang C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alleviate severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by inhibiting inflammation and reducing apoptosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 896-904 [PMID: 32064683 DOI: 10.1111/jgh.15012]

5 Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1786-1791 [PMID: 12806612 DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00384-6]

6 Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL; U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422 [PMID: 22494121 DOI: 10.1056/NEJMoa1111103]

7 Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Taherzadeh Z, Sokhanvar H, Hasandokht T. Suppository naproxen reduces incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5114-5121 [PMID: 27275104 DOI: 10.3748/wjg.v22.i21.5114]

8 Mohammad Alizadeh AH, Abbasinazari M, Hatami B, Abdi S, Ahmadpour F, Dabir S, Nematollahi A, Fatehi S, Pourhoseingholi MA. Comparison of rectal indomethacin, diclofenac, and naproxen for the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 349-354 [PMID: 27849643 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000787]

9 Russell CD, Schwarze J. The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease. *Immunology* 2014; 141: 166-173 [PMID: 24400794 DOI: 10.1111/imm]

10 de Quadros Onófrio F, Lima JCP, Watte G, Lehmen RL, Oba D, Camargo G, Dos Santos CEO. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Surg Endosc* 2017; 31: 2317-2324 [PMID: 27651353 DOI: 10.1007/s00464-016-5234-x]

11 Makhoul E, El Mir J, Harb M. Does rectal ketoprofen prevent post ERCP pancreatitis? *Arab J Gastroenterol* 2019; 20: 141-144 [PMID: 31582291 DOI: 10.1016/j.ajg.2019.09.004]

12 Kato K, Shiba M, Kakiya Y, Maruyama H, Ominami M, Fukunaga S, Sugimori S, Nagami Y, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y. Celecoxib Oral Administration for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Randomized Prospective Trial. *Pancreas* 2017; 46: 880-886 [PMID: 28697127 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000852]

13 Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, Wang B, Nie Z, Lei T, Li X, Zhou W, Zhang L, Wang Q, Li M, Zhou Y, Liu Q, Sun H, Wang Z, Liang S, Guo X, Tao Q, Wu K, Pan Y, Guo X, Fan D. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2293-2301 [PMID: 27133971 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30310-5]

14 Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I, Matsusaki S, Hisai H, Kawakami H, Ono M, Iwashita T, Doi S, Kawakubo K, Hayashi T, Sonoda T, Sakamoto N, Kato J. No Benefit of Oral Diclofenac on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3292-3301 [PMID: 27447477 DOI: 10.1007/s10620-016-4251-x]

15 Geraci G, Palumbo VD, D'Orazio B, Maffongelli A, Fazzotta S, Lo Monte AI. Rectal Diclofenac administration for prevention of post-Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Randomized prospective study. *Clin Ter* 2019; 170: e332-e336 [PMID: 31612188 DOI: 10.7417/CT.2019.2156]

16 Park SW, Chung MJ, Oh TG, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 33-39 [PMID: 25409167 DOI: 10.1055/s-0034-1390743]

17 Kalantzis I, Poulou A, Papatheodorou A, Gkoumas K. Rectal versus intramuscular diclofenac in prevention of post-endoscopic

retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: experience of a Greek tertiary referral center. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 412-417 [PMID: 32624663 DOI: 10.20524/aog.2020.0487]
18 Willis JV, Kendall MJ, Flinn RM, Thornhill DP, Welling PG. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 405-410 [PMID: 527637 DOI: 10.1007/BF00568201]
19 Jensen KM, Grenabo L. Bioavailability of indomethacin after intramuscular injection and rectal administration of solution and suppositories. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1985; 57: 322-327 [PMID: 4090993 DOI: 10.1111/j.1600-0773.1985.tb00052.x]
20 Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, Levy LC, Rockacy MJ, Hyder SM, Lacy BE, Bensen SP, Parr DD, Gardner TB. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911-917 [PMID: 26775631 DOI: 110.1053/j.gastro.2015.12.040]
21 李敏利, 汪志明, 刘炯, 郭美霞, 王彬, 吴晓尉, 周俊明, 张晓华. 不同剂量吲哚美辛预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的应用效果. 医学研究生学报 2020; 33: 1273-1277 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.12.008]
22 Lai JH, Hung CY, Chu CH, Chen CJ, Lin HH, Lin HJ, Lin CC. A randomized trial comparing the efficacy of single-dose and double-dose administration of rectal indomethacin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15742 [PMID: 31096538 DOI: 10.1097/MD.0000000000015742]
23 Fogel EL, Lehman GA, Tarnasky P, Cote GA, Schmidt SE, Waljee AK, Higgins PDR, Watkins JL, Sherman S, Kwon RSY, Elta GH, Easler JJ, Pleskow DK, Scheiman JM, El Hajj II, Guda NM, Gromski MA, McHenry L Jr, Arol S, Korsnes S, Suarez AL, Spitzer R, Miller M, Hofbauer M, Elmunzer BJ; US Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). Rectal indometacin dose escalation for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in high-risk patients: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 132-141 [PMID: 31780277 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30337-1]
24 Giagoudakis G, Markantonis SL. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 18-25 [PMID: 15767216 DOI: 10.1592/phco.25.1.18.55618]
25 Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, Akiyama T, Ario K, Fujimoto M, Tabuchi M, Noda T. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012; 47: 912-917 [PMID: 22350703 DOI: 10.1007/s00535-012-0554-7]
26 Okuno M, Shiroko J, Taguchi D, Yamaguchi K, Takada J, Imai S, Sato H, Thanabashi S. The Effectiveness of the Rectal Administration of Low-dose Diclofenac for the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Intern Med* 2018; 57: 2289-2294 [PMID: 29607957 DOI: 10.2169/internalmedicine.0554-17]
27 Tomoda T, Kato H, Miyamoto K, Matsumi A, Ueta E, Fujii Y, Saragai Y, Yamazaki T, Uchida D, Matsumoto K, Horiguchi S, Tsutsumi K, Okada H. Efficacy of low dose rectal diclofenac for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Propensity score-matched analysis. *Dig Endosc* 2021; 33: 656-662 [PMID: 32881078 DOI: 10.1111/den.13828]
28 Katoh T, Kawashima K, Fukuba N, Masuda S, Kobatake H, Masaki K, Araki Y, Kawano K, Nishi K, Takenaka M, Ishihara S, Kinoshita Y. Low-dose rectal diclofenac does not prevent post-ERCP pancreatitis in low- or high-risk patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1247-1253 [PMID: 31788849 DOI: 10.1111/jgh.14948]
29 Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, van Hooft JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020; 52: 127-149 [PMID: 31863440 DOI: 10.1055/a-1075-4080]
30 Park CH, Paik WH, Park ET, Shim CS, Lee TY, Kang C, Noh MH, Yi SY, Lee JK, Hyun JJ, Lee JK. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018; 50: 378-385 [PMID: 29237204 DOI: 10.1055/s-0043-122386]
31 Sperna Weiland CJ, Smeets XJNM, Kievit W, Verdonk RC, Poen AC, Bhalla A, Venneman NG, Witteman BJM, da Costa DW, van Eijck BC, Schwartz MP, Römkens TEH, Vrolijk JM, Hadithi M, Voorburg AMCJ, Baak LC, Thijs WJ, van Wanrooij RL, Tan ACITL, Seerden TCJ, Keulemans YCA, de Wijkerslooth TR, van de Vrie W, van der Schaar P, van Dijk SM, Hallensleben NDL, Sperna Weiland RL, Timmerhuis HC, Umans DS, van Hooft JE, van Goor H, van Santvoort HC, Besselink MG, Bruno MJ, Fockens P, Drenth JPH, van Geenen EJM; Dutch Pancreatitis Study Group. Aggressive fluid hydration plus non-steroidal anti-inflammatory drugs versus non-steroidal anti-inflammatory drugs alone for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (FLUYT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 350-358 [PMID: 33740415 DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00057-1]
32 Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA, Farsinejad M, Khatibian M. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 903-909 [PMID: 24513806 DOI: 10.1038/ajg.2014.9]
33 Tomoda T, Kato H, Ueki T, Akimoto Y, Hata H, Fujii M, Harada R, Ogawa T, Wato M, Takatani M, Matsubara M, Kawai Y, Okada H. Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2019; 156: 1753-1760.e1 [PMID: 30772342 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.267]
34 Hatami B, Kashfi SMH, Abbasinazari M, Nazemalhosseini Mojarad E, Pourhoseingholi MA, Zali MR, Mohammad Alizadeh AH. Epinephrine in the Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Preliminary Study. *Case Rep Gastroenterol* 2018; 12: 125-136 [PMID: 29805355 DOI: 10.1159/000479494]
35 Kamal A, Akshintala VS, Talukdar R, Goenka MK, Kochhar R, Lakhtakia S, Ramchandani MK, Sinha S, Goud R, Rai VK, Tandan M, Gupta R, Elmunzer BJ, Ngamruengphong S, Kumbhari V, Khashab MA, Kalloo AN, Reddy DN, Singh VK. A Randomized Trial of Topical Epinephrine and Rectal Indomethacin for Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in High-Risk Patients. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 339-347 [PMID: 30730860 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000049]
36 Luo H, Wang X, Zhang R, Liang S, Kang X, Zhang X, Lou Q, Xiong K, Yang J, Si L, Liu W, Liu Y, Zhou Y, Wang S, Yang M, Chen W, Han Y, Shang G, Yang X, He Y, Zou Q, Guo W, Dai Y, Zeng W, Zhu X, Gong R, Li X, Nie Z, Wang Q, Wang L, Pan Y, Guo X, Fan D. Rectal Indomethacin and Spraying of Duodenal Papilla With Epinephrine Increases Risk of Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1597-1606.e5 [PMID: 30391434 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.043]
37 Norouzi A, Ghasem Poori E, Kaabe S, Norouzi Z, Sohrabi A, Amlashi FI, Tavasoli S, Besharat S, Ezabadi Z, Amiriani T. Effect of Adding Intravenous Somatostatin to Rectal Indomethacin on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis in High-risk Patients: A Double-blind Randomized

Placebo-controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol* 2021 [PMID: 34049378 DOI: 10.1097/MCG.0000000000001563]

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 © 2022 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 2022年2月28日; 30(4): 204-211

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.204

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及MMPs、miR-106b-5p、PCAT-1、不良反应的影响

王 超, 李胜强, 赵 岩

王超, 李胜强, 赵岩, 天津中医药大学第一附属医院检验科, 国家中医针灸临床医学研究中心 天津市 300193

王超, 主管检验师, 研究方向为免疫学.

作者贡献分布: 王超负责项目选题构架和主要实施工作和文章撰写; 李胜强负责文章资料收集; 赵岩负责项目辅助和资料数据总结.

通讯作者: 王超, 主管检验师, 300193, 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检验科, 国家中医针灸临床医学研究中心. panpingcanhang@163.com

收稿日期: 2021-07-05
修回日期: 2021-10-26
接受日期: 2022-02-22
在线出版日期: 2022-02-28

Effects of different administration strategies of cetuximab on remission rate, MMPs, miR-106b-5p, PCAT-1, and adverse reactions in patients with RAS wild-type CRC liver metastasis

Chao Wang, Sheng-Qiang Li, Yan Zhao

Chao Wang, Sheng-Qiang Li, Yan Zhao, Clinical Laboratory, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

Corresponding author: Chao Wang, Chief Laboratory Technician, Department of Clinical Laboratory, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, No. 314 Anshan West Road, Nankai District, Tianjin 300193, China. panpingcanhang@163.com

Received: 2021-07-05
Revised: 2021-10-26
Accepted: 2022-02-22
Published online: 2022-02-28

Abstract

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) has no obvious clinical symptoms at the initial stage of the disease, and it is often diagnosed at an advanced stage of pathology, with distant metastasis. The most common target organ of distant metastasis in CRC is the liver, and patients with liver metastasis have been shown to be well treated with biologic targeted agents in combination with FOLFIRI regimen.

AIM

To evaluate the efficacy and safety of different administration strategies of cetuximab in patients with RAS wild-type CRC with liver metastasis.

METHODS

From July 2017 to March 2019, 74 patients with RAS wild-type CRC liver metastases treated with the FOLFOX regimen at our hospital were selected as the research subjects. According to the cetuximab administration strategy used, they were divided into either a weekly group or a bi-weekly group, with 37 cases in each group. The weekly group was initially given 400 mg/m^2 cetuximab by intravenous infusion over 120 min, followed by 250 mg/m^2 cetuximab once every week. The bi-weekly group was given 500 mg/m^2 cetuximab once every 2 wk. The disease remission rate, the incidence of toxic and side effects, the improvement of quality of life, the survival, and the expression of matrix metalloproteinases (MMPs), miR-106b-5p, and prostate cancer-related non-coding RNA transcript 1 (PCAT-1) before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

The disease remission rate in the biweekly group was

significantly higher than that of the weekly group (78.38% *vs* 54.05%, $P < 0.05$). The incidence of leukopenia and/or neutropenia, oral mucositis, and acne-like rash in the biweekly group was significantly higher than that of the weekly group ($P < 0.05$). The relative expression of MMP-2 and MMP-9 in the biweekly group was significantly lower than that in the weekly group, but the expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (T1MP) was significantly higher than that in the weekly group ($P < 0.05$). The relative expression of miR-106b-5p and PCAT-1 after treatment was significantly lower in both groups, and the decrease was significantly greater in the bi-weekly group ($P < 0.05$). The effective rate of improving the quality of life was significantly higher in the bi-weekly group than in the weekly group (72.97% *vs* 48.65%, $P < 0.05$), though there was no statistically significant difference in the progression-free survival time between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Cetuximab biweekly treatment of RAS wild-type CRC patients with liver metastases has better remission rate and quality of life improvement than weekly administration, but it increases the incidence of adverse reactions in patients. The administration strategy can be selected according to the patient's tolerance.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cetuximab; Colorectal cancer; Liver metastasis; RAS wild type; Remission rate; MMPs; PCAT-1

Citation: Wang C, Li SQ, Zhao Y. Effects of different administration strategies of cetuximab on remission rate, MMPs, miR-106b-5p, PCAT-1, and adverse reactions in patients with RAS wild-type CRC liver metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(4): 204-211
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/204.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.204

摘要

背景

结直肠癌在发病初期并无明显的临床症状, 在临床确诊时往往已处于病理晚期, 发生了远处转移. 结直肠癌最常见的远处转移器官是肝脏, 研究发现, 采用生物靶向药物联合FOLFIRI方案对发生肝转移患者可取得良好的疗效.

目的

探讨西妥昔单抗不同给药策略在RAS野生型结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肝转移患者中的应用价值及安全性.

方法

选取2017-07/2019-03我院74例采用FOLFOX化疗方案治疗的RAS野生型CRC肝转移患者作为研究对象, 根据西妥昔单抗给药策略分为2组, 每组37例. 单周组: 首次予以400 mg/m^{2}西妥昔单抗, 静脉滴注120 min, 后续每周予以250 mg/m^{2}西妥昔单抗, 1周/次; 双周组: 予以500 mg/m^{2}西妥昔单抗治疗, 每2周重复. 观察对比两组疾病缓解率、毒副反应发生率、生存质量改善率、生存情况及治疗前后基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、miR-106b-5p、前列腺癌相关非编码RNA转录物1(PCAT-1)表达.

结果

双周组疾病缓解率78.38%高于单周组54.05%($P<0.05$); 双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率均高于单周组($P<0.05$); 双周组MMP-2、MMP-9相对表达量均较单周组显著下降, 基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, T1MP)表达量较单周组明显升高($P<0.05$); 单周组与双周组的miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量均较治疗前显著下降, 且双周组下降幅度更大($P<0.05$); 双周组生存质量改善有效率72.97%高于单周组48.65%($P<0.05$); 两组无进展生存时间相比, 差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

西妥昔单抗双周给药治疗RAS野生型CRC肝转移患者缓解率、生存质量改善情况优于每周给药, 但会增加患者不良反应发生率, 实际可根据患者耐受情况选择治疗方案.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 西妥昔单抗; 结直肠癌; 肝转移; RAS野生型; 缓解率; 基质金属蛋白酶; 前列腺癌相关非编码RNA转录物

核心提要: 用西妥昔单抗双周给药对发生肝转移的结直肠癌患者进行治疗的效果确切, 可进一步控制其病情, 延缓其肿瘤的进展, 该策略可为合适的RAS野生型结直肠癌(colorectal cancer, CRC)肝转移患者争取更多治疗机会, 以带来更多生存获益.

文献来源: 王超, 李胜强, 赵岩. 西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及MMPs、miR-106b-5p、PCAT-1、不良反应的影响. 世界华人消化杂志 2022; 30(4): 204-211
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/204.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.204

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)为消化系统常见恶性肿瘤, 据统计, 全球每年新发病例超过100万例, 死亡人

数超60万例, 病死率居第4位, 巨大疾病负担已构成全球公共卫生问题[1-3]. 美国NCCN指南[4]中对Ras野生型晚期CRC患者一线推荐使用西妥昔单抗联合化疗, 标准用法为西妥昔单抗每周给药, 但临床实践过程中发现, 单周治疗需反复多次住院, 一定程度上增加患者时间、经济成本. 部分Ⅱ期单臂研究及国外随机对照研究表明西妥昔单抗双周方案效果良好, 可能成为西妥昔单抗另一种治疗方式[5,6]. 基于欧美CRC患者的治疗方案对亚洲人群是否同样受用, 还需大量研究证实, 本文首次探讨西妥昔单抗不同给药策略对RAS野生型CRC肝转移患者缓解率及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、miR-106b-5p、前列腺癌相关非编码RNA转录物1(PCAT-1)、不良反应的影响. 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-07/2019-03我院74例采用FOLFOX化疗方案治疗的RAS野生型CRC肝转移患者作为研究对象, 根据西妥昔单抗给药策略不同, 分为2组, 每组37例. 两组患者年龄、体质量、性别、肝转移灶数目、分化程度、肿瘤直径及病变部位均衡可比(P>0.05), 见表1.

纳入标准: 符合《CRC肝转移诊断和综合治疗指南(V2013)》[7]; 经病理学或细胞学证实为结直肠腺癌, 基因型为RAS野生型, 且经组织活检证实存在肝转移; 预期生存期≥3个月; 患者自愿签署化疗和靶向治疗知情同意书.

排除标准: 合并溃疡性结肠炎; 合并克罗恩病; 存在化疗禁忌者; 同时合并其他恶性肿瘤; 治疗依从性差; 合并严重感染; 入组前曾接受过放疗或者化疗等辅助治疗者; 手术治疗后患者; 治疗期间出现严重不良反应, 患者无法耐受或者治疗期间死亡.

1.2 方法

1.2.1 单周组: 首次予以西妥昔单抗(Merck Europe B.V., 批准文号: S20171039)400 mg/m^2, 静脉滴注120 min, 后续每周予以250 mg/m^2, 静脉滴注60 min, 1周/次.

1.2.2 双周组: 予以500 mg/m^{2}西妥昔单抗治疗, 每2周重复1次. mFOLFOX6方案: 第1 d静脉注射奥沙利铂85 mg/m^2、亚叶酸钙400 mg/m^2, 第1 d静脉推注氟尿嘧啶400 mg/m^2, 后以2400 mg/m^{2}持续泵注46 h, 2周为1个周期, 行4个周期化疗后由外科评定是否可以手术.

1.3 观察指标 (1)疾病缓解率: 依照实体瘤疗效评价标准(RE-CIST)1.1版, 评价西妥昔单抗近期疗效, 分为完全缓解、部分缓解、病情稳定、病情进展. 以完全缓解+部分缓解计算客观缓解率; (2)不良反应发生率: 参照《WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准》对不良反应进行分级, 分为Ⅰ-Ⅳ[8]; (3)生存质量改善情况: 参照KPS功能状态评分量表评估患者生存质量改善情况, 得分越高, 健康状况越好, 其中KPS提高10分以上为提高, 提高、下降不足10分为稳定, 下降10分以上为下降, 其中提高、稳定为改善[9]; (4)生存情况: 无进展生存时间为自开始化疗开始至肿瘤进展或死亡的时间.

两组治疗前、治疗4个周期后MMPs及miR-106b-5p、PCAT-1表达. 采集患者治疗前、治疗4个周期后空腹静脉血5 mL, 以3000 r/min离心10 min, 取上层血清, 保存于-80 ℃环境下待检. (1)MMPs表达, 采用Westem blot法检测其MMP-2、MMP-9、TIMP-1含量, 提取蛋白后, 用BCA蛋白质测定试剂盒定量测定细胞蛋白浓度. 通过SDS-PAGE分离后, 将蛋白转移至PVDF膜中, BSA液封闭30 min, 4 ℃孵育过夜后, 用含有的TBST溶液洗膜3次, 每次10 min, 在室温下孵育二抗(1:5000), 封闭1 h. 使用ECL显影液检测目标蛋白 的表达水平, gapdh用于蛋白内参对照. 实验重复3次; (2)miR-106b-5p、PCAT-1表达, 提取血清中总RNA, 采用反转录试剂盒将RNA反转录合成cDNA, miR-106b-5p反转录反应条件为37 ℃ 60 min, 95 ℃ 5 min, 以cDNA为模板采用荧光定量PCR法测定血清miR-106b-5p水平, 引物序列为5′-AAACUGCUGACAGUGCAG-3′; 反应条件为95 ℃ 3 min, 95 ℃ 10 s, 60 ℃ 30 s, 共50个循环; PCAT-1反应条件: 42 ℃ 60 min, 70 ℃ 5 min, 以cDNA为模板采用荧光定量PCR法测定血清PCAT-1水平, 引物序列为5-GACAGCTGACATAGGCACCC-3′; 反应条件: 95 ℃ 10 min, 95 ℃ 15 s, 62 ℃ 31 s, 72 ℃ 30 s, 共40个循环. 选U6为内参基因, 计算miR-106b-5p水平、PCAT-1水平, 试剂盒均购自美国赛默飞公司, 血清miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量以$2^{-\triangle\triangle Ct}$表示.

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料以平均数±标准差表示为mean±SD表示, 使用t检验, 计数资料n(%)表示, 使用χ^2检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 疾病缓解率 双周组疾病缓解率78.38%高于单周组54.05%, 差异有统计学意义(P<0.05). 表2.

2.2 不良反应发生率 双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率均高于单周组, 差异有统计学意义(P<0.05). 表3.

2.3 MMPs 两组治疗前MMP-2、MMP-9、金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, T1MP-1)表达量相比, 差异均无统计学意义, 治疗后, 双周组MMP-2、MMP-9表达量均低于单周组, T1MP-1表达量高于单周组, 差异有统计学意义(P<0.05). 表4.

2.4 miR-106b-5p、PCAT-1 两组治疗前miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量相比, 差异无统计学意义, 治疗后, 双周组miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量均低于单周组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 表5.

2.5 卡式评分改善率 双周组生存质量改善率72.97%高于单周组48.65%, 差异有统计学意义($P<0.05$). 表6.

2.6 生存情况 双周组无进展生存时间为10.4个月, 单周组无进展生存时间为8.9个月. 两组无进展生存时间相比, 差异无统计学意义($\chi^2=3.104, P=0.078$). 图1.

3 讨论

随着CRC普查工作开展, 以及肿瘤标志物应用, CRC检出率得到明显提升, 但部分患者确诊时已处于中晚期, 其中约50%发生肝转移, 丧失手术治疗时机, 经转化治疗可促使部分患者获得手术机会, 进而实现长期生存[10,11]. 近年来, 分子靶向治疗药物西妥昔单抗的临床应用是转移性CRC治疗领域一大热点, 西妥昔单抗联合化疗已成为目前RAS野生型转移性CRC标准一线治疗策略, 可促进患者缓解率及生存率明显提升[12,13]. 西妥昔单抗常规给药方法为单周方案, 即首次给予400 mg/m^2, 此后每周给予25 mg/m^2, 因西妥昔单抗具有较长半衰期与非线性药代动力学特点, 有研究提出[14], 西妥昔单抗双周给药在药效学、药代动力学、安全性等方面同单周用药相似, 是一种更为便捷的用药方案. 目前, 国内对于西妥昔单抗单周与双周用药方案的对比研究尚少, 本研究收集了2018-07/2020-03在我院采用FOLFOX化疗方案治疗的RAS野生型CRC肝转移的74例患者作为研究对象进行分析发现, , 双周组疾病缓解率78.38%、生存质量改善有效率72.97%较单周组54.05%、48.65%高. 因西妥昔单抗半衰期较长, 故双周方案给药可达到同每周给药相似血浆浓度时间曲线下面积和最低血药浓度, 西妥昔单抗作为人鼠嵌合IgG1单克隆抗体, 可同表皮生长因子受体EGFR的胞外激酶特异性结合, 进而阻断内源性配体介导的EGFR信号传导通路, 诱导肿瘤凋亡[15]. K-ras基因是编码EGFR信号转导通路RAS蛋白的基因, 在RAS野生型肿瘤中, 该蛋白受到严格调控, 而西妥昔单抗可有效阻断其下游信号传导, 进而抑制RAS野生型CRC肝转移患者肿瘤细胞增殖、生长和诱导凋亡[16]. 俞悦等[17]研究发现, 西妥昔单抗双周给药治疗KRAS/RAS野生型转移性CRC疗效确切, 客观缓解率(76.3%)较单周组(54.8%)高, 同本研究结果相似.

既往随机对照试验重点评价西妥昔单抗联合化疗为Ras野生型CRC患者带来的额外生存获益, 对于分子靶向药物疗效预测的分子标志物研究报道较少. 本研究尝试从分子标志物方面入手, 对照性研究西妥昔单抗儋州与双周方案对Ras野生型CRC患者分子标志物水平的影响. 以往, 临床通过糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等常规肿瘤标志物判定恶性肿瘤发展及治疗效果,应用价值已经大量临床试验证实, 缺乏创新性. Pan等[18]研究指出, miR-106b-5p具有调控肿瘤细胞生长、转化、侵袭、迁移等功能, 在大肠癌等多种恶性肿瘤中呈高表达. PCAT-1位于染色体8q24, 是发挥癌基因功能的一类长链非编码RNA, 倪慧等[19]研究发现, PCAT-1在CRC组织中表达水平显著升高. 由本研究结果显示, 经西妥昔单抗治疗的RAS野生型CRC肝转移患者, 双周组miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量低于单周组, 表明西妥昔单抗双周给药策略可有效抑制肿瘤细胞分泌产生循环IncRNA, 调节miR-106b与其相关的靶基因表达, 进而调控CRC细胞的增殖、侵袭、凋亡, 但具体作用机制还需进一步深入探究. 基质MMP是可降解细胞外基质的蛋白水解酶, 能够促进癌细胞转移, 而基质金属蛋白酶组织抑制因子(T1MP)对MMP产生拮抗作用, MMP-2、MMP-9表达与直肠癌病情进展、肿瘤浸润生长呈正相关[20,21]. 本研究对RAS野生型CRC肝转移患者实施西妥昔单抗双周给药可显著减少基质金属蛋白酶表达活性, 抑制间质细胞MMP-2、MMP-9合成及分泌, 进而阻止CRC患者肿瘤远处转移和向周围组织侵袭, 为RAS野生型CRC肝转移患者争取获取手术机会. 此外, 双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率较单周组高, 虽经对症处理后均好转, 未影响治疗, 但临床应用过程中针对合并多种基础疾病、营养状况差、高龄等机能状况低下的RAS野生型CRC肝转移患者, 还需谨慎选择治疗方案, 以减少不良反应发生率.

4 结论

总之, 与每周给药相比, 西妥昔单抗双周给药可为患者提供更高的疾病缓解率和生存获益, 虽然这一治疗策略目前未被视为常规手段, 但随着新证据出现和治疗优势人群筛选更加精准化, 该策略可为合适的RAS野生型CRC肝转移患者争取更多治疗机会, 以带来更多生存获益.

文章亮点

实验背景

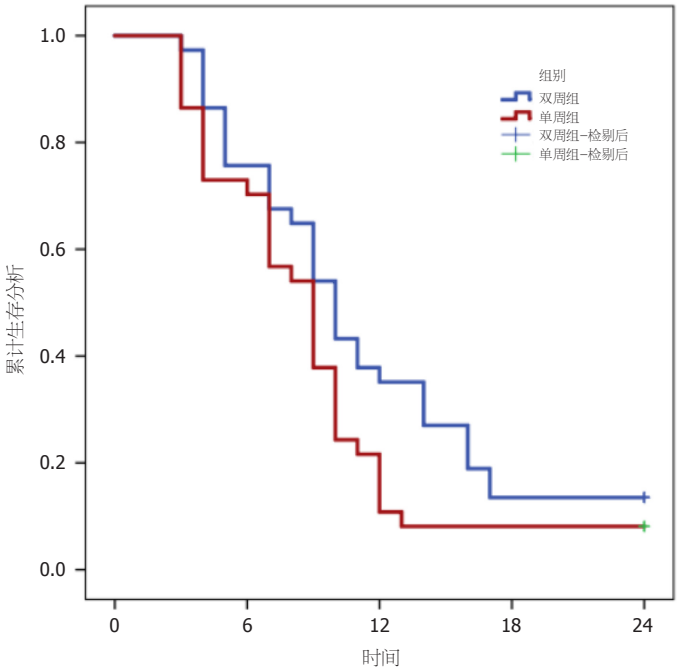
美国NCCN指南中对Ras野生型晚期结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者一线推荐使用西妥昔单抗联合化疗, 标准用法为西妥昔单抗每周给药, 但临床实践过程中发现, 单周治疗需反复多次住院, 一定程度上增加患者时间、

表 1　两组一般资料比较

项目	双周组(n = 37)	单周组(n = 37)	t/χ^2	P
年龄(岁)	41-68(54.68 ± 5.94)	43-69(56.80 ± 5.11)	1.646	0.104
体质量(kg)	43-77(60.25 ± 7.12)	45-76(62.03 ± 6.59)	0.138	0.891
性别(男/女)	20/17	16/21	0.866	0.352
肝转移灶数目(个)				
1	6(16.22)	7(18.92)	0.359	0.720
2-4	21(56.76)	17(45.95)		
> 4	10(27.02)	13(35.14)		
分化程度				
高分化	8(21.62)	11(29.73)	0.637	0.425
中低分化	29(78.38)	26(70.27)		
肿瘤直径(cm)				
< 3	23(62.16)	19(51.35)	0.881	0.348
≥3	14(37.84)	18(48.65)		
病变部位				
结肠	15(40.54)	20(54.05)	1.355	0.244
直肠	22(59.46)	17(45.95)		

表 2　两组疾病缓解率对比[n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	疾病进展	缓解率
双周组	37	1(2.70)	28(75.68)	6(16.22)	2(5.41)	29(78.38)
单周组	37	0(0.00)	20(54.05)	14(37.84)	3(8.11)	20(54.05)
χ^2						4.893
P						0.027



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.204 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　单周组与双周组生存分析.

表 3　两组不良反应发生率对比[*n*(%)]

不良反应	双周组(*n* = 37)			单周组(*n* = 37)			χ^2	*P*
	Ⅰ-Ⅱ级	Ⅲ-Ⅳ级	合计	Ⅰ-Ⅱ级	Ⅲ-Ⅳ级	合计		
白细胞和/或中性粒细胞减少	24	4	28(75.68)	17	2	19(51.35)	4.723	0.030
血小板减少	16	3	19(51.35)	11	6	17(45.95)	0.216	0.642
恶心、呕吐	23	1	24(64.86)	23	1	24(64.86)	0.000	1.000
腹泻	2	1	3(8.11)	2	2	4(10.81)	0.000	1.000
肝功能异常	7	0	7(18.92)	4	1	5(13.52)	0.099	0.753
食欲不振	23	1	24(64.86)	22	1	23(62.16)	0.058	0.809
神经毒性	9	2	11(29.73)	9	0	9(24.32)	0.274	0.601
手足综合征	4	2	6(16.22)	4	0	4(10.81)	0.463	0.497
口腔黏膜炎	12	1	13(35.14)	5	0	5(13.51)	4.698	0.030
甲沟炎	3	1	4(10.81)	4	2	6(16.22)	0.463	0.497
痤疮样皮疹	23	7	31(83.78)	20	2	22(59.46)	5.385	0.020

表 4　两组治疗前后MMPs表达对比(mean ± SD)

组别	例数	MMP-2		MMP-9		TIMP-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双周组	37	1.07 ± 0.31	0.38 ± 0.09[a]	1.12 ± 0.32	0.40 ± 0.12[a]	1.04 ± 0.25	1.56 ± 0.17[a]
单周组	37	1.10 ± 0.35	0.56 ± 0.12[a]	1.15 ± 0.34	0.62 ± 0.15[a]	1.07 ± 0.32	1.34 ± 0.13[a]
t		0.390	7.299	0.391	6.966	0.449	6.253
P		0.697	< 0.001	0.697	< 0.001	0.655	< 0.001

与同组治疗前或治疗后比较, [a]*P* < 0.05. MMP: 基质金属蛋白酶; T1MP: 基质金属蛋白酶组织抑制因子.

表 5　两组治疗前后miR-106b-5p、PCAT-1表达对比(mean ± SD)

组别	例数	miR-106b-5p		PCAT-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双周组	37	3.92 ± 1.13	1.12 ± 0.34[a]	2.17 ± 0.65	0.61 ± 0.12[a]
单周组	37	3.89 ± 1.05	1.67 ± 0.42[a]	2.15 ± 0.70	0.94 ± 0.27[a]
t		0.118	6.191	0.127	6.794
P		0.906	< 0.001	0.699	< 0.001

与同组治疗前比较, [a]*P* < 0.05. PCAT-1: 前列腺癌相关非编码RNA转录物1.

表 6　两组生存质量改善情况对比[*n*(%)]

组别	例数	提高	稳定	下降	改善率
双周组	37	9(24.32)	18(48.65)	10(27.03)	27(72.97)
单周组	37	7(18.92)	11(29.73)	19(51.35)	18(48.65)
χ^2					4.593
P					0.032

经济成本.

实验动机

探寻西妥昔单抗单周给药和双周给药在RAS野生型结直肠癌肝转移患者中的应用价值及安全性.

实验目标

找出西妥昔单抗单周给药和双周给药策略对RAS野

生型CRC肝转移患者缓解率及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、miR-106b-5p、前列腺癌相关非编码RNA转录物1(PCAT-1)、不良反应的影响.

实验方法

单周组首次予以400 mg/m^{2}西妥昔单抗, 静脉滴注120 min, 后续每周予以250 mg/m^{2}西妥昔单抗, 1周/次; 双周组予以500 mg/m^{2}西妥昔单抗治疗, 每2周重复.

实验结果

双周组疾病缓解率高于单周组(P<0.05); 双周组白细胞和/或中性粒细胞减少、口腔黏膜炎及痤疮样皮疹发生率均高于单周组(P<0.05); 双周组MMP-2、MMP-9相对表达量均较单周组显著下降, 基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, T1MP)表达量较单周组明显升高(P<0.05); 单周组与双周组的miR-106b-5p、PCAT-1相对表达量均较治疗前显著下降, 且双周组下降幅度更大(P<0.05); 双周组生存质量改善有效率高于单周组(P<0.05); 两组无进展生存时间相比, 差异无统计学意义.

实验结论

西妥昔单抗双周给药治疗RAS野生型CRC肝转移患者缓解率、生存质量改善情况优于每周给药, 但会增加患者不良反应发生率, 实际可根据患者耐受情况选择治疗方案.

展望前景

虽然西妥昔单抗双周给药策略目前未被视为常规手段, 但随着新证据出现和治疗优势人群筛选更加精准化, 该策略可为合适的RAS野生型CRC肝转移患者争取更多治疗机会, 以带来更多生存获益.

5 参考文献

1 Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1745-1755 [PMID: 26855534 DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1745]

2 赵之明, 谭向龙, 刘荣. 结直肠癌同步肝转移的治疗现状及研究进展. 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 619-622 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200331-00176]

3 高炜, 黄莎, 杨建伟, 林锦源, 吴光峰, 黄凤. RAS野生型转移性结直肠癌化疗联合贝伐单抗快速进展后二线联合西妥昔单抗对比贝伐单抗疗效临床研究. 中外医疗 2019; 38: 1-5 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2019.28.001]

4 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Gurski L, Freedman-Cass DA. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 874-901 [PMID: 30006429 DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061]

5 Kotake M, Aoyama T, Munemoto Y, Doden K, Kataoka M, Kobayashi K, Nishimura G, Fujita H, Nakamura K, Takehara A, Tanaka C, Sakamoto J, Nagata N, Oba K, Kondo K. Multicenter phase II study of infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin, plus biweekly cetuximab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CELINE trial). *Oncol Lett* 2017; 13: 747-753 [PMID: 28356954 DOI: 10.3892/ol.2016.5505]

6 Hazama S, Maeda H, Iwamoto S, Kim HM, Takemoto H, Kobayashi K, Sakamoto J, Nagata N, Oba K, Mishima H. A Phase II Study of XELOX and Cetuximab as First-Line Therapy in Patients With KRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer (FLEET2 Study). *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 329-336 [PMID: 27507128 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.07.003]

7 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2013). 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 780-788 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.08.020]

8 闫立辉, 盛春晓, 苏海刚, 杨宇, 徐野, 佟欣宇, 曲丹. 华蟾素胶囊联合奥沙利铂+卡培他滨治疗晚期胃癌的效果及对患者免疫功能的影响. 实用癌症杂志 2019; 34: 821-824 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.05.037]

9 吴进. 胸腔镜辅助内固定术对比传统手术治疗肋骨骨折的效果及白细胞介素、KPS评分观察. 中国实用医药 2019; 14: 58-60 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.09.032]

10 Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 13-25 [PMID: 30465238 DOI: 10.1007/s00384-018-3202-8]

11 张政, 李鹏, 张澍田. 中国结直肠癌筛查的研究历史现状与展望. 中国实用内科杂志 2018; 38: 777-779 [DOI: 10.19538/j.nk2018090101]

12 王哲, 孙玉秀, 李皓静, 秦宝丽 . 西妥昔单抗联合化疗与单纯化疗治疗k-ras野生型晚期结直肠癌临床观察. 肿瘤学杂志 2017; 23: 45-48 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B009]

13 黄博杰. 西妥昔单抗联合化疗治疗Ras及Braf基因野生型的晚期左右半结肠癌的疗效对比. 青岛大学 2020

14 Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, Busico A, Pietrantonio F, Danesi R, Aprile G, Tamburini E, Barone C, Masi G, Pantano F, Pucci F, Corsi DC, Pella N, Bergamo F, Rofi E, Barbara C, Falcone A, Santini D. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 343-350 [PMID: 30476968 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5080]

15 吴佳, 周嘉梁. 西妥昔单抗在转移性结直肠癌一线治疗后的后续应用研究进展. 中国癌症杂志 2020; 30: 70-75 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.008]

16 钟丽萍, 李丹, 朱丽珍, 房雪峰, 肖乾, 丁克峰, 袁瑛. 西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者预后列线图预测模型研究. 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 701-708 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20190621-00250]

17 俞悦, 张雯, 孙永琨, 杨林, 崔成旭, 曾益新, 周爱萍. 比较西妥昔单抗双周与每周方案联合FOLFOX/XELOX一线治疗KRAS/RAS野生型转移性结直肠癌的回顾性研究. 中国肿瘤临床 2018; 45: 1210-1214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.23.105]

18 Pan M, Chen Q, Lu Y, Wei F, Chen C, Tang G, Huang H. MiR-106b-5p regulates the migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting FAT4. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 33063118 DOI: 10.1042/BSR20200098]

19 倪慧, 申娴娟, 鞠少卿. 结直肠癌患者血清PCAT-1的表达及其意义. 中华检验医学杂志 2018; 41: 514-518 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.07.007]

20 朱长龙, 王晓琼, 何常. 结直肠癌中HIF-1α, CD147和MMP-9表达与临床病理特征的关系. 贵州医科大学学报 2020; 45: 100-105

[DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.04.017]
21 刘小野, 董浩, 荆瀛黎, 金岚, 王今, 吴国聪, 张忠涛. 结直肠癌患者血清基质金属蛋白酶水平及其临床意义. 现代生物医学进展 2017; 17: 48-50 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.011]

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 © 2022 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 2022年2月28日; 30(4): 212-216

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.212

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

病例报告 CASE REPORT

十二指肠、直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤2例报告

黄文鹏, 李莉明, 高剑波

黄文鹏, 李莉明, 高剑波, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

黄文鹏, 在读硕士研究生, 研究方向为消化系统影像诊断.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81971615.

作者贡献分布: 本论文写作由黄文鹏完成; 图像由李莉明提供; 图像分析和论文内容审查由高剑波完成.

通讯作者: 高剑波, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科. cjr.gaojianbo@vip.163.com

收稿日期: 2021-12-17
修回日期: 2022-01-17
接受日期: 2022-02-22
在线出版日期: 2022-02-28

Desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum: Report of two cases

Wen-Peng Huang, Li-Ming Li, Jian-Bo Gao

Wen-Peng Huang, Li-Ming Li, Jian-Bo Gao, Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81971615.

Corresponding author: Jian-Bo Gao, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, No. 1 East Jianshe Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2021-12-17
Revised: 2022-01-17
Accepted: 2022-02-22
Published online: 2022-02-28

Abstract

BACKGROUND

Primary desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum is rare, with rapid progression and strong infiltration. At present, there is no standard treatment scheme for this disease, and the prognosis is poor. The diagnosis depends on pathology and immunohistochemistry.

CASE SUMMARY

The clinical manifestation of Case 1 was abdominal pain, which was misdiagnosed as duodenal cancer. The final diagnosis was made by postoperative pathology. Multiple metastases still occurred after surgical resection and chemotherapy. The clinical manifestation of Case 2 was constipation. It was misdiagnosed as rectal cancer and surgical resection was performed. The final diagnosis was made by postoperative pathology.

CONCLUSION

Analyzing the clinical, imaging, and pathological features of desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum is conducive to more comprehensive understanding of atypical intestinal space occupying lesions and early diagnosis, early evaluation, and early treatment of the disease.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Duodenum; Rectum; Malignant; Desmoplastic small round cell tumor; Diagnostic imaging

Citation: Huang WP, Li LM, Gao JB. Desmoplastic small round cell tumor of the duodenum and rectum: Report of two cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(4): 212-216
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/212.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.212

摘要

背景

原发于十二指肠和直肠的促结缔组织增生性小圆细

胞肿瘤临床罕见, 病变发展快, 浸润性强, 目前尚无标准治疗方案, 预后较差, 确诊需依靠病理及免疫组化.

病例简介

本文病例1临床表现为腹痛, 曾被误诊为十二直肠癌, 术后病理最终确诊, 给予手术切除和化疗后仍出现体内多发转移. 本文病例2临床表现为便秘, 曾被误诊为直肠癌, 给予手术切除, 术后病理最终确诊.

结论

通过分析结直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床特点、影像表现及病理特征, 有利于对肠道不典型占位性病变的更全面思考, 综合考虑诊断, 尽早评估病情, 尽早治疗, 同时可以让临床医生更全面了解此病.

关键词: 十二指肠; 直肠; 恶性; 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤; 诊断显像

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

核心提要: 收集郑州大学第一附属医院2例分别原发于十二指肠和直肠的促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤患者的临床资料, 总结其临床、病理与影像特征, 让临床医生更全面了解此病.

文献来源: 黄文鹏, 李莉明, 高剑波. 十二指肠、直肠促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤2例报告. 世界华人消化杂志 2022; 30(4): 212-216
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i4/212.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i4.212

0 引言

促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor, DSRCT) 是一种高度侵袭性恶性软组织肿瘤, 多发生于男性儿童和青少年的腹、盆腔, 位于结直肠更为罕见, 国内外鲜有报道. 本文报道2例原发于十二指肠和直肠处的DSRCT, 介绍其诊疗经过及影像学表现, 以期对临床诊治提供帮助.

1 病例简介

1.1 病例一 患者男, 22岁, 因“腹痛2天”于2018-02-19至郑州大学第一附属医院急诊外科就诊. 患者2天前无明显诱因出现腹痛, 右上腹为著, 呈持续性钝痛, 伴恶心、干呕, 合并发热, 最高体温39 ℃; 既往乙肝病史, 青霉素过敏史, 无家族性遗传病史. 自发病以来精神、食欲、睡眠欠佳, 大便未排, 小便正常, 体重无明显变化. 体格检查: 腹稍膨隆, 腹肌紧, 腹部压痛、反跳痛, 以右上腹为著, 未触及明显包块, 肠鸣音2次/分, 无过水声. 实验室检查: 白细胞计数14.20×10^9/L, 中性粒细胞计数12.43×10^9/L, 单核细胞计数0.78×10^9/L, D-二聚体0.94 mg/L, 乙肝病毒DNA 8.41×10^2, 肿瘤异常蛋白凝聚物面积147.77 μm^2, 肿瘤标志物未见明显异常.

腹部CT检查: 十二指肠球部见不规则软组织密度影, 密度不均匀, 边界不清, 平扫CT值约35 HU(图1A), 最大截面约6.3 cm×5.4 cm, 增强扫描后动脉期CT值约54 HU(图1B), 静脉期CT值约58 HU(图1C), 内见囊变坏死(CT值约13 HU), 增强呈不均匀轻度持续性强化, 病变与胃幽门和十二指肠降部分界不清, 周围见少许积液(图1D). 腹腔内脂肪间隙模糊, 邻近网膜呈污垢样改变并腹膜局限性增厚, 腹膜后见增大淋巴结.

1.2 病例二 患者男, 38岁, 因“间断性便秘3月余”于2020-09-04至郑州大学第一附属医院结直肠肛门外科就诊. 患者3月前无明显诱因出现便秘、排便困难; 既往体健, 阿莫西林过敏史, 无家族性遗传病史. 自发病来精神、食欲、睡眠、大小便正常, 体重无明显变化. 体格检查: 肛诊(KC位)未见明显异常. 实验室检查: 肿瘤标志物未见明显异常.

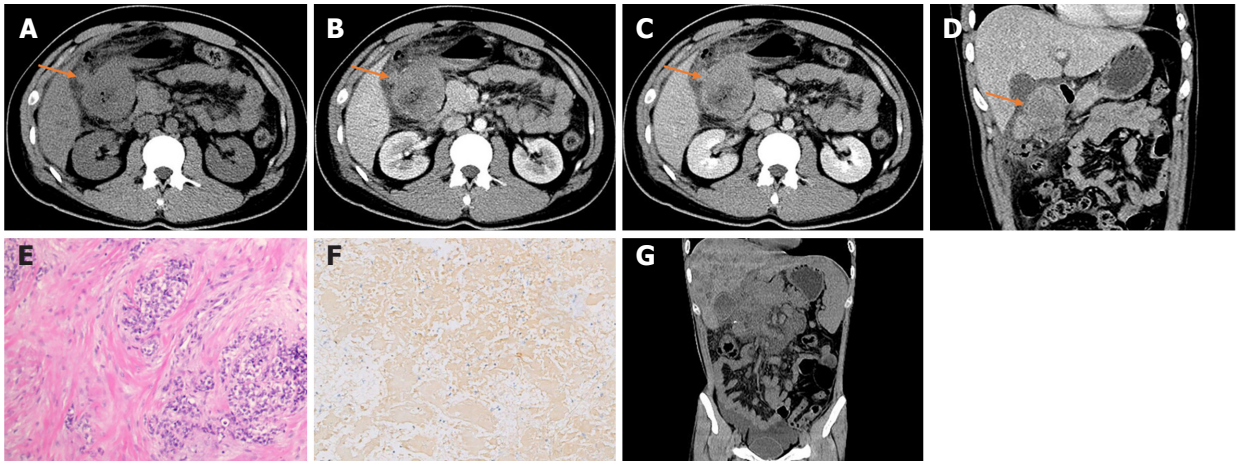
CT检查: 直肠壁不均匀增厚, 厚度约3.8 cm, 累及肠管长度约7.6 cm, 平扫CT值约47 HU(图2A), 增强扫描后动脉期CT值约74 HU(图2B), 静脉期CT值约75 HU, 呈不均匀中度持续性强化; 盆腔见多发团块状软组织影, 部分内见钙化, 局部与直肠壁分界不清(图2C), 最大截面约5.4 cm×4.5 cm, 增强呈不均匀轻度强化. MRI检查: 直肠病灶在T_1WI上呈等信号(图2D), T_2WI上呈混杂稍高信号(图2E), DWI上呈混杂高信号(图2F), 静脉注入Gd-DTPA后, 病灶呈不均匀明显强化(图2G), 盆腔内多发病灶与直肠病灶信号相似. 电子肠镜检查: 直肠隆起性病变(图2H).

2 最终诊断

2例患者结合形态学和免疫组化, 最终病理诊断符合促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor, DSRCT).

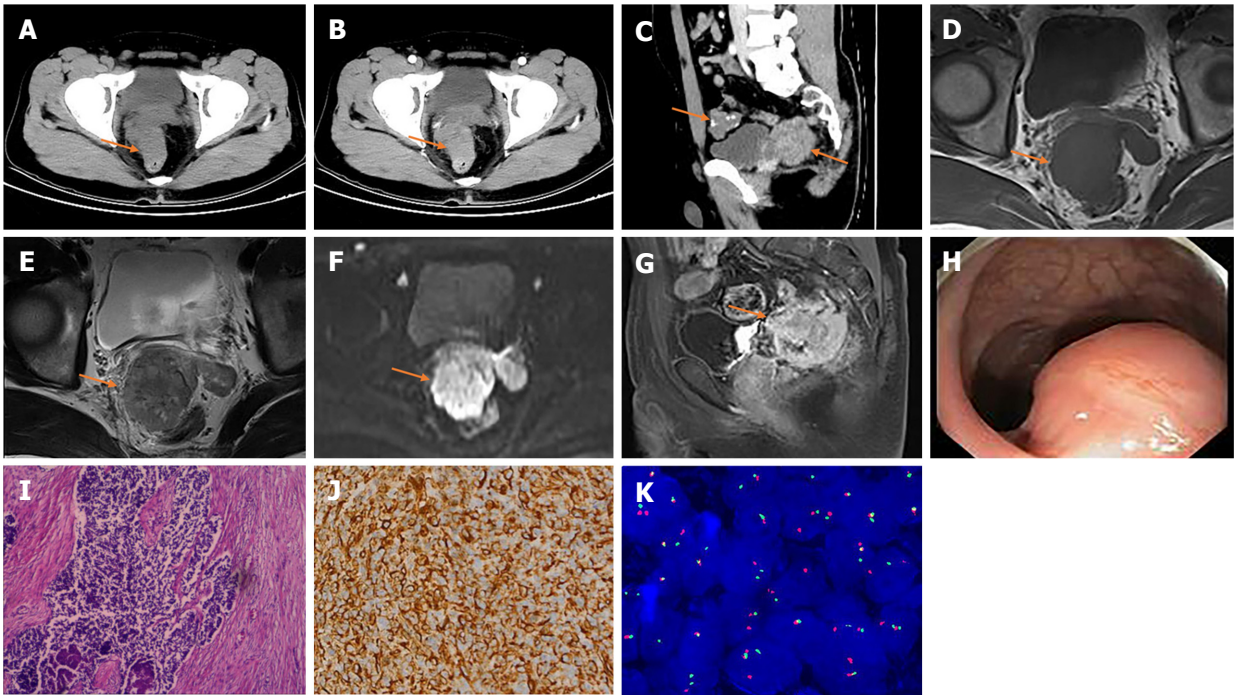
3 治疗

患者1全麻后行剖腹探查术, 术中见腹腔内大量淡黄色恶臭脓液, 吸净积液后见大网膜被覆脓苔, 水肿并黏连成团, 于十二指肠球部见大小约10 cm×8 cm×8 cm质硬肿块, 无活动度, 外侵明显, 上方侵及胃幽门部, 向下包绕十二指肠降部并侵犯横结肠系膜, 向左包绕胰头. 十二指肠降部下段见肿块破溃, 形成瘘道, 见消化液流出, 尝试缝合破口因组织高度水肿质脆而失败, 切除部分外侵肿瘤快速送病理, 探查肝、脾、小肠、结肠未



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.212 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　患者男, 22岁, 十二指肠DSRCT图像(箭示肿物). A: CT平扫轴位示十二指肠球部不均匀软组织密度肿块, 平扫CT值约35 HU; B: 动脉期轴位示病灶内见囊变坏死, CT值约54 HU; C: 静脉期轴位示病灶CT值约58 HU, 呈不均匀轻度持续性强化; D: 静脉期冠状位示病变与胃幽门和十二指肠降部分界不清, 周围见少许积液, 腹腔内脂肪间隙模糊, 邻近网膜呈污垢样改变并腹膜局限性增厚; E: 光镜下小圆形细胞致密排列, 核小, 深染, 核分裂象易见, 见不同程度的坏死, 周围纤维结缔组织明显增生, 伴炎细胞浸润, 肿瘤组织穿透浆膜(HE × 100); F: 免疫组化CD34阳性表达(Envision × 100); G: CT复查示肝内弥漫性结节状转移灶, 病灶周围、腹膜后、髂血管旁、腹腔系膜间隙多发肿大淋巴结, 腹、盆腔内多发渗出积液.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i4.212 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　患者男, 38岁, 直肠DSRCT图像(箭示肿物). A: CT平扫轴位示直肠壁不均匀增厚, 厚度约3.8 cm, 累及肠管长度约7.6 cm, 平扫CT值约47 HU; B: CT动脉期轴位示病灶CT值约74 HU, 呈不均匀中度持续性强化; C: 静脉期冠状位示盆腔软组织肿块, 内见钙化, 局部与直肠壁分界不清, 不均匀轻度强化; D: MRI检查直肠病灶在T1WI上呈等信号; E: 病灶在T2WI上呈混杂稍高信号; F: 病灶在DWI上呈混杂高信号; G: 矢状位增强图像示病灶呈不均匀明显强化; H: 电子肠镜图像示直肠隆起性病变; I: 光镜下见小圆形细胞实性巢状排列, 核仁不清, 周围围绕显著增生的致密纤维结缔组织, 伴有透明样变性(HE × 100); J: 免疫组化Vimentin阳性表达(Envision × 100); K: 荧光免疫杂交检检测计数100个肿瘤细胞, 阳性细胞数为52%, 根据判读标准, 本病例发生Ewsr1基因断裂.

见明显异常, 依据上述探查行“胃肠Roux-en-Y吻合术+十二指肠置管肠减压术”.

患者2全麻后行腹腔镜直肠恶性肿瘤根治术+左侧侧方淋巴结清扫术+腹腔转移瘤切除术, 术中见直肠来源巨大肿块, 切面灰黄, 质中, 边界不清, 大小约7.1 cm×5.3 cm×4.8 cm, 肉眼观侵及外膜层, 腹腔内大量淡黄色清亮腹水, 大网膜见大小约3 cm×3 cm肿块, 盆壁、腹壁、余大网膜见散在苍白结节, 考虑直肠恶性肿瘤腹盆腔广泛转移.

4 结果和随访

患者1术后病理组织学检查: 光学显微镜下见小圆形细胞致密排列, 核小, 深染, 核分裂象易见, 内有不同程度的坏死, 周围见明显增生纤维结缔组织, 伴炎细胞浸润, 肿瘤组织穿透浆膜(图1E); 免疫组化检测: Desmin(核旁+), SDHA(+), SDHB(+), CD34(血管+)(图1F), CD117(部分弱+), Ki-67 (15%+). 术后40天后排除化疗禁忌行“环磷酰胺+阿霉素+长春新碱”方案化疗6周期, 口服安罗替尼靶向治疗, 期间规律随访, 2019-05, CT复查示肿块较前增大, 腹膜后、网膜后多发肿大淋巴结较前增大、增多, 改行“依托泊苷+异环磷酰胺”方案化疗3周期, 2019-08改行“多西他赛+顺铂”化疗方案2周期, 口服阿帕替尼靶向治疗. 2019-09行CT引导下肿瘤射频消融术+放射性粒子植入术, 12月CT复查示肝内弥漫性结节状转移灶, 肿块较前增大, 内见多发高密度粒子, 病灶周围、腹膜后、髂血管旁、腹腔系膜间隙多发淋巴结较前增大, 腹、盆腔内多发渗出积液(图1G). 目前仍在随访中.

患者2术后病理组织学检查: 光学显微镜下小圆形细胞实性巢状排列, 核分裂象可见, 核仁不清, 周围围绕显著增生的致密纤维结缔组织, 伴有透明样变性(图2I); 腹壁结节、大网膜、小肠系膜结节均见肿瘤累及, 清扫出15枚淋巴结未见肿瘤累及. 免疫组化检测: AE1/AE3(+), CK8/18(+), CD56(灶+), Desmin(+), Vimentin(+)(图2J), CAM5.2(+), CD99(+), Ki-67(50%+); 荧光免疫杂交检检测: 计数100个肿瘤细胞, 阳性细胞数为52%, 根据判读标准, 本病例发生Ewsr1基因断裂(图2K). 目前仍在随访中.

5 讨论

DSRCT于1989年由Gerald和Rosail首次报道[1], 年发病率约为0.2/100万-0.5/100万[2], 是一种高度侵袭性恶性软组织肿瘤, 多发生于男性儿童和青少年, 也有老人和年轻女性的报道[3-6]. 发病部位多见于腹、盆腔, 常发生远处转移, 如肺、肝转移等, 其他罕见部位包括胸膜、睾丸旁、后颅窝、卵巢、子宫、腮腺、肺、鼻腔等[6,7]. 原发于十二指肠和直肠处更为罕见, 本文2例出现腹膜及网膜播散, 发生实质性脏器和淋巴结的转移. DSRCT临床表现、实验室检查不典型, 与发病部位产生局部症状有关, 本例表现为腹痛和便秘, 文献报道可伴有消瘦、发热、贫血等恶病质表现及肠梗阻表现[8].

既往研究认为DSRCT起源于原始间皮细胞或具有多潜能分化的原始间叶细胞和中胚叶母细胞[9], 2020年WHO软组织肿瘤分类中将其分为起源未定肿瘤类别. DSRCT病理特征典型, 镜下表现为硬化性纤维结缔组织间质大量增生, 包绕并分割上皮样小圆细胞巢, 小圆细胞组织起源未定, 巢状或梁索状排列紧密, 核圆形, 深染, 不同区域肿瘤和间质的比例不同[7,10-11]. 免疫组化具有多种阳性表达, 上皮源性、神经源性及间叶源性标志物如单克隆抗体AE1/AE3、波形蛋白、NSE和Desmin核旁往往呈强阳性表达[6,12], 本文2例免疫组织化学具有多向分化的特点, 与文献报道相符. DSRCT组织学上需与胚胎性或腺泡状横纹肌肉瘤、原始神经外胚层肿瘤、小细胞型神经母细胞和淋巴瘤等其他恶性小细胞肿瘤鉴别; 本例发生于十二指肠及直肠, 还需与肠道恶性肿瘤相鉴别.

关于肠道DSRCT的影像表现报道罕见, 本文2例病灶较大, 呈实性, 边界不清, 形态不规则, 平扫密度略低于肌肉, 可见坏死、钙化, 病变发展快, 浸润性强, 检查时已出现周围脏器侵犯, 腹、盆腔种植转移, 恶性腹水等征象. DRSCT病理表现为大量基质反应和新生血管形成[5], 本文2例增强为不均匀轻中度强化, 内见低密度坏死, 可能与肿瘤生长过快、血管坏死以及纤维结缔组织显著增生有关. 病例2在T_1WI上呈等信号, T_2WI上呈混杂稍高信号, Gd-DTPA增强效果更佳, 呈明显强化. CT是DSRCT术前的主要检查手段, 术前单纯依靠影像学检查虽不能明确性质, 但可反映病变的范围和形态大小, 有助于提示临床分期, 在评估DSRCT远处转移情况等方面, 尤其是对腹膜、网膜及肠系膜转移灶的术前探查中具有优势, 对手术方案的制定及治疗效果的判断有一定的临床意义, 但确诊仍需依靠病理及免疫组化.

DSRCT目前尚无标准治疗方案, 由于其高度侵袭性, 病情发展迅速, 临床就诊时常已多发转移. 治疗策略包括最大限度减瘤术、高强度全身化疗、靶向治疗、腹腔热化疗及局部放疗等多模式治疗方式[5,13]. 发生于肠道常因弥漫浸润生长、腹腔多发转移而治疗效果欠佳, 总体预后较差, 持久的缓解率较低[10]. 本文病例1经过放射性粒子植入术、化疗、靶向治疗, 仍出现远处转移, 预后差, 病例2手术切除后仍在随访中, 术后进行相关随访和复查是必要的. Hayes-Jordan等[14]研究认为无腹腔外转移的DSRCT患者中, 完全切除或接近完全切除的患者

中位生存期为31.4个月, 术后残留病灶>2.5 cm患者的中位生存期为7.1个月, 因此早期发现, 尽早治疗, 争取最大限度减瘤手术是延长DSRCT患者生存率的关键[5]. 目前有文献报道DSRCT患者对抗血管及阻断血小板衍生生长因子受体的靶向药物如安罗替尼、帕唑帕尼耐受性较好[13,15,16]. 由于DSRCT发病罕见, 尚需更多的临床研究探索最优治疗策略.

7 结论

综上所述, 通过分析结直肠DSRCT的临床特点、影像表现及病理特征, 认识与学习来源于结直肠的DSRCT, 有利于对肠道不典型占位性病变的更全面思考, 综合考虑诊断, 尽早评估病情, 尽早治疗, 同时可以让影像科医生更全面了解此病.

8 参考文献

1 Gerald WL, Rosai J. Case 2. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 177-183 [PMID: 2473463 DOI: 10.3109/15513818909022347]

2 Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and outcomes of desmoplastic small round cell tumor: results from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Cancer Epidemiol* 2014; 2014: 680126 [PMID: 25431592 DOI: 10.1155/2014/680126]

3 Bulbul A, Fahy BN, Xiu J, Rashad S, Mustafa A, Husain H, Hayes-Jordan A. Desmoplastic Small Round Blue Cell Tumor: A Review of Treatment and Potential Therapeutic Genomic Alterations. *Sarcoma* 2017; 2017: 1278268 [PMID: 29225486 DOI: 10.1155/2017/1278268]

4 韩晓兵, 张乾营, 阿浣. MRI诊断左小腿促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤一例.磁共振成像 2017; 8: 534-535 [DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.07.011]

5 陈火光, 王鸿彪, 林英城. 促结缔组织增生性小圆细胞瘤诊疗进展. 国际肿瘤学杂志 2018; 45: 379-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.06.015]

6 胡春燕, 王纾宜. 鼻腔鼻窦促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床病理特征: 1例新发病例及2例文献复习. 复旦学报(医学版) 2017; 44: 87-92

7 王玲玲, 姬忠贺, 高颖, 昌红, 周全, 孙萍萍, 张颖, 李雁. 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床病理特征分析. 中国肿瘤临床 2020; 47: 72-76 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.02.388]

8 Shen XZ, Zhao JG, Wu JJ, Liu F. Clinical and computed tomography features of adult abdominopelvic desmoplastic small round cell tumor. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5157-5164 [PMID: 24803835 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5157]

9 林晓强, 韩涛, 景梦园, 邓靓娜, 张斌, 周俊林. 胸膜结缔组织增生性小圆细胞肿瘤1例. 中国医学影像技术 2021; 37: 634 [DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.04.041]

10 唐京京, 汤静燕, 潘慈, 高怡瑾, 韩亚丽, 胡文婷, 张婧, 周敏, 殷敏智. 儿童促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤8例并文献复习. 中华实用儿科临床杂志 2021; 36: 1108-1110 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200220-00208]

11 张俊, 郑建明, 潘心宇. 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床病理分析. 临床医药文献电子杂志 2018; 5: 113-114 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.01.063]

12 郭修玉, 付浩, 郭崴, 孙龙, 吴华, 陈皓鋆. 精索促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤18F-FDG PET/CT显像一例. 中华核医学与分子影像杂志 2018; 38: 695-696 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.10.013]

13 申锋, 庄荣源, 郭曦, 冯艺, 周宇红. 促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤的临床多学科综合诊治. 中国临床医学 2019; 26: 364-368 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190053]

14 Hayes-Jordan A, Green H, Lin H, Owusu-Agyemang P, Mejia R, Okhuysen-Cawley R, Cortes J, Fitzgerald NE, McAleer MF, Herzog C, Huh WW, Anderson P. Cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1726-1732 [PMID: 25564159 DOI: 10.1245/s10434-014-4289-y]

15 Chen HM, Feng G. Use of anlotinib in intra-abdominal desmoplastic small round cell tumors: a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 57-61 [PMID: 30588030 DOI: 10.2147/OTT.S190333]

16 Menegaz BA, Cuglievan B, Benson J, Camacho P, Lamhamedi-Cherradi SE, Leung CH, Warneke CL, Huh W, Subbiah V, Benjamin RS, Patel S, Daw N, Hayes-Jordan A, Ludwig JA. Clinical Activity of Pazopanib in Patients with Advanced Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Oncologist* 2018; 23: 360-366 [PMID: 29212731 DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0408]

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 2022年2月28日; 30(4): 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.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2022 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

2022 年 3 月 8 日　　第 30 卷　　第 5 期　　(Volume 30 Number 5)



5/2022

《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 05>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年三月八日 第三十卷 第五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年3月8日 第30卷 第5期 (总第697期)

述评

217 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展
周康, 肖嫩群, 谭周进

基础研究

223 牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调
陈肖敏, 王煦, 陈苗苗

文献综述

230 肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素研究进展
顾达, 童聪, 赵祥安, 向晓星

临床实践

235 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系
盛倩, 章国东, 温敏雅
242 不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在老年肥胖无痛胃镜中的应用
黄晓敏, 陈颖, 任晓听
249 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻患儿临床疗效观察
王军, 宋甜甜

消　　息

222　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
229　《世界华人消化杂志》正文要求
248　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

江学良, 教授, 博士研究生导师, 山东中医药大学第二附属医院消化中心主任, 擅长炎症性肠病与消化内镜诊治. 承担国家重点研发项目及中国博士后科研课题, 牵头制订了《中国炎症性肠病中西医结合共识》, 担任《世界华人消化杂志》主编及中国中西医结合学会炎症性肠病专家委员会主任委员, 主编《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗》等专著5部, 在*World Journal of Gastroenterology*等杂志发表论文100余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 5 March 8, 2022

EDITORIAL

217 Intestinal microecological mechanism for Baohe Pill to treat food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea
Zhou K, Xiao NQ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

223 Pharbitis nil extract ameliorates loperamide-induced functional constipation and intestinal microflora disorder in rats
Chen XM, Wang X, Chen MM

REVIEW

230 Progress in research of factors associated with esophageal and gastric variceal rebleeding in cirrhosis
Gu D, Tong C, Zhao XA, Xiang XX

CLINICAL PRACTICE

235 Value of serum G-17, PG Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG in screening of gastric cancer and precancerous lesions and their relationship with depth of tumor invasion
Sheng Q, Zhang GD, Wen MY

242 Application of different doses of fentanyl combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients
Huang XM, Chen Y, Ren XT

249 Clinical effects of *Saccharomyces boulardii* combined with aluminum phosphate in treatment of acute antibiotic-associated diarrhea in children
Wang J, Song TT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 5 March 8, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Liang Jiang, Professor, Doctoral Supervisor, Director of Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Jingba Road, Jinan 250001, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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 2022年3月8日; 30(5): 217-222

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.217

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

述评 EDITORIAL

保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展

周 康, 肖嫩群, 谭周进

周康, 肖嫩群, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2020JJ4468.

作者贡献分布: 本文综述由周康完成; 谭周进和肖嫩群审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2021-12-08
修回日期: 2021-12-21
接受日期: 2022-02-22
在线出版日期: 2022-03-08

Intestinal microecological mechanism for Baohe Pill to treat food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea

Kang Zhou, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan

Kang Zhou, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2020JJ4468.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-12-08
Revised: 2021-12-21
Accepted: 2022-02-22
Published online: 2022-03-08

Abstract

Food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea is a common disease caused by improper diet and overeating in children, and Baohe Pill is a traditional effective way to treat the disease. With the development of the concept of intestinal microecology and metagenomics in recent years, it has been found that the mechanism of Baohe Pill in the treatment of food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea is associated with intestinal microecology. This paper will discuss the progress in the research of intestinal microecology of Baohe Pill in the treatment of diarrhea due to food stagnation in the gastrointestinal tract, with an aim to provide a reference for the research on the pharmacodynamic mechanism of Baohe Pill.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Baohe Pill; Dyspeptic retention syndrome; Food retention; Intestinal enzyme; Intestinal microecology

Citation: Zhou K, Xiao NQ, Tan ZJ. Intestinal microecological mechanism for Baohe Pill to treat food-stagnation-type gastrointestinal diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 217-222
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.217

摘要

食滞胃肠证泄泻是由饮食不节、暴饮暴食引起的常见于小儿的一种疾病, 保和丸是治疗这种疾病的传统良方. 随着近年来肠道微生态、宏基因组学概念的发展, 人们发现保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的机理与肠道微生态具有一定的关联性, 因此本文将梳理保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态研究进展, 为保和丸药效机理方向的研究提供一定的参考意义.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 保和丸; 食滞胃肠; 泄泻; 肠道酶; 肠道微生态

核心提要: 保和丸可通过对肠道菌群、肠道酶及肠道环境的调节作用修复食滞胃肠证泄泻对机体肠道微生态造成的负面影响, 但具体的影响机制及影响哪些菌种和酶还有待研究深挖.

文献来源: 周康, 肖嫩群, 谭周进. 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 217-222
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.217

0 引言

食滞胃肠证泄泻又被称为“食积泄泻”、“伤食泄”, 指食物过多停滞在胃肠, 使机体消化功能运化困难, 导致腹泻的胃肠道疾病[1]. 西医常用促胃动力药、助消化药治疗食滞相应病症, 但常治标不治本, 如多潘立酮可直接对胃肠道的D2受体起作用, 使肠胃蠕动回复正常水平, 是临床上的常用西药. 但多潘立酮对胃肠道功能没有改善作用, 在治疗年龄偏大、机体衰弱人群时效果不理想, 且对功能性消化不良的治疗中常有腹痛、头晕等副作用[2]. 而保和丸根据具体病情在原方加减药味、灵活给药, 临床上用于消化不良、婴幼儿腹泻、急性胃炎、急慢性肠炎等病证时, 常能且达到标本兼治的效果[3]. 此外, 根据中医辨证用药理念, 使保和丸联合其他药味[4]、西药[5]和中医特色疗法[6], 治疗效果往往好于保和丸单用.

肠道微生态是一个动态、稳定的系统, 其中栖息着的菌群之间分泌物质互相制约或共生, 与肠道粘膜环境共同构成生物屏障, 并分泌大量的活性酶参与到机体食物的消化代谢中[7,8]. 正常肠道菌群中人体中需氧菌和厌氧菌比例约为1:1000, 其中厚壁菌门和拟杆菌门为主要的优势菌, 分别占据了总菌群60%和20%以上的数量[9]. 随着宏基因组测序技术的发展, 人们可以直接提取在环境样本中所有微生物的DNA进行测序分析. 这种方法不仅避免了环境培养中造成的污染, 而且获得的菌群数量远远大于传统的培养方式, 使肠道菌种在腹泻等疾病所发挥的作用进一步被阐明, 肠道菌群与肠道酶、肠道环境的作用关系更加明确[10,11]. 有研究报道, 肠道菌群失调、肠道酶活性变化、肠道环境受损都能对肠道微生态造成影响, 导致腹泻的发生. 同时部分中药复方治疗腹泻的机理也被证明与调节肠道菌群结构、肠道酶活性、改善肠道环境有关, 如参苓白术散能通过调节乳杆菌科菌种的数量来改善腹泻患者的临床症状[12]、痛泻要方能通过上调乳糖酶活性和修复上皮细胞功能来缓解肝气乘脾泄泻[13]、白术多糖能促进肠道粘膜的修复来缓解大肠杆菌腹泻[14]. 因此本文将通过肠道菌群、肠道酶、肠道环境三个方面阐述食滞泄泻对肠道微生态的影响, 及保和丸通过这三个方面对肠道微生态的作用, 为保和丸治疗食滞泄泻的微生态机制研究阐明思路.

1 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻与肠道菌群的关系

1.1 *食滞泄泻与肠道菌群* 肠道菌群的平衡可以侧面反映机体的健康程度, 同时也能有助于减少和预防食滞的发生. 如肠道菌群对体内的一些碳水化合物和植物多糖吸收转化而形成的代谢产物-短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA), SCFA具有给人体和微生物供能、维持肠道稳态、抗炎、减轻食物过敏等正向作用[15]. 有研究报道[16], SCFA可促进抑胃肽、胰高血糖素样肽-1等激素的分泌, 而这些激素能作用于大脑神经受体, 起到抑制食欲的作用, 从而使饮食节律, 降低食滞胃肠证泄泻发生的机率. 食滞泄泻会导致产SCFA菌种丰度的下降, 如王云等[17]按奶粉、豆粉、鱼松、面粉(1:2:1:1)制成高热量高蛋白饲料(以下简称精制饲料)喂养+50%牛奶灌胃制造食滞泄泻大鼠模型. 对大鼠盲肠肠道菌群进行测序后发现, 菌群Chao1指数和Observed-species指数明显降低, 疣微菌门菌种相对丰度显著上升, 厚壁菌门菌种相对丰度下降. 在属水平上, 有益菌属布劳特菌属、*Intestinimona*、真杆菌属、脱硫弧菌属、红蝽菌属、厌氧弧菌属和梭菌属菌种相对丰度降低, 醋弧菌属菌群相对丰度增加. 其中下降的多种菌种如乳杆菌、布劳特菌属、真杆菌属等都是可产生SCFA的有益菌种. 麦楚填等[18]用精制饲料喂养+奶粉和水(13:12)混合制成牛奶灌胃制造食滞泄泻小鼠模型. 造模结束后小鼠萎靡不振、毛色黄暗淡无光, 安静少动, 进食减少, 腹部涨满, 大便黏腻质软. 对小鼠粪便菌群测序后发现, 食滞泄泻模型小鼠盲肠中厚壁菌门、螺旋体门与瘤胃球菌属、密螺旋体属等菌数量下降, 而疣微菌门、迷踪菌门与脱硫弧菌属、普雷沃氏菌属等致病菌数量上升. 罗佳等[19]用冰水灌胃加饮食不节方法制造脾虚食积小鼠模型. 造模结束后模型小鼠精神萎靡, 体态瘦弱, 肠道推进率下降, 进食量降低, 大便溏软不成形. 对小鼠粪便菌群测序发现, 模型组门水平上厚壁菌门数量下降, 拟杆菌门数量上升; 属水平上酸杆菌属、双歧杆菌属数量减少, 大肠埃希菌-志贺菌数量增加. 食滞和肠道中的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)也具有一定的关联性, Zhang等[20]选取70例消化不良患者, 将其分为*H. pylori*阴性组(28例)、*H. pylori*阳性组(42例), 再将*H. pylori*阳性组分为*H. pylori*治疗组(21例)和常规治疗组(21例). *H. pylori*阴性组和常规治疗组均使用常规药物治疗, *H. pylori*治疗组给予*H. pylori*根除治疗加常规治疗, 并通过超声检查测定患者胃排空时间. 在对比不同组别患者治疗情况和胃

排空食积后发现*H. pylori*根除治疗对消化不良具有一定的改善作用.

上述部分动物实验表明食滞切实改变了肠道菌群的组成, 其中门水平上主要集中在优势菌厚壁菌门数量下降, 疣微菌门、拟杆菌门数量上升, 而厚壁菌门和拟杆菌门比值的变化是肠道功能紊乱的主要原因之一[21]. 在属水平上具体菌种变动结果则具有差异化, 但基本上是使潜在致病菌和需氧菌种数量上升、有益菌和厌氧菌种数量下降. 厌氧菌的减少会造成肠道菌群中生物屏障的能力下降、营养物质的吸收和生产能力减弱, 外来菌种的定植和攻击增加. 如以上研究结果中, 食滞泄泻导致的厌氧菌双歧杆菌、乳酸菌数量下降会使人肉毒素更加容易进入血液, 且使肠道屏障稳固度下降、肠道菌群平衡不稳并增加*H. pylori*在胃黏膜上的附着及感染密度[22,23]. 而普雷沃氏菌属是腹泻为主要症状的肠易激综合征的优势菌, 食滞动物中普雷沃氏菌属数量的上升会导致腹泻的产生[24], 大肠埃希菌-志贺菌的上升则会加重宿主的腹泻程度并增加肠道感染、败血症的风险[25]. 总之, 食滞对菌群的作用破坏了肠道的稳态平衡, 造成一系列负面影响, 使机体免疫力下降, 并提供病菌良好的生长环境和条件, 从而导致腹泻等症状的发生.

1.2 保和丸与肠道菌群 肠道菌群对药物的代谢和转化能力远胜于肝脏, 因此肠道菌群也被喻为人体的“潜在器官”[26]. 如蒋家璐等[27]对经肠道菌转化后的半枝莲提取液进行检测后发现, 提取液中木犀草素、汉黄芪素含量增加, 野黄芪素含量呈先增后降趋势, 半枝莲提取液对CYP1A1酶的抑制作用也得到了增强. 同时肠道菌群也能被中药中的成分所调节作用, 高脂食环境是食滞的主要成因, 而保和丸被服用后一部分物质能与肠道菌群产生交互, 并通过对肠道菌群的调节而起到调节血脂作用. 如李玉波等[28]用保和丸给药长期高脂饮食喂养大鼠, 发现保和丸在降低大鼠体内的血清总胆固醇、低密度脂蛋白、三酰甘油含量时, 增加肠道了中双歧杆菌目、梭菌目、脱硫弧菌目、产氢细菌目菌群数量, 减少红蝽菌目、拟杆菌目、芽孢肝菌目、乳杆菌目、丹毒丝菌目、伯克氏菌目、气单胞菌目、疣微菌目菌群数量. 有研究报道[29], 食积便秘小鼠肠道中上升的细菌、大肠埃希菌、乳酸菌数量经保和丸治疗后得到了下降, 说明保和丸能使食积导致的菌种异常生长回复到正常水平, 让肠道菌群的组成趋于正常化. 同时保和丸对*H. pylori*相关腹泻也具有良好作用, 如何红梅等[30]将120例饮食积滞型*H. pylori*相关腹泻患者随机分为对照组和治疗组, 每组60例, 对照组给予三联疗法, 治疗组在此基础上给与保和丸加减. 对患者不良反应和*H. pylori*根除率检查后发现加减保和丸在三联疗法的基础上能降低不良反应, 并在保证*H. pylori*根除率的前提下对患者体征具有改善作用.

2 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻与肠道酶的关系

肠道中具有丰富的碳水化合物活性酶, 这些酶大部分都由肠道菌群编码分泌, 属于肠道微生态系统的一环[31]. 人体的正常食物消化和能量代谢循环都需要肠道酶的参与和运作. 当食物过多摄入时会使机体缺乏足够的酶多来消化这些超出承受范围的食物, 造成肠道堵塞, 从而肠道内细菌上移而使肠道菌群失衡、肠道消化功能紊乱, 造成腹泻[32]. 因此肠道消化酶的活力与食滞的发生具有直接关系, 而保和丸能通过提高或降低肠道酶的活性来对食滞泄泻起到治疗作用.

2.1 食滞泄泻与肠道酶 肠道酶既是人体消化的主要动力也与腹泻联系紧密, 如乳糖酶作为小肠吸收消化功能的标志酶, 多个动物腹泻实验研究中均有检测到乳糖酶活性的下降[33,34]. 临床上常见的婴幼儿腹泻就是因乳糖酶缺乏而无法吸收母乳或奶粉中的乳糖导致的, 也是小儿消化不良的主要成因. Chumpitazi等[35]在不同时间对被诊断为功能性消化不良的101名平均年龄11.2岁儿童患者和28名平均年龄10.6岁的儿童患者统计后发现, 101名儿童患者中有47.5%至少患有一种二糖酶缺乏症、28名儿童患者中有46.4%患有至少一种二糖酶缺乏症, 两份调查中大部分二糖酶缺乏症都是缺乏乳糖酶. 乳糖酶、蔗糖酶、麦芽糖酶等二糖酶的缺乏会使宿主体内摄入的双糖缺乏消化, 双糖过多堆积后经转化生成有机酸和CO_2等气体, 进而刺激肠壁, 加快肠道蠕动, 使肠腔渗透压升高、水分由肠壁转向肠道, 引发渗透性腹泻. 同时一些肠道菌种也会被吸引聚集, 加快双糖至有机酸等成分的转化, 使腹胀、腹痛、腹泻等症状加剧[36]. 此外, 大量高热量高蛋白的食物堆滞所造成的不良刺激会导致应激反应过度、肾上腺皮质激素过量分泌, 使肠绒毛的再生受阻, 导致肠道酶生长环境的破坏, 从而为腹泻创造产生环境[37]. 有研究报道[38], 高脂肪食物中往往缺少能间接提高乳糖酶转录的蔗糖, 导致高脂肪摄入的小鼠乳糖酶活力低于低脂肪小鼠. 吴燕婷等[39]分别给小鼠喂食低、高脂肪食物发现, 高脂食环境的雄性小鼠体内乳糖酶活力比低脂食环境下更低. 食滞中的大量高脂肪食物也会造成肠道菌群失衡、肠道粘膜屏障脆化, 进而使主要分布在肠道黏膜微绒毛膜表面和肠道内容物的乳糖酶活性下降, 进而导致腹泻[40]. 肠道中的蛋白酶和淀粉酶能促进机体消化能力, 且淀粉酶对急性腹泻的持续时间具有减缓作用[41], 而食滞会导致消化酶活力的下降. 如王鹿萍[42]用玉米粉、猪油、鲜鸡蛋、白糖等制成的混合饲料制造食积内热大鼠模型, 发现模型大鼠的

胃蛋白酶显著下降. 刘成全等[43]用肉松、蛋黄粉、玉米粉、猪油、白糖 、牛奶粉制成的高脂高蛋白饲料喂养大鼠制造食滞泄泻模型, 造模后精神萎靡、少动、消瘦、毛色枯黄, 大便出现软便、溏便. 对消化相关指标进行检测后发现, 模型大鼠体内淀粉酶活性下降、胃泌素、胃动素分泌减少.

2.2 保和丸与肠道酶的关系 保和丸能增加胃蛋白酶的活性, 提高胃的排空能力, 使高脂食中部分活性过高的酶回复正常水平. 如何云山等[29]用精制饲料饲养制造食滞便秘模型, 发现模型小鼠体内的淀粉酶、蛋白酶、蔗糖酶、木聚糖酶的活性均高于正常组, 经保和丸治疗后以上酶和淀粉酶的活性均得到下降. 其中淀粉酶、蛋白酶等人体自身可生产, 但木聚糖酶需要依靠肠道菌群的分泌, 说明保和丸具有平衡机体酶活性的作用, 这种作用可能是通过调节分泌特种酶的肠道菌种丰度达到的.

3 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻与对肠道环境的关系

3.1 食滞泄泻对肠道环境的损害作用 食滞泄泻会对肠道微生态环境造成病理性改变, 使食滞泄泻小鼠较正常小鼠肠黏膜肌层厚度变薄, 肠绒毛变短、萎缩不齐且排列紊乱[19]. 白辰等[44]用白糖、奶粉、猪脂膏(2:1:2)配置的高脂饲料对大鼠灌胃制造食积胃热泄泻模型. 期间大鼠毛色较黄蓬乱, 体态消瘦, 第2 d大便色浅, 质粘、较松散不成形, 第4 d出现干硬大便. 对模型大鼠结肠组织切片观察发现, 结肠组织中黏膜肌层变薄、部分粘膜下方出现充血、纤维增生、水肿现象. 彭绍忠等[45]用奶粉、豆粉、面粉、鱼松制成高热量高蛋白饲料. 造模后小鼠皮毛色黄无光泽, 精神不振, 蜷缩扎堆, 食量减少; 腹部膨隆胀满, 粪便黏腻质软, 呈棕黄色. 用ELISA法检测结肠组织后发现食滞小鼠肠道粘膜中免疫球蛋白SIgA含量显著下降. SIgA能刺激肠道黏液的分泌, 增加肠道排出内毒素的能力, 因此食滞能通过降低SIgA含量来削弱肠道粘膜的免疫功能. 食物堆积产生的积热同样对肠道环境具有负面作用, 刘铁钢等[46]精制饲料和52%牛奶灌胃加FM1流感病毒感染制造食积肺炎模型, 造模后小鼠少动, 卷缩扎堆, 毛发暗淡无光, 大便质稀. 对小鼠肠黏膜进行检测, 发现食滞造成的积热对肺部感染产生的积热具有加成作用, 导致上皮细胞中的紧密连接蛋白ZO-1受损、肠上皮组织的间隙增大、炎症因子含量升高, 从而使肠黏膜通透性下降、肠黏膜机械屏障功能减弱. 此外, 有研究表明食滞对十二指肠的粘膜屏障功能具有破坏作用, 其原理可能是对ZO-1和IL-1β含量的减少[47].

3.2 保和丸对肠道环境的修复作用 游丰锋等[48]用右旋葡萄糖硫酸钠复制溃疡性结肠炎小鼠模型并用保和丸灌胃给药, 发现保和丸能改变肠道菌群的多样性, 并能增加具有免疫调节、胃肠肠道粘膜屏障稳定作用的*A.muciniphila*菌的丰度, 减少炎症细胞数量和浸润深度, 且对受损的结肠组织粘膜有修复作用. 因此, 保和丸对肠黏膜屏障具有一定的修复作用.

4 思考与讨论

如今大量油炸煎炒食物的出现和零食、肉食等厚味之品的易取便食, 不仅对人们饮食结构造成了极大的改变, 也使食滞更加易发. 尤其在脏腑发育不全、脾常不足、贪恋甘肥而不知节制的小儿上, 食滞胃肠证泄泻更为常见, 在中医小儿腹泻临床分布排名统计中排名第二[49]. 但目前食滞与肠道微生态的研究中很大一部分都是对食滞便秘的研究, 对食滞泄泻中的肠道微生态研究还较少. 在中医泄泻证型方面, 食滞泄泻动物模型微生态的研究数量也远不如脾虚泄泻, 这可能是食滞证泄泻模型的造模难度较大导致的, 因为食滞既可能造成泄泻也可能造成便秘. 何云山等[50]总结提出造模过程中要围绕 “食滞”、“脾虚”、“湿盛”这三个食滞泄泻的产生因素来进行, 即利用饮食不节律、暴饮暴食、生冷或偏味食物刺激, 营造外部环境的“食滞”与内部环境的“脾虚”相互影响作用, 并且“脾虚”推动内部环境进一步形成“湿盛”, “脾虚”和“湿盛”两者互相加重而形成泄泻. 故本文中引用的几个食滞泄泻造模过程中大都用到了牛奶或冰水以促进动物脾虚, 若只是给与高脂高热量食物则极易造成便秘, 因此食滞泄泻模型还需要进一步规范化. 同时在保和丸对食滞泄泻中肠道菌群产生的具体影响方面上, 也仍缺少具体实验研究. 此外, 本课题组在前期检测过七味白术散[51]、葛根芩连汤[52]等止泻复方对动物泄泻模型的影响, 发现动物体内内乳糖酶、淀粉酶、蔗糖酶、蛋白质酶等酶活性具有不同程度变化. 证明多种止泻复方的疗效与部分肠道酶具有紧密的关联性, 其止泻作用甚至与修复肠道菌群中受损的乳糖酶基因结构和多样性有关[53], 而目前保和丸对食滞泄泻中肠道酶的影响研究较少且酶的种类单一. 在宏基因组学测序技术方面, 主要有16S rRNA测序和全宏基因组散弹测序两种方法, 前者可以回答微生物菌群的“这里有什么”的问题, 后者在前者的基础上可以回答“能做什么”的问题且在物种鉴定上更加清晰[54]. 但目前在食滞泄泻肠道菌群的研究上基本上都只用到了16S rRNA测序技术, 在食滞泄泻对含肠道酶基因细菌的影响和保和丸是否对肠道酶基因是否具有修复作用上同样缺乏深入探究.

5 结论

保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的机制与肠道微生态关系

密切, 食滞胃肠证泄泻对肠道菌群、酶、环境均造成了不同程度的负面影响, 使患者肠道微生态功能失调, 而保和丸能通过对肠道微生态的调节使机体状态回复正常. 建议使用全宏基因组散弹测序, 从基因功能上深挖对保和丸对食滞胃肠证泄泻患者肠道酶和肠道菌群的影响, 以推进对保和丸药效机理的研究, 使保和丸这一传统良方更加标准化、国际化.

6 参考文献

1 王培远, 劳慧敏, 马婷, 邢晓丽. 从食积论治小儿疾病的体会. 中国中西医结合儿科学 2016; 8: 209-211
2 齐纪芳. 小儿功能性消化不良的诊断和治疗现状. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 557-559
3 郭子伦. 保和丸加味治疗小儿阳虚泄泻的证治体会. 中国中医药现代远程教育 2012; 10: 114
4 邹情. 保和丸加减联合中药封包治疗小儿泄泻伤食证的临床观察. 中医外治杂志 2021; 30: 51-52
5 孙晓鹏. 保和丸联合多潘立酮治疗老年功能性消化不良的效果观察. 中国现代药物应用 2020; 14: 208-209 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.01.107]
6 颜宇枭. 推拿联合保和丸敷脐治疗小儿腹泻伤食证的临床观察. 湖南中医药大学 2017
7 韩卓君, 吴小平, 严明煜, 史胜楠, 邓艳萍, 张露, 王培利. 中药与肠道菌群相互作用机制探讨[J/OL]. 世界中医药: 1-10 [2021-12-14]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20210914.1517.004.html
8 Turnbaugh PJ, Henrissat B, Gordon JI. Viewing the human microbiome through three-dimensional glasses: integrating structural and functional studies to better define the properties of myriad carbohydrate-active enzymes. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 2010; 66: 1261-1264 [PMID: 20944220 DOI: 10.1107/S1744309110029088]
9 周欣, 付志飞, 谢燕, 王晓明, 李楠, 张鹏.中药多糖对肠道菌群作用的研究进展. 中成药 2019; 41: 623-627
10 郭明璋. 宏基因组学技术在肠道微生物与宿主疾病相关性研究中的应用. 中国农业大学 2017 [DOI: 10.27628/d.cnki.gzndu.2017.000122]
11 Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 803-814 [PMID: 25624713 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.803]
12 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响.北京中医药大学 2019 [DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2019.000088]
13 吴仪, 唐圆, 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 痛泻要方对“肝气乘脾”泄泻小鼠肠黏膜及肠内容物消化酶活性的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 745-749 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202007001]
14 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究. 扬州大学 2017
15 李心悦, 李在玲. 短链脂肪酸与食物过敏的肠道黏膜免疫. 临床儿科杂志 2021; 39: 471-475
16 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
17 王云, 吕敏, 王婷, 孙静莹, 周霞, 钟振亚, 兰泽伦, 万军. 食积大鼠肠道菌群结构与胃肠动力的关系. 中国微生态学杂志 2019; 31: 1124-1129 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201910002]
18 麦楚填, 吴美媚, 屈畅, 王春丽, 黄晓丹, 张晓君, 彭绍忠. 小儿七星茶对食积模型小鼠肠道菌群的调节作用. 广州中医药大学学报 2018; 35: 881-886 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.05.023]
19 罗佳, 孙强, 马祖兵, 何祖新, 李小芳. 红曲发酵炮制前后对脾虚食积证小鼠的胃肠调节作用. 中国实验方剂学杂志 2019; 25: 108-114 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20192252]
20 Zhang CL, Geng CH, Yang ZW, Li YL, Tong LQ, Gao P, Gao YQ. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after Helicobacter pylori treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4585-4593 [PMID: 27182168 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4585]
21 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023 [PMID: 17183309 DOI: 10.1038/4441022a]
22 Sanz Y, Nadal I, Sánchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2007; 2: 148-156 [PMID: 18221171 DOI: 10.2174/157489107780832596]
23 任磊, 杨玲, 何方, 霍世和, 贾洪利, 赵林森. 乳酸菌功能研究进展及限制发展因素分析. 食品安全导刊 2021; 28: 135-136 [DOI: 10.16043/j.cnki.cfs.2021.28.076]
24 刘蓉蓓. 腹泻主导型肠易激综合征患者的肠道菌群研究. 浙江大学 2016
25 Sun J, Du L, Li X, Zhong H, Ding Y, Liu Z, Ge L. Identification of the core bacteria in rectums of diarrheic and non-diarrheic piglets. *Sci Rep* 2019; 9: 18675 [PMID: 31822779 DOI: 10.1038/s41598-019-55328-y]
26 Possemiers S, Bolca S, Verstraete W, Heyerick A. The intestinal microbiome: a separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals. *Fitoterapia* 2011; 82: 53-66 [PMID: 20655994 DOI: 10.1016/j.fitote.2010.07.012]
27 蒋家璐, 孙溧, 倪姐, 徐坚成, 宋蒙蒙, 姚卫峰, 程海波, 康安, 孙东东. 肠道菌群对半枝莲中活性成分的代谢及其抑制CYP1A1酶的影响. 南京中医药大学学报 2021; 37: 225-230 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0225]
28 李玉波, 马雪玲, 李志更, 贾海骅, 梁媛, 郝改梅. 基于肠道菌群探讨保和丸对高脂饮食SD大鼠血脂的作用. 世界中医药 2018; 13: 2107-2110+2116
29 何云山, 谭周进, 李丹丹, 惠华英. 保和丸对食积小鼠的肠道微生物及酶活性的影响. 中国微生态学杂志 2019; 31: 763-767 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201907004]
30 何红梅, 袁敏华, 汤菲菲. 三联疗法联合保和丸治疗小儿幽门螺杆菌相关性胃炎临床观察. 新疆中医药 2017; 35: 19-21
31 Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 2018; 57: 1-24 [PMID: 28393285 DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8]
32 董琳琳. 小儿急性腹泻中医临床路径的验证总结. 北京中医药大学 2012
33 郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 舒兰, 谭周进. 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1345-1351 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1345]
34 吴仪, 谭周进. 腹泻与肠道乳糖酶活性的关系研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29: 571-576 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i11.571]
35 Chumpitazi BP, Robayo-Torres CC, Tsai CM, Opekun AR, Baker SS, Nichols BL, Gilger MA. Demographic and Clinical Correlates of Mucosal Disaccharidase Deficiencies in Children With Functional Dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66 Suppl 3: S52-S55 [PMID: 29762379 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001859]
36 张晓利. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道粘膜双糖酶的影响. 河北农业大学 2010
37 于健康. 复方白头翁散对小鼠的止泻作用研究. 四川农业大学 2018
38 Kuranuki S, Mochizuki K, Goda T. Dietary sucrose enhances intestinal lactase gene expression in euthyroid rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; 52: 347-351 [PMID: 17190105 DOI: 10.3177/jnsv.52.347]
39 吴燕婷, 刘健. 高低脂饮食差异对小鼠肠道乳糖酶活力的影响. 合肥工业大学学报(自然科学版) 2020; 43: 1689-1693
40 Zhang Y, Chen L, Hu M, Kim JJ, Lin R, Xu J, Fan L, Qi Y, Wang L, Liu W, Deng Y, Si J, Chen S. Dietary type 2 resistant starch

improves systemic inflammation and intestinal permeability by modulating microbiota and metabolites in aged mice on high-fat diet. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 9173-9187 [PMID: 32452830 DOI: 10.18632/aging.103187]
41 Ramakrishna BS, Subramanian V, Mohan V, Sebastian BK, Young GP, Farthing MJ, Binder HJ. A randomized controlled trial of glucose versus amylase resistant starch hypo-osmolar oral rehydration solution for adult acute dehydrating diarrhea. *PLoS One* 2008; 3: e1587 [PMID: 18270575 DOI: 10.1371/journal.pone.0001587]
42 王鹿萍. 消食清热膏对食积内热动物模型的实验研究. 长春中医药大学 2013
43 刘成全, 邓青, 谭志超, 杨华, 姜德建, 曾贵荣. 四磨汤口服液对幼年大鼠功能性消化不良腹泻的影响. 中南药学 2017; 15: 8-12
44 白辰, 郑子安, 徐竞男, 万宇翔, 王云辉, 于河, 刘铁钢, 谷晓红. 食积胃肠积热动物模型的探索与评价. 湖南中医药大学学报 2018; 38: 125-129
45 彭绍忠, 罗燕玉, 黄晓丹, 苏子仁, 张晓君, 郑荣波. 小儿七星茶对食积模型小鼠免疫功能调节作用及其机制研究. 中外医学研究 2018; 16: 179-181 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.32.085]
46 刘铁钢, 于河, 张望, 吕国凯, 甄建华, 李晓菲, 董斐, 谷晓红. 银莱汤对食积肺炎小鼠肠黏膜机械屏障的作用及机制. 中华中医药杂志 2014; 29: 2472-2475
47 Komori K, Ihara E, Minoda Y, Ogino H, Sasaki T, Fujiwara M, Oda Y, Ogawa Y. The Altered Mucosal Barrier Function in the Duodenum Plays a Role in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 3228-3239 [PMID: 30673985 DOI: 10.1007/s10620-019-5470-8]
48 游丰锋, 杨光勇, 涂小华, 何亚敏, 喻良锦, 李雨彤, 李灿, 田维毅, 何光志. 保和丸对溃疡性结肠炎模型小鼠肠道益生菌A.muciniphila菌变化及肠黏膜屏障的影响. 浙江中西医结合杂志 2021; 31: 303-307
49 彭超群, 许增华. 小儿腹泻病中医临床证型分布探讨. 江西中医药 2018; 49: 20-21
50 何云山, 谭周进, 患华英. 食滞胃肠泄泻动物模型制备思路与评价指标. 湖北中医药大学学报 2020; 22: 121-125
51 谢果珍, 唐圆, 吴仪, 黄莉莉, 谭周进. 七味白术散总苷对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物及酶活性的影响[J/OL]. 生物技术通报: 1-8 [2021-12-14]
52 患华英. 葛根芩连汤对肠道湿热证泄泻小鼠疗效的微生态学机理研究. 湖南中医药大学 2020 [DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2020.000404]
53 龙承星. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道黏膜细菌及乳糖酶基因多样性的影响. 湖南中医药大学 2019 [DOI: 10.27138/d.cnki.ghuzc.2019.000013]
54 李俊锋. 基于16S rRNA和宏基因组高通量测序的微生物多样性研究. 清华大学 2015

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 © 2022 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 2022年3月8日; 30(5): 223-229

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223

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

基础研究 BASIC RESEARCH

牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调

陈肖敏, 王 煦, 陈苗苗

陈肖敏, 王煦, 陈苗苗, 浙江省台州医院、台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

陈肖敏, 硕士, 药师, 主要从事临床药学方面的工作.

作者贡献分布: 此课题由陈肖敏及王煦设计; 研究过程由陈肖敏、王煦及及陈苗苗操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈肖敏提供; 数据分析由陈肖敏及陈苗苗完成; 本论文写作由陈肖敏完成.

通讯作者: 陈肖敏, 硕士, 主管药师, 318050, 浙江省台州市路桥区路桥街道下里桥西路1号, 浙江省台州医院、台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科. chenxiaominppoo@163.com

收稿日期: 2021-12-17
修回日期: 2022-01-17
接受日期: 2022-02-27
在线出版日期: 2022-03-08

Pharbitis nil extract ameliorates functional constipation and intestinal microflora disorder induced by loperamide in rats

Xiao-Min Chen, Xu Wang, Miao-Miao Chen

Xiao-Min Chen, Xu Wang, Miao-Miao Chen, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou Hospital of Zhejiang Province Affiliated to Wenzhou Medical University, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Min Chen, Master, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou Hospital of Zhejiang Province Affiliated to Wenzhou Medical University, No.1 Xialiqiao West Road, Luqiao Street, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. chenxiaominppoo@163.com

Received: 2021-12-17
Revised: 2022-01-17
Accepted: 2022-02-27

Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Semen pharbitidis can be used for the treatment of constipation; however, the specific pharmacological effect and mechanism of its main pharmacological active ingredient pharbitis nil extract (PN) on functional constipation (FC) are still not clear.

AIM

To investigate the regulatory effect of PN on constipation symptoms, intestinal motility, colonic myoelectric activity, colonic tissue morphology, intestinal microflora and neurotransmitters in FC rats.

METHODS

A rat model of FC was established by intragastric administration of loperamide (Lop) and then treated with PN. The number of fecal pellets within 6 h, fecal water content, intestinal transit rate, and colonic myoelectric activity were observed and recorded. The alteration of intestinal flora was measured by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis (PCR-DGGE). Hematoxylin-eosin (H&E) staining was used to detect the morphological changes of colon tissues. The expression levels of vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P (SP), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS

PN could significantly increase the fecal pellet count and water content within 6 h, accelerate the intestinal ink propelling rate, and decrease the frequency and amplitude variation of colon myoelectric activity in FC rats. H&E

staining showed that PN improved the colon histological changes induced by Lop. PCR-DGGE demonstrated that PN rectified the abundance of Bacteroidetes and Verrucomicrobia and increased the abundance of Lactobacillaceae and Bifidobacteriaceae in FC rats. ELISA showed that PN significantly increased the SP and 5-HT expression and decreased the expression of VIP in colon tissues of FC rats.

CONCLUSION

PN alleviates FC caused by Lop and improves intestinal microflora and intestinal nervous system.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pharbitis nil extract; Functional constipation; Intestinal microflora; Intestinal nervous system

Citation: Chen XM, Wang X, Chen MM. Pharbitis nil extract ameliorates loperamide-induced functional constipation and intestinal microflora disorder in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 223-229
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.223

摘要

背景

牵牛子可用于便秘的治疗,而其主要的药理活性成分-牵牛子提取物(pharbitis nil extract, PN)对功能性便秘(functional constipation, FC)的具体的药理作用及机制并不清楚.

目的

研究PN对FC大鼠便秘症状、小肠动力、结肠肌电活动、结肠组织形态、肠道菌群以及神经递质的影响.

方法

采用盐酸洛哌丁胺(loperamide, Lop)灌胃法构建FC大鼠模型, 并给予PN进行治疗. 观察并记录大鼠给药6 h内粪便粒数、粪便含水率、小肠推进率和结肠肌电活动;聚合酶链反应变性梯度凝胶电泳(polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE)法检测大鼠肠道菌群的变化情况; 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色检测大鼠结肠组织的形态学变化; 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测大鼠结肠中P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的表达水平.

结果

PN可显著增加FC大鼠6 h内的粪便粒数和粪便含水量; 增快肠道墨汁推进率; 降低结肠肌电频率和振幅变异程度. H&E结果显示, PN可改善Lop所致的结肠组织形态学改变. PCR-DGGE的检测结果显示, PN可调整FC大鼠肠道内拟杆菌门和疣微菌门的表达, 升高乳杆菌科以及双歧杆菌科的表达丰度. ELISA结果显示, PN可显著上调FC大鼠结肠组织中SP和5-HT的表达, 下调VIP的表达水平.

结论

PN可缓解Lop所致的FC并改善肠道菌群和肠神经系统.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 牵牛子提取物; 功能性便秘; 肠道菌群; 肠神经系统

核心提要: 牵牛子提取物可缓解洛哌丁胺所致的功能性便秘大鼠的便秘症状, 促进便秘大鼠的肠道蠕动, 降低结肠肌电活动, 并改善结肠组织形态、肠道菌群失衡和肠神经系统失调.

文献来源: 陈肖敏, 王煦, 陈苗苗. 牵牛子提取物改善洛哌丁胺所致的大鼠功能性便秘和肠道菌群失调. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 223-229
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.223

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)是一种常见的慢性胃肠功能紊乱性疾病, 主要是指排除全身及胃肠道器质性病变而引发的排便次数减少、排便困难以及便不尽感等为主要表现的一种消化系统多发病[1]. 便秘不仅会导致肛裂、痔疮等肛周病变的发生, 严重影响患者的生活质量及身心健康[2]. 甚至有研究[3,4]提示, 长期慢性便秘可诱发心血管事件, 增加肠癌等疾病的发病风险. 肠道微生态以及脑肠轴等胃肠病学新概念为探究FC的病因和治疗手段提供了新的思路. 且研究证实肠道菌群紊乱与FC的发生发展互为因果, 便秘人群中普遍存在肠道菌群失调, 表现为有益菌数量减少, 有害菌数量增多; 有害菌的大量繁殖又会进一步破坏肠粘膜的保护功能, 加重便秘[5-7]. 中医的整体观念与肠道的微生态平衡在理论上有着异曲同工之妙, 都是强调整体性和动态平衡; 故中医中药在治疗便秘上有着独特的优势且中药材中的一些生物活性成分被证实可防治便秘[8,9]. 牵牛子是旋花科植物裂叶牵牛或圆叶牵牛的干燥成熟种子, 常用于治疗二便不通、虫积腹痛以及水肿胀满等[10]. 药理作用研究显示, 牵牛子具有抑菌泻下、抗炎、抑制肿瘤细胞生长等多种作用[11,12]. 为研究牵牛子对功能性便秘的是否具有治疗作用, 本研究采用大鼠洛哌丁胺(loperamide,

Lop)致便秘模型观察牵牛子提取物(pharbitis nil extract, PN)对功能性便秘症状、肠道菌群平衡和肠神经系统的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 BL-420S生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司), 电热恒温干燥箱(南京苏恩瑞干燥设备有限公司), JY-SPCT水平琼脂糖凝胶电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司), JY04S-3C凝胶成像系统(辽宁赛亚斯科技有限公司), Axioplan 2 imaging E显微镜(德国Carl Zeiss AG公司), ELx808酶标仪(美国Bio-Tek公司).

血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质(substance P, SP)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所), 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色试剂盒(广州赖德生物技术有限公司), E.Z.N.A.® Stool DNA试剂盒(美国Omega Bio-tek公司), 盐酸洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药有限公司).

1.2 方法 实验动物及分组处理: 35只SPF级雄性SD大鼠(200 g±20 g)购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2019-0001]. 实验动物均饲养在SPF级动物房内, 室温(23±1) ℃, 湿度65%-75%, 12 h光暗循环. 适应性饲养7 d后, 将其按照随机数表法分为对照组(每天灌胃等体积的生理盐水, Ctrl, 11只), 模型组(3 mg•kg^{-1}•d^{-1} Lop灌胃两周, Lop, 12只)和实验组(在Lop灌胃的第2周起, 增加1.5 g•kg^{-1}•d^{-1} PN灌胃, Lop+PN, 12只).

(1)排便实验: 给药方案结束后, 将各组大鼠置于代谢笼中自由活动6 h, 收集并记录6 h内大鼠粪便颗粒的数量. 称取并记录粪便重量(湿重), 而后将粪便于60 ℃干燥12 h后再次称重(干重). 粪便含水量 = (湿重-干重)/湿重×100%.

(2)小肠推进率检测(墨汁推进法): 给药方案结束后, 各组大鼠均灌胃墨汁2 mL, 6 h后麻醉处死大鼠, 打开腹腔, 取出上至幽门下至回盲部的肠管, 平置于桌面上轻轻拉成, 测量墨汁推进长度(cm)和小肠的总长度(cm). 墨汁推进率 = 墨汁推进长度/小肠总长度×100%.

(3)结肠肌电检测: 各组大鼠麻醉后取仰卧位固定于鼠台上, 腹部局部消毒备皮后, 沿腹部正中线做纵行切口, 充分暴露回盲部. 将银丝电极的一端放置于距盲肠2 cm处的结肠平滑肌肌层内; 另一端置于距离0.5 cm处, 之后缝合固定. 将导线接入生物机能实验系统进行结肠肌电测定. 系统参数设置: 标准电压2 mv•cm^{-1}, 高频滤波10 Hz, 时间常数3 s, 连续记录1 h. 实验结果以3 min为一个时间段, 统计慢波频率和振幅的均数、标准差及变异系数. 频率变异系数=频率标准差/频率均值×100%; 振幅变异系数=振幅标准差/振幅均值×100%.

(4)肠道微生态实验: 各组大鼠处死后, 经无菌容器收集盲肠内粪便, 并依据E.Z.N.A.® Stool DNA试剂盒说明书提取粪便DNA, 之后用1%琼脂糖凝胶电泳检测所提DNA的浓度及纯度. 以所提的DNA为模板, 选择16S rDNA V3V4可变区序列作为靶标进行扩增和测序. 之后再进行变性梯度凝胶电泳(denatured gradient gel electrophoresis, DGGE), 并经凝胶成像系统鉴定和分析粪便样本中微生物菌群的组成和差异. 引物为带有barcode的通用上游(338F)和下游(806R)引物. PCR反应条件为: 94 ℃ 30 s, 55 ℃ 30 s; 72 ℃ 30 s, 共30个循环. 反应结束后用1%琼脂糖凝胶电泳检测并回收聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物, 并送样品至广州永诺生物科技有限公司进行测序和分析.

(5)H&E染色: 麻醉后处死各组大鼠, 打开腹腔并解剖分离结肠组织. 取一部分经PBS清洗后置于4%福尔马林缓冲液中固定24 h, 脱水透明后, 石蜡包埋大鼠结肠组织, 并将组织切为5 μm厚的石蜡切片. 所得切片烤片后置于二甲苯中脱蜡, 并经梯度乙醇至水化处理. 然后按照H&E染色试剂盒说明书步骤, 对切片先后进行苏木精和伊红染液染色. 最后常规进行脱水、透明及封片后, 于显微镜下观察结肠组织的形态学特征.

(6)ELISA: 取各组大鼠结肠组织加冰生理盐水后, 于冰上用匀浆器匀浆, 1500 rpm、4 ℃离心15 min, 收集上清液, 依据试剂盒操作说明书检测组织中VIP、SP和5-HT的含量.

统计学处理 数据以平均数±标准差(mean±SD)表示, 使用GraphPad Prism 9.2软件进行统计学分析. 多组数据间比较采用单因素方差分析(one-way ANOWA). P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

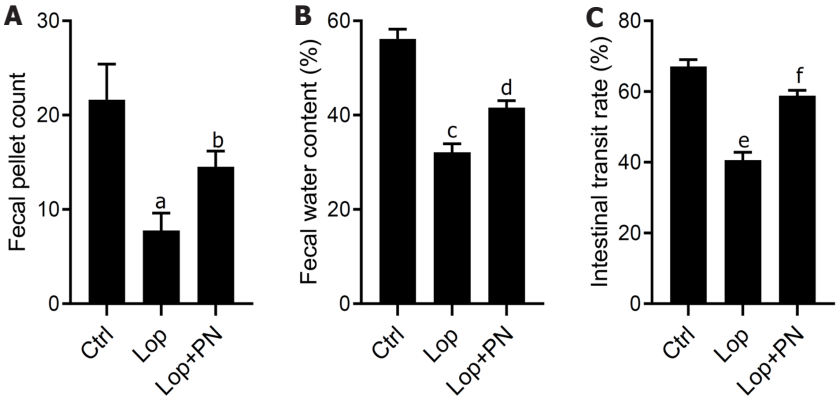
2.1 PN对便秘大鼠肠功能的影响 在排便观察的6 h内, 与对照组比较, Lop组大鼠的粪便粒数(图1A)、粪便含水率(图1B)和小肠推进率(图1C)均显著降低(P<0.05); 与Lop组比较, Lop+PN组大鼠粪便粒数(图1A)、粪便含水率(图1B)和小肠推进率(图1C)则显著升高(P<0.05). 结肠肌电检测结果显示(表1)显示, 与对照组比较, Lop组大鼠结肠慢波频率显著减慢, 同时频率和振幅的变异系数均显著升高; 与Lop组比较, 灌服PN显著增快结肠慢波频率,降低频率和振幅的变异系数.

2.2 PN对便秘大鼠肠道菌群的影响 各组大鼠粪便的PCR-DGGE菌群指纹图谱和相似性聚类分析结果如图2所示, DGGE图中每个泳道中不同条带代表了不同的菌

表 1 PN对功能性便秘大鼠结肠肌电活动的影响

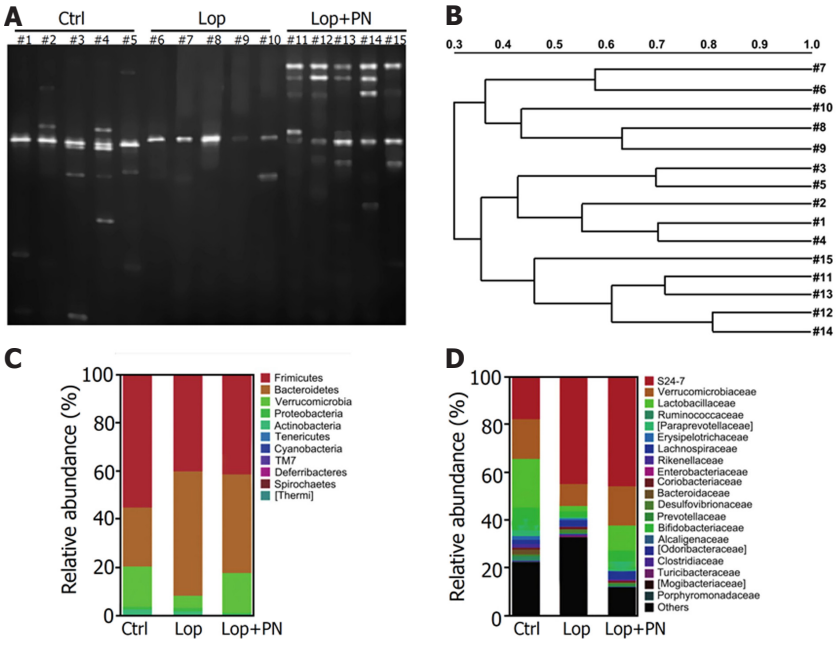
组别	例数	慢波频率 (次数/min)	慢波频率变异系数(%)	慢波振幅(mv)	慢波振幅变异系数(%)
Ctrl	11	12.14 ± 1.36	14.29 ± 1.31	0.97 ± 0.12	13.36 ± 1.45
Lop	12	6.52 ± 1.07[a]	31.57 ± 6.85[c]	1.63 ± 0.71	47.65 ± 10.33[e]
Lop+PN	12	10.48 ± 1.23[b]	10.07 ± 3.28[d]	0.93 ± 0.14	11.69 ± 1.74[f]

数据表示为mean ± SD, [a]*P*<0.05, [c]*P*<0.05, [e]*P*<0.05 *vs* Ctrl组; [b]*P*<0.05, [d]*P*<0.05, [f]*P*<0.05 *vs* Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

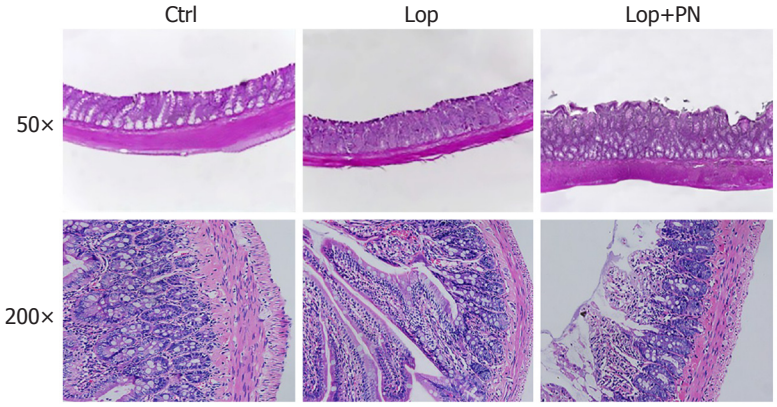
图 1 PN对功能性便秘大鼠肠功能的影响. A: 粪便颗粒计数; B: 粪便含水量; C: 肠道推进率. Ctrl组(n = 11), Lop组(n = 12), Lop+PN组(n = 12). 数据表示为mean ± SD, [a]*P*<0.05, [c]*P*<0.05, [e]*P*<0.05 *vs* Ctrl组; [b]*P*<0.05, [d]*P*<0.05, [f]*P*<0.05 *vs* Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

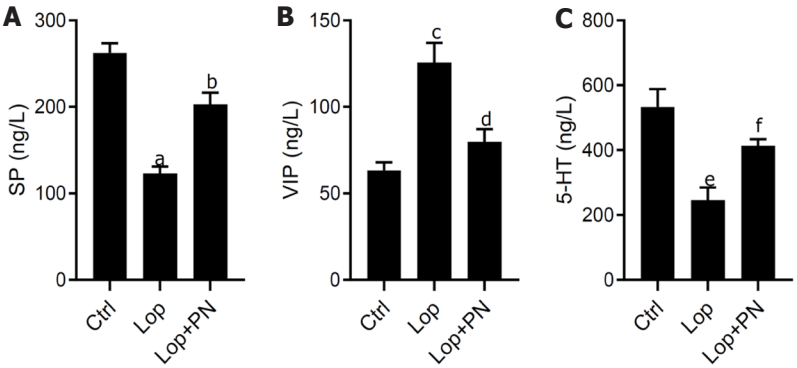
图 2 PN对功能性便秘大鼠肠道菌群的影响. A: 聚合酶链反应变性梯度凝胶电泳检测的菌群指纹图谱; B: 相似性聚类分析; C: 门类丰度; D: 科属丰度. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.

群, 条带的亮度则可以反映菌群含量. 指纹图谱的结果显示(图2A), 相较于Ctrl组, Lop组大鼠肠道菌群种类显著减少, 而灌服PN可部分恢复肠道菌群的多样性. 相似性聚类分析的结果显示(图2B), Lop组大鼠的肠道菌群单独归为一类, 而Ctrl组和Lop+PN组归为一类; 说明灌服PN之后, 大鼠的肠道菌群结构与功能性便秘组之间存在显著差异. 16S rDNA测序结果显示, 各组大鼠的肠道菌群基本是由四个菌门组成(图2C), 相较于Ctrl组, Lop组大鼠



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 3　PN对功能性便秘大鼠结肠组织学形态的影响. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.223 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 4　PN对功能性便秘大鼠结肠组织中SP、VIP和5-HT水平的影响. A: SP水平; B: VIP水平; C: 5-HT水平. Ctrl组(n = 11), Lop组(n = 12), Lop+PN组(n = 12). 数据表示为mean ± SD, ^{a}P<0.05, ^{c}P<0.05, ^{e}P<0.05 *vs* Ctrl组; ^{b}P<0.05, ^{d}P<0.05, ^{f}P<0.05 *vs* Lop组. Ctrl: 对照; Lop: 洛哌丁胺; PN: 牵牛子提取物; SP: P物质; VIP: 血管活性肠肽; 5-HT: 5-羟色胺.

的拟杆菌门的表达丰度升高, 而厚壁菌门和疣微菌门的表达丰度降低; 灌服PN后, 拟杆菌门和疣微菌门的丰度有一定程度的恢复. 从科分类水平分析(图2D), 相较于Lop组, 灌服PN可显著增加大鼠肠道内乳杆菌科和双歧杆菌科的表达丰度.

2.3 PN对便秘大鼠结肠组织学形态影响 H&E染色(图3)结果显示, 与对照组相比, Lop组大鼠结肠肌层明显变薄, 肠绒毛排列紊乱, 杯状细胞数量减少; 灌服PN可显著改善这一变化, 肌层增厚且肠绒毛排列趋向正常, 杯状细胞数量也有一定程度的恢复.

2.4 PN对便秘大鼠结肠组织中SP、VIP和5-HT表达的影响 ELISA的检测结果显示, 与对照组比较, Lop组大鼠结肠组织中SP和5-HT(图4A和C)水平显著降低, VIP(图4B)水平显著升高; 与Lop组比较, 灌服PN可显著上调便秘大鼠结肠组织中SP和5-HT水平(图4A和C)的, 并显著下调VIP水平(图4B).

3 讨论

牵牛子是一种临床常用的传统中药, 其功效繁多, 可用于消化不良和便秘的治疗. 本研究的结果也证实, PN能促进Lop致功能性便秘大鼠的排便, 增加粪便含水量; 此外, PN还可增加小肠推进率, 增快结肠收缩频率. 这些结果提示, PN可促进肠蠕动, 缓解便秘.

寄生于肠道的微生物种类繁多, 数量庞杂, 彼此依存并互相制约, 维持动态平衡, 在此基础上调节肠道的功能以确保正常的生理机能[13]. 当内外环境发生变化导致菌群失调, 打破正常的生态平衡就会诱发或加重相关的肠道疾病, 功能性便秘即是其中之一, 同样修复肠道菌群失调能减轻功能性便秘的严重程度. 对便秘患者和正常人群肠道微生物的分析显示, 功能性便秘患者肠道中益生菌的数量显著降低[5-7]. Liang等[14]的研究提示, 在门水平上, Lop致便秘小鼠肠道中拟杆菌门丰度增加; 在属水平上, 便秘小鼠肠道中的拟杆菌属、*Alistipes*菌以及副拟杆菌属(*Parabacteroides*)等9种菌的表达丰度降低, 而乳杆菌属的表达丰度升高. 本研究的结果显示灌服PN可部分恢复便秘大鼠肠道中拟杆菌门和疣微菌门的丰度, 增加乳杆菌科和双歧杆菌科的表达. 其中拟杆菌是正常肠道中的优势菌, 乳杆菌科和双歧杆菌科均是肠道

中的有益微生物[15,16], 其表达上调侧面说明PN可改善肠道微生态, 缓解便秘; 但肠道菌群对PN的代谢具体有何影响及两者之间的相互作用还有待进一步的研究.

随着对便秘病因病机的深入研究, 其与肠神经系统之间的关系日渐受到关注. 其中, SP、VIP以及5-HT等均是已被证实与胃肠道蠕动密切相关的神经递质[17,18]. 其中SP是一种重要的兴奋性神经递质, 可通过传导内脏痛觉、刺激壁内神经从以及促进消化道平滑肌收缩等方式促进胃肠蠕动[17,19]. 5-HT是广泛存在于神经系统及消化系统的一种兴奋性递质, 可通过与相应的受体结合, 调控胃肠道运动及胃肠激素的分泌[18,20]. VIP既是胃肠激素也是抑制性神经递质, 可扩血管、松弛肠道平滑肌, 减慢肠道推进型蠕动[21,22]. 本研究发现, 灌服PN可显著上调便秘大鼠结肠组织中SP和5-HT的表达, 并显著下调VIP表达. 这些结果显示, PN改善便秘症状的作用可能与上调兴奋性神经递质SP、5-HT和下调抑制性神经递质VIP相关.

4 结论

综上所述, PN可缓解Lop所致的FC大鼠的便秘症状, 促进便秘大鼠的肠道蠕动,降低结肠肌电活动, 并改善结肠组织形态、肠道菌群失衡和肠神经系统失调.

文章亮点

实验背景

功能性便秘指排除器质性便秘之外的主要由胃肠功能紊乱所引起的便秘, 严重影响患者的生活质量. 目前临床常用的药物虽对功能性便秘症状有改善作用, 但部分药物存在心血管不良的副作用且不能根治停药后易复发.

实验动机

牵牛子具有泻下、利尿、消肿和抗炎的作用, 而其对功能性便秘的具体药理作用和机制并不完全清楚.

实验目标

探索牵牛子提取物对功能性便秘大鼠的改善作用及其初步机制.

实验方法

将大鼠分为对照组、模型组和牵牛子提取物治疗组. 观察各组大鼠的排便情况并测定各组大鼠的小肠运动、大肠肌电活动、结肠组织形态、肠道菌群以及神经递质.

实验结果

牵牛子提取物增加功能性便秘大鼠的排便和粪便含水量, 增强小肠运动, 降低结肠的慢波的频率和振幅的变异程度, 改善结肠组织形态学和肠道菌群失调, 并增加结肠组织中P物质和5-羟色胺水平, 降低血管活性肠肽水平.

实验结论

牵牛子提取物可通过促进肠蠕动, 修复肠道菌群失调, 上调兴奋性神经递质P物质和5-羟色胺以及下调抑制性神经递质血管活性肠肽, 进而缓解大鼠功能性便秘.

展望前景

牵牛子提取物有望成为功能性便秘的潜在治疗药物.

5 参考文献

1 Shin JE, Park KS, Nam K. [Chronic Functional Constipation]. *Korean J Gastroenterol* 2019; 73: 92-98 [PMID: 30845385 DOI: 10.4166/kjg.2019.73.2.92]
2 Prichard DO, Bharucha AE. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. *F1000Res* 2018; 7 [PMID: 30364088 DOI: 10.12688/f1000research.15900.1]
3 Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Yamagata K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2019; 281: 114-120 [PMID: 30658186 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021]
4 Guérin A, Mody R, Fok B, Lasch KL, Zhou Z, Wu EQ, Zhou W, Talley NJ. Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 83-92 [PMID: 24832002 DOI: 10.1111/apt.12789]
5 陈启仪, 姜军. 功能型便秘与脑-肠-菌群轴的关系. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 1345-1347 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.005]
6 Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 19 [PMID: 30809523 DOI: 10.3389/fmed.2019.00019]
7 Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus* 2016; 5: 1130 [PMID: 27478747 DOI: 10.1186/s40064-016-2821-1]
8 Xu Z, Liu T, Zhou Q, Chen J, Yuan J, Yang Z. Roles of Chinese Medicine and Gut Microbiota in Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 9372563 [PMID: 31239866 DOI: 10.1155/2019/9372563]
9 Dai L, Zhong LL, Ji G. Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019; 7: 3486-3504 [PMID: 31750331 DOI: 10.12998/wjcc.v7.i21.3486]
10 钮婧杰, 孙延平, 王秋红, 杨炳友, 姜海, 王知斌, 匡海学. 牵牛子药理作用最新研究进展. 辽宁中医杂志 2020; 47: 201-204 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.05.060]
11 Jung HJ, Kang JH, Choi S, Son YK, Lee KR, Seong JK, Kim SY, Oh SH. Pharbitis Nil (PN) induces apoptosis and autophagy in lung cancer cells and autophagy inhibition enhances PN-induced apoptosis. *J Ethnopharmacol* 2017; 208: 253-263 [PMID: 28729229 DOI: 10.1016/j.jep.2017.07.020]
12 Shao Y, Park B, Song YJ, Park DW, Sohn EH, Kang SC. Renal-

protective effects of n-hexane layer from morning glory seeds ethanol extract. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 1661-1668 [PMID: 28954385 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.101]
13 Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 630-638 [PMID: 28626231 DOI: 10.1038/nrmicro.2017.58]
14 Liang YX, Wen P, Wang Y, OuYang DM, Wang D, Chen YZ, Song Y, Deng J, Sun YM, Wang H. The Constipation-Relieving Property of d-Tagatose by Modulating the Composition of Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31739640 DOI: 10.3390/ijms20225721]
15 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803 [PMID: 26269668 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787]
16 Nowak A, Paliwoda A, Błasiak J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of Lactobacillus and Bifidobacterium strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 3456-3467 [PMID: 30010390 DOI: 10.1080/10408398.2018.1494539]
17 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
18 Keating DJ, Spencer NJ. What is the role of endogenous gut serotonin in the control of gastrointestinal motility? *Pharmacol Res* 2019; 140: 50-55 [PMID: 29935946 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.017]
19 Zhai X, Lin D, Zhao Y, Yang X. Bacterial Cellulose Relieves Diphenoxylate-Induced Constipation in Rats. *J Agric Food Chem* 2018; 66: 4106-4117 [PMID: 29627986 DOI: 10.1021/acs.jafc.8b00385]
20 Cao H, Liu X, An Y, Zhou G, Liu Y, Xu M, Dong W, Wang S, Yan F, Jiang K, Wang B. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep* 2017; 7: 10322 [PMID: 28871143 DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8]
21 Yi R, Peng P, Zhang J, Du M, Lan L, Qian Y, Zhou J, Zhao X. Lactobacillus plantarum CQPC02-Fermented Soybean Milk Improves Loperamide-Induced Constipation in Mice. *J Med Food* 2019; 22: 1208-1221 [PMID: 31621475 DOI: 10.1089/jmf.2019.4467]
22 Yin J, Liang Y, Wang D, Yan Z, Yin H, Wu D, Su Q. Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin 3 in mice with loperamide-induced constipation. *Int J Mol Med* 2018; 41: 649-658 [PMID: 29207043 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3301]

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 © 2022 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 2022年3月8日; 30(5): 230-234

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.230

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

文献综述 REVIEW

肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素研究进展

顾 达, 童 聪, 赵祥安, 向晓星

顾达, 童聪, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225009

童聪, 赵祥安, 向晓星, 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

顾达, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金青年项目, No. SBK2020040678; 扬州市科技计划项目, No. YZ2020101.

作者贡献分布: 顾达负责论文撰写与修改; 童聪协助论文修改; 赵祥安、向晓星负责论文选题和指导.

通讯作者: 向晓星, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院. 1574025309@qq.com

收稿日期: 2021-12-23
修回日期: 2022-01-16
接受日期: 2022-02-26
在线出版日期: 2022-03-08

Progress in research of factors associated with esophageal and gastric variceal rebleeding in cirrhosis

Da Gu, Cong Tong, Xiang-An Zhao, Xiao-Xing Xiang

Da Gu, Cong Tong, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Cong Tong, Xiang-An Zhao, Xiao-Xing Xiang, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China, No. SBK202040678; Science and Technology Program of Yangzhou, No. YZ2020101.

Corresponding author: Xiao-Xing Xiang, Chief Physician, North Jiangsu People's Hospital, No. 98 West Nantong Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. 1574025309@qq.com

Received: 2021-12-23
Revised: 2022-01-16
Accepted: 2022-02-26
Published online: 2022-03-08

Abstract

Rebleeding of esophageal varices in cirrhosis is the focus of secondary prevention in patients with esophageal varices, which can significantly increase the risk of death and seriously affect the prognosis of patients with cirrhosis. At present, clinical focus is not only on the factors affecting the first bleeding and prognosis of esophageal and gastric varices in cirrhosis, but also on the analysis and summary of the factors related to rebleeding. This paper will summarize the impact of epidemiological and laboratory indexes, endoscopy and imaging, and common scoring systems on rebleeding in liver cirrhosis patients with esophageal varices, with an aim to help clinicians formulate individualized treatment plans and preventive strategies, reduce rebleeding rate and fatality rate, and improve patient prognosis.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocirrhosis esophagogastric variceal rebleeding; Portal hypertension; Review

Citation: Gu D, Tong C, Zhao XA, Xiang XX. Progress in research of factors associated with esophageal and gastric variceal rebleeding in cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 230-234
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/230.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.230

摘要

肝硬化食管胃静脉曲张再出血是食管胃静脉曲张出血患者二级预防的重点, 其能显著增加患者死亡风险, 严重影响肝硬化患者的预后. 目前临床上不仅关注于影响肝硬化食管胃静脉曲张首次出血及其预后的相关因素, 对再出血相关因素分析总结也是关注的重点内容, 本文旨在从临床资料出发归纳总结肝硬化食管胃静脉曲张患者流行病学、实验室指标、内镜

及影像学、常用评分系统等方面对再出血的影响, 从而有助于临床医生制定个体化治疗方案和预防策略, 降低再出血率及病死率, 改善患者预后.

© **The Author(s) 2022.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化食管胃静脉曲张再出血; 门静脉高压; 综述

核心提要: 肝硬化食管胃静脉曲张再出血是临床医生关注的重点内容, 本文旨在从临床资料角度分析肝硬化食管胃静脉曲张患者相关危险因素, 从而有助于临床医生制定个体化治疗方案和预防策略, 降低再出血率及病死率, 改善患者预后.

文献来源: 顾达, 童聪, 赵祥安, 向晓星. 肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 230-234
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/230.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.230

0 引言

食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)是门静脉高压常见临床表现, 其具有病情发展迅速、控制困难、易复发的特点, 是消化系统常见急症之一[1,2]. 若出血后未经有效二级预防, 则1-2年内再出血率可达60%, 此外再出血可增加患者死亡风险, 严重影响肝硬化患者的预后[1,3]. 肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)是现在临床上诊断评估门静脉高压的金标准, 是预测食管静脉曲张出血及再出血最佳指标[4]. HVPG>20 mmHg 的EGVB患者发生药物或内镜治疗失败、早期再出血的风险较大, 死亡风险明显升高[3,5]. 然而HVPG是有创检查, 出血患者多无法耐受, 临床上很难作为常规检查. 故从临床资料出发对肝硬化食管胃静脉曲张再出血相关因素进行综述, 有助于提示临床医生尽早干预, 降低再出血率及病死率, 改善患者预后.

1 流行病学

病因、年龄及性别. 肝硬化病因多种多样, 在不同国家、地区及时期的不同, 肝硬化的病因也各有差异, 常见的病因为乙肝(hepatitis B virus, HBV)、丙肝(hepatitis C virus, HCV)、酒精性肝病和非酒精性(代谢相关性)脂肪性肝病[6]. 乙肝及酒精性肝硬化可能为肝硬化食管静脉曲张再出血的危险因素[7-9]. 其原因可能是在欧美国家, 酒精性及非酒精性脂肪性肝病是肝硬化的主要病因, 酒精(乙醇或乙醇分解为乙醛)可引起消化道黏膜损伤, 还可引起反流性食管炎、消化道溃疡等疾病增加再出血风险[9], 而我国仍以HBV感染为主, 并有报道称抗病毒治疗可以降低患者再出血发生[10,11], 其中马佳丽等[11]指出抗病毒疗程≥1年(HR = 0.504, 95%CI: 0.357-0.711, P<0.001)是再出血的独立危险因素, 但由于人们生活方式的改变、肥胖、代谢综合症和酒精摄入量的日益增加, 导致酒精性及非酒精性肝病患者数量增加[6,12]. 随着年龄增长肝硬化患者免疫功能降低, 机体恢复能力较年轻群体明显减弱, 此外老年患者血管条件差, 脆性增加, 当病程的不断延长, 老年患者更易因消化道出血引起的并发症, 如肝性脑病、肝衰竭等, 使病情更加不易控制, 进展迅速, 故再出血率及病死率增加[5,13,14]. 多项研究表明[10,14-16]: 性别也是危险甚至是独立危险因素, 男性患者更易发生再出血, 因激素水平差异、男性社会压力、不良生活习惯等. 有研究表明雌激素有一定抑制肝纤维化作用, 故女性在绝经前发病率低, 这也可解释Xu等[17]因入选患者平均年龄大, 致性别无差异性.

2 实验室指标

2.1 血常规及凝血功能 血红蛋白(hemoglobin, Hb)主要反应机体贫血严重程度, 食管静脉曲张出血患者出血量大, 不易控制, 使机体有效循环血量明显减少, 进而致肝脏灌注减少, 再者肝硬化患者常伴有脾大、脾亢使红细胞生成减少、破坏增加, 进一步加重了肝功能损害. 多项研究已表明[8,15,18]: 低Hb及首次出血量与再出血显著相关, 考虑除上述原因外, 还与感染有关. 有大量报道称贫血与感染的发生有较强的关联性, 低Hb可能是感染的一个重要的危险因素[15,19]. 再者EGVB患者更易发生感染, Mostafa等[15]及Grothaus等[18]指出感染是再出血的独立危险因素, EGVB患者由于基础情况差、免疫功能受损和粘膜屏障功能紊乱, 加之频繁的侵入性检查, 使细菌易位增加. Goulis等[20]提出, 对于静脉曲张大, 壁张力高的患者, 在细菌感染过程中内毒素释放入血导致门静脉压力进一步增加, 内毒素诱导的一氧化氮和前列环素可抑制血小板聚集, 从而导致静脉曲张破裂. 值得注意的是与感染相关炎症指标如白细胞计数(white blood cell count, WBC)是否与再出血相关仍需探讨, Grothaus等[18]观察到WBC在再出血组与未再出血组中有差异[9.5 *vs* 6.5 ($\times 10^9$/L), P = 0.030], 而Mostafa等[15]得出相反结论, WBC在两组间无差异, 其将原因归于脾亢, 致WBC减少, 掩盖了感染相关WBC增多.

EGVB患者出血量大, 不仅导致贫血, 还使大量凝血因子丢失, 加上肝硬化患者肝功能差, 凝血因子(除外FⅢ、Ⅳ、Ⅴ因子)及维生素K合成不足, 脾大、脾亢又致血小板(platelet count, PLT)破坏增加, 最终导致凝血

功能障碍, 主要表现为PT(prothrombin time, PT)延长、INR(international normalized ratio, INR)增高、凝血酶原活动度降低、PLT降低[15,17,18]. 皇甫朵娟[21]在一项基于325名EGVB患者的临床研究中指出PT(OR: 1.312, *P*<0.01)、INR(OR: 1.180, *P* = 0.032)、PLT(OR: 0.419, *P*<0.01)及血小板/脾脏直径(PC/SD)(OR: 0.083, *P* = 0.029)是肝硬化EGVB患者早期再出血的独立危险因素.

2.2 生化指标 血浆白蛋白(albumin, ALB)由肝脏合成, 反应肝脏的合成与储备功能. 肝硬化失代偿时患者的肝功能严重受损, 使ALB等生成较少. 有研究证实[21-23], 随着白蛋白水平升高, EGVB患者再出血的风险将下降, 白蛋白是其保护性因素. Wang等[24]在一项包含1503位EGVB患者的回顾性研究中指出输注白蛋白可降低患者再出血及死亡的风险, 改善预后, 这归因于白蛋白可在全身炎症反应及影响药代动力学过程上发挥作用. 白蛋白具有调节免疫, 抗炎及促进质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和抗生素等药物运输的作用, 故能有效降低患者再出血率、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)是临床上最常用且最敏感的, 能反映急性肝损伤的指标. 当肝功能受损严重时, 导致肝细胞内线粒体受损, 使AST释放增加, 进而导致ALT/AST比值倒置[8]. 田朴[13]、金苏云[8]两位均在分析肝硬化静脉曲张再出血相关因素中得出ALT是再出血的独立危险因素. Mostafa等[15]在研究中发现再出血与未再出血患者血清AST水平相较于ALT水平差异性更高, AST是再出血的相关危险因素.

血清Na+浓度与肝硬化患者预后密切相关, 肝硬化患者因基础状态差, 营养欠佳, 又因腹水等原因低钠饮食、长期使用利尿剂、大量放腹水, 血浆晶体渗透压下降, 致使水电解质的紊乱, 持续重度低钠血症又易引起肝肾综合征. 张俊勇等[25]指出肝性脑病、肝肾综合征和自发性腹膜炎的发生率随血清钠水平的下降而升高(r值分别为-0.213、-0.342和-0.142, *P*值均<0.05), 腹水量也随血清钠水平的降低而增加(*P*<0.01). 有研究表明[8]低血钠是再出血的危险因素, 可能与低钠导致并发症增多有关.

3 内镜及影像学检查

3.1 内镜检查 食管静脉曲张根据静脉曲张形态、是否有红色征(red color sign, RC)及出血风险可分为轻、中、重度. 2015年防治指南[1]指出重度静脉曲张(直径＞20 mm)或伴RC、血疱征是再出血的高危因素, 多项研究[14,15,26]也证实上述观点. 除此之外, 有研究称曲张静脉数[26]、静脉曲张套扎点数[17,22]以及套扎间隔时间[26]是再出血患者的独立危险因素. 首次出血后患者门静脉压力若未能及时有效降低, 患者曲张静脉数仍会增加, 再出血风险也会增加. 当首次出血患者静脉曲张程度重, 曲张静脉数量多, 红色征(出血倾向), 这都间接反映了再出血风险高, 与此同时需要套扎点数也会增加, 点数的增加又会使EVL术后黏膜损伤加重、缺血坏死、术后溃疡发生更多, 再出血风险也会增加[22].

3.2 影像学检查 B型超声及彩色多普勒超声检查因费用低、无创、操作简便, 是慢性肝病患者最常用的影像学检查方法. B超可以测量门静脉内径、门静脉血栓、脾脏大小、腹水量及异常侧支循环, 而彩超可以实时观察门静脉血流动力学变化, 这些观测指标都与门静脉高压间接相关, 进而可以评估EGVB患者再出血的风险. 门静脉内径>13 mm常提示门静脉高压, 存在食管静脉曲张可能[1], 门脉高压时, 门静脉会形成侧支循环, 当门脉压不断增高, 门静脉内径也会增宽, 侧支循环压力也越高, 则再出血风险也越大. 曹影影等[27]指出门静脉内径宽度是EGVB患者治疗后5年内再出血及预后的重要影响因素, 多项研究[17,21]也得出相同结论. 肝硬化EGVB患者凝血功能异常, 加之门静脉血流缓慢, 使门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)易形成, 血栓形成过程中又消耗大量凝血因子, 这些因素都易导致患者肠道水肿、细菌易位增加, 加重患者肝功能损害, 最终使患者再出血风险增加, PVT形成是再出血相关危险因素[10,21,22]. Lv等[28]也在一项随机对照研究中证实门静脉再通可降低再出血风险, 有利于患者预后. 门静脉血流动力学的改变、肝硬化患者脾亢皆会导致患者脾大, 有研究表明[21]患者脾脏长度增加是再出血危险因素(OR: 6.59, *P*<0.01).

腹水的产生是门静脉高压和肝功能减退共同作用的结果, 其是肝硬化失代偿期患者最常见的并发症, 与肝硬化患者的不良预后密切相关, 其中合并顽固性腹水的患者预后更差, 两年内死亡率约为65%[29]. Pfisterer等[23]研究表示重度/难治性腹水(OR: 1.59, 95%CI: 1.04-2.44, *P* = 0.034)是二级预防中患者再出血的危险因素, 严重影响患者生存率(HR: 1.56 , 95%CI: 1.08-2.24, *P* = 0.017), Xu等[17]研究也得出相识结果, 其指出中、大量腹水(OR: 62.83, 95%CI: 9.39-420.56, *P*<0.001)是再出血的独立危险因素.

肝脏硬度值(1iver stiffness measurement, LSM)和脾脏硬度值(spleen stiffness measurement, SSM)可以通过弹性成像技术进行测量, 临床上该技术主要包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)和声辐射力冲击成像(acoustic radiation force impulse, ARFI). 大量研究[4,30,31]表明弹性成像技术与肝硬化程度、门静脉高压及其并发症的发生有良好的相关性. Baveno Ⅵ标准指出[32]因代偿性肝硬化患者其LSM<20kPa和PLT>150×10^9/L时, 发生高风险静脉曲张可能性低, 故可无需进行内镜检查. 孙

树申等[33]利用瞬时弹性成像技术(Fibro Scan)对乙型肝炎肝硬化患者肝脏及脾脏硬度的测量时发现, LSM对反复出血患者的预测其曲线下面积为0.857, 敏感度为83%, 特异度为74%,最佳界值为31.3 kpa, SSM的曲线下面积为0.928, 敏感度为94%, 特异度为85%, 最佳界值为68.5 kpa.

4 常用评分系统

4.1 Child-Turcotte-Pugh分级 目前临床上应用最为广泛的评估肝功能障碍严重程度的模型为 Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级, 其应用至今已有40余年[34], 该模型包含腹水、肝性脑病、血清白蛋白、血清总胆红素、凝血酶原时间五个指标. 2015年防治指南指出肝硬化Child-Pugh C级是再出血危险因素[1]. Cho等[9]研究分析173名急性食管静脉曲张出血患者并对其进行平均18个月随访, 发现Child-Pugh C 级(HR: 1.94, 95%CI: 1.08-3.47, P = 0.027)是再出血的独立危险因素, 严重影响患者死亡率(HR: 2.91, 95%CI : 1.70-4.96, P<0.01). Pfisterer等[23]指出较高的Child-Pugh评分(OR: 1.11 ,95%CI: 1.02-1.20, P = 0.011)是二级预防中再出血的独立危险因素. 但CTP分级也有一定的局限性, 首先, 腹水分度和肝性脑病诊断、分期均会受到临床医师主观判断的影响, 其次, 各连续变量对应不同评分分组间的截断值是任意选择的, 精确度不高, 且CTP分级仅包含11个评分数值, 必然存在许多分值相同的患者, 但疾病严重程度可能存在差异, 这些均降低了CTP分级的区分能力.

4.2 终末期肝病模型和终末期肝病模型联合血清钠 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)包含血清总胆红素、血清肌酐、INR三个指标, 其最初是用于预测因门静脉高压相关并发症行TIPS治疗患者的预后, 后发现在多种肝病预后预测中均具有一定价值. 在预测再出血方面, Ardevol等[3]研究表面MELD评分模型(HR = 1.09, 95%CI: =1.03-1.14, P<0.001)是再出血的独立危险因素, 并且指出MELD评分>12分是早期再出血的最佳截断值. Pfisterer[23]同样研究指出较高的MELD评分(OR: 1.06 95%CI: 1.03-1.09, P<0.001)是二级预防中再出血的独立危险因素. 近期有很多研究对 MELD 进行了校正或补充, 终末期肝病模型联合血清钠(model for end-stage liver disease with incorporation of serum sodium, MELD-Na)即为其中一个, 其增加了血清钠这一指标. 在一项前瞻性研究结果显示, MELD-Na评分能够较为准确的预测肝硬化伴EGVB患者内镜治疗后三个月、一年内再出血率及其相关死亡率, 且其预测效能优于CTP评分和MELD评分[35]. 然而, MELD和MELD-Na也具有一定的局限性, 血清肌酐受到性别、年龄、种族、蛋白质摄入量、肌肉含量的影响, 合并大量或难治性腹水时, 使用利尿剂、大量放腹水或血浆扩容会导致血清肌酐在短期内有较大的波动, 此外, 不同测定方法测定出的血清肌酐值、血清总胆红素值存在差异, 而INR也并没有完全消除不同实验室之间PT测定产生的差异[36].

5 总结

本文总结了与肝硬化EGVB患者再出血相关的几个因素, 由于各研究纳入及排除标准等因素的不同, 得出相应研究结果也不尽相同, 但不可否认的是肝硬化EGVB患者再出血与反应肝功能状态及门静脉压力大小相关指标息息相关. 肝功能状态越差, 门静脉压力越大, 则再出血发生率越高, 预后不佳. 因此, 临床医生应尽早干预肝硬化EGVB患者, 努力改善肝功能状态、降低门静脉压力, 进而降低再出血率及死亡率.

6 参考文献

1 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 刘玉兰, 庄辉. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 203-219 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002]
2 García-Pagán JC, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 46-54 [PMID: 22447260 DOI: 10.1055/s-0032-1301734]
3 Ardevol A, Alvarado-Tapias E, Garcia-Guix M, Brujats A, Gonzalez L, Hernández-Gea V, Aracil C, Pavel O, Cuyas B, Graupera I, Colomo A, Poca M, Torras X, Concepción M, Villanueva C. Early rebleeding increases mortality of variecal bleeders on secondary prophylaxis with β-blockers and ligation. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 1017-1025 [PMID: 32653417 DOI: 10.1016/j.dld.2020.06.005]
4 中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018版). 中华肝脏病杂志 2018; 26: 801-812 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.008]
5 Zhao JR, Wang GC, Hu JH, Zhang CQ. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17941-17948 [PMID: 25548492 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17941]
6 单姗, 赵连晖, 马红, 欧晓娟, 尤红, 贾继东. 肝硬化的定义、病因及流行病学. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 14-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.003]
7 Ray G. Long-term outcome of endoscopic variceal band ligation of esophageal varices in patients with chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2019; 38: 69-76 [PMID: 30868452 DOI: 10.1007/s12664-019-00938-7]
8 金苏云. TIPS、内镜预防肝硬化静脉曲张再出血疗效的多因素分析. 山东大学 2020
9 Cho H, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Sekine K, Okubo H, Imbe K, Watanabe K, Mikami S, Yokoi C, Kobayakawa M, Mizokami M, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Recurrence and prognosis of patients emergently hospitalized for acute esophageal variceal bleeding: A long-term cohort study. *Hepatol Res* 2016; 46: 1338-1346 [PMID: 26946225 DOI: 10.1111/hepr.12692]
10 敬芙容. 乙肝肝硬化失代偿期食管胃底静脉曲张破裂再次出血的危险因素分析. 新疆医科大学 2020
11 马佳丽, 蒋煜, 胡居龙, 艾正琳, 何玲玲, 周玉玲, 梁秀霞, 林毅军, 魏红山, 李坪. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术治疗乙型肝炎肝硬化伴急性静脉曲张出血患者再出血的危险因素分析. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 2569-2574 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.017]

12 Li M, Wang ZQ, Zhang L, Zheng H, Liu DW, Zhou MG. Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies in China, 1990-2016: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Biomed Environ Sci* 2020; 33: 1-10 [PMID: 32029053 DOI: 10.3967/bes2020.001]
13 田朴. 食管胃静脉曲张出血首次内镜治疗后1年内再出血危险因素分析. 延安大学 2020
14 Salman AA, Shaaban HE, Atallah M, Yousef M, Ahmed RA, Ashoush O, Tourky M, Nafea MA, Elshafey MH, El-Ghobary M. Long-term outcome after endoscopic ligation of acute esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2020; 83: 373-380 [PMID: 33094582]
15 Mostafa EF, Mohammad AN. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 135-141 [PMID: 25499212 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.10.002]
16 周嘉宁, 魏志, 孙自勤. 肝硬化食管静脉曲张套扎后早期再出血相关危险因素的多中心研究. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 486-492 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.07.002]
17 Xu L, Ji F, Xu QW, Zhang MQ. Risk factors for predicting early variceal rebleeding after endoscopic variceal ligation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3347-3352 [PMID: 21876624 DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3347]
18 Grothaus J, Petrasch F, Zeynalova S, Mössner J, Schiefke I, Hoffmeister A. Risk factors for bleeding complications after endoscopic variceal ligation therapy. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 1200-1206 [PMID: 20886424 DOI: 10.1055/s-0029-1245435]
19 Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, Phan HM, Solomon E. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 210-221 [PMID: 10941350 DOI: 10.1097/00005792-200007000-00002]
20 Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353: 139-142 [PMID: 10023916 DOI: 10.1016/s0140-6736(98)06020-6]
21 皇甫朵娟. 肝硬化食管胃静脉曲张早期再出血的危险因素分析. 延安大学2017
22 Gao Z, Zhao J, Liu X, Li S, Wang M, Gao Y. Portal vein thrombosis associated with high 14-day and 6-week rebleeding in patients after oesophageal variceal band ligation: a retrospective, multicentre, nested case-control study. *Hepatol Int* 2021; 15: 1183-1195 [PMID: 34292507 DOI: 10.1007/s12072-021-10224-4]
23 Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM, Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Gessl I, Sandrieser L, Baumann L, Riedl F, Scheiner B, Pachofszky T, Dolak W, Schrutka-Kölbl C, Ferlitsch A, Schöniger-Hekele M, Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Madl C, Reiberger T. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 966-979 [PMID: 29388229 DOI: 10.1111/apt.14485]
24 Wang Z, Xie YW, Lu Q, Yan HL, Liu XB, Long Y, Zhang X, Yang JL. The impact of albumin infusion on the risk of rebleeding and in-hospital mortality in cirrhotic patients admitted for acute gastrointestinal bleeding: a retrospective study of a single institute. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 198 [PMID: 32576140 DOI: 10.1186/s12876-020-01337-5]
25 张俊勇, 秦成勇, 贾继东, 王宝恩. 肝硬化患者血清钠特点及含钠终末期肝病模型对预后的判断价值. 中华肝脏病杂志 2012; 2: 108-111 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.02.008]
26 Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 237-241 [PMID: 16460480 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04169.x]
27 曹影影, 韩涛, 张钰, 刘芳, 梁静, 袁海霞, 李隽, 向慧玲. 肝硬化重度食管胃静脉曲张治疗后再出血及5年预后影响因素分析. 临床肝胆病杂志 2021; 37: 1326-1330 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.022]
28 Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, Guo W, Bai W, Zhang H, Xie H, Yao L, Wang J, Li T, Wang Q, Chen H, Liu H, Wang E, Xia D, Luo B, Li X, Yuan J, Han N, Zhu Y, Xia J, Cai H, Yang Z, Wu K, Fan D, Han G; PVT-TIPS Study Group. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut* 2018; 67: 2156-2168 [PMID: 28970291 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314634]
29 Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 293-305 [PMID: 30791777 DOI: 10.1080/17474124.2018.1555469]
30 刘林祥, 聂源, 朱萱. 瞬时弹性成像技术在肝硬化及其并发症中的应用. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 1362-1365 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.037]
31 Salavrakos M, Piessevaux H, Komuta M, Lanthier N, Stärkel P. Fibroscan Reliably Rules Out Advanced Liver Fibrosis and Significant Portal Hypertension in Alcoholic Patients. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 772-778 [PMID: 30106835 DOI: 10.1097/mcg.0000000000001119]
32 Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 1177-1183 [PMID: 28160373 DOI: 10.1111/liv.13379]
33 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 456-461 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i3.456]
34 Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1079-1089 [PMID: 16305721 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x]
35 Wang J, Wang AJ, Li BM, Liu ZJ, Chen L, Wang H, Shi F, Zhu X. MELD-Na: effective in predicting rebleeding in cirrhosis after cessation of esophageal variceal hemorrhage by endoscopic therapy. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 870-877 [PMID: 24296420 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000043]
36 Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54: 1297-1306 [PMID: 21145851 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.008]

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 2022年3月8日; 30(5): 235-241

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.235

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系

盛 倩, 章国东, 温敏雅

盛倩, 章国东, 温敏雅, 金华文荣医院检验科 浙江省金华市 321000

盛倩, 主要从事医院检验专业免疫方向.

作者贡献分布: 盛倩负责项目总体指导实施和文章撰写; 章国东负责材料准备; 温敏雅负责数据分析和资料整理.

通讯作者: 盛倩, 主管技师, 321000, 浙江省金华市婺城区东莱路768号, 金华文荣医院检验科. quechen99111@163.com

收稿日期: 2021-09-03
修回日期: 2021-10-01
接受日期: 2022-02-28
在线出版日期: 2022-03-08

Value of serum G-17, PGⅠ, PGⅡ, and Hp-IgG in screening of gastric cancer and precancerous lesions and their relationship with depth of tumor invasion

Qian Sheng, Guo-Dong Zhang, Min-Ya Wen

Qian Sheng, Guo-Dong Zhang, Min-Ya Wen, Department of Laboratory Medicine, Jinhua Wenrong Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qian Sheng, Chief Technician, Department of Laboratory Medicine, Jinhua Wenrong Hospital, No. 768 Donglai Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. quechen99111@163.com

Received: 2021-09-03
Revised: 2021-10-01
Accepted: 2022-02-28
Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Screening for gastric cancer is an effective method for early diagnosis of gastric cancer. Studies have found significant differences in serum gastrin-17, pepsinogen Ⅰ/Ⅱ and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) IgG (Hp-IgG) antibody levels between patients with gastric cancer and precancerous lesions. It was speculated that such screening can be used in the diagnosis and evaluation of gastric cancer.

AIM

To explore the feasibility of screening of gastric cancer and precancerous lesions by serum gastrin-17 (G-17), pepsinogen (PG) Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG antibody levels and their relationship with the depth of tumor invasion.

METHODS

From August 2019 to March 2021, 90 patients with gastric cancer at our hospital were selected as a research group, 90 patients with gastric precancerous lesions during the same period were selected as a control group A, and 90 healthy subjects were selected as a control group B. The three groups were compared for general information, serum G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ levels, as well as Hp-IgG positive rate. Serum G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ levels were compared between Hp-IgG positive and negative patients to analyze the relationship of serum G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ levels with Hp-IgG positive rate. The value of each index in the diagnosis of gastric cancer and their relationship with the depth of tumor invasion were also assessed.

RESULTS

Serum G-17 and PG Ⅱ levels and Hp-IgG positive rate were highest in the study group, followed by the control group A and control group B; serum PG Ⅰ level was lowest in the study group, followed by the control group A and control group B ($P < 0.05$). Serum G-17 and PG Ⅱ levels of Hp-IgG positive patients in the study group were higher than those of negative patients, and serum PG Ⅰ level was lower than that of negative patients ($P < 0.05$). Serum G-17

and PG Ⅱ levels were positively correlated with Hp-IgG positive rate, and serum PG Ⅰ was negatively correlated with Hp-IgG positive rate ($P < 0.05$). The areas under the curves (AUCs) of serum G-17, PG Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG positive for diagnosis of gastric cancer were 0.828, 0.845, 0.821, and 0.650, respectively. The combined diagnosis of each index had the largest AUC, which was 0.887. The best diagnostic sensitivity and specificity were 80.03% and 84.46%, respectively. Serum G-17 and PG Ⅱ levels, and Hp-IgG positive rates gradually increased with the increase of tumor invasion depth, and serum PG Ⅰ levels gradually decreased with the increase of tumor invasion depth ($P < 0.05$). The depth of tumor invasion was positively correlated with serum G-17 and PG Ⅱ levels and Hp-IgG positive rate, but was negatively correlated with serum PG Ⅰ ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum levels of G-17, PG Ⅰ, and PG Ⅱ, and Hp-IgG have appreciated diagnostic value in the screening of gastric cancer and precancerous lesions, and are closely related to the depth of tumor invasion.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Precancerous lesions; Gastrin-17; Pepsinogen; *Helicobacter pylori* antibody; Tumor infiltration

Citation: Sheng Q, Zhang GD, Wen MY. Value of serum G-17, PG Ⅰ, PG Ⅱ, and Hp-IgG in screening of gastric cancer and precancerous lesions and their relationship with depth of tumor invasion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 235-241
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/235.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.235

摘要

背景

胃癌筛查是早期诊断胃癌的一种有效手段, 国内外研究发现胃癌与癌前病变患者血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)Ⅰ、Ⅱ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)(Hp-IgG)抗体水平存在明显差异, 推测其能应用于胃癌的诊断及病情评估.

目的

探究G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG水平对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系.

方法

选取2019-08/2021-03我院90例胃癌患者作为研究组, 另选同期90例胃癌前病变患者作为对照A组、90例健康体检者作为对照B组. 比较3组一般资料、血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率, 并比较Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平, 分析血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性的关系, 分析各指标诊断胃癌的价值及与胃癌肿瘤浸润深度的关系.

结果

研究组血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均>对照A组>对照B组, 血清PGⅠ水平<对照A组<对照B组($P<0.05$); 研究组Hp-IgG阳性患者血清G-17、PGⅡ水平均高于阴性患者, 血清PGⅠ水平低于阴性患者($P<0.05$); 血清G-17、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性呈正相关, 血清PGⅠ与Hp-IgG阳性呈负相关($P<0.05$); 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.828、0.845、0.821、0.650, 各指标联合诊断的AUC最大, 为0.887, 最佳诊断敏感度、特异度分别为80.03%、84.46%; 血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐升高, 血清PGⅠ水平随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐降低($P<0.05$); 胃癌肿瘤浸润深度与血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性呈正相关, 与血清PGⅠ呈负相关($P<0.05$).

结论

血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG检测在胃癌与癌前病变筛查方面具有一定诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 癌前病变; 胃泌素-17; 胃蛋白酶原; 幽门螺杆菌抗体; 肿瘤浸润

核心提要: 胃癌肿瘤浸润深度与血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)Ⅱ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)阳性呈正相关, 与血清PGⅠ呈负相关, 证明以上指标检测在胃癌与癌前病变筛查方面具有一定诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关.

文献来源: 盛倩, 章国东, 温敏雅. 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG检测对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度关系. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 235-241
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/235.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.235

0 引言

胃癌为临床最常见恶性肿瘤之一, 积极防治胃癌一直是临床研究的重点和热点[1]. 国内专家共识明确指出, 慢性萎缩性胃炎和上皮内瘤变等均属于癌前病变, 具有罹患胃癌的风险, 正确应对和处理胃癌前病变, 对降低

我国胃癌发病率意义重大[2]. 胃泌素-17(gastrin 17, G-17)是与胃癌发生发展密切相关的重要胃肠激素, 胃窦黏膜萎缩会引起G-17水平明显下调, 但当胃部细胞发生恶性病变时, G-17水平会显著升高, 可应用于胃癌与癌前病变的鉴别诊断[3]. 国内外大量研究指出, 胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是临床检测胃部疾病的主要生物标志物, PGⅠ、PGⅡ水平变化可反映胃黏膜功能障碍和部分病变, 与胃癌的发生发展密切相关[4,5]. 此外, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在胃癌的发生发展机制中扮演重要角色, *H. pylori*-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)(Hp-IgG)抗体检测也是胃癌早期筛查的常用方法[6]. 为进一步提高胃癌与癌前病变的筛查价值, 本研究尝试探讨血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG联合的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-08/2021-03我院90例胃癌患者作为研究组, 纳入标准: ①参照胃癌诊断指南诊断为胃癌[7]; ②入组前未接受手术、放化疗等相关治疗; ③首次确诊; ④无其他原发性恶性肿瘤; ⑤自主行为能力良好, 能配合完成研究; ⑥知晓本研究, 已签署同意书. 依据1:1配对设计原则, 另选同期90例胃癌前病变患者作为对照A组, 纳入标准: ①参照胃癌前病变相关指南[8]诊断为胃癌前病变; ②入组前未接受相关治疗; ③无其他消化系统疾病; ④无其他原发性恶性肿瘤; ⑤自主行为能力良好, 能配合完成研究; ⑥知晓本研究, 已签署同意书. 另选同期90例健康体检者作为对照B组, 纳入标准: ①于我院进行健康体检, 未发现明显异常; ②无如何消化系统疾病、恶性肿瘤; ③自主行为能力良好, 能配合完成研究; ④知晓本研究, 已签署同意书. 3组排除标准: ①血液系统疾病患者; ②严重心脑血管疾病、肝肾功能不全者; ③自身免疫性疾病患者; ④感染性疾病患者; ⑤近3个月内服用过抗生素、质子泵抑制剂、抗酸药等药物者.

1.2 方法 所有患者均于入院当天采集空腹状态下外周静脉血5 mL, 以3500 r/min转速离心处理5 min, 取血清, 采用胶乳免疫比浊法测定血清PGⅠ、PGⅡ水平, 试剂盒为北京北方生物技术研究所有限公司; 采用酶联免疫吸附法进行血清G-17水平检测及Hp-IgG测定, G-17检测试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司, Hp-IgG检测试剂盒为上海双赢生物科技有限公司, 当血清中Hp-IgG滴度≥10 U/mL时, 即可判断Hp-IgG阳性. 以上检测操作均由专业检测人员严格按照试剂盒说明书完成.

1.3 观察指标 (1)3组一般资料(性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、合并症、职业)、血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率; (2)研究组Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平, 分析血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性的关系, 并分析血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG诊断胃癌的价值; (3)研究组不同肿瘤浸润深度[9]患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率, 分析各指标与胃癌肿瘤浸润深度的关系.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 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服从正态分布, 以mean±SD描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用SNK-q检验, 两组间比较采用独立样本t检验; 相关性分析采用Spearman相关系数模型; 诊断效能分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线; P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组一般资料、实验室指标比较 3组性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、合并症、职业比较, 差异无统计学意义; 研究组血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均较对照A组、对照B组高, 血清PGⅠ水平较对照A组、对照B组低(P<0.05); 对照A组血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均较对照B组高, 血清PGⅠ水平较对照B组低(P<0.05), 见表1.

2.2 研究组Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平比较 研究组Hp-IgG阳性患者血清G-17、PGⅡ水平均较阴性患者高, 血清PGⅠ水平较阴性患者低(P<0.05), 见表2.

2.3 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性的关系 经Spearman相关性分析显示, 血清G-17、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性呈正相关, PGⅠ与Hp-IgG阳性呈负相关(P<0.05), 见表3.

2.4 血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG诊断胃癌的价值 以研究组患者为血清G-17、PGⅠ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率为阳性样本, 对照A组各指标为阴性样本, 绘制各指标诊断胃癌的ROC曲线, 结果显示血清G-17、PGⅠ、PGⅡ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.828、0.845、0.821、0.650, 各指标联合诊断的AUC最大为0.887, 见表4、图1.

2.5 研究组不同肿瘤浸润深度患者实验室指标比较 随着胃癌患者肿瘤浸润深度增加, 血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均呈逐渐升高趋势, 血清PGⅠ水平呈逐渐降低趋势(P<0.05), 见表5.

2.6 各指标与胃癌肿瘤浸润深度的关系 经Spearman相关性分析显示, 血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性与胃癌肿

表 1　3组一般资料、实验室指标比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

项目	研究组(*n* = 90)	对照A组(*n* = 90)	对照B组(*n* = 90)	*H*/χ^2	*P*
性别(男/女)	56/34	50/40	53/37	0.826	0.662
年龄(岁)	57.32 ± 8.87	55.61 ± 7.96	54.97 ± 8.21	1.903	0.151
体质量指数(kg/m^2)	21.85 ± 1.94	22.13 ± 2.07	22.40 ± 2.23	1.568	0.210
吸烟史(有/无)	35/55	30/60	28/62	1.279	0.528
饮酒史(有/无)	43/47	36/54	34/56	2.040	0.361
合并症					
高血压	18(20.00)	15(16.67)	–	0.334	0.563
糖尿病	9(10.00)	6(6.67)	–	0.654	0.419
高脂血症	20(22.22)	18(20.00)	–	0.133	0.715
职业				0.399	0.819
体力劳动	41(45.56)	45(50.00)	47(52.22)	0.830	0.660
脑力劳动	35(38.89)	33(36.67)	30(33.33)	0.609	0.738
无业	14(15.56)	12(13.33)	13(14.44)	0.180	0.914
G-17(pmol/L)	22.73 ± 6.74[b]	14.92 ± 3.17[d]	8.13 ± 2.04	241.653	< 0.001
PG Ⅰ(ng/mL)	72.16 ± 10.59[b]	109.53 ± 31.26[d]	175.36 ± 40.25	272.059	< 0.001
PG Ⅱ(ng/mL)	21.82 ± 2.31[b]	18.76 ± 1.54[d]	10.24 ± 1.39	1008.555	< 0.001
Hp-IgG阳性率	73(81.11)[b]	44(48.89)[d]	13(14.44)	80.140	< 0.001

“–”：无相关数据; 与对照A组比较, [b]*P* < 0.001; 与对照B组比较, [d]*P* < 0.001; G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

表 2　研究组Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平比较(mean ± SD)

Hp-IgG情况	*n*	G-17(pmol/L)	PG Ⅰ(ng/mL)	PG Ⅱ(ng/mL)
阳性	73	25.61 ± 6.83[a]	68.39 ± 9.61[a]	23.52 ± 2.60[b]
阴性	17	19.85 ± 5.62	75.93 ± 10.76	20.12 ± 2.18
t		3.228	2.849	4.993
P		0.002	0.006	< 0.001

与阴性比较, [a]*P* < 0.05或[b]*P* < 0.001; G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ为胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

表 3　血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平与Hp-IgG阳性的关系

指标		G-17	PG Ⅰ	PG Ⅱ
Hp-IgG阳性	*r*	5.834	–5.127	6.175
	P	0.001	0.003	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

瘤浸润深度呈正相关, 血清PG Ⅰ与胃癌肿瘤浸润深度呈负相关(*P*<0.05), 见表6.

3 讨论

胃癌具有发病率高、恶性程度高、预后差的特点, 已成为威胁人类生命健康的重大全球健康问题, 其早期诊断和治疗对改善患者预后至关重要[10]. 目前, 胃癌筛查是早期诊断胃癌的一种有效手段, 早期胃癌患者的确诊主要依靠病理检查, 但其成本高且为创伤性检查, 临床应用具有一定局限性[11]. 而血清学指标具有检测便捷、疾病相关性强、可重复性高等优势, 已逐渐应用于胃癌筛查中.

相关研究指出, G-17是一种主要由胃幽门部G细胞分泌的胃肠激素, 具有促进胃肠道分泌、胃窦和胃体收缩的作用, 其水平变化可反映胃窦分泌功能, 对胃窦萎缩、胃癌等疾病的发生有提示作用[12]. 本研究以胃癌和癌前病变为切入点进行试验设计, 通过对比分析发现胃

表 4　血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的价值

指标	AUC	95%CI	Z统计	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	*P*
G-17	0.828	0.767-0.889	10.554	17.83 pmol/L	73.35	81.12	< 0.001
PG Ⅰ	0.845	0.789-0.901	12.105	92.23 ng/mL	90.13	65.57	< 0.001
PG Ⅱ	0.821	0.759-0.883	10.124	20.04 ng/mL	72.20	79.98	< 0.001
Hp-IgG	0.650	0.584-0.716	4.458	阳性	81.12	48.89	< 0.001
联合预测	0.887	0.837-0.937	15.119	-	80.03	84.46	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体; AUC: 曲线下面积.

表 5　研究组不同肿瘤浸润深度患者实验室指标比较[(mean ± SD)/*n*(%)]

肿瘤浸润深度	*n*	G-17(pmol/L)	PG Ⅰ (ng/mL)	PG Ⅱ (ng/mL)	Hp-IgG阳性率
T1	23	17.28 ± 5.41	82.13 ± 11.46	19.16 ± 1.78	15(65.22)
T2	28	20.36 ± 6.13	75.62 ± 11.08^{a}	21.29 ± 1.95^{b}	21(75.00)
T3	19	24.65 ± 6.81^{bc}	68.35 ± 10.72^{bc}	23.05 ± 2.02^{bd}	17(89.47)
T4	20	28.73 ± 7.02^{bde}	62.54 ± 9.12^{bd}	25.13 ± 2.46^{bdf}	20(100.00)^{ac}
F/χ^2		13.513	13.693	33.088	10.000
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.019

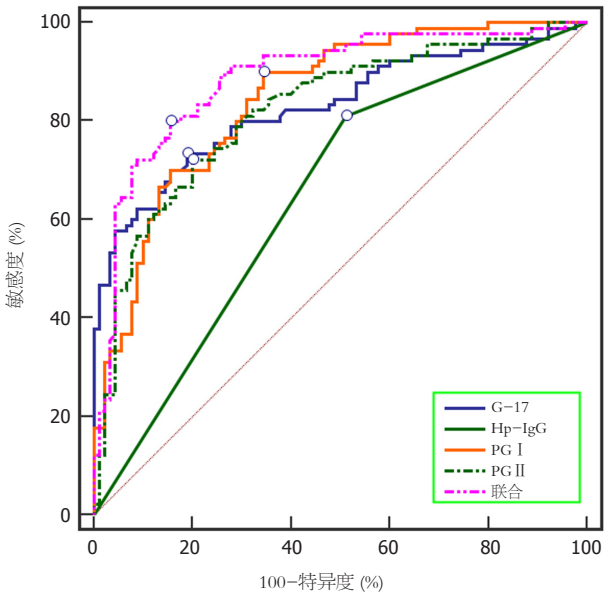
与T1比较, $^{a}P < 0.05$或$^{b}P < 0.001$; 与T2比较, $^{c}P < 0.05$或$^{d}P < 0.001$; 与T3比较, $^{e}P < 0.05$或$^{f}P < 0.001$; G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

表 6　血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ、Hp-IgG阳性与胃癌肿瘤浸润深度的关系

指标		G-17	PG Ⅰ	PG Ⅱ	Hp-IgG阳性
肿瘤浸润深度	*r*	6.973	-7.025	8.264	6.227
	P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

G-17: 胃泌素-17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ、Hp-IgG: 幽门螺杆菌-IgG抗体.

癌患者的血清G-17水平明显高于癌前病变患者, 且均高于健康人群. 分析其原因: 慢性萎缩性胃炎和上皮内瘤变等癌前病变可引起胃窦黏膜萎缩, 致使胃泌素细胞数量减少, 其合成、分泌的G-17含量减少, 而G-17可直接进入血液系统, 最终引起血清G-17水平降低, 但随着胃黏膜病变程度的进展, 胃酸的分泌减少, G-17分泌随之增多, 导致胃癌患者血清G-17水平明显升高[13,14]. 文献报道的血清G-17诊断胃癌的AUC为0.801, 具有良好诊断价值[15]. 本研究中血清G-17诊断胃癌的AUC为0.828, 与上述报道相近, 进一步证实血清G-17可作为诊断胃癌的标志物. PG检测在胃癌的诊断中也具有较高的应用价值, 被认为是“血清学活检”, PG是一种主要由胃细胞分泌的天冬氨酸蛋白酶, 可分为两种生化和免疫活性不同的亚群, 即PG Ⅰ和PG Ⅱ, 血清PG Ⅰ主要由胃底腺细胞分泌, 能够反映胃黏膜腺体萎缩程度, PG Ⅱ主要由幽门腺、贲门腺分泌, 其水平变化主要与胃底腺管萎缩、肠上皮化生、恶性肿瘤等有关[16]. 本研究结果中, 胃癌患者的PG Ⅱ水平明显高于癌前病变患者, 而血清PG Ⅰ水平低于癌前病变患者, 且均于健康人群存在明显差异, 提示胃癌患者血清PG Ⅰ水平下调、PG Ⅱ水平上调. 但也有研究指出, 早期胃癌患者血清PG Ⅰ水平高于癌前病变及良性病变患者, 而血清PG Ⅱ水平低于癌前病变及良性病变患者, 但组间比较差异均无统计学意义[17]. 与本研究存在一定差异, 但临床多项研究[18,19]均显示胃癌患者血清PG Ⅰ水平明显升高, 血清PG Ⅱ水平明显降低, 支持本研究结果结论. 其原因在于确诊的胃癌患者胃黏膜腺体萎缩程度更高, G 细胞数量显著降低, 导致G-17合成、分泌量减少, 血清G-17水平明显降低, 且会引起导致PG Ⅰ分泌量减少, 而PG Ⅱ分泌细胞分布相对较广, 血清水平往往受胃癌的影响较小. 且本研究ROC分析结果显示, 血清PG Ⅰ和PG Ⅱ诊断胃癌的AUC分别为0.845、0.821, 而杨国敬等[20]研究结果中, 血清PG Ⅰ和PG Ⅱ诊断



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.235 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　诊断ROC曲线. G−17: 胃泌素−17; PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ; Hp−IgG: 幽门螺杆菌−IgG抗体. ROC: 受试者工作特征曲线.

胃癌的AUC分别为0.832、0.681, 与本研究结果略有不同, 其原因可能与检测方法不同有关. 另有研究[21]发现, 血清PG Ⅰ、PG Ⅱ水平与*H. pylori*感染等因素有关, 因此血清PG常需与其生物学指标联合应用.

此外, *H. pylori*感染是细胞分裂的一项启动因素, 可促进胃黏膜细胞活跃增生, 增加DNA突变风险, 且*H. pylori*的代谢产物氨和磷脂酶会破坏胃黏膜, 导致致癌因子在胃黏膜上皮细胞中直接发挥作用, 诱发胃细胞发生癌变[22]. 本研究进一步对胃癌与癌前病变的血清Hp-IgG阳性率进行检测, 发现胃癌患者的Hp-IgG阳性率明显升高, 且均高于健康人群, 提示胃癌患者普遍存在*H. pylori*感染, 且Hp-IgG阳性在胃癌诊断方面具有一定价值, 进一步证实*H. pylori*感染与胃癌的发生发展密切相关. 且已确诊的胃癌患者胃体预防*H. pylori*感染的能力降低, *H. pylori*更易在胃部定植、生长, 可进一步提高Hp-IgG阳性率. 本研究通过相关性分析, 发现Hp-IgG阳性与胃癌患者血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ水平密切相关, 由此可见*H. pylori*感染可影响G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ的表达, 可能也是其促进胃癌发生发展的机制之一. 且本研究发现胃癌肿瘤浸润深度与血清G-17、PG Ⅱ、Hp-IgG阳性呈正相关, 与血清PG Ⅰ呈负相关, 可见各指标与胃癌的进展密切相关, 早期检测各指标不仅能对胃癌进行诊断, 同时能在一定程度上反映胃癌肿瘤浸润深度.

4 结论

综上可知, 胃癌患者血清G-17、PG Ⅱ水平、Hp-IgG阳性率明显高于癌前病变患者, PG Ⅰ水平明显低于癌前病变患者, 可作为胃癌筛查诊断的标志物, 尤其是联合诊断具有较高诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关. 但本研究存在样本量较少的不足, 研究结果可能存在一定误差, 仍需通过大样本研究进一步验证.

文章亮点

实验背景

胃癌具有发病率高、恶性程度高、预后差的特点, 已成为威胁人类生命健康的重大全球健康问题, 其早期诊断和治疗对改善患者预后至关重要. 目前, 胃癌筛查是早期诊断胃癌的一种有效手段, 早期胃癌患者的确诊主要依靠病理检查, 但其成本高且为创伤性检查, 临床应用具有一定局限性.

实验动机

为进一步提高胃癌与癌前病变的筛查价值, 本研究尝试探讨血清胃泌素-17(gastrin 17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)Ⅰ、PGⅡ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)-免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)(Hp-IgG)联合的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系.

实验目标

血清学指标具有检测便捷、疾病相关性强、可重复性高等优势, 已逐渐应用于胃癌筛查中, 本研究旨在探讨血清G-17、PG Ⅰ、PGⅡ、Hp-IgG水平对胃癌与癌前病变的筛查价值及与肿瘤浸润深度的关系.

实验方法

选取我院90例胃癌患者作为研究组, 另选同期90例胃癌前病变患者作为对照A组、90例健康体检者作为对照B组. 比较3组一般资料、血清G-17、PG Ⅰ、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率, 并比较Hp-IgG阳性与阴性患者血清G-17、PG Ⅰ、PGⅡ水平, 分析血清G-17、PG Ⅰ、PGⅡ水平与Hp-IgG阳性的关系, 分析各指标诊断胃癌的价值及与胃癌肿瘤浸润深度的关系.

实验结果

研究组血清G-17、PG Ⅱ水平、Hp-IgG阳性率均＞对照A组＞对照B组, 血清PG Ⅰ水平＜对照A组＜对照B组, 研究组Hp-IgG阳性患者血清G-17、PG Ⅱ水平均高于阴性患者, 血清PG Ⅰ水平低于阴性患者, 血清G-17、PG Ⅱ水平与Hp-IgG阳性呈正相关, 血清PG Ⅰ与Hp-IgG阳性呈负相关, 血清G-17、PG Ⅰ、PGⅡ、Hp-IgG阳性诊断胃癌的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.828、

0.845、0.821、0.650, 各指标联合诊断的AUC最大, 血清G-17、PGⅡ水平、Hp-IgG阳性率均随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐升高,血清PGⅠ水平随胃癌肿瘤浸润深度增加逐渐降低, 胃癌肿瘤浸润深度与血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性呈正相关, 与血清PGⅠ呈负相关.

实验结论

胃癌患者血清G-17、PGⅡ、Hp-IgG阳性率明显高于癌前病变患者, PGⅠ水平明显低于癌前病变患者, 可作为胃癌筛查诊断的标志物, 尤其是联合诊断具有较高诊断价值, 且与胃癌肿瘤浸润深度密切相关.

展望前景

虽然本研究证实PGⅠ、G-17、PGⅡ、Hp-IgG水平与胃癌的进展密切相关, 早期检测各指标不仅能对胃癌进行诊断, 同时能在一定程度上反映胃癌肿瘤浸润深度, 但目前仅可作为辅助诊断方式, 建议开展多中心、大样本前瞻性随机对照试验对本研究结果加以证实. 相信在不久的将来, PGⅠ、G-17、PGⅡ、Hp-IgG等指标联合检测可作为胃癌癌前病变重要检查手段.

5 参考文献

1 Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, Tang L, Xin Y, Jin J, Zhang YJ, Yuan XL, Liu TS, Li GX, Wu Q, Xu HM, Ji JF, Li YF, Wang X, Yu S, Liu H, Guan WL, Xu RH. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 10 [PMID: 30885279 DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9]

2 国家消化系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,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 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, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年). 中华消化杂志 2020; 40: 731-741 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200915-00554]

3 赵玉环. 幽门螺杆菌、胃蛋白酶原和血清胃泌素-17水平在鉴别老年胃癌和胃癌癌前病变中的意义. 医学理论与实践 2021; 34: 850-851 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.05.061]

4 刘征, 宫向良, 徐爱芳. 胃癌患者血清IL-17、Hcy表达水平与临床病理特征的关系及其诊断价值. 中国医药导报 2020; 17: 91-94

5 Kim YJ, Chung WC. Is serum pepsinogen testing necessary in populationbased screening for gastric cancer? *Korean J Intern Med* 2020; 35: 544-546 [PMID: 32392661 DOI: 10.3904/kjim.2020.139]

6 MÄki M, SÖderstrÖm D, Paloheimo L, Hendolin P, Suovaniemi O, SyrjÄnen K. Helicobacter pylori (Hp) IgG ELISA of the New-Generation GastroPanel® Is Highly Accurate in Diagnosis of Hp-Infection in Gastroscopy Referral Patients. *Anticancer Res* 2020; 40: 6387-6398 [PMID: 33109577 DOI: 10.21873/anticanres.14660]

7 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版). 中华人民共和国国家卫生健康委员会 2018 [DOI: 10.12151/JMCM.2019.01-08]

8 Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 365-388 [PMID: 30841008 DOI: 10.1055/a-0859-1883]

9 De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacopuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20: 20-30 [PMID: 27255288 DOI: 10.1007/s10120-016-0615-3]

10 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]

11 唐承璐, 朱庆曦, 韩菊平, 吕小红. 胃蛋白酶原及幽门螺杆菌抗体检测在早期胃癌筛查中的价值. 湖南师范大学学报(医学版) 2019; 16: 99-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2019.03.031]

12 Lin Z, Bian H, Chen C, Chen W, Li Q. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1042-1048 [PMID: 34295555 DOI: 10.21037/jgo-21-254]

13 田宇, 马梦影, 辛娜, 高保华, 牛春燕. 3种血清学标志物用于胃癌癌前病变筛查价值探讨. 中国卫生检验杂志 2020; 30: 2492-2495

14 Zhao WX, Liu ZF, Li XL, Li Z. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4192-4198 [PMID: 31173290 DOI: 10.26355/eurrev_201905_17922]

15 余海涛, 李涛, 徐元宏, 陈正徐, 胡召锁. 胃蛋白酶原、胃泌素-17和幽门螺杆菌IgG抗体对胃癌筛查的价值探讨. 现代消化及介入诊疗 2021; 26: 379-382 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2021.03.021]

16 Wang Y, Zhu Z, Liu Z, Zhao Z, Xue X, Li X, Li P, Rong G, Ma Y. Diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 levels for population-based screening for early-stage gastric cancer. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520914826 [PMID: 32228342 DOI: 10.1177/0300060520914826]

17 黄任祥, 刘宇辉, 余中贵. 血清胃泌素-17、胃蛋白酶原联合幽门螺杆菌检测在老年人胃癌癌前病变及早期胃癌筛查中的价值. 实用老年医学 2021; 35: 180-183, 188 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.02.018]

18 刘红军. 血清PGⅠ、PGⅡ、miRNA-21、let-7a检测对胃癌的诊断价值. 癌症进展 2019; 17: 415-418

19 Yu G, Wang GX, Wang HG, Mo FF, Tang BB. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for pre-cancerous lesion screening in gastric cancer. *Neoplasma* 2019; 66: 637-640 [PMID: 31058531 DOI: 10.4149/neo_2018_180825N647]

20 杨国敬, 黄成河, 祁广义. 血清胃蛋白酶原Ⅰ、Ⅱ比值在胃癌筛查中的作用探讨. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 132-133 [DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.07.062]

21 吴育美, 李继昌, 郭文涛. 血清胃蛋白酶原、胃泌素17联合幽门螺杆菌检测在胃癌筛查中的价值. 中国医学工程 2019; 27: 79-81 [DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2019.01.024]

22 朱钜铭, 周芳, 温东辉. 血清胃功能三项联合Hp检测在胃癌筛查中的临床研究. 现代诊断与治疗 2021; 32: 121-122

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 2022年3月8日; 30(5): 242-248

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.242

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在老年肥胖无痛胃镜中的应用

黄晓敏, 陈 颖, 任晓听

黄晓敏, 陈颖, 任晓听, 温州市中心医院麻醉手术科 浙江省温州市 325000

黄晓敏, 主治医生, 研究方向为老年患者的麻醉.

作者贡献分布: 黄晓敏负责文章撰写; 陈颖提供部分资料收集; 任晓听负责部分修改和润色.

通讯作者: 黄晓敏, 主治医生, 325000, 浙江省温州市鹿城区百里东路252号, 温州市中心医院麻醉手术科. 325000luji2884560@163.com

收稿日期: 2021-10-22
修回日期: 2021-11-13
接受日期: 2022-02-22
在线出版日期: 2022-03-08

Application of different doses of fentanyl combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients

Xiao-Min Huang, Ying Chen, Xiao-Ting Ren

Xiao-Min Huang, Ying Chen, Xiao-Ting Ren, Department of Anesthesiology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Min Huang, Attending Doctor, Department of Anesthesiology, Wenzhou Central Hospital, No. 252 Baili East Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 325000luji2884560@163.com

Received: 2021-10-22
Revised: 2021-11-13
Accepted: 2022-02-22
Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Painless gastroscopy is carried out under general anesthesia, with advantages of painlessness, short time, and safety. Advanced analgesia has been advocated in recent years, and analgesia program, such as ketorolac ammonia buttriol, has a strong analgesic effect, can reduce the central sensitization caused by the introduction of harmful stimulus, and relieve acute and chronic pain, which is especially suitable for perioperative analgesia.

AIM

To investigate the efficacy of different doses of sufentanil combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients and its influence on neurocognitive disorders.

METHODS

A total of 163 elderly obese who would undergo painless gastroscopy at our hospital from March 2019 to March 2021 were randomly divided into group A (n = 55), group B (n = 54), and group C (n = 54), and they were given low-dose sufentanil + ketorolac tromethamine, medium-dose sufentanil + ketorolac tromethamine, and high-dose sufentanil + ketorolac tromethamine, respectively. Vital signs [mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR)], Ramsay sedation score, visual analog scale (VAS) score, mini-mental state examination (MMSE) score, anesthesia-related indicators (anesthesia onset time, painless gastroscopy, recovery time, and anesthesia recovery time), satisfaction, and adverse reactions were compared among the three groups.

RESULTS

At the time of inserting gastroscope (T2) and the time of gastroscope entering the opening of the duodenal papilla (T3), the MAP in group A was lower than that of groups B and C, and HR was higher than that of groups B and C (P < 0.05); there was no statistical difference in MAP or

HR between groups B and C at T2 and T3. The BIS value of group A was lower than those of group B and group C ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the BIS value between group B and group C during the examination ($P > 0.05$). The VAS score of group A after waking up was higher than those of group B and group C ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in VAS score between group B and group C after waking up ($P > 0.05$). The MMSE scores in groups A and B after waking up were higher than that of group C ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in MMSE score between group A and group B ($P > 0.05$). Anesthesia onset time, painless gastroscopy, awakening time, and anesthesia recovery time were shorter in group B than in group A and group C ($P < 0.05$). The incidence of severe apnea events in group A and group B were lower than that of group C ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Sufentanil 0.15 μg/kg combined with ketorolac tromethamine can stabilize vital signs, relieve pain, reduce severe apnea events, shorten anesthesia recovery time, and be effective in painless gastrointestinal endoscopy in elderly obese patients, with minimal impact on neurocognitive disorders.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Old age; Obesity; Painless gastrointestinal endoscopy; Sufentanil; Ketorolac tromethamine; Neuron-specific enolase; Aβ

Citation: Huang XM, Chen Y, Ren XT. Application of different doses of fentanyl combined with ketorolac tromethamine for painless gastroscopy in elderly obese patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 242-248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/242.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.242

摘要

背景

无痛胃镜是在全麻下进行的检查技术, 具有无痛、时间短、安全等优势, 超前镇痛是近年提倡镇痛方案, 如酮咯酸氨丁三醇, 具有强效镇痛作用, 可减少伤害性刺激传入所致中枢敏化, 缓解急慢性疼痛, 尤适用于围术期镇痛.

目的

探讨不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜的效果及对神经认知紊乱的影响.

方法

选取2019-03/2021-03我院163例老年肥胖无痛胃肠镜患者, 随机数字表法分为A组(n = 55)、B组(n = 54)、C组(n = 54), 分别采取小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇. 统计3组生命体征[平均动脉压(mean artery pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)]、意识状态(bispectral index, BIS)、视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分、简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)、麻醉相关指标(麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间)、满意度、不良反应.

结果

(1)T2、T3时A组MAP低于B组、C组, HR高于B组、C组(P<0.05), T2、T3时B组、C组MAP、HR比较, 差异无统计学意义; (2)检查中A组BIS值小于B组、C组(P<0.05), 检查中B组、C组BIS值比较, 差异无统计学意义; A组清醒后VAS评分高于B组、C组(P<0.05), B组、C组清醒后VAS评分比较, 差异无统计学意义; (3)清醒后A组、B组MMSE评分高于C组(P<0.05), 清醒后A组、B组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; (4)B组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于A组、C组(P<0.05); (5)A组、B组严重呼吸暂停事件低于C组(P<0.05).

结论

1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年; 肥胖; 无痛胃镜; 芬太尼; 酮咯酸氨丁三醇; NSE; Aβ

核心提要: 芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

文献来源: 黄晓敏, 陈颖, 任晓昕. 不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇在老年肥胖无痛胃镜中的应用. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 242-248
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/242.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.242

0 引言

无痛胃镜是在全麻下进行的检查技术, 具有无痛、时间短、安全等优势, 临床认可度高[1,2]. 老年肥胖患者是无痛胃镜检查特殊人群, 此类患者气道解剖结构相对较窄, 对检查耐受力低下, 加以静脉麻醉药物影响, 极易引起缺氧、呼吸抑制[3]. 因此, 探索一种合理、有效镇痛方案至关重要. 舒芬太尼是胃镜检查中常用镇痛药物, 其

静脉应用镇痛效果是芬太尼的7.7倍, 但受限于高龄、肥胖等因素影响, 不良反应明显, 给老年肥胖患者生活质量带来负面影响[4]. 相关研究指出, 芬太尼麻醉剂量与麻醉效果、不良反应明显相关, 但关于其在老年肥胖患者中给药剂量尚无统一标准[5,6]. 超前镇痛是近年提倡镇痛方案, 如酮咯酸氨丁三醇, 具有强效镇痛作用, 可减少伤害性刺激传入所致中枢敏化, 缓解急慢性疼痛, 尤适用于围术期镇痛. 本研究首次将不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜患者, 分析其对镇痛、神经认知功能的影响. 现在报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-03/2021-03我院163例老年肥胖无痛胃镜患者, 纳入标准: 年龄≥60岁, 性别不限; 体质量指数(body mass index, BMI)≥30.0 kg/m^2; 均采取全麻, 美国麻醉协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)标准Ⅰ-Ⅱ级; 患者家属知晓并签署知晓同意书; 排除标准: 认知障碍; 精神疾病史; 严重心脑血管疾病; 活动性消化性溃疡、近期胃肠道出血或穿孔者; 酗酒史; 药物滥用史; 凝血异常; 本研究所用药物不耐受; 呼吸系统疾病. 随机数字表法分为A组(n = 55)、B组(n = 54)、C组(n = 54). 本研究经医院伦理委员会审核批准, 且3组基线资料均衡可比(P>0.05), 见表1.

1.2 方法 3组检查前禁食水8 h, 检查前30 min静脉注射30 mg酮咯酸氨丁三醇(四川美大康佳乐药业有限公司, 国药准字H20143334), 检查前5 min口服10 mL利多卡因胶浆(四川健能制药有限公司, 国药准字H20123243), 入室后建立静脉通路, 左侧卧位, 面罩低流量吸氧, 常规监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR), A组、B组、C组依次静注0.5 μg/kg、1 μg/kg、2 μg/kg芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字H20054172), 待睫毛反射消失、肌肉松弛后, 置入胃镜检查, 若检查期间出现明显体动、呛咳, 追加0.5 mg/kg丙泊酚(Fresenius Kabi Deutschland GmbH, H20170313)维持麻醉效果, 若血压、心率过低及时采取对症治疗, 检查结束送至观察室, 清醒后1 h无明显不适可离开医院.

1.3 观察指标 (1)分别于麻醉诱导前(T0)、麻醉诱导后(T1)、插镜时(T2)、镜入十二指肠乳头开口(T3)、清醒时(T4), 记录MAP、HR; (2)分别于检查前5 min、检查中、检查后5 min, 应用脑电双频监测仪测定脑电双频指数(bispectral index, BIS); 以视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)[7]评价清醒后疼痛程度, 0分为无痛, 10分为疼痛剧烈; (3)分别于检查前5 min、清醒后, 以简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)[8]评估认知, 含注意力、语言、抽象思维、执行功能等, 总分30分, 超过26分为认知功能正常; (4)麻醉相关指标含麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间(检查完成至患者呼之睁眼时间)、麻醉恢复时间; (5)医师满意度评估采用百分制, 分值越高医师满意度越高; 患者满意度采用5分制, 1分为极重度疼痛, 难以忍受; 2分为重度疼痛; 3分为中度疼痛, 可耐受; 4分为轻度疼痛; 5分为无任何痛苦; (6)不良反应含低氧血症、严重呼吸暂停事件、恶心呕吐等.

统计学处理 应用SPSS 22.0处理数据, 计量资料以mean±SD表示, 组内比较采用配对t检验, 组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较用单因素方差分析, 两两比较用SNK-q检验, 计数资料以n(%)表示, 行χ^2检验, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 生命体征 T0、T1、T4时3组MAP、HR比较, 差异无统计学意义, T2、T3时A组MAP低于B组、C组, HR高于B组、C组(P<0.05), T2、T3时B组、C组MAP、HR比较, 差异无统计学意义, 见表2.

2.2 BIS值、VAS评分 检查前5 min、检查后5 min 3组BIS值比较, 差异无统计学意义, 检查中A组BIS值小于B组、C组(P<0.05), 检查中B组、C组BIS值比较, 差异无统计学意义(P>0.05); A组清醒后VAS评分高于B组、C组(P<0.05), B组、C组清醒后VAS评分比较, 差异无统计学意义, 见表3.

2.3 MMSE评分 检查前3组MMSE评分比较, 差异无统计学意义, 清醒后3组MMSE评分均较检查前降低, 且A组、B组MMSE评分高于C组(P<0.05), 清醒后A组、B组MMSE评分比较, 差异无统计学意义, 见表4.

2.4 麻醉相关指标 B组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于A组、C组(P<0.05), A组、C组麻醉相关指标, 差异无统计学意义, 见表5.

2.5 内镜医师及患者满意度 3组内镜医师及患者满意度评分比较, 差异无统计学意义, 见表6.

2.6 不良反应 A组、B组严重呼吸暂停事件低于C组(P<0.05), 3组低氧血症、恶心呕吐比较, 差异无统计学意义, 见表7.

3 讨论

肥胖定义为BMI≥28 kg/m^2, 主要特征为下颌肥厚、胸部脂肪丰富, 易限制寰枢关节运动、颈椎屈曲, 加之气道软组织肥厚, 易形成气道狭窄[9,10]. 另外老年肥胖患者多合并高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 胃镜耐受力低下, 增加麻醉风险同时, 影响胃镜检查进程[11]. 因此, 针对老年肥胖患者来说, 无痛胃镜检查时选取适

表 1 基线资料

组别	*n*	女性	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	ASA分级Ⅰ级	饮酒史*n*(%)	吸烟史*n*(%)
A组	55	25(45.45)	70.71 ± 3.23	35.01 ± 0.66	30(54.55)	15(27.27)	20(36.36)
B组	54	27(50.00)	71.12 ± 2.78	35.12 ± 0.59	28(51.85)	14(25.93)	23(42.60)
C组	54	23(42.59)	69.89 ± 3.89	34.96 ± 0.61	31(57.41)	19(35.18)	21(38.89)
F/χ^2		0.607	1.910	0.938	0.336	1.303	0.448
P		0.738	0.151	0.393	0.845	0.521	0.800

BMI: 身体质量指数; ASA分级: 美国麻醉师协会分级.

表 2 生命体征(mean ± SD)

项目	组别	*n*	T0	T1	T2	T3	T4
MAP(mmHg)	A组	55	106.68 ± 12.53	104.43 ± 11.56	92.35 ± 9.53	91.06 ± 8.87	106.81 ± 11.42
	B组	54	107.13 ± 11.55	105.11 ± 10.06	97.72 ± 9.96	95.55 ± 10.12	107.52 ± 10.03
	C组	54	105.59 ± 12.06	104.68 ± 10.43	98.24 ± 10.12	97.05 ± 10.77	106.66 ± 11.59
	F		0.233	0.056	5.945	5.366	0.094
	P		0.792	0.945	0.003	0.006	0.911
HR(次/min)	A组	55	75.92 ± 6.48	77.11 ± 5.59	88.83 ± 8.85	90.21 ± 9.51	76.78 ± 6.53
	B组	54	75.85 ± 6.63	76.89 ± 5.81	82.16 ± 7.71	85.52 ± 8.12	75.56 ± 7.02
	C组	54	77.05 ± 5.54	77.02 ± 5.63	80.95 ± 8.45	84.61 ± 7.74	76.12 ± 6.71
	F		0.631	0.021	14.104	6.834	0.446
	P		0.533	0.980	0.000	0.001	0.641

MAP: 平均动脉压; HR: 心率.

表 3 BIS值、VAS评分(mean ± SD)

组别	*n*	BIS			清醒后VAS评分(分)
		检查前5 min	检查中	检查后5 min	
A组	55	95.83 ± 8.81	48.85 ± 4.45	86.62 ± 4.11	2.58 ± 0.61
B组	54	94.49 ± 9.56	54.01 ± 5.06	87.12 ± 3.89	2.05 ± 0.51
C组	54	96.12 ± 7.12	56.38 ± 4.12	85.59 ± 4.22	1.96 ± 0.48
F		0.558	38.936	1.980	21.293
P		0.573	0.000	0.142	0.000

BIS: 脑电双频指数; VAS: 视觉模拟评分法.

表 4 MMSE评分(mean ± SD, 分)

组别	*n*	检查前5 min	清醒后	*t*	*P*
A组	55	26.95 ± 0.53	25.95 ± 0.51	10.083	0.000
B组	54	27.02 ± 0.48	25.44 ± 0.33	19.933	0.000
C组	54	27.10 ± 0.41	24.82 ± 0.38	29.971	0.000
F		1.353	101.585		
P		0.261	0.000		

MMSE: 简易精神状态评价量表.

表 5　麻醉相关指标(mean ± SD, min)

组别	*n*	苏醒时间	无痛胃镜检查时间	麻醉起效时间	麻醉恢复时间
A组	55	7.64 ± 1.21	12.51 ± 0.85	2.18 ± 0.21	12.44 ± 1.30
B组	54	6.41 ± 1.02	10.12 ± 0.22	1.40 ± 0.08	10.53 ± 1.28
C组	54	7.88 ± 1.32	13.36 ± 0.70	2.23 ± 0.24	12.70 ± 1.31
F		23.756	361.262	325.011	45.180
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 6　内镜医师及患者满意度(mean ± SD, 分)

组别	*n*	内镜医师	患者
A组	55	95.95 ± 1.21	4.55 ± 0.20
B组	54	96.13 ± 1.33	4.60 ± 0.17
C组	54	96.24 ± 1.08	4.64 ± 0.25
F		0.798	2.532
P		0.452	0.083

表 7　不良反应*n*(%)

组别	*n*	低氧血症	严重呼吸暂停事件	恶心呕吐
A组	55	1(1.82)	0(0.00)	2(3.64)
B组	54	3(5.56)	0(0.00)	4(7.41)
C组	54	7(12.96)	4(7.41)	7(12.96)
χ^2		5.561	8.277	3.265
P		0.062	0.016	0.196

宜麻醉药物十分重要.

近年芬太尼凭借强效镇痛、起效迅速等优势应用于无痛胃镜检查, 但临床实践发现, 芬太尼剂量不足无法获取良好镇痛效果, 剂量过大则会引起明显不良反应, 甚至过度镇静[12]. 如何选择芬太尼剂量才能满足老年肥胖患者无痛胃镜检查中镇静深度, 稳定呼吸和循环功能是当前研究热点之一. 酮咯酸氨丁三醇属非甾体类抗炎镇痛药物, 可阻断花生四烯酸环氧化酶, 减少前列腺素生成量, 达到外周及中枢双重镇痛的目的. 资料显示, 酮咯酸氨丁三醇右旋s(+)异构体半衰期为5 h, im 30 min内即可产生止痛作用, 1-2 h内达到最大止痛效果[13,14]. 相关研究证实, 酮咯酸氨丁三醇在老年患者无痛胃镜检查超前镇痛中发挥良好效果, 且无成瘾性[15]. 本研究在确定联合用药优于单一用药基础上, 首次将不同剂量芬太尼及酮咯酸氨丁三醇联合应用于老年肥胖无痛胃镜检查, 结果发现, B组、C组生命体征指标、BIS、VAS评分均优于A组, 与谢文钦[16]学者部分研究观点相似, 可见随着芬太尼剂量增加, 镇痛效果明显增强, 可减少生命体征波动幅度, 保证无痛胃镜检查顺利进行. 但有学者指出, 增加芬太尼剂量极易诱发呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应[17]. 统计不良反应发现, A组、B组并未发生严重呼吸暂停事件, 明显低于C组, 提示随着芬太尼剂量增加, 不良反应逐渐增多, 一旦发现需立即采取处理措施. 不容忽视的是, 酮咯酸氨丁三醇的应用可能会增加恶心呕吐等胃肠道不适, 建议检查期间加强胃肠及循环管理. 本研究还发现, 本研究数据显示, B组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于A组、C组($P<0.05$), 与上述研究结果相一致.

研究表明, 全麻是引起神经认知紊乱关键原因, 表现为记忆、人格、受损, 可能机制涉及各种生化标志物、中枢胆碱能系统紊乱等层面[18,19]. MMSE是临床常用评价脑功能量表, 涉及记忆、语言、执行功能等, 可全面反映认知功能[20]. 本研究创新性分析不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇对老年肥胖无痛胃镜检查患者神经认知紊乱的影响, 发现清醒后3组MMSE评分较同组术前降低, 说明小、中、大剂量芬太尼均会对中枢神经细胞产生一定损伤, 进而引起神经认知紊乱. 清醒后A组、B组MMSE评分高于C组($P<0.05$), 可见小、中剂量芬太尼对中枢神经细胞影响较小. 仍需注意的是, 随着年龄增长, 老年患者意识及认知存在一定障碍, 必要时

可延长统计时间, 完善相关检查.

4 结论

综上, 1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

文章亮点

实验背景

无痛胃镜是在全麻下进行的检查技术, 具有无痛、时间短、安全等优势, 超前镇痛是近年提倡镇痛方案, 如酮咯酸氨丁三醇, 具有强效镇痛作用, 可减少伤害性刺激传入所致中枢敏化, 缓解急慢性疼痛, 尤适用于围术期镇痛.

实验动机

为探索一种合理、有效镇痛方案, 本研究首次将不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜患者, 分析其对镇痛、神经认知功能的影响.

实验目标

探讨不同剂量芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜的效果及对神经认知紊乱的影响.

实验方法

选取2019-03/2021-03我院163例老年肥胖无痛胃肠镜患者, 随机数字表法分为三组, 分别采取小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇. 统计三组生命体征、意识状态、视觉模拟评分法评分、简易精神状态评价量表评分、麻醉相关指标(麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间)、满意度、不良反应.

实验结果

T2、T3时小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)低于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组心率(heart rate, HR)高于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组, T2、T3时中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组MAP、HR比较,差异无统计学意义; 检查中小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组脑电双频指数(bispectral index, BIS)值小于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$), 检查中中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组BIS值比较, 差异无统计学意义; 小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组清醒后视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)评分高于中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$), 中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组清醒后VAS评分比较, 差异无统计学意义; 清醒后小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)评分高于大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$), 清醒后小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组麻醉起效时间、无痛胃镜检查、苏醒时间、麻醉恢复时间短于小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$); 小剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组、中剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组严重呼吸暂停事件低于大剂量芬太尼+酮咯酸氨丁三醇组($P<0.05$).

实验结论

1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇应用于老年肥胖无痛胃镜检查中, 可稳定生命体征, 缓解疼痛, 减少严重呼吸暂停事件, 缩短麻醉恢复时间, 且对神经认知紊乱影响较小.

展望前景

本研究虽证实1 μg/kg芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇镇痛效果最好, 但仍需注意的是, 随着年龄增长, 老年患者意识及认知存在一定障碍, 必要时可延长统计时间, 完善相关检查. 芬太尼和酮咯酸氨丁三醇组的最佳应用剂量仍需进一步探讨, 建议开展大样本、多中心随机对照试验对本研究结果加以证实.

5 参考文献

1 蔡日生, 王汉兵, 杨子文, 赖晓红, 欧伟明. 酒石酸布托啡诺或右美托咪定分别联合丙泊酚在无痛胃镜下食管静脉曲张套扎术中的临床疗效比较. 实用医学杂志 2019; 35: 143-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.01.032]

2 Li DN, Zhao GQ, Su ZB. Propofol Target-controlled Infusion in Anesthesia Induction during Painless Gastroscopy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019; 29: 604-607 [PMID: 31253207 DOI: 10.29271/jcpsp.2019.07.604]

3 郑少华, 李欣, 每晓鹏, 周艳楠, 向佩, 史博文. 经鼻高流量氧疗应用于肥胖患者无痛结肠镜的安全性研究. 国际麻醉学与复苏杂志 2020; 41: 1052-1056 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20200426-00148]

4 Wong DT, Dallaire A, Singh KP, Madhusudan P, Jackson T, Singh M, Wong J, Chung F. High-Flow Nasal Oxygen Improves Safe Apnea Time in Morbidly Obese Patients Undergoing General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2019; 129: 1130-1136 [PMID: 31584919 DOI: 10.1213/ANE.0000000000003966]

5 缪晓庆, 谈大海, 周大春. 地佐辛和芬太尼对丙泊酚抑制老年高血压患者结肠镜检查体动反应半数有效浓度的影响. 中国新药与临床杂志 2020; 39: 162-165 [DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.03.07]
6 徐丽, 王一男, 曹秀玲, 徐铭军. 瑞芬太尼与芬太尼复合羟考酮对宫腔镜手术患者麻醉效果及安全性分析. 北京医学 2019; 41: 6-9 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.01.002]
7 于丽娅, 于传友, 刘晓冰, 张惠艳, 王一荐, 吕建峰, 王维琴, 孙广江, 刘创, 潘国伟. 中药烫疗治疗社区腰椎间盘突出症疼痛的效果评价. 中医药导报 2019; 25: 97-100 [DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.05.025]
8 吕艳, 张增强, 王海, 林志川, 黄仕雄, 郭启浩, 文国强, 解恒革. 海南版简易智能状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表界值划分的初步研究. 中华老年心脑血管病杂志 2020; 22: 352-355 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.04.005]
9 Larson F, Nyström I, Gustafsson S, Engström Å. Key Factors for Successful General Anesthesia of Obese Adult Patients. *J Perianesth Nurs* 2019; 34: 956-964 [PMID: 31151885 DOI: 10.1016/j.jopan.2019.01.009]
10 汤斌铨, 朱妍梦, 邢现良, 邓欢玲, 胡衍辉. 15° 头高斜坡侧卧位气管拔管对肥胖患者全麻恢复期呼吸功能的影响. 临床麻醉学杂志 2020; 36: 763-766 [DOI: 10.12089/jca.2020.08.008]
11 万磊, 刘洋, 李修良. 右美托咪定联合七氟醚吸入诱导用于病态肥胖合并重度鼾症患者喉罩置入的临床观察. 临床和实验医学杂志 2019; 18: 664-668 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.06.032]
12 刘政, 杨全全, 吴剑平. 不同剂量芬太尼用于纤支镜检查的效果以及对患者血压和心率的影响对比. 医学临床研究 2020; 37: 1379-1381 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2020.09.031]
13 傅志玲, 张泽. 曲马多联合酮咯酸氨丁三醇尼松用于妇科腹腔镜手术后患者静脉自控镇痛30例. 医药导报 2019; 38: 213-217 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.02.015]
14 袁志国, 刘新法, 张杰, 项冬, 满金钰, 谢国柱. 酮咯酸氨丁三醇复合舒芬太尼用于剖宫产术后镇痛对凝血功能的影响. 山东医药 2019; 59: 83-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.07.023]
15 马爱兵, 曹新萍, 李连涛. 酮咯酸氨丁三醇联合丙泊酚对老年患者无痛胃镜检查血流动力学及应激反应的影响. 滨州医学院学报 2020; 43: 198-201 [DOI: 10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2020.02.010]
16 谢文钦. 不同剂量芬太尼对异丙酚用于高龄患者肠镜检查术诱发体动反应的抑制作用及其药效学的影响. 福建医科大学 2014
17 冯娅清, 翁巧优. 酒石酸布托啡诺及枸橼酸舒芬太尼在子宫肌瘤腹腔镜微创术后改善患者疼痛感和躁动中的临床效果. 中国妇幼保健 2020; 35: 1048-1050 [DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.06.025]
18 张涛, 刘晓宏. 腰-硬联合麻醉与全身麻醉对老年患者术后认知功能的影响. 山西医药杂志 2019; 48: 464-466 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.04.024]
19 Belrose JC, Noppens RR. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC Anesthesiol* 2019; 19: 241 [PMID: 31881996 DOI: 10.1186/s12871-019-0903-7]
20 罗宏丽, 陶志国, 韩雪, 夏晓琼. 星状神经节阻滞对行腹腔镜胃癌根治术老年患者术后认知功能的影响. 河北医学 2020; 26: 859-862 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.05.038]

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 © 2022 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 2022年3月8日; 30(5): 249-254

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.249

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻患儿临床疗效观察

王 军, 宋甜甜

王军, 宋甜甜, 湖州市浙北明州医院儿科 浙江省湖州市 313000

王军, 本科, 研究方向为儿童肾脏, 呼吸.

作者贡献分布: 王军负责文章的立意、设计与写作; 宋甜甜负责收集资料、整理参考文献等.

通讯作者: 王军, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区仁皇山街道8-2901, 湖州市浙北明州医院儿科. tangqiao2283@163.com

收稿日期: 2021-12-18
修回日期: 2022-01-14
接受日期: 2022-02-26
在线出版日期: 2022-03-08

Clinical effects of *Saccharomyces boulardii* combined with aluminum phosphate in treatment of acute antibiotic-associated diarrhea in children

Jun Wang, Tian-Tian Song

Jun Wang, Tian-Tian Song, Department of Pediatrics, Mingzhou Hospital of North Zhejiang, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun Wang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Mingzhou Hospital of North Zhejiang, No. 8-2901 Renhuangshan Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. tangqiao2283@163.com

Received: 2021-12-18
Revised: 2022-01-14
Accepted: 2022-02-26
Published online: 2022-03-08

Abstract

BACKGROUND

Acute antibiotic-associated diarrhea is mainly related to intestinal bacterial infection. The more kinds of antibiotics used in the treatment process, the wider antibacterial spectrum, and the longer the use time, the more serious the diarrhea. According to statistics, due to immature body development and low immunity in children, the incidence of acute antibiotic-associated diarrhea is about 11%-40% in children, bringing adverse effects to them.

AIM

To investigate the application value of boulardii yeast combined with aluminum phosphate in children with acute antibiotic-associated diarrhea.

METHODS

A total of 122 children with acute antibiotic-associated diarrhea treated at Mingzhou Hospital of North Zhejiang from June 2019 to June 2021 were selected as research subjects, and they were randomly divided into either a control group or a study group. Both groups were given aluminum phosphate for 3 d, and the study group was additionally treated with boulardii yeast for 3 d. The efficacy, clinical symptoms, immune indicators, and inflammatory factors were compared between the two groups and among different age groups.

RESULTS

The total effective rate of the study group was 93.44%, which was significantly higher than that of the control group (80.33%; χ^2 = 4.604, P = 0.032). There was no significant difference in therapeutic efficacy among different age groups (3-6 years, 6-9 years, and 9-13 years) (χ^2 = 0.667, P = 0.716). Before treatment, there were no significant differences in CD3+, CD4+, and CD8+ T cells, or CD4+/CD8+ T cell ratio between the two groups (t = 0.630, 0.146, 0.265, and 0.417, respectively, P > 0.05). After treatment, CD3+ and CD4+ T cells and CD4+/ CD8+ T cell ratio in the study group were significantly higher than those in the control group (t = 9.137, 6.483, and 12.068, respectively, P < 0.05), while CD8+ T cells were lower than those in the control group (t = 16.047, P < 0.05).

Before treatment, there was no significant difference in IgA or IgG between the two groups (t = 0.367 and 0.243, respectively, P > 0.05). After treatment, IgA and IgG were increased in both groups, and they were significantly higher in the study group than in the control group (t = 19.358 and 8.754, respectively, P < 0.05). There was no significant difference in IL-6 or TNF-α between the two groups before treatment, but they decreased after treatment (t = 8.867 and 9.210, respectively, P < 0.05). The time to disappearance of abdominal pain and abdominal distension in the study group was shorter than that in the control group (t = 10.765 and 14.471, respectively, P < 0.05).

CONCLUSION

Boulardii yeast combined with aluminum phosphate is effective in the treatment of acute antibiotic-associated diarrhea, which can accelerate the disappearance of clinical symptoms and signs, improve immune function, and reduce the levels of inflammatory factors.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Boulardii yeast; Aluminum phosphate; Acute antibiotic-associated diarrhea; Symptoms and signs; Immune function; Inflammatory factors

Citation: Wang J, Song TT. Clinical effects of *Saccharomyces boulardii* combined with aluminum phosphate in treatment of acute antibiotic-associated diarrhea in children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(5): 249-254
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.249

摘要

背景

急性抗生素相关性腹泻主要与肠道细菌感染有关, 且在治疗过程中应用抗生素种类越多、抗菌谱越广、使用时间越长, 腹泻表现就越严重. 据统计, 由于小儿机体发育不成熟, 免疫力较低, 其发生率约为11%-40%, 给患儿带来不良影响.

目的

探讨布拉氏酵母菌联合磷酸铝在急性抗生素相关性腹泻患儿中的应用价值.

方法

选取2019-06/2021-06期间湖州市浙北明州医院儿科收治的122例急性抗生素相关性腹泻患儿作为观察对象, 按照随机法分为对照组、研究组, 对照组给予磷酸铝治疗3 d, 研究组在此基础上研究组用布拉氏酵母菌治疗3 d, 对比两组疗效, 包括不同年龄段疗效、临床症状、免疫指标、炎症因子指标.

结果

研究组总有效率为93.44%, 高于对照组的80.33%, 差异具有统计学意义(χ^2 = 4.604, P = 0.032). 不同年龄段(3-6岁、6-9岁和9-13岁)治疗疗效差异无统计学意义(χ^2 = 0.667, P = 0.716). 治疗前两组患儿CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+差异不明显(t = 0.630、0.146、0.265、0.417, P>0.05), 治疗后研究组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组(t = 9.137、6.483、12.068, P<0.05), CD8+低于对照组(t = 16.047, P<0.05); 治疗前两组免疫球蛋白(immunoglobulin A, IgA)、(immunoglobulin G, IgG)差异不明显(t = 0.367、0.243, P>0.05), 治疗后两组IgA、IgG均升高, 其中研究组均高于对照组, 差异具有统计学意义(t = 19.358、8.754, P<0.05); 治疗前两组炎症因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)差异不明显, 治疗后IL-6、TNF-α均下降(t = 8.867、9.210, P<0.05); 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组(t = 10.765、14.471, P<0.05).

结论

布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻疗效确切, 可加快患儿临床症状体征消失时间, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 具有推广价值.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 布拉氏酵母菌; 磷酸铝; 急性抗生素相关性腹泻; 症状体征; 免疫功能; 炎症因子

核心提要: 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻效果显著, 能明显改善患儿肠道菌群紊乱状况, 减少机体胃肠道炎症反应, 有利于胃肠壁修复, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 且具有较好的用药安全性.

文献来源: 王军, 宋甜甜. 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻患儿临床疗效观察. 世界华人消化杂志 2022; 30(5): 249-254
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i5/249.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i5.249

0 引言

小儿免疫系统发育不成熟, 免疫力较低, 容易发生感染, 临床上应用抗生素的比例较高[1]. 急性抗生素相关性腹泻是应用抗生素时常见的不良反应, 几乎所有抗生素均可引起腹泻, 尤其是头孢菌素、克林霉素、氨基青霉素等, 相关数据显示, 每年全球10岁以下儿童约有5亿人发生腹泻, 其发生率约为5%-40%, 在儿童接受广谱抗生素治疗时相关性腹泻发生率则更高, 约为11%-40%[2]. 常规治疗主要为纠正酸碱平衡、调节水电解质等, 但部分患儿疗效较差, 易导致患儿病情迁延. 布拉氏酵母菌属于真菌类微生态制剂, 具有增加腹泻患儿食欲、食量, 改善厌食症状, 促进患儿消化吸收功能恢复的作用. 磷酸

铝属于粘膜保护剂, 对胃黏膜起到保护的作用, 近年来相关研究[3,4]将布拉氏酵母菌、磷酸铝用于治疗小儿腹泻, 取得满意效果, 本研究探讨布拉氏酵母菌联合磷酸铝在急性抗生素相关性腹泻患儿中的应用价值, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取湖州市浙北明州医院儿科自2019-06/2021-06急性抗生素相关性腹泻患儿122例作为观察对象.

纳入标准: (1)患儿均符合急性抗生素相关性腹泻诊断标准[5]; (2)年龄3-13岁, 院外未用抗生素; (3)入院前无腹泻; (4)住院期间使用抗生素3 d-5 d内发生腹泻; (5)家属签署同意书.

排除标准: (1)合并其他消化系统疾病; (2)应用抗真菌药; (3)合并全身性急慢性感染; (4)合并免疫性疾病; (5)饮食因素所致腹泻. 按照随机数表法分为研究组、对照组, 两组均61例, 对照组男33例, 女28例, 年龄3-12(5.65±1.23)岁, 轻度腹泻23例, 中度腹泻22例, 重度腹泻16例; 研究组男36例, 女25例, 年龄3-13(5.73±1.18)岁, 轻度腹泻24例, 中度腹泻19例, 重度腹泻18例. 检验比较两组一般资料差异无统计学意义. 本研究经我院伦理委员会审核通过.

1.2 方法 所有患儿均采取基础治疗补液、纠正体内水电解质紊乱等. 对照组给予磷酸铝[华裕(无锡)制药有限公司, 国药准字H19991100]治疗, 2.5 g/次, 每天1次口服; 研究组在此基础上给予布拉氏酵母菌(法国百科达制药厂; 国药准字: S20100086)0.25 g/次, 每日2次, 口服治疗. 两组患儿均治疗3 d后评价疗效.

1.3 评价标准 (1)临床疗效: 痊愈: 大便频率≤2次/d, 大便性状正常; 有效: 大便次数减少至3次-5次/d, 大便性状改善; 无效: 大便次数及性状无明显改善或加重. 总有效率 = (痊愈+有效)/61×100%; (2)临床症状: 观察患儿呕吐、腹胀消失时间; (3)免疫功能指标: 使用美国贝克曼库尔特公司提供的流式细胞仪测定患儿T细胞亚群CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$; 使用单向琼脂扩散法检测免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG); (4)炎症因子指标: 采用全自动生化分析仪测定患儿白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α).

统计学处理 本次研究所得数据使用SPSS 19.0统计学软件分析, 计量资料行t检验, 计数资料行χ^2检验, P<0.05表示有统计学意义.

2 结果

2.1 疗效比较 研究组总有效率为93.44%, 高于对照组的80.33%(P<0.05), 表1.

2.2 不同年龄段疗效比较 不同年龄段(3岁-6岁、6岁-9岁和9岁-13岁)治疗疗效差异无统计学意义(χ^2 = 0.667, P = 0.716), 表2.

2.3 临床免疫指标T细胞亚群比较. 治疗前两组患儿CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$差异不明显, 治疗后研究组CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$均高于对照组(P<0.05), CD8$^+$低于对照组(P<0.05), 表3, 图1.

2.4 两组免疫球蛋白比较 治疗前两组IgA、IgG差异不明显, 治疗后两组IgA、IgG均升高, 其中研究组均高于对照组(P<0.05), 表4.

2.5 两组炎症因子比较 治疗前两组炎症因子IL-6、TNF-α差异不明显, 治疗后IL-6、TNF-α均下降(P<0.05), 表5.

2.6 两组临床症状体征消失时间 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组(P<0.05), 表6.

3 讨论

有研究表明[6], 小儿抗生素的使用是成人的4倍, 抗生素在治疗小儿感染性疾病的同时, 使有益菌群数量降低, 有害细菌大量增殖, 肠道上皮纤毛发生萎缩, 影响肠道吸收而引起吸收障碍性腹泻, 并出现腹痛、腹胀等不适. 小儿免疫系统对环境改变适应能力差, 使得小儿在应用抗生素后发生急性抗生素相关性腹泻的几率较高[7]. 在注意缺陷与多动障碍的治疗上, 多给予止泻、补液、营养支持等支持治疗, 绝大部分患儿经上述治疗后, 腹泻症状能够得到缓解, 但有部分患儿效果较差, 因此需要选用更为有效的治疗方案. 有研究显示[8], 布拉氏酵母菌和磷酸铝的联合应用可在一定程度上增强患儿的抗腹泻能力.

磷酸铝属于高分子黏多糖类物质, 为临床上常用的胃肠粘膜保护剂, 其可吸附在胃肠道黏膜上, 形成黏液膜状结构, 减少致病菌及毒素对胃肠道黏膜的刺激、损害, 促进受损黏膜修复. 同时, 磷酸铝还具有促进前列腺素合成和释放的作用, 从而加快肠道损伤面修复. 但磷酸铝在临床应用中也存在一定局限性, 患儿往往个体反应存在较大差异, 总体疗效难以满足临床需要. 有学者研究显示[9], 胃肠道疾病、黄疸等疾病给予肠道微生态制剂, 往往能够取得较好的治疗效果, 但在急性抗生素相关性腹泻的治疗上报道较少.

布拉氏酵母菌为真菌类微生态制剂, 其可抑制肠道有害菌群的增殖, 调节菌群结构, 并减少黏膜上皮细胞受损程度[10,11]. 布拉氏酵母菌还可合成蛋白酶类, 清除病原菌毒素, 降低肠上皮细胞内cAMP活性, 减少分泌性腹泻大便中的含水量, 保护胃肠黏膜[12-14]. 此外, 布拉氏酵

表 1　两组疗效比较[*n*(%)]

分组	*n*	痊愈	有效	无效	总有效率
研究组	61	26(42.62)	31(50.82)	4(6.56)	93.44
对照组	61	23(37.70)	26(42.62)	12(19.67)	80.33
χ^2					4.604
P					0.032

表 2　不同年龄段疗效比较[*n*(%)]

年龄段(岁)	*n*	痊愈	有效	无效	总有效率
3–6	37	16(43.24)	16(43.24)	5(13.57)	86.49
6–9	39	15(39.46)	18(46.15)	6(15.38)	84.62
9–13	46	18(39.13)	23(50.00)	5(10.87)	89.13
χ^2					0.667
P					0.716

表 3　两组临床免疫指标T细胞亚群比较(mean ± SD)

分组	*n*	CD3+(%)		CD4+(%)		CD8+(%)		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	47.86 ± 4.25	69.71 ± 4.86	31.64 ± 5.23	46.74 ± 6.01	35.06 ± 2.25	27.12 ± 2.08	0.95 ± 0.35	1.77 ± 0.28
对照组	61	48.33 ± 3.98	62.55 ± 3.72	32.25 ± 5.69	39.17 ± 6.86	35.17 ± 2.34	32.95 ± 1.93	0.92 ± 0.44	1.19 ± 0.25
t		0.630	9.137	0.146	6.483	0.265	16.047	0.417	12.068
P		0.530	0.000	0.884	0.000	0.792	0.000	0.678	0.000

表 4　两组免疫球蛋白比较(mean ± SD, g/L)

分组	*n*	IgA		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	1.28 ± 0.16	2.21 ± 0.19	7.01 ± 1.15	13.54 ± 2.13
对照组	61	1.27 ± 0.14	1.61 ± 0.15	7.06 ± 1.12	10.25 ± 2.02
t		0.367	19.358	0.243	8.754
P		0.714	0.000	0.808	0.000

IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

母菌还可调控核转录因子-kB炎症信号传导通路, 阻断炎症级联反应, 缓解肠道炎症反应, 并促进肠道免疫球蛋白A的合成和释放, 提高肠道粘膜屏障功能, 从而减少抗生素相关性腹泻的发生率[15].

本次研究结果显示, 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗总有效率高于单独应用磷酸铝, 表明布拉氏酵母菌的加入提高了抗生素相关性腹泻的治疗效果. 不同年龄段(3岁-6岁、6岁-9岁和9岁-13岁)治疗疗效差异无统计学意义, 提示不同年龄段儿童应用布拉氏酵母菌联合磷酸铝并未对治疗效果产生影响. 治疗后研究组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组, CD8+低于对照组; 治疗后两组IgA、IgG均升高, 其中研究组均高于对照组, 提示布拉氏酵母菌可有效调节患儿免疫力, 增强抵抗疾病能力, 促进患儿恢复; 但本研究结果显示, 两组患儿淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平均在正常范围, 这与既往文献报道存在一定差异, 考虑可能与本研究选取的病例数较少和患儿病情较轻有关. 治疗后IL-6、TNF-α均下降, 其中研究组低于对照组. 究其原因可能为研究组加用布拉氏酵母菌, 提高了抑制炎症的效果, 由此表明布拉氏酵母菌联合磷酸铝能够减轻急性抗生素相关性腹

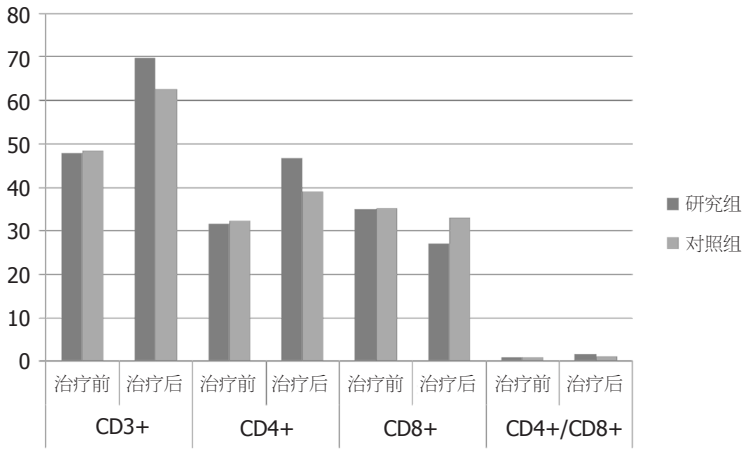
表 5　两组炎症因子比较(mean ± SD)

分组	*n*	IL-6(ng/mL)		TNF-α(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	61	36.08 ± 4.76	15.37 ± 4.23	12.15 ± 2.63	5.82 ± 1.17
对照组	61	36.29 ± 4.55	22.54 ± 4.69	12.29 ± 2.71	7.73 ± 1.12
t		0.249	8.867	0.289	9.210
P		0.804	0.000	0.773	0.000

IL-6: 白介素6; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.

表 6　两组临床症状体征消失时间(mean ± SD, d)

分组	*n*	腹痛消失时间	腹胀消失时间
研究组	61	1.56 ± 0.42	2.17 ± 0.33
对照组	61	2.35 ± 0.39	2.96 ± 0.27
t		10.765	14.471
P		0.000	0.000



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i5.249 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　两组治疗前后T细胞亚群比较.

泻患儿的炎性反应, 从而能够改善肠道菌群紊乱情况, 促进患儿的康复. 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组, 提示布拉氏酵母菌联合磷酸铝能够促进ADD患儿临床症状体征消失, 加快患儿恢复.

4 结论

综上所述, 布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻疗效确切, 可加快患儿临床症状体征消失时间, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 具有推广价值. 但本研究筛选病例时难以清除存在的偏倚, 可能存在较大误差, 加上布拉氏酵母菌对胃肠道菌群的影响方面并未进行观察, 有待进一步研究.

文章亮点

实验背景

抗生素相关性腹泻是指婴幼儿在使用抗生素后出现的继发性的腹泻, 是较为常见的药物的不良反应. 典型的抗生素相关性腹泻发生率在5%-35%. 而现阶段, 临床上对这种病症如果还采取一般的治疗方法, 如补盐、调节电解质、酸碱平衡, 治疗的效果比较差, 还有可能延误病情.

实验动机

通过联合应用布拉氏酵母菌和磷酸铝治疗小儿急性抗

生素相关性腹泻, 以期为该病的临床防治工作提供指导, 提高小儿急性抗生素相关性腹泻治疗效果.

实验目标

探讨布拉氏酵母菌联合磷酸铝在急性抗生素相关性腹泻患儿中的应用价值.

实验方法

选取2019-06/2021-06期间湖州市浙北明州医院儿科收治的122例急性抗生素相关性腹泻患儿作为观察对象, 按照随机法分为对照组、研究组, 对照组给予磷酸铝治疗3 d, 研究组在此基础上研究组用布拉氏酵母菌治疗3 d, 对比两组疗效,包括不同年龄段疗效、临床症状、免疫指标、炎症因子指标.

实验结果

研究组总有效率为93.44%, 高于对照组的80.33%(χ^2 = 4.604, P = 0.032).不同年龄段(3-6岁、6-9岁和9-13岁)治疗疗效差异无统计学意义(χ^2 = 0.667, P = 0.716). 治疗前两组患儿CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+差异不明显(t = 0.630、0.146、0.265、0.417, P>0.05), 治疗后研究组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组(t = 9.137、6.483、12.068, P<0.05), CD8+低于对照组(t = 16.047, P<0.05); 治疗前两组免疫球蛋白差异不明显(t = 0.367、0.243, P>0.05), 治疗后两组免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)均升高, 其中研究组均高于对照组(t = 19.358、8.754, P<0.05); 治疗后白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)均下降(t = 8.867、9.210, P<0.05); 治疗后研究组腹痛、腹胀消失时间均短于对照组(t = 10.765、14.471, P<0.05).

实验结论

布拉氏酵母菌联合磷酸铝治疗急性抗生素相关性腹泻疗效确切, 可加快患儿临床症状体征消失时间, 提高免疫功能, 降低炎症因子水平, 具有推广价值.

展望前景

本研究虽然证实了布拉氏酵母菌联合磷酸铝的疗效确切, 但筛选病例时难以清除存在的偏倚, 可能存在较大误差, 加上布拉氏酵母菌对胃肠道菌群的影响方面并未进行观察, 有待深入研究, 以期进一步小儿急性抗生素相关性腹泻的临床疗效.

5 参考文献

1 胡玲, 王宝香, 梅红, 赵玉霞. 小儿感染性腹泻临床特征与病原菌分布及耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 2237-2240 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-181796]
2 朱旭慧, 周俞, 侯红艳, 田磊, 陈中举, 孙自镛. 急性腹泻患儿致泻性大肠埃希菌流行病学研究和耐药性分析. 中华检验医学杂志 2019; 42: 214-218 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.03.013]
3 张昉. 陈书远. 布拉氏酵母菌对不同年龄阶段肺炎患儿抗生素相关性腹泻的预防效果. 药物评价研究 2018; 41: 639-642 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.028]
4 匡小舟, 肖文佳, 滕峥, 潘浩, 袁政安, 吴凡, 张曦. 上海市2014-2017年5岁以下住院儿童病毒性腹泻病原学特征分析. 中华流行病学杂志 2019; 40: 895-899 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.08.005]
5 儿童抗生素相关性腹泻诊断、治疗和预防专家共识. 中华实用儿科临床杂志 2021; 36: 424-430 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210201-00137]
6 郁海燕, 熊文坚, 孙奕飞, 张李娜, 王璐璐. 二联益生菌辅助复方谷氨酰胺对腹泻型肠易激综合征患者疗效及胃肠激素水平的影响. 临床和实验医学杂志 2019; 18: 1641-1644 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.15.022]
7 刘圣烜, 邹标, 李雪松, 张建玲, 黄志华. 急性腹泻患儿外周血T淋巴细胞亚群分布及相关细胞因子的变化及意义. 临床和实验医学杂志 2018; 17: 1384-1387 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.13.012]
8 王丹, 叶悄红, 郭琴. 布拉氏酵母菌辅助磷酸铝治疗小儿急性腹泻的临床观察. 国际感染病学 2018; 7: 62-64 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.23]
9 雷菊芳, 余丽萍, 张娜. 参苓白术颗粒联合布拉氏酵母菌散治疗小儿抗生素相关性腹泻临床研究. 中国药房 2017; 28: 3250-3254 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.23]
10 江晓丽, 万盛华. 布拉氏酵母菌治疗小儿轮状病毒肠炎的Meta分析. 中国微生态学杂志 2019; 31: 781-786
11 何佳慧, 崔大伟, 杨先知, 谢国良, 郑书发, 余斐, 董月皎, 陈瑜. 苏浙闽地区婴幼儿急性腹泻患者病毒检测及临床特征分析. 中国微生态学杂志 2019; 31: 315-319 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201903014]
12 刘丽玲, 张红亮, 薛一鸣, 辛晓红. 布拉氏酵母菌散与酪酸梭菌二联活菌散治疗新生儿抗生素相关性腹泻的对比分析. 淮海医药 2020; 38: 193-195 [DOI: 10.14126/j.cnki.1008-7044.2020.02.032]
13 林晓晓, 蔡喆, 林光勇. 布拉氏酵母菌散剂预防婴幼儿抗菌药物相关性腹泻临床观察. 中国微生态学杂志 2018; 30: 327-329, 337 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201803019]
14 王忠敏, 汤卫红, 王惠庭, 管敏昌. 布拉氏酵母菌散剂治疗抗生素相关性腹泻疗效及对血TNF-α和IL-6水平影响. 浙江中西医结合杂志 2019; 29: 644-646 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2019.08.010]
15 吴清岩. 布拉氏酵母菌联合葡萄糖酸锌对小儿急性腹泻的疗效. 包头医学院学报 2019; 35: 76-77

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 2022年3月8日; 30(5): 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.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2022 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

2022 年 3 月 28 日　　第 30 卷　　第 6 期　　(Volume 30 Number 6)



6/2022

《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

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二二年三月二十八日 第三十卷 第六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年3月28日 第30卷 第6期 (总第698期)

述评

255 NF-κB相关信号通路在胃炎-癌疾病链中的作用机制
谢咚, 孙明瑜

临床研究

260 PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨
杨益, 朱丽芳, 曾庆亮
268 微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达及临床意义
徐镇钱, 赵嗣钰

文献综述

274 长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用
王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌

临床实践

280 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测因子研究
范红星, 肖正武
287 轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性
陈国琴, 王丽丽

消　　息

267　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
279　《世界华人消化杂志》参考文献要求
294　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

郭津生, 复旦大学附属中山医院消化科主任医师, 研究生导师. 主要从事肝纤维化及肝硬化的基础与临床研究, 包括慢性肝病肝硬化与肝癌发生风险相关宿主遗传因素研究, 以及肝脏炎症、纤维化与免疫微环境对肿瘤发生的影响机制等内容. 上海市中西医结合器官纤维化学组副主任委员、美国肝病学会会士、亚太肝病学会会员. 国内外核心期刊发表论著一百余篇, 参加近二十余部肝病相关专著的撰写. 曾获亚太肝病年会青年研究者奖、中山医院十大优秀青年、复旦大学世纪之星等荣誉; 作为肝纤维化研究课题的主要完成人获教育部科技进步奖、中华医学科技奖、上海市医学奖、上海市科技进步奖等五项. 主持国家自然科学基金重大研究计划培育项目及面上项目、上海市浦江人才计划、复旦大学青年基金等研究资助课题.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2022-03-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

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

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

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

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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 30 Number 6 March 28, 2022

EDITORIAL

255 Mechanism of action of NF-κB related cell signaling pathways in progression of gastritis to carcinoma
Xie D, Sun MY

CLINICAL RESEARCH

260 Efficacy of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in predicting early recurrence of colorectal cancer after total mesorectal resection
Yang Y, Zhu LF, Zeng QL

268 Clinical significance of expression of microRNA-151a-3p and Notch2 in colon cancer
Xu ZQ, Zhao SY

REVIEW

274 Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer
Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB

CLINICAL PRACTICE

280 Predictors of rebleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding
Fan HX, Xiao ZW

287 Distribution of intestinal flora in children with rotavirus enteritis and its correlation with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity
Chen GQ, Wang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 6 March 28, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, No. 180 Feng Lin Road, Shanghai 200032, China. guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

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: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: 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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 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 2022年3月28日; 30(6): 255-259

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.255

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

述评 EDITORIAL

NF-κB相关信号通路在胃炎-癌疾病链中的作用机制

谢 咚, 孙明瑜

谢咚, 孙明瑜, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海中医药大学 上海市 201203

谢咚, 在读博士研究生, 主要从事中医药防治消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家中医药管理局第四批中医优才项目, No. 2017-124; 上海市科技创新行动计划, No. 19401972300; 山东省2021年重点研发计划(重大科技创新工程), No. 2021CXGC010509; 国家中医药管理局中医肝胆病重点学科、慢性肝病虚损重点研究室和上海市中医临床重点实验室, No. 20DZ2272200.

作者贡献分布: 本综述由谢咚和孙明瑜选题构思; 谢咚撰写; 孙明瑜审校.

通讯作者: 孙明瑜, 教授, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所.
mysun248@hotmail.com

收稿日期: 2022-01-10
修回日期: 2022-02-28
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Mechanism of action of NF-κB related cell signaling pathways in progression of gastritis to carcinoma

Dong Xie, Ming-Yu Sun

Dong Xie, Ming-Yu Sun, Shuguang Hospital, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Ministry of Education), Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: The Fourth Batch of Chinese Medicine (Basic) Talents of The State Administration of TCM, No. 2017-124; Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan, No. 19401972300; Shandong Province Key R&D Program (Major Science and Technology Innovation Project), No. 2021CXGC010509; Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine), Ministry of Education, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, No. 20DZ2272200.

Corresponding author: Ming-Yu Sun, Professor, Doctoral Supervisor, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, No. 528 Zhangheng Road, Pudong New Area, Shanghai 201203, China. mysun248@hotmail.com

Received: 2022-01-10
Revised: 2022-02-28
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is a major global public health problem. The evolvement pattern of "superficial gastritis-chronic atrophic gastritis-intestinal metaplasia-dysplasia-gastric carcinoma" is common in related gastric diseases. As a key factor involved in systemic stress response, inflammatory response, and apoptosis, the regulation of NF-κB related to inflammation and apoptosis is a necessary link between inflammation and cancer progression. NF-κB is activated in most solid tumors and lymphomas. In the critical mechanism of gastric cancer induced by gastritis with various etiologies, the upstream and downstream molecules in the NF-κB signaling pathway are changed, and the cells are exposed to the microenvironment of inflammatory response for a long time, which ultimately leads to the development of their carcinogenic potential. This article discusses the mechanism of NF-κB in the key risk factors for the progression of gastric disease.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: NF-κB; Chronic gastritis; Gastric dysplasia; Gastric cancer; Signal pathway

Citation: Xie D, Sun MY. Mechanism of action of NF-κB related cell signaling pathways in progression of gastritis to carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 255-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/255.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.255

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)作为全球重大的公共卫生问题, 浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌”的发病模式在胃疾病中常见. 作为参与机体应激、炎症反应及细胞凋亡等过程中的关键因子, NF-κB相关的炎症反应和细胞凋亡调控是炎-癌进展疾病链的必要环节, 在大多数实体肿瘤和淋巴瘤中, NF-κB均有激活. 在各种病因诱发的胃炎致胃癌的关键节点机制中, 细胞长期在炎症反应的微环境中, NF-κB信号通路上下游分子发生改变, 最终导致其促癌潜能的发挥. 本篇论述了NF-κB在胃炎癌转变进展中的关键机制.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: NF-κB; 慢性胃炎; 胃不典型增生; 胃癌; 信号通路

核心提要: NF-κB是连接免疫、炎症与癌症内在联系的关键调节因子, 参与了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染诱导胃上皮炎症免疫反应和凋亡调节, 与非*H. pylori*感染相关的胃炎参与激活NF-κB通路诱发胃炎癌疾病级联, 促进炎癌转变.

文献来源: 谢咚, 孙明瑜. NF-κB相关信号通路在胃炎-癌疾病链中的作用机制. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 255-259
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/255.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.255

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 2018年胃癌在癌症发病率排第五位, 是全球癌症相关死亡的第三大原因[1,2], 中国的胃肠相关癌症发病率和死亡率分别占全球38%和41%[2]. 研究表明, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是导致胃炎进展恶变为胃癌发生的主要危险因素[3], 除此之外, 吸烟、腌制食品摄入过量、饮酒过量和水果蔬菜摄入过低等也会增加胃癌发生的风险[4,5], 肥胖和食管反流性胃炎亦是胃贲门癌发生的危险因素[6,7].

1 NF-κB是连接免疫、炎症与癌症内在联系的关键调节因子

核转录因子NF-κB家族(nuclear factor kappa B, NF-κB)是炎症反应过程中的核心介质, 是作为连接免疫、炎症和癌症的内在联系的重要调节因子. 它由五个相互作用的主要成员组成: NF-κB1(p50)、p52、p65(rela)、ReIB和c-Rel. 其激活主要依靠三种通路: 经典通路, 非经典通路和旁路通路. NF-κB作为异质或同源二聚体存在于细胞中, 通过与细胞质中的抑制性蛋白I-κB结合而保持活性. 在大多数实体肿瘤和淋巴瘤中, NF-κB均有激活, 与细胞长期在炎症反应的微环境和IKK/NF-κB信号通路上游组分的突变或激活中有关, 在肿瘤进程中可以抑制细胞凋亡, 刺激肿瘤细胞增殖, 促进细胞的迁移和侵袭[8]. 大多数研究表明, 肿瘤中发现的炎症细胞和细胞因子更有可能促进肿瘤的生长、进展和免疫抑制[9], 持续的NF-κB本身的激活, 最有可能发挥其致癌潜能[10].

NF-κB在胃粘膜免疫炎症中起着重要的中介作用. 有研究证明[11], 无论是否存在*H. pylori*感染, NF-κB在炎-癌转化的各个过程中均有激活. 在该疾病进展过程中参与了*H. pylori*感染、细胞凋亡、炎症反应等各个环节.

2 NF-κB的激活参与*H. pylori*感染诱导胃上皮炎症免疫反应和凋亡调节

*H. pylori*感染是引起胃粘膜炎症的主要原因, 炎症反应引发和加速一系列以胃上皮受损、细胞凋亡增加和细胞增殖不适当为特征的致癌事件, 使正常细胞易受到肿瘤发展趋向, 这可能是胃癌发生的第一步[12]. 研究发现[13], 存在*H. pylori*感染的患者胃粘膜组织NF-κB的表达明显高于未感染组织, 并且其表达与胃炎严重程度、活动度、*H. pylori*负荷、萎缩性胃炎发生呈正相关. 同时, 在肠型胃癌中, p65阳性表达也明显高于弥漫性胃癌[14], 与胃癌的分化程度、淋巴结转移、临床分期和浸润深度均有关[15]. 因此, NF-κB的激活在*H. pylori*感染相关胃炎和胃癌疾病中十分常见.

胃上皮中经典NF-κB信号通路异常导致了胃癌前病变的发生, NF-κB1-和NF-κB2介导*H. pylori*感染对胃粘膜的作用[16]. *H. pylori*的感染也通过介导ERK1/2 MAPK通路诱导NF-κB转录因子, 并通过NF-κB p50同位二聚体与HKα启动子的结合来抑制HKα基因的表达, HKα作为H-K-ATP酶的启动子介导壁细胞酸分泌, 这可能是*H. pylori*相关“炎-癌”发生的机制之一[17]. NF-κB的激活不能缺少IκB激酶(IKK)复合物的参与, IKKβ是其激活的关键因素, 除了丝氨酸残基磷酸化之外, 酪氨酸磷酸化的IKKβ在一定程度上参与了*H. pylori*感染后NF-κB的激活[18]. *H. pylori*刺激导致的胃发育不良细胞中NF-κB表达增高, 出现IKKβ的缺失, 导致细胞凋亡、活性氧和细胞坏死的增加, IL-1α的上调和抗凋亡基因的下调, 这代表IKKβ/NF-κB通路表达异常导致的坏死和凋亡增加, 与GD发生风险相关[19]. *H. pylori*还能通过B淋巴细胞替代途径激活NF-κB, 通过诱导NF-κB 2/p100到p52加工过程中B淋巴细胞趋化因子、EBI-1配体趋化因子和基质细胞衍生因子-1αmRNA的表达上调和抗凋亡的影响, 促使淋巴细胞获得恶性潜能[20]. TIFA在*H. pylori*感染的胃

上皮细胞中同时激活经典和替代的NF-κB信号, 肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)与TIFA相互作用蛋白触发经典的NF-κB激活, TIFA/TRAF2相互作用使细胞凋亡抑制因子1(CIAP 1)从TRAF 2中短暂移位, cIAP 1蛋白体降解, 从而促进NF-κB通路的激活[21]. *H. pylori*诱导胃上皮细胞凋亡和胃癌发生需要P53上调凋亡调节剂-PUMA的参与, *H. pylori*感染后, p65通过与PUMA启动子远端位点结合直接激活PUMA转录, 由TLR 2介导的NF-κB的激活和随后的炎症细胞因子的诱导而产生GEC凋亡[22]. 在癌细胞模型和小鼠模型*H. pylori*感染能诱导内源性DARPP-32(dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein, molecular weight 32000)表达, DRAPP-32在消化道肿瘤中的高表达具有致癌特性, DARPP的过表达和NF-κB激活都发生在肠上皮化生的早期, 并在随后的胃肿瘤发生过程中持续存在. Hp-NF-κB- DARPP-32信号轴的激活与胃肿瘤级联进展相关, *H. pylori*感染引起的炎症NF-κB转录上调DARPP-32的表达, 促进细胞存活, 从而促进胃肿瘤的发生[23].

3 *H. pylori*的致病毒力因子是激活NF-κB关键通路的重要因素

*H. pylori*有多种致病性毒力因子, 其中细胞毒素相关蛋白(CagA)和空泡细胞毒素(VacA)是主要的*H. pylori*致病效应因子. CagA是*H. pylori*利用由cag致病性岛(cagPAI)编码的Ⅳ型分泌系统(type Ⅳ secretion system, T4SS)粘附在胃上皮细胞上, 携带cagPAI基因簇的*H. pylori*菌株与cag阴性菌株相比, 具有更强的NF-κB活性和IL-8表达的诱导作用[24]. *H. pylori*诱导的AGS胃上皮细胞CDNA基因表达谱的检测展示了超过80%的诱导基因(476/566)的上调依赖于cagPAI. 通过NF-κB或ERK的信号转导通路是已知cagPAI阳性的*H. pylori*激活的主要通路[25]. *H. pylori*诱导的胃上皮细胞DNA损伤依赖于双功能RfaE酶和cagPAI, 通过α激酶1/叉头相关结构域(ALPK1/TIFA)信号通路对脂多糖生物合成中间体β-ADP-heptose进行先天免疫识别, 从而激活NF-κB信号; 同时, 幽门螺杆菌诱导的复制应激和DNA损伤依赖于在S期感染细胞中形成的共转录RNA/DNA杂交(r-loop), 这些r-loop是β-ADP-heptose/ALPK1/TIFA/NF-κB信号转导的结果[26]. CagA与转化生长因子-β-活化激酶1(transforming growth factor-beta-activated kinase 1 , TAK1)的相互作用对*H. pylori*诱导的NF-κB激活必不可少, 通过肿瘤坏死因子受体相关因子6介导的Lys63连接的TAK1的泛素化来增强TAK1的活性进而诱导NF-κB激活[27]. *H. pylori* cagA阳性相关的肠型胃癌通过NF-κB/p65与c-myc、cyclinD 1和bcl-XL的高表达密切相关, 这表明NF-κB活性的抑制是肠型胃癌的治疗靶点[14]. 空泡细菌毒素(VacA)最重要的生物学效应是膜孔的形成和液泡的形成, 能够侵蚀和松解胃上皮细胞之间的紧密连接, 同时具有免疫抑制作用, 如影响T细胞受体/IL2信号通路, 通过NF-κB激活介导上调IL-8、IL-2RA、CD69和ICAM[28]. VacA阳性*H. pylori*诱导 IL-8、生长相关癌基因α、单核细胞趋化蛋白1和RANTES(调节活化、正常、T细胞表达和分泌)的表达, 能够激活p65/p50异二聚体和磷酸化的IKKα/β信号, 这种作用依赖于Ca^{2+}内流和活性氧中间体(ROI)的线粒体生成[29]. VacA氨基末端476残基片段(P52)过表达可诱导THP-1细胞产生肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin—1β, IL-1β)、一氧化氮和活性氧, 也促进THP-1细胞凋亡和NF-κB的激活, 这可能是其诱导促炎细胞因子分泌和细胞凋亡的机制之一[30].

4 非*H. pylori*感染相关原因参与NF-κB通路激活诱发胃炎癌疾病级联

胆汁酸反流和慢性炎症是胃肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)-胃癌疾病级联反应的重要危险因素, 其介导的基因表达在调节胃上皮细胞相关的炎症反应方面至关重要. miR-92a-1-5p/FOXD 1/NF-κB/CDX 2调节轴在胃细胞产生IM表型中起关键作用, IM组织中胆汁酸诱导miR-92-15p增加, 并通过靶向FOXD 1/FOXJ 1轴和调节NF-κB通路, 激活CDX 2和其肠道下游标记物[31]. 胆汁酸能够增加胃细胞NF-κB和孤核受体SHP 的相关作用从而增加c-Jun表达和TNFα的产生[32]. 另外, CDX1是肠分化的重要转录因子, 在“胃炎-化生-癌”疾病序列模式下异常表达. CDX 1启动子甲基化与染色质结构封闭、NF-κB结合减少和转录沉默有关. 同时, CDX 1启动子的超甲基化、低甲基化和高甲基化阶段与NF-κB信号活性呈负相关, 这些功能的相关作用促进胃肠化生的发展和癌变[33].

N亚硝基化合物的长期接触是胃炎发生导致癌变进展的又一危险因素. 在MNNG诱导的胃癌前病变大鼠模型中, NF-κB/p53/Ki67-凋亡信号通路的激活, 使caspase(半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶)(-3、-8和-9)、Fas、bax和bid等促凋亡蛋白上调[34], 整合素β1/NF-κB/DARPP-32/STAT 3途径的激活参与胃粘膜损伤发生, 促使胃癌前病变组织恶变趋向[35].

一些特定基因的过表达和沉默在胃炎-胃疾病级联中也扮演着之重要角色. IL-1β胃特异性表达转基因小鼠会导致自发性胃炎和癌症, 与早期从骨髓源性抑制细胞(MDSCs)向胃内募集相关. GD发生时胃内MDSCs明显增加, IL-1β通过IL-1RI/NF-κB途径在体外和体内激活MDSCs[36]. 此外, TFF 1基因敲除小鼠随着时间的增加胃

黏膜幽门窦发生由胃炎向增生、低度异型增生、高级别异型增生的进展, 最终导致恶性腺癌, 胃组织NF-κB在癌变级联过程中活性逐渐增加, 而TFF1表达逐渐下降, TFF 1的表达通过肿瘤坏死因子受体1(TNFR 1)/IαB激酶(IKK)途径抑制肿瘤坏死因子受体1(TNFR 1)介导的NF-κB激活[37]; NF-κB p65和人端粒酶逆转录酶(HTERT)的活性在胃癌疾病级联进展的正相关联系可能也是肿瘤发生的重要步骤之一[15]. 肠型胃癌的p65阳性表达也明显高于弥漫性胃癌[14], 与胃癌的分化程度、淋巴结转移、临床分期和浸润深度均有关, 这种作用可能与增强端粒酶活性相关[15]. NF-κB1的缺失会引起小鼠胃粘膜组织出现胃炎-萎缩-胃不典型增生-侵袭性肿瘤的发展趋势, 胃体和胃窦中IL-6、Il-11、IL-22和TNF-α水平升高, 导致组织中STAT 1的激活, 从而导致炎症性免疫反应和胃癌的发生[38]. 也有研究发现胃粘膜由IM-GD-GC时出现死亡受体Fas抗原凋亡耐药表型, Fas Ag-FasL通过ERK 1/2激活NF-κB的表达, 将Fas Ag信号通路从肿瘤抑制角色转化为肿瘤启动子[39]. NF-κB的抑制能使环氧合酶COX-2和一氧化氮合酶iNOS受到抑制, 减缓胃癌的扩散[40].

5 结语

NF-κB活化对胃炎-胃肿瘤疾病进展级联有着重要影响, 在整个疾病过程中, 参与了炎症免疫反应和调节细胞凋亡等环节. NF-κB信号的异常和持续激活有助于炎症向癌症的恶性转化, 肿瘤发生时参与了肿瘤微环境中细胞间的串扰和免疫反应. 一方面, NF-κB通路参与适应性免疫反应, 增加炎症的严重程度, 另一方面, 慢性炎症可能导致组织损伤、自身免疫性疾病和肿瘤的发生, 改变受损组织部位的遗传稳定性和表观遗传状态, 致使促肿瘤微环境的产生. 因此, 除了对NF-κB信号通路进行深入的研究和对抑制物的鉴定外, 应进一步研究NF-κB分子网络对胃炎-胃癌协同治疗的作用, 以期寻找NF-κB在胃炎-胃癌疾病进程中作用的潜在靶点.

6 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 Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159: 335-349.e15 [PMID: 32247694 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068]

3 Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429 [PMID: 28456631 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022]

4 You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, Li JY, Jin ML, Hu YR, Yang CS, Blaser MJ, Correa P, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1607-1612 [PMID: 11018097 DOI: 10.1093/jnci/92.19.1607]

5 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]

6 Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, Rakhshani N, Didevar R, Sotoudeh M, Zolfeghari AA, McColl KE. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57: 298-305 [PMID: 17965056 DOI: 10.1136/gut.2007.137364]

7 Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A, Pourfarzi F. Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives. *Cancer Med* 2019; 8: 6114-6126 [PMID: 31448582 DOI: 10.1002/cam4.2497]

8 DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-κB and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev* 2012; 246: 379-400 [PMID: 22435567 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x]

9 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545 [PMID: 11229684 DOI: 10.1016/s0140-6736(00)04046-0]

10 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]

11 陈薇. 幽门螺杆菌感染相关不同胃粘膜病变中ASH2L表达与NF-kB信号通路激活关系的初步研究. 大理大学 2019

12 Zhang S, Lee DS, Morrissey R, Aponte-Pieras JR, Rogers AB, Moss SF. Early or late antibiotic intervention prevents Helicobacter pylori-induced gastric cancer in a mouse model. *Cancer Lett* 2015; 359: 345-351 [PMID: 25853150 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.028]

13 Doger FK, Meteoglu I, Ozkara E, Erkul ZK, Okyay P, Yükselen V. Expression of NF-kappaB in Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2306-2309 [PMID: 17103034 DOI: 10.1007/s10620-006-9352-5]

14 Yang GF, Deng CS, Xiong YY, Gong LL, Wang BC, Luo J. Expression of nuclear factor-kappa B and target genes in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma: association with Helicobactor pylori cagA (+) infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 491-496 [PMID: 14966904 DOI: 10.3748/wjg.v10.i4.491]

15 Wang W, Luo HS, Yu BP. Expression of NF-kappaB and human telomerase reverse transcriptase in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 177-181 [PMID: 14716817 DOI: 10.3748/wjg.v10.i2.177]

16 Burkitt MD, Williams JM, Duckworth CA, O'Hara A, Hanedi A, Varro A, Caamaño JH, Pritchard DM. Signaling mediated by the NF-κB sub-units NF-κB1, NF-κB2 and c-Rel differentially regulate Helicobacter felis-induced gastric carcinogenesis in C57BL/6 mice. *Oncogene* 2013; 32: 5563-5573 [PMID: 23975431 DOI: 10.1038/onc.2013.334]

17 Saha A, Hammond CE, Trojanowska M, Smolka AJ. Helicobacter pylori-induced H,K-ATPase alpha-subunit gene repression is mediated by NF-kappaB p50 homodimer promoter binding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G795-G807 [PMID: 18202112 DOI: 10.1152/ajpgi.00431.2007]

18 Rieke C, Papendieck A, Sokolova O, Naumann M. Helicobacter pylori-induced tyrosine phosphorylation of IKKβ contributes to NF-κB activation. *Biol Chem* 2011; 392: 387-393 [PMID: 21294676 DOI: 10.1515/bc.2011.029]

19 Shibata W, Takaishi S, Muthupalani S, Pritchard DM, Whary MT, Rogers AB, Fox JG, Betz KS, Kaestner KH, Karin M, Wang TC. Conditional deletion of IkappaB-kinase-beta accelerates helicobacter-dependent gastric apoptosis, proliferation, and

preneoplasia. *Gastroenterology* 2010; 138: 1022-34.e1-10 [PMID: 19962981 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.054]
20 Ohmae T, Hirata Y, Maeda S, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Helicobacter pylori activates NF-kappaB via the alternative pathway in B lymphocytes. *J Immunol* 2005; 175: 7162-7169 [PMID: 16301619 DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7162]
21 Maubach G, Lim MCC, Sokolova O, Backert S, Meyer TF, Naumann M. TIFA has dual functions in Helicobacter pylori-induced classical and alternative NF-κB pathways. *EMBO Rep* 2021; 22: e52878 [PMID: 34328245 DOI: 10.15252/embr.202152878]
22 Dang Y, Zhang Y, Xu L, Zhou X, Gu Y, Yu J, Jin S, Ji H, Shu Y, Zhang G, Cui S, Sun J. PUMA-mediated epithelial cell apoptosis promotes Helicobacter pylori infection-mediated gastritis. *Cell Death Dis* 2020; 11: 139 [PMID: 32080167 DOI: 10.1038/s41419-020-2339-x]
23 Zhu S, Soutto M, Chen Z, Peng D, Romero-Gallo J, Krishna US, Belkhiri A, Washington MK, Peek R, El-Rifai W. Helicobacter pylori-induced cell death is counteracted by NF-κB-mediated transcription of DARPP-32. *Gut* 2017; 66: 761-762 [PMID: 27590997 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312141]
24 Sharma SA, Tummuru MK, Blaser MJ, Kerr LD. Activation of IL-8 gene expression by Helicobacter pylori is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. *J Immunol* 1998; 160: 2401-2407 [PMID: 9498783]
25 Shibata W, Hirata Y, Yoshida H, Otsuka M, Hoshida Y, Ogura K, Maeda S, Ohmae T, Yanai A, Mitsuno Y, Seki N, Kawabe T, Omata M. NF-kappaB and ERK-signaling pathways contribute to the gene expression induced by cag PAI-positive-Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6134-6143 [PMID: 16273640 DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6134]
26 Bauer M, Nascakova Z, Mihai AI, Cheng PF, Levesque MP, Lampart S, Hurwitz R, Pfannkuch L, Dobrovolna J, Jacobs M, Bartfeld S, Dohlman A, Shen X, Gall AA, Salama NR, Töpfer A, Weber A, Meyer TF, Janscak P, Müller A. The ALPK1/TIFA/NF-κB axis links a bacterial carcinogen to R-loop-induced replication stress. *Nat Commun* 2020; 11: 5117 [PMID: 33037203 DOI: 10.1038/s41467-020-18857-z]
27 Lamb A, Yang XD, Tsang YH, Li JD, Higashi H, Hatakeyama M, Peek RM, Blanke SR, Chen LF. Helicobacter pylori CagA activates NF-kappaB by targeting TAK1 for TRAF6-mediated Lys 63 ubiquitination. *EMBO Rep* 2009; 10: 1242-1249 [PMID: 19820695 DOI: 10.1038/embor.2009.210]
28 Takeshima E, Tomimori K, Takamatsu R, Ishikawa C, Kinjo F, Hirayama T, Fujita J, Mori N. Helicobacter pylori VacA activates NF-kappaB in T cells via the classical but not alternative pathway. *Helicobacter* 2009; 14: 271-279 [PMID: 19674131 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00683.x]
29 Kim JM, Kim JS, Lee JY, Kim YJ, Youn HJ, Kim IY, Chee YJ, Oh YK, Kim N, Jung HC, Song IS. Vacuolating cytotoxin in Helicobacter pylori water-soluble proteins upregulates chemokine expression in human eosinophils via Ca2+ influx, mitochondrial reactive oxygen intermediates, and NF-kappaB activation. *Infect Immun* 2007; 75: 3373-3381 [PMID: 17452475 DOI: 10.1128/iai.01940-06]
30 Luo JJ, Li CY, Liu S, Yu W, Tang SY, Cai HL, Zhang Y. Overexpression of Helicobacter pylori VacA N-terminal fragment induces proinflammatory cytokine expression and apoptosis in human monocytic cell line through activation of NF-κB. *Can J Microbiol* 2013; 59: 523-533 [PMID: 23898995 DOI: 10.1139/cjm-2013-0021]
31 Li T, Guo H, Li H, Jiang Y, Zhuang K, Lei C, Wu J, Zhou H, Zhu R, Zhao X, Lu Y, Shi C, Nie Y, Wu K, Yuan Z, Fan DM, Shi Y. MicroRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia. *Gut* 2019; 68: 1751-1763 [PMID: 30635407 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315318]
32 Park WI, Park MJ, An JK, Choi YH, Kim HY, Cheong J, Yang US. Bile acid regulates c-Jun expression through the orphan nuclear receptor SHP induction in gastric cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 437-443 [PMID: 18307978 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.065]
33 Rau TT, Rogler A, Frischauf M, Jung A, Konturek PC, Dimmler A, Faller G, Sehnert B, El-Rifai W, Hartmann A, Voll RE, Schneider-Stock R. Methylation-dependent activation of CDX1 through NF-κB: a link from inflammation to intestinal metaplasia in the human stomach. *Am J Pathol* 2012; 181: 487-498 [PMID: 22749770 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.028]
34 Xu B, Zhang AM, Li F, Cui M, Han J, Cao Q. XZ-1 regulates cell apoptosis of gastric epithelial dysplasia via NF-κB/p53/Ki67 signaling pathway. *Biosci Rep* 2018; 38 [PMID: 29588340 DOI: 10.1042/bsr20171529]
35 Li D, Zhao L, Li Y, Kang X, Zhang S. Gastro-Protective Effects of Calycosin Against Precancerous Lesions of Gastric Carcinoma in Rats. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2207-2219 [PMID: 32606591 DOI: 10.2147/dddt.S247958]
36 Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, Betz KS, Penz-Oesterreicher M, Bjorkdahl O, Fox JG, Wang TC. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 408-419 [PMID: 18977329 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.011]
37 Soutto M, Belkhiri A, Piazuelo MB, Schneider BG, Peng D, Jiang A, Washington MK, Kokoye Y, Crowe SE, Zaika A, Correa P, Peek RM Jr, El-Rifai W. Loss of TFF1 is associated with activation of NF-κB-mediated inflammation and gastric neoplasia in mice and humans. *J Clin Invest* 2011; 121: 1753-1767 [PMID: 21490402 DOI: 10.1172/jci43922]
38 Low JT, Christie M, Ernst M, Dumoutier L, Preaudet A, Ni Y, Griffin MDW, Mielke LA, Strasser A, Putoczki TL, O'Reilly LA. Loss of NFKB1 Results in Expression of Tumor Necrosis Factor and Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 1 to Promote Gastric Tumorigenesis in Mice. *Gastroenterology* 2020; 159: 1444-1458.e15 [PMID: 32569771 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.039]
39 Li H, Cai X, Fan X, Moquin B, Stoicov C, Houghton J. Fas Ag-FasL coupling leads to ERK1/2-mediated proliferation of gastric mucosal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G263-G275 [PMID: 17991709 DOI: 10.1152/ajpgi.00267.2007]
40 van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastrointestinal tract. *Apoptosis* 2004; 9: 123-130 [PMID: 15004509 DOI: 10.1023/b:Appt.0000018794.26438.22]

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 2022年3月28日; 30(6): 260-267

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.260

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨

杨 益, 朱丽芳, 曾庆亮

杨益, 曾庆亮, 海警医院肿瘤内科 浙江省嘉兴市 314000

朱丽芳, 海警医院检验科 浙江省嘉兴市 314000

杨益, 本科, 主治医师, 主要研究方向为肝癌、胰腺癌、胃癌、肠癌、食管癌和结直肠癌的诊治.

作者贡献分布: 杨益负责文章撰写; 朱丽芳负责收集资料; 曾庆亮负责稿件润色修改.

通讯作者: 杨益, 本科, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖区南湖街道南湖路16号, 海警医院肿瘤内科. panpingcanhang@163.com

收稿日期: 2021–11–19
修回日期: 2022–01–18
接受日期: 2022–03–21
在线出版日期: 2022–03–28

Efficacy of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in predicting early recurrence of colorectal cancer after total mesorectal resection

Yi Yang, Li-Fang Zhu, Qing-Liang Zeng

Yi Yang, Qing-Liang Zeng, Department of Oncology, Coast Police Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Li-Fang Zhu, Laboratory Department of Coast Police Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi Yang, Undergraduate, Attending Physician, Department of Oncology, China Coast Police Hospital, No. 16 Nanhu Road, Nanhu Street, Nanhu District, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. panpingcanhang@163.com

Received: 2021-11-19
Revised: 2022-01-18
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the incidence of colorectal cancer (CRC) in China ranks third among malignant tumors, and the mortality rate ranks fifth. The 5-year survival rate of CRC patients can be significantly improved by total mesenterectomy, but some patients still experience tumor recurrence and metastasis, and the exact reasons are not completely clear.

AIM

To explore the performance of proline-rich protein 11 (PRR11), high mobility group AT-hook 2 (HMGA2), and annexin A10 (ANXA10) in predicting the early recurrence of CRC after total mesorectal resection (TME).

METHODS

CRC patients admitted to our hospital from March 2016 to March 2020 were selected for this prospective study, all of whom received TME treatment. The patients were divided into either a recurrence group or a non-recurrence group according to the presence of recurrence 1 year after operation or not. The baseline data and the mRNA expression of PRR11, HMGA2, and ANXA10 were compared between the two groups. The recurrence rates of patients with different mRNA expression levels of PRR11, HMGA2, and ANXA10 were also compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to analyze the efficacy of each index in predicting postoperative recurrence.

RESULTS

There were significant differences in N stage, surgical margin, number of lymph nodes dissected, and the mRNA

expression levels of PRR11, HMGA2, and ANXA10 between the two groups ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of PRR11 and HMGA2 were positively correlated with N stage, while ANXA10 mRNA expression was negatively correlated with N stage ($P < 0.05$). The recurrence rate differed significantly among patients with different mRNA expression levels of PRR11, HMGA2, and ANXA10 ($P < 0.05$). PRR11, HMGA2, and ANXA10 mRNA expression was significantly associated with postoperative recurrence ($P < 0.05$); the AUC of the three indexes combined in predicting recurrence was higher than that of each index ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in CRC patients is closely related to early recurrence after TME, which has guiding significance for prognosis and survival, and can be used as molecular markers to assist clinical treatment.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proline-rich protein 11; High mobility group AT-hook 2; Annexin A10; Colorectal cancer; Total mesorectal excision; Early recurrence; Predictive efficacy

Citation: Yang Y, Zhu LF, Zeng QL. Efficacy of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in predicting early recurrence of colorectal cancer after total mesorectal resection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 260-267
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.260

摘要

背景

近年来我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率在恶性肿瘤中占第3位, 死亡率占第5位. 临床多采用全直肠系膜切除治疗, 结直肠癌患者5年生存率具有明显改观, 但每年仍有部分患者发生肿瘤复发与转移, 其具体原因尚未完全明确.

目的

探讨富含脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, PRR11)、高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)、膜联蛋白A10(annexinA10, ANXA10)对CRC全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)术后早期复发的预测效能.

方法

选取2016-03/2020-03我院收治的231例CRC患者进行前瞻性研究, 均行TME治疗, 根据术后1年复发情况分为复发组、未复发组. 比较两组基线资料、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA, 并比较不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率, 采用多因素Logistic回归方程分析术后复发的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析各指标预测术后复发的效能.

结果

复发组N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与未复发组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*: N0<N1<N2, *ANXA10 mRNA*: N0>N1>N2, 两两比较差异有统计学意义($P<0.05$); 不同*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与术后复发相关($P<0.05$); 各指标联合预测复发的AUC高于单一预测($P<0.05$).

结论

CRC患者PRR11、HMGA2、ANXA10表达与TME术后早期复发明显密切相关, 对预后生存情况具有一定指导意义, 可作为分子标志物协助临床治疗.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 富含脯氨酸蛋白11; 高迁移率族蛋白A2; 膜联蛋白A10; 结直肠癌; 全直肠系膜切除术; 早期复发; 预测效能

核心提要: 富含脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, PRR11)、高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)、膜联蛋白A10(annexinA10, ANXA10)均与肿瘤发生发展具有密切关联性, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者以上三种基因表达与全直肠系膜切除术后复发存在密切相关, 有望成为CRC未来靶向治疗的潜在靶点.

文献来源: 杨益, 朱丽芳, 曾庆亮. PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 260-267
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/260.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.260

0 引言

流行病学调查显示, 我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率在多种恶性肿瘤中占第3位, 死亡率占第5位, 且近年来呈逐渐升高趋势, 同时也是风险增加最快的疾病之一[1,2]. 临床多采用全直肠系膜切除(total

mesorectal excision, TME)治疗, CRC患者5年生存率具有明显改观, 但每年仍有部分患者发生肿瘤复发与转移, 临床应积极发掘与其相关的肿瘤分子标志物, 预测预后发展[3]. 国外相关研究表明[4], 富含脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, *PRR11*)是肿瘤相关基因, *PRR11 mRNA*在肝癌组织中表达高于癌旁组织, 与肿瘤TNM分期有关, 且*PRR11 mRNA*表达较高患者总生存时间较短, 沉默PRR11能明显抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭, 可见*PRR11 mRNA*与肝癌恶性生物学行为、预后有关. 而Hu等[5]研究表明, 高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)在胃癌中高表达, 能通过MAPK信号通路调节胃癌干细胞的自我更新和致瘤性, 而肿瘤干细胞是一类能够导致肿瘤发生、复发的细胞, 故推测HMGA2可能与结直肠癌复发有关. 根据相关研究, 膜联蛋白A10(annexinA10, ANXA10)敲除可诱导N-钙粘蛋白转换为E-钙粘蛋白, 促进胃癌癌细胞迁移复发[6]. 上述三个因子均与肿瘤发生发展具有密切关联性, 因此可将其作为重要肿瘤分子标志物进行检测分析. 基于此, 本研究选取我院收治的CRC患者231例, 并首次探讨PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-03/2020-03我院收治的231例CRC患者进行前瞻性研究, 均符合《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》[7]中结直肠癌诊断标准; 均行TME术治疗; 术前未接受过放化疗、靶向治疗、免疫治疗、中医药等抗癌治疗; 均未发生远处转移; 术后石蜡标本保存完好; 自愿签署知情同意书. 排除其他部位恶性肿瘤; 肿瘤导致穿孔、梗阻等需急诊手术治疗; 合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍; TME术禁忌证; 导致腹腔粘连的手术史. 本研究获医院伦理委员会审核通过, 患者及家属知情, 自愿加入.

1.2 方法

1.2.1 TME手术方法: 根据患者病情及意愿选择完全腹腔镜TME或经肛联合经腹TME手术, 并留取新鲜肿瘤组织作为检测标本.

1.2.2 PRR11、HMGA2、ANXA10 mRNA检测: 采用荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测, 提取肿瘤组织及细胞总RNA, 并测定其浓度与D(260)/D(280)比值, 按照反转录试剂盒(北京伊塔生物科技有限公司)说明书将总RNA逆转录为cDNA, 最后采用荧光定量PCR试剂盒(北京拜尔迪生物技术有限公司)进行定量PCR检测; 反应体系为20 μL, 反应程序为10 min 95 ℃预变形-15 s 90 ℃变性-10 s 60 ℃退火-15 s 95 ℃延伸, 共计40个循环; 最终采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对基因表达量. 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参; 各基因引物序列如下: (1)PRR11上游引物为5'-GAAGCTGGCTAACATCATCCTG-3', 下游引物为5'-CTCTGGGTTATGCAGTTCTGG-3'; (2)HMGA2上游引物为5'-ACCCAGGGGAAGACCCAAA-3', 下游引物为5'-CCTCTTGGCCGTTTTTCTCCA-3'; (3)ANXA10上游引物为5'GCATCCATTATGGGATTGAAA-3', 下游引物为5'-CAAAATGTTTTGTGGAGAGTATGTG-3'; (4)内参GAPDH上游引物为5'-CAGCCTCAAGATCATCAGCA-3', 下游引物为5'-TGTGGTCATGAGTCCTTCCA-3'.

1.2.3 复发判定标准: a局部复发: 经肠镜检查重新出现肿瘤原发灶及结直肠周围局部出现病灶; b远隔转移: 肝脏、腹膜等部位发生远处转移; 并根据术后1年复发情况分为复发组、未复发组.

1.3 观察指标 (1)分析手术情况; (2)比较两组基线资料、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*; (3)比较不同N分期患者*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*; (4)比较不同*PRR11 mRNA*、HMGA2 *mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率; (5)采用多因素Logistic回归方程分析*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与复发的相关性; (6)采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*对复发的预测价值.

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计数资料n(%)表示, χ^2检验; 计量资料采用(mean±SD)表示, 多组间比较以单因素方差分析, 两两比较以LSD-t检验, 两组间比较采用独立样本t检验对比; 等级资料采用Ridit分析; 采用Logistic进行多因素回归分析; 预测效能分析采用ROC曲线, 获取曲线下面积(area under the curve, 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). 均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 手术情况 231例CRC患者, 均顺利完成TME术, 其中完全腹腔镜TME 71例, 经肛联合经腹TME 160例, 无中转开腹病例; 随访1年, 失访1例, 获访230例患者中, 25例(10.87%)复发, 复发类型: 局部复发14例, 远隔转移11例.

2.2 两组基线资料、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*比较 两组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、肿瘤直径、病理类型、T分期、合并疾病、手术方式、术后辅助治疗、是否保肛比较, 差

表 1　两组基线资料、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA比较

资料	复发组(n = 25)	未复发组(n = 205)	$t/\chi^2/u$	P
年龄(岁)	62.54 ± 11.02	59.86 ± 13.59	0.948	0.344
性别(男/女)	14/11	108/97	0.098	0.754
体质量指数(kg/m^2)	24.26 ± 1.53	24.42 ± 1.39		
饮酒史	24(96.00)	201(98.05)	–	1.000
吸烟史	14(56.00)	107(52.20)	0.129	0.719
肿瘤直径(cm)	4.22 ± 1.16	4.19 ± 1.25	0.114	0.909
病理类型			0.006	0.938
腺癌	23(92.00)	185(90.24)		
腺鳞癌	2(8.00)	20(9.76)		
T分期				
T1	5(20.00)	46(22.44)	0.286	0.775
T2	14(56.00)	114(55.61)		
T3	6(24.00)	45(21.95)		
N分期				
N0	1(4.00)	23(11.22)	1.981	**0.048**
N1	8(32.00)	97(47.32)		
N2	16(64.00)	85(41.46)		
合并疾病				
高脂血症	4(16.00)	27(13.17)	0.007	0.936
糖尿病	5(20.00)	35(17.07)	0.007	0.932
心脏病	1(4.00)	11(5.37)	0.035	0.852
高血压	2(8.00)	20(9.76)	0.006	0.938
手术方式				
完全腹腔镜TME	7(28.00)	63(30.73)	0.079	0.779
经肛联合经腹TME	18(72.00)	142(69.27)		
术后辅助治疗				
有	21(84.00)	174(84.88)	0.032	0.858
无	4(16.00)	31(15.12)		
手术切缘				
阳性	2(8.00)	0(0.00)	–	**0.011**
阴性	23(92.00)	205(100.00)		
保肛				
是	18(72.00)	152(74.15)	0.053	0.818
否	7(28.00)	53(25.85)		
淋巴结清扫数目(个)	13.25 ± 4.07	17.16 ± 4.94	3.801	**<0.001**
PRR11 mRNA	1.76 ± 0.58	1.22 ± 0.37	6.415	**<0.001**
HMGA2 mRNA	2.08 ± 0.62	1.35 ± 0.43	7.594	**<0.001**
ANXA10 mRNA	0.66 ± 0.20	1.15 ± 0.35	6.856	**<0.001**

“–”表示采用确切概率法计算, 无χ^2值.

异无统计学意义; 复发组N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*与未复发组比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表1.

2.3 不同N分期患者*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*比较*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA* N0<N1<N2, ANXA10 mRNA: N0>N1>N2, 两两比较差异有统计学意义(P<0.05). 见表2.

2.4 不同*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率比较 以复发组和未复发组各指标均值为分界(两组*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*均值分别为1.28、1.43、1.10), 将患者分为低表达与高表达. 不同*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*水平者复发率比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 见表3.

2.5 多因素分析 以复发情况作为因变量(0 = 未复发, 1

表 2　不同N分期患者PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA比较(mean ± SD)

N分期	例数	PRR11 mRNA	HMGA2 mRNA	ANXA10 mRNA
N0	24	0.92 ± 0.30	1.06 ± 0.32	1.67 ± 0.27
N1	105	1.24 ± 0.37[a]	1.38 ± 0.38[a]	1.23 ± 0.30[a]
N2	104	1.41 ± 0.35[ab]	1.57 ± 0.29[ab]	0.83 ± 0.22[ab]
F		20.014	24.673	123.106
P		0.000	0.000	0.000

与N0分期比较, [a]$P < 0.05$; 与N1分期比较, [b]$P < 0.05$.

表 3　不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率比较*n*(%)

组别	例数	复发	未复发	χ^2	*P*
PRR11 mRNA					
高表达	105	19(18.10)	86(81.90)	10.412	**0.001**
低表达	125	6(4.80)	119(95.20)		
HMGA2 mRNA					
高表达	99	21(21.21)	78(78.79)	19.192	**< 0.001**
低表达	131	4(3.05)	127(96.95)		
ANXA10 mRNA					
高表达	112	5(4.46)	107(95.54)	9.245	**0.002**
低表达	118	20(16.95)	98(83.05)		

表 4　术后复发的多因素Logistic回归方程分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
PRR11 mRNA	0.591	0.156	14.369	< 0.001	1.806	1.256–2.598
HMGA2 mRNA	0.806	0.251	10.299	< 0.001	2.238	2.114–2.369
ANXA10 mRNA	–0.994	0.288	11.909	< 0.001	0.370	0.265–0.517

= 复发), 纳入N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*作为自变量进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 将N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目控制后, *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*仍与术后复发相关($P<0.05$). 见表4.

2.6 *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*预测复发的ROC　以复发组为阳性样本, 以未复发组为阴性样本, 绘制各指标预测复发的ROC曲线, 结果显示, *PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*预测复发的AUC依次为0.798、0.768、0.832($P<0.05$); 将*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*原始数据随机划分为训练集(60%)、验证集(20%)、测试集(20%), 利用训练集训练出模型, 利用验证集验证模型, 不断调整模型选出最好的模型, 记录最佳模型的各项选择; 再利用训练集+验证集数据训练出一个新模型作为最终模型, 同时利用测试集评估最终模型, 将返回Logit(P)作为独立检验变量, 得到*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*联合*ANXA10 mRNA*的ROC曲线, 结果显示各指标联合预测复发的AUC为0.942($P<0.05$). 见图1、表5.

3 讨论

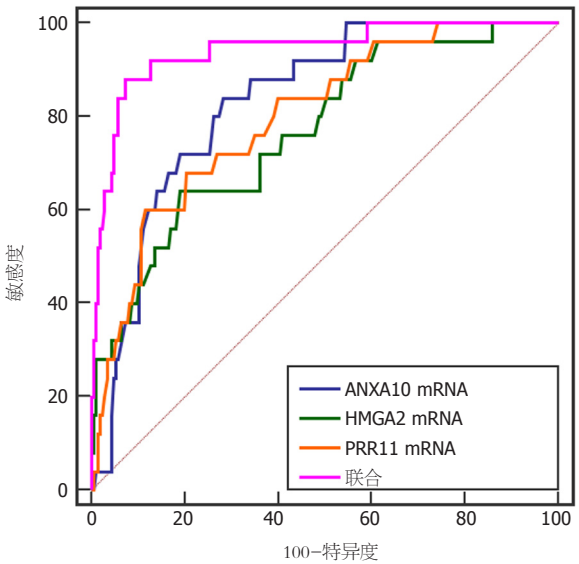
CRC发病机制复杂, 多数学者认为肿瘤发生的重要原因是癌症防御机制的失活、致癌途径的激活, 而TME术后早期复发转移往往是导致治疗失败与死亡的重要原因[8]. 临床通过探索新型基因功能与CRC发生发展、转移复发的关系, 对揭示其具体分子机制、设计合理的靶向药物及预后判断具有重要意义[9].

随着目前对CRC发生发展过程中分子机制的深入研究, 基因方面成为新型检测手段, 通过积极寻找癌症发生发展过程中发挥重要作用的可作为基因治疗靶点的调控基因序列是目前研究热点内容[10,11]. 新型基因PRR11在癌症发生发展中发挥重要作用, 但其分子机制尚不明确, 目前已证实在食管癌[12]、宫颈癌肺癌[13]、肺

表 5　ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	*P*	Cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)
PRR11 mRNA	0.798	0.740-0.848	< 0.001	> 1.65	60.00	88.29
HMGA2 mRNA	0.768	0.708-0.821	< 0.001	> 1.77	64.00	90.98
ANXA10 mRNA	0.832	0.777-0.878	< 0.001	≤0.85	84.00	71.71
联合	0.942	0.903-0.968	< 0.001		88.00	92.68

ROC: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.260 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*、*ANXA10 mRNA*预测复发的ROC. ROC: 受试者工作特征曲线.

癌[14]等多种肿瘤疾病均高表达. 而HMGA2在细胞分化增殖方面具有显著表现, 与肿瘤产生、组织学分级、淋巴结转移等过程具有密切关联性[15]. 基于此, 本研究采用PCR法对TME术后采集的新鲜肿瘤组织标本中*PRR11*、*HMGA2*基因表达水平进行检测分析, 结果显示复发组*PRR11 mRNA*、*HMGA2 mRNA*高于未复发组, 二者水平与复发情况的发生显著相关. 细胞周期的调控紊乱在恶性肿瘤发生发展过程中发挥重要作用, 其中PRR11可作用于细胞周期的S期, 促进癌细胞由S期向G_2/M期转换, 导致细胞异常增殖, 参与调控CRC的发生发展, 且与其侵袭转移息息相关[16,17]. 李慧娟等[18]学者研究表明, 敲减PRR11会阻滞细胞周期于S期, 导致癌细胞增殖减缓, 抑制细胞成瘤的再次发生, 间接证明本研究结果可靠性. 而HMGA2能通过蛋白-DNA或蛋白-蛋白作用方式改变染色体结构, 引发DNA发生剧烈变性, 从而发挥促进或抑制下游基因表达的作用[19,20]; 或者可通过结合其他转录因子间接调节下游基因表达, 促进CRC肿瘤细胞的增殖分化, 可能会加速TME术后早期复发的发生[21]. 同时, 本研究还进行多因素Logistic回归分析, 结果显示上述2个因子均为复发的重要影响因素, 其水平升高会增加复发风险2倍左右, 表明PRR11、HMGA2均为影响CRC患者TME术后复发的独立因子. 但PRR11作用是通过作用于Wnt蛋白还是与破坏性复合物结合等具体分子机制, 仍需后续相关研究进一步探索分析; 而HMGA2虽能激活Wnt信号通路促进CRC增殖过程, 但具体调控机制仍有待研究.

已有相关研究证实, 膜联蛋白家族成员ANXA6在宫颈癌[22]、ANXA7在胃癌[23]进展中均具有一定影响; 而ANXA10作为定位于常染色体4q33上的另一膜联蛋白家族成员, 其生物学功能仍有待发掘[24]. 对本研究中CRC患者的ANXA10基因表达情况进行分析, 结果显示复发患者ANXA10 mRNA水平低于未复发患者, 低表达ANXA10患者其复发率明显升高, 表明ANXA10表达下调可能是导致CRC转移复发的重要机制之一. 马鹏程等[25]学者研究中CRC组织存在明显ANXA10表达缺失现象, 其水平降低可能会导致肿瘤细胞进展转移的发生, 与本研究结果具有一致性. 提示临床可将ANXA10作为CRC复发的独立危险因素, 但目前对下调其表达的机制及其是以何种机制促进癌症发生发展知之甚少, 临床需更加深入研究. 本研究通过绘制ROC曲线进一步探究上述3个因子表达的检测意义, 结果显示各指标联合可提高对复发的预测价值, 从而证实PRR11、HMGA2、ANXA10对CRC发病机制的丰富、潜在基因治疗靶点的探寻具有重要意义, 为提高癌症生存率带来曙光. 值得注意的是, 本研究两组手术方式均衡可比, 保证了各指标组间的可比性, 但其基础均为TME术, 这种手术方式术后PRR11、HMGA2、ANXA10基因表达水平是否与其它手术方式有区别尚不明确, 仍需后续研究进行探讨.

4 结论

综上所述, CRC患者PRR11、HMGA2、ANXA10表达与TME术后早期复发明显密切相关, 对预后生存情况具有一定指导意义, 有望成为CRC未来靶向治疗的潜在靶点.

文章亮点

实验背景

近年来我国结直肠癌发病率在恶性肿瘤中占第3位, 死亡率占第5位. 临床多采用全直肠系膜切除治疗,结直肠癌患者5年生存率具有明显改观, 但每年仍有部分患者发生肿瘤复发与转移,其具体原因尚未完全明确.

实验动机

找出*PRR11*、*HMGA2*、*ANXA10*等基因表达是否结直肠癌患者全直肠系膜切除术后复发存在相关, 为改善患者预后提供参考依据和研究方向.

实验目标

探讨*PRR11*、*HMGA2*、*ANXA10*对结直肠癌全直肠系膜切除术后早期复发的预测效能, 找出其与全直肠系膜切除术早期复发之间的关系.

实验方法

选取2016-03/2020-03我院收治的231例结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者进行前瞻性研究, 均行TME治疗, 根据术后1年复发情况分为复发组、未复发组. 比较两组基线资料、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA, 并比较不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率, 采用多因素Logistic回归方程分析术后复发的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线及曲线下面积分析各指标预测术后复发的效能.

实验结果

复发组N分期、手术切缘、淋巴结清扫数目、PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA与未复发组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA: N0<N1<N2, ANXA10 mRNA: N0>N1>N2, 两两比较差异有统计学意义($P<0.05$); 不同PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA水平者复发率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); PRR11 mRNA、HMGA2 mRNA、ANXA10 mRNA与术后复发相关($P<0.05$); 各指标联合预测复发的AUC高于单一预测($P<0.05$).

实验结论

CRC患者PRR11、HMGA2、ANXA10表达与TME术后早期复发明显密切相关, 对预后生存情况具有一定指导意义, 可作为分子标志物协助临床治疗.

展望前景

通过本研究可以得出PRR11、HMGA2、ANXA10表达对预后生存情况具有一定指导意义, 有望成为CRC未来靶向治疗的潜在靶点, 但本次研究存在一定局限性, 选取例数较少, 且均为我院患者, 可能存在一定程度的偏倚, 建议开展多中心、大样本随机对照试验加以证实.

5 参考文献

1 杜灵彬, 李辉章, 王悠清, 朱陈, 郑荣寿, 张思维, 陈万青, 赫捷. 2013年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中华肿瘤杂志 2017; 39: 701-706 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.09.012]

2 陈海珍, 陈建国, 黄培新, 朱健, 杨艳蕾, 沈茜, 吴志军, 沈康, 王高仁. 以医院为基础的233例结直肠癌登记患者的生存率分析. 中国肿瘤 2018; 27: 409-415 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.06.A002]

3 Tejedor P, Sagias F, Celentano V, Khan JS. Nerve-Sparing Total Mesorectal Excision and Pelvic Neuroanatomy for Colorectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2019; 62: 1548-1549 [PMID: 31725584 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001502]

4 Qiao W, Wang H, Zhang X, Luo K. Proline-rich protein 11 silencing inhibits hepatocellular carcinoma growth and epithelial-mesenchymal transition through β-catenin signaling. *Gene* 2019; 681: 7-14 [PMID: 30248355 DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.036]

5 Hu H, Song Z, Yao Q, Geng X, Jiang L, Guo C, Li H. Proline-Rich Protein 11 Regulates Self-Renewal and Tumorigenicity of Gastric Cancer Stem Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47: 1721-1728 [PMID: 30007956 DOI: 10.1159/000491005]

6 Ishikawa A, Sakamoto N, Honma R, Taniyama D, Fukada K, Hattori T, Sentani K, Oue N, Yanagihara K, Tanabe K, Ohdan H, Yasui W. Annexin A10 is involved in the induction of pancreatic duodenal homeobox-1 in gastric cancer tissue, cells and organoids. *Oncol Rep* 2020; 43: 581-590 [PMID: 31789399 DOI: 10.3892/or.2019.7422]

7 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版). 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 521-540 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289]

8 Hajibandeh S, Hajibandeh S, Eltair M, George AT, Thumbe V, Torrance AW, Budhoo M, Joy H, Peravali R. Meta-analysis of transanal total mesorectal excision versus laparoscopic total mesorectal excision in management of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 575-593 [PMID: 32124047 DOI: 10.1007/s00384-020-03545-7]

9 郑晓永, 白艳, 杨雅阁, 郭长青. GSTP1基因遗传变异对结直肠癌患者术后接受辅助化疗的复发风险及预后的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2020; 27: 420-426 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.013]

10 温东朋. 中国结直肠癌患者RNF43突变检测和预后分析以及BET抑制剂抑制肿瘤相关成纤维细胞的机制研究. 上海交通大学 2019 [DOI: 10.27307/d.cnki.gsjtu.2019.000141]

11 Hozhabri H, Lashkari A, Razavi SM, Mohammadian A. Integration of gene expression data identifies key genes and pathways in colorectal cancer. *Med Oncol* 2021; 38: 7 [PMID: 33411100 DOI: 10.1007/s12032-020-01448-9]

12 陈洁, 亢春彦, 周慧聪, 牛朝霞, 杨红梅. 富脯氨酸蛋白11在食管癌组织中的表达及其对TE-2细胞恶性生物学行为的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2019; 26: 1305-1310 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.002]

13 徐明琴, 常丽. PRR11在宫颈癌中的表达意义及对宫颈癌细胞增殖凋亡的影响. 标记免疫分析与临床 2020; 27: 349-355 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.02.035]

14 板那, 李巧转, 王倩. PRR11在老年肺癌组织中的表达及其与肿

瘤分化程度和TNM分期的关系研究. 临床和实验医学杂志 2020; 19: 487-490 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.05.011]
15 徐广蒉, 张海娜, 姜丹, 张丽梅, 丁相福. 沉默HMGA2表达对人结肠癌HCT116细胞增殖及侵袭能力的影响. 癌症进展 2019; 17: 2255-2258, 2325 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.19.07]
16 唐瑶, 向德兵, 王杰, 孙贵银. PRR11在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌侵袭和转移的影响. 第三军医大学学报 2019; 41: 2181-2189 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201907034]
17 Chen J, Yang HM, Zhou HC, Peng RR, Niu ZX, Kang CY. PRR11 and SKA2 promote the proliferation, migration and invasion of esophageal carcinoma cells. *Oncol Lett* 2020; 20: 639-646 [PMID: 32565988 DOI: 10.3892/ol.2020.11615]
18 李慧娟, 张黎, 姜姗, 刘森, 于银弟, 李青. 抑制PRR11基因对胰腺癌细胞SW1990行为的影响. 中国免疫学杂志 2019; 35: 1469-1472 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.12.012]
19 朱哲, 李杨, 江期鑫, 纪昉, 高玮. HMGA2在结肠癌组织中的表达及意义. 同济大学学报(医学版) 2017; 38: 28-32 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2017.05.006]
20 杨香芳, 卫拴昱, 宋琛, 郑绘霞, 余飞燕, 肖虹. HMGA2和Dvl2在涎腺导管癌中的表达及其与淋巴结转移、神经侵犯的相关性. 山西医科大学学报 2020; 51: 33-38 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2020.01.006]
21 熊湾湾, 王纪莲, 王绪宁. HMGA2通过激活Wnt信号通路促进结直肠癌细胞增殖. 现代生物医学进展 2017; 17: 414-417 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.03.004]
22 陈星, 王珺, 王凯, 梅双双, 朱含笑, 赖筱琍, 郑灵芝, 尚贤文. 膜联蛋白A6对宫颈癌细胞进展的影响及机制. 国际流行病学传染病学杂志 2019; 46: 518-522 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.014]
23 叶卫华, 袁虎方. 膜联蛋白A7水平在胃癌患者癌组织及外周血液中的变化及其临床意义. 中国普通外科杂志 2019; 28: 1261-1268 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.014]
24 Kodaira H, Koma YI, Hosono M, Higashino N, Suemune K, Nishio M, Shigeoka M, Yokozaki H. ANXA10 induction by interaction with tumor-associated macrophages promotes the growth of esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol Int* 2019; 69: 135-147 [PMID: 30758105 DOI: 10.1111/pin.12771]
25 马鹏程, 王爱军, 吴肖, 张超, 张鸣. 膜联蛋白A10在结直肠癌组织的表达及其与肿瘤生长转移的关系. 中华实验外科杂志 2020; 37: 232-235 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2020.02.009]

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 © 2022 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 2022年3月28日; 30(6): 268-273

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.268

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达及临床意义

徐镇钱, 赵嗣钰

徐镇钱, 台州市肿瘤医院肿瘤放疗科 浙江省台州市 317502

赵嗣钰, 台州市肿瘤医院肿瘤内科 浙江省台州市 317502

徐镇钱, 主治医师, 研究方向为肿瘤.

作者贡献分布: 徐镇钱负责文章撰写和润色修改; 赵嗣钰负责资料收集.

通讯作者: 徐镇钱, 主治医师, 317502, 浙江省温岭市新河镇新区, 台州市肿瘤医院肿瘤放疗科. wowengwuzhigu@163.com

收稿日期: 2022-02-07
修回日期: 2022-03-01
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Clinical significance of expression of microRNA-151a-3p and Notch2 in colon cancer

Zhen-Qian Xu, Si-Yu Zhao

Zhen-Qian Xu, Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou 317502, Zhejiang Province, China

Si-Yu Zhao, Department of Medical Oncology, Taizhou Cancer Hospital, Taizhou 317502, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhen-Qian Xu, Attending Physician, Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Taizhou Cancer Hospital, Xinhe Town New Area, Wenling 317502, Zhejiang Province, China. wowengwuzhigu@163.com

Received: 2022-02-07
Revised: 2022-03-01
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

Statistics show that about 1 million people are diagnosed with colon cancer (CC) each year. It is therefore of great significance to explore the pathogenesis of CC, and search new diagnostic indexes and remedial methods. RNA plays an important regulatory role in the occurrence and development of CC. The expression of Notch2 is closely related to the development of colorectal cancer, and inhibition of its expression may play a role in tumor suppression.

AIM

To explore the clinical significance of expression of microRNA-151a-3p (miR-151a-3p) and Notch2 in CC.

METHODS

Ninety-two patients with CC treated at our hospital from January 2018 to June 2020 were selected as the research subjects. All the cancerous tissues and para-cancerous tissues were resected during the operation (> 2.0 cm from the edge of the cancer, and the pathological results showed no cancer cells). The expression of miR-151a-3p and Notch2 protein in cancer tissues and adjacent tissues was detected and compared. The correlation between miR-151a-3p and Notch2 protein expression in cancer tissues was analyzed, and their relationship with clinical characteristics (sex, age, tumor diameter, tumor location, pathological type, tumor stage, depth of invasion, degree of differentiation, and lymph node metastasis) was analyzed. The patients were followed for 3 years, and the association of the expression of miR-151a-3p and Notch2 proteins in cancer tissues of CC patients with prognosis was explored using Kaplan-Meier (KM) survival analysis.

RESULTS

The expression levels of miR-151a-3p and Notch2 proteins in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P < 0.001$). There was a positive correlation between miR-151a-3p and Notch2 protein expression in cancer tissues ($P < 0.001$). The expression levels of miR-151a-3p and Notch2 proteins increased gradually with the

increase of tumor stage and invasion depth, the decrease of tumor differentiation, and the presence of lymph node metastasis in CC patients ($P < 0.05$). The expression levels of miR-151a-3p and Notch2 proteins in cancer tissues were positively correlated with tumor stage, invasion depth, and lymph node metastasis in CC patients, and negatively correlated with the degree of tumor differentiation ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of miR-151a-3p and Notch2 proteins is significantly increased in CC, and their expression is positively correlated. Overexpression of miR-151a-3p and Notch2 may be involved in the occurrence and development of CC.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; microRNA-151a-3p; Notch2 protein; Clinical features

Citation: Xu ZQ, Zhao SY. Clinical significance of expression of microRNA-151a-3p and Notch2 in colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 268-273
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/268.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.268

摘要

背景

据统计, 全球每年约有100万人被诊断为结肠癌, 探究结肠癌的发病机制, 寻找新的诊断指标及治疗方法是其治疗关键. RNA在其发生发展中具有重要调控作用, Notch2表达与结直肠癌密切相关, 抑制其表达可能在肿瘤抑制中发挥作用.

目的

探究微小RNA-151a-3p(miR-151a-3p)及Notch2在结肠癌(colonic cancer, CC)的表达情况及临床意义.

方法

选取2018-01/2020-06我院92例CC患者作为研究对象, 均取术中切除的癌组织与癌旁组织(距癌边缘＞2.0 cm, 且病理结果显示无癌细胞)标本, 检测比较癌组织与癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性, 并比较不同临床特征(性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、病理类型、肿瘤分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移)患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与CC临床特征的关系.

结果

癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量均高于癌旁组织(P＜0.001); 癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量呈正相关(P＜0.001); 随着CC患者肿瘤分期和浸润深度增加、分化程度降低、发生淋巴结转移, 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量逐渐升高(P＜0.05); 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与CC患者肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移呈正相关, 与分化程度呈负相关(P＜0.05).

结论

miR-151a-3p、Notch2蛋白在CC癌组织中表达明显增加, 且二者之间的表达呈正相关关系, 其过表达可参与了结肠癌疾病的发生发展.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; 微小RNA-151a-3p; Notch2蛋白; 临床特征; 生存分析

核心提要: 微小RNA在结肠癌的发生发展中具有重要调控作用, Notch信号通路对癌症发生、和肿瘤血管生成产生影响, miR-151a-3p、Notch2蛋白在结肠癌组织中表达明显增加, 且二者之间的表达呈正相关关系, 可参与了结肠癌疾病的发生发展.

文献来源: 徐镇钱, 赵嗣钰. 微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 268-273
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/268.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.268

0 引言

结肠癌(colon cancer, CC)是临床常见恶性肿瘤, 近年来我国CC患病率呈逐渐升高趋势, 严重威胁人们生命健康, 加强防治非常重要[1,2]. 临床上越来越多的研究关注分子改变对CC的影响, 有研究指出微小RNA在CC的发生发展中具有重要调控作用[3]. 微小RNA-151a-3p(microRNA-151a, miR-151a)基因定位于染色体8q24.3, 包括miR-151a-3p和miR-151a-5p两条成熟序列[4,5]. 国外有学者于胰腺癌组织中发现微小RNA-151a-3p(microRNA-151a-3p, miR-151a-3p)明显高表达[6]. 国内相关研究在前列腺癌细胞中也发现miR-151a-3p表达发生明显异常[7]. 但miR-151a-3p在CC中的表达情况如何, 目前尚无研究报道. 此外, 研究指出Notch信号通路是一种进化上保守的细胞信号通路, 它对癌症发生、癌症干细胞生物学和肿瘤血管生成产生影响, 其中Notch2表达与结直肠癌密切相关, 抑制Notch2表达可能在肿瘤抑制中发挥作用[8]. 基于此, 本研究尝试探讨miR-151a-3p及Notch2在CC中的表达情况及临床意义. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2018-01/2020-06我院92例CC患者作为研究对象, 均取术中切除的癌组织与癌旁组织(距癌边缘＞2.0 cm, 且病理结果显示无癌细胞)标本. 所有患者均经过组织病理学检查确诊为结肠癌. 其中男53例, 女39例; 年龄47-78岁, 平均(58.79±5.89)岁. 收集所有患者临床病理参数, 肿瘤直径: ≤5 cm 37例, ＞5 cm 55例; 肿瘤部位: 左半结肠49例, 右半结肠43例; 病理类型: 腺癌62例, 其他30例; 肿瘤分期: Ⅰ-Ⅱ期40例, Ⅲ-Ⅳ期52例; 浸润深度: T1-T2 43例, T3-T4 49例; 分化程度: 中高分化51例, 低分化41例; 52例有淋巴结转移. 所有患者均参照《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》[9]中相关标准诊断为CC, 并经术后病理组织学诊断确诊, 均为首次确诊, 且术前均未接受放、化疗等抗肿瘤治疗. 本研究获得本院医院伦理委员会批准开展, 且在获取标本前均患者均知情同意并签署同意书. 手术外科切除过程必须在30 min内收集相对应的标本, 并迅速置于液氮冻存备用.

1.2 方法 RNA提取试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司; 反转录试剂盒与实时荧光定量PCR试剂盒购自美国Thermo scientific公司; BX51光学显微镜购自于日本奥林巴斯公司; ABI 7500型荧光定量PCR仪购自美国ABI公司; miR-151a-3p引物购自上海生工生物工程技术服务有限公司; 内参U6购自美国Invitrogen; Notch2一抗、二抗均购自德国CST公司.

1.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测组织标本中miR-151a-3p的表达 采用组织研磨法提取组织中总RNA, 在无酶的操作条件下加入焦炭酸二乙酯, 测量RNA浓度后, 逆转录合成cDNA, 然后采用荧光定量PCR试剂盒, 按照说明书要求进行qRT-PCR. 反应体系: 总RNA 2 μL, 2×One Step RT-PCR BufferⅢ 12.5 μL, TaKaRa Ex Taq HS(5 U/μL)0.5 μL, Prime Script RT enzyme MixⅡ0.5 μL, 上下游引物各0.5 μL. miR-151a-3p上游引物5'-AGGAGCTCACAGTCTAGTATGTCT-3', 下游引物5'-CTACTGGCCTGGAGGGTTTGG-3'. 反应条件: 反转录反应, 42 ℃, 5min、95 ℃ 10 s, 95 ℃5 s, 60 ℃ 30 s, 40个循环. 以U6为内参检测, 应用公式$2^{-\Delta\Delta ct}$计算miR-151a-3p相对表达水平.

1.4 Western blot法检测组织标本中Notch2蛋白的表达 组织标本中加入细胞裂解液, 提取总蛋白, 采用BCA法检测蛋白浓度, 将50 μg蛋白在SDS-PAGE凝胶上电泳并分离, 将分离后的蛋白分子转至PVDF膜上, 于低速摇床上用含脱脂奶粉的TBST溶液室温封闭2 h. 加入Notch2一抗(1:1000), 4 ℃过夜孵育. 加入Notch2二抗(1:3000)孵育2 h. 用ECL发光液在显影仪中进行目的蛋白显影并保存图片. 分析条带灰度, 以目的条带灰度值/内参条带灰度值表示Notch2蛋白相对表达量.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 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服从正态分布, 以mean±SD描述, 采用独立样本t检验. 癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性采用Pearson相关性分析. miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与CC临床病理特征的关系用χ^2检验. P＜0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 癌组织、癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量均显著高于癌旁组织, 差异具有统计学意义(P＜0.001), 见表1. Notch2蛋白电泳图, 见图1.

2.2 癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性 经Pearson相关性分析显示, CC癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量间存在正相关关系(r = 0.592, P＜0.05), 见图2.

2.3 患者临床特征与癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量的关系 不同性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、病理类型CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较, 差异无统计学意义; 肿瘤分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移不同CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较, 差异有统计学意义(P＜0.05), 见表2. 经Spearman相关性分析显示, CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与肿瘤分期(r = 0.752、0.539)、浸润深度(r = 0.592、0.391)、淋巴结转移(r = 0.791、0.563)间存在正相关关系, 与分化程度(r = -0.680、-0.463)间存在负相关关系(P均＜0.05).

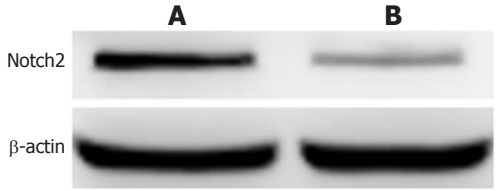
3 讨论

CC是一种发病机制非常复杂的恶性肿瘤, 已知有多种致瘤途径均可导致CC的发生发展[10,11]. 肿瘤细胞的侵袭和迁移等恶性生物学行为是CC致死的主要原因, 但其机制仍未明确, 而从分子水平研究CC恶性生物学行为的影响因素意义深远[12].

微小RNA是一类长21-25个核苷酸的内源性单链非编码小分子RNA, 其表达变化不仅能调节基因沉默和癌症恶化过程, 同时能影响细胞功能, 如恶性转化、血管生成、细胞生长、炎症反应等[13]. 其中miR-151a-3p是一种多功能微小RNA, 能调控骨质疏松[14]、狼疮性肾炎[15]的发生发展, 且与急性脑梗死患者的炎性因子联系紧密[16]. Liu等[17]开展的一项体外细胞实验研究发现, miR-151a-3p对鼻咽癌细胞增殖、迁移和侵袭具有促进作用, 下调其蛋白表达可抑制肿瘤进展. 汤杰等[18]研究

表 1　癌组织、癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较(mean ± SD)

组别	*n*	miR-151a-3p	Notch2 蛋白
癌组织	92	1.93 ± 0.32	0.97 ± 0.14
癌旁组织	92	0.95 ± 0.15	0.47 ± 0.12
t		26.597	26.009
P		< 0.001	< 0.001



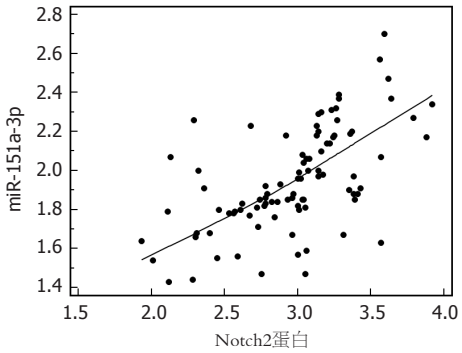
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.268 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　Notch2蛋白电泳图. A: 癌组织中Notch2蛋白表达情况; B: 癌旁组织中Notch2蛋白表达情况.

也证实, 在胰腺癌细胞中过表达的miR-151a-3p能促进胰腺癌细胞增殖、迁移及侵袭, 且能抑制细胞凋亡. 推测miR-151a-3p可能是一种促癌基因, 但目前miR-151a-3p在结肠癌的表达及其作用尚未见报道. 本研究在CC癌组织中同样发现miR-151a-3p表达量显著升高, 提示miR-151a-3p表达水平升高可能促进CC的发生. 但其具体作用机制尚未明确.

文献报道显示, Notch信号通路被认为在多种癌症中发挥作用, 是调节正常肠黏膜的细胞谱系分化的必要条件, Notch受体中Notch2具有促进肿瘤细胞增殖的作用, 且能降低肿瘤细胞对化疗的敏感性[19]. 目前, Notch2在CC发生发展中的机制逐渐被发现, Lin等[20]报道指出, Notch2抑制了GATA3介导的结直肠癌细胞中IL-4的分泌, 并最终抑制了M2样TAM极化. 王艳良等[21]研究发现, 通过抑制Notch2表达, 可降低CC SW480细胞增殖、迁移和侵袭能力. 上述研究均表明Notch2可能是结肠癌发生发展的重要因子. 本研究结果显示, CC患者癌组织中Notch2蛋白表达量显著高于癌旁组织, 说明Notch2蛋白表达可能促进CC的发生. 此外, 本研究通过相关性分析, 发现CC患者癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量间存在正相关关系, 提示miR-151a-3p可能通过正向调控Notch2蛋白参与CC的发生过程.

为进一步探究miR-151a-3p、Notch2在CC进展中的作用机制, 本研究对比分析了不同临床特征CC患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 结果显示, CC患者肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移与癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量呈正相关, 分化程度与癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量呈负相关, 提示



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.268 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性.

miR-151a-3p、Notch2表达增高可能是结肠癌组织发生转移和浸润的重要因子. 因此, 我们推测通过抑制miR-151a-3p、Notch2的表达可对CC恶性生物学行为进行抑制, 将来可能成为CC防治的新途径. 但由于本研究属于初步研究, 未进行相关的细胞学研究观察, 在下一步的研究中我们将开展相关研究进行探讨.

4 结论

综上可知, CC癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白的表达升高, 且二者在CC癌组织中的表达量呈正相关, miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量的升高可能与结肠癌的发生发展有一定的关系, 可为CC的发病机制及临床诊断提供参考依据. 但本研究属于单中心研究, 存在样本量较少的不足, 研究结果可能存在一定误差, 仍需通过大样本研究进一步验证.

文章亮点

实验背景

据统计, 全球每年约有100万人被诊断为结肠癌, 探究结肠癌的发病机制, 寻找新的诊断指标及治疗方法是其治疗关键. RNA在其发生发展中具有重要调控作用, Notch2表达与结直肠癌密切相关, 抑制其表达可能在肿瘤抑制中发挥作用.

实验动机

本研究尝试探讨miR-151a-3p及Notch2在结肠癌中的表达情况及临床意义, 为探讨结肠癌发病机制提供参考依据.

实验目标

本研究探究微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达情况及临床意义, 找出RNA-151a-3p及Notch2与结肠癌发生发展的关系.

表 2　不同临床特征患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量比较(mean ± SD)

临床特征	*n*	miR-151a-3p	*t*	*P*	Notch2蛋白	*t*	*P*
性别			0.710	0.479		0.458	0.648
男	53	1.95 ± 0.35			3.04 ± 0.43		
女	39	1.90 ± 0.31			3.00 ± 0.39		
年龄			0.450	0.654		0.685	0.495
<60 岁	50	1.91 ± 0.30			2.98 ± 0.40		
≥60 岁	42	1.94 ± 0.34			3.04 ± 0.44		
肿瘤大小			1.116	0.268		1.111	0.270
≤5 cm	37	1.88 ± 0.30			2.97 ± 0.38		
>5 cm	55	1.96 ± 0.36			3.07 ± 0.45		
肿瘤位置			0.298	0.766		0.240	0.811
左半结肠	49	1.92 ± 0.33			3.00 ± 0.39		
右半结肠	43	1.94 ± 0.31			3.02 ± 0.41		
病理类型			0.701	0.485		0.491	0.624
腺癌	62	1.96 ± 0.33			3.05 ± 0.43		
其他	30	1.91 ± 0.30			2.98 ± 0.38		
肿瘤分期			8.131	< 0.001		4.243	< 0.001
Ⅰ-Ⅱ期	40	1.62 ± 0.26			2.83 ± 0.35		
Ⅲ-Ⅳ期	52	2.19 ± 0.38			3.19 ± 0.44		
浸润深度			4.841	< 0.001		2.584	0.011
T1-T2	43	1.71 ± 0.30			2.90 ± 0.38		
T3-T4	49	2.03 ± 0.33			3.12 ± 0.43		
分化情况			7.427	< 0.001		3.518	0.001
中高分化	51	1.65 ± 0.28			2.86 ± 0.37		
低分化	41	2.13 ± 0.34			3.15 ± 0.42		
淋巴结转移			8.542	< 0.001		4.646	< 0.001
是	52	2.20 ± 0.37			3.21 ± 0.42		
否	40	1.60 ± 0.28			2.82 ± 0.37		

实验方法

选取2018-01/2020-06我院92例结肠癌患者作为研究对象, 均取术中切除的癌组织与癌旁组织(距癌边缘>2.0 cm, 且病理结果显示无癌细胞)标本, 检测比较癌组织与癌旁组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析癌组织中miR-151a-3p与Notch2蛋白表达量的相关性, 并比较不同临床特征(性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、病理类型、肿瘤分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移)患者癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量, 分析miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与结肠癌临床特征的关系.

实验结果

结肠癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量均高于癌旁组织($P<0.001$); 癌组织中miR-151a-3p表达量与Notch2蛋白表达量呈正相关($P<0.001$); 随着结肠癌患者肿瘤分期和浸润深度增加、分化程度降低、发生淋巴结转移, 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量逐渐升高($P<0.05$); 癌组织中miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量与结肠癌患者肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移呈正相关, 与分化程度呈负相关($P<0.05$).

实验结论

miR-151a-3p、Notch2蛋白在结肠癌癌组织中表达明显增加, 且二者之间的表达呈正相关关系, 其过表达可参与了结肠癌疾病的发生发展.

展望前景

miR-151a-3p、Notch2在结肠癌癌组织中的表达量呈正相关, miR-151a-3p、Notch2蛋白表达量的升高可能与结肠癌的发生发展有一定的关系, 可为结肠癌的发病机制及临床诊断提供参考依据, 但本研究属于单中心研究, 存在样本量较少的不足, 研究结果可能存在一定误差, 仍需通过大样本研究进一步验证.

5　参考文献

1　钟秀宏, 王月华, 蒋林哲, 崔涛. 结肠癌早期诊断及预防措施. 中国慢性病预防与控制 2019; 27: 387-390
2　郭天安, 谢丽, 赵江, 宋望, 戴卫星, 刘方奇, 郑莹, 徐烨. 中国结直

肠癌1988-2009年发病率和死亡率趋势分析. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 33-40 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.007]
3 魏蔚, 刘敏, 钟加滕. 微小RNA对结肠癌调控机制的研究进展. 世界复合医学 2019; 5: 166-168 [DOI: 10.11966/j.issn.2095-994X.2019.05.01.55]
4 Liu X, Su X, Xu S, Wang H, Han D, Li J, Huang M, Cao X. Correction to: MicroRNA in vivo precipitation identifies miR-151-3p as a computational unpredictable miRNA to target Stat3 and inhibits innate IL-6 production. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 110 [PMID: 31776455 DOI: 10.1038/cmi.2017.82]
5 柯建波, 凌志强, 王文栋, 聂喜林, 王可敬, 顾佳磊, 赏金标. 微小RNA-151-5p在甲状腺乳头状癌组织的表达及在淋巴结转移中的意义. 中华实验外科杂志 2018; 35: 328-330 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.02.042]
6 Collins AL, Wojcik S, Liu J, Frankel WL, Alder H, Yu L, Schmittgen TD, Croce CM, Bloomston M. A differential microRNA profile distinguishes cholangiocarcinoma from pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 133-138 [PMID: 24046106 DOI: 10.1245/s10434-013-3240-y]
7 张艺, 郝彤彤, 张寒, 魏澎涛, 李小辉. 过表达miR-151a-3p抑制PC-3前列腺癌细胞增殖和迁移. 细胞与分子免疫学杂志 2018; 34: 247-252
8 黄巧. miR-375通过Notch2抑制结直肠癌细胞的侵袭、迁移与增殖. 青岛大学 2019
9 国家卫生计生委医政医管局中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 92-106 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
10 Chen S, Shen X. Long noncoding RNAs: functions and mechanisms in colon cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 167 [PMID: 33246471 DOI: 10.1186/s12943-020-01287-2]
11 戴刚, 朱荣华, 龚庆豪, 蔡一亭. 结肠癌组织中Musashi 1蛋白和微小RNA-132的表达情况及与患者临床特征的关系. 癌症进展 2020; 18: 584-587
12 黄巧, 孟海宁, 任静, 罗路, 齐宏, 沈若武. miR-375对结直肠癌细胞侵袭迁移影响及其与Notch2通路蛋白的关系. 青岛大学学报(医学版) 2019; 55: 211-215 [DOI: 10.11712/jms201902020]
13 Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. *Mol Aspects Med* 2020; 72: 100825 [PMID: 31635843 DOI: 10.1016/j.mam.2019.10.002.]
14 Fu Y, Xu Y, Chen S, Ouyang Y, Sun G. MiR-151a-3p Promotes Postmenopausal Osteoporosis by Targeting SOCS5 and Activating JAK2/STAT3 Signaling. *Rejuvenation Res* 2020; 23: 313-323 [PMID: 31411118 DOI: 10.1089/rej.2019.2239]
15 Xiao H, Wei N, Su M, Xiong Z. Down-regulation of serum miR-151a-3p is associated with renal tissue activity in class IV lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 67-72 [PMID: 29998838]
16 江钰, 万智, 吕光耀, 张磊, 胡金霞, 于谦, 王洪霞, 王贤娴. 急性脑梗死患者血清miR-151a-3p和miR-210的表达及其与炎性因子的关系. 疑难病杂志 2018; 17: 1112-1116 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.10.008]
17 Liu HB, Cheng Y, Xu YP, Xu H, Lin Z, Fan JP, Lang JT. The inhibition of tumor protein p53 by microrna-151a-3p induced cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Biosci Rep* 2021; 41 [PMID: 34714321 DOI: 10.1042/BSR-2019-1357_RET]
18 汤杰, 胥明, 李琴. miR-151a-3p对胰腺癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响.胃肠病学和肝病学杂志 2020; 29: 411-415
19 余南荣, 曾祥, 徐厚巍, 蓝俊松. MiR-107靶向Notch2促进胃癌细胞迁移和侵袭. 第三军医大学学报 2019; 41: 1142-1148 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812050]
20 Lin X, Wang S, Sun M, Zhang C, Wei C, Yang C, Dou R, Liu Q, Xiong B. miR-195-5p/NOTCH2-mediated EMT modulates IL-4 secretion in colorectal cancer to affect M2-like TAM polarization. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 20 [PMID: 30808369 DOI: 10.1186/s13045-019-0708-7]
21 王艳良, 陈涛. miR-126-5p靶向Notch2对结肠癌SW480细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2018; 25: 1006-1012 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.10.006]

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 2022年3月28日; 30(6): 274-279

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.274

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

文献综述 REVIEW

长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用

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, 研究方向为消化系统肿瘤的早期诊断与治疗.

作者贡献分布: 本文由王柏清、王珏磊、李甜甜、王超完成; 孙光斌、张宝芹审校.

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市塘沽区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2021-03-29
修回日期: 2021-04-24
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer

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, Department of Gastroenterology, 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: 2021-03-29
Revised: 2021-04-24
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of digestive tract malignant tumor that has high malignancy and is difficult to diagnose and treat. Recent studies have proved that long non-coding RNAs (lncRNAs) can mediate tumor genesis, proliferation, migration, and metastasis by regulating epigenetic modification, alternative splicing, transcription, and protein translation. LncRNAs play an important role in the occurrence and development of pancreatic cancer. In this review, we review the role of lncRNAs in pancreatic cancer to provide possible diagnostic and therapeutic targets for the treatment of this malignancy.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA; LncRNA; Pancreatic cancer

Citation: Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB. Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 274-279
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/274.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.274

摘要

胰腺癌是一种恶性程度很高, 诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤.近年研究发现, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)可以通过调控表观遗传修饰、选择性剪接、转录和蛋白质翻译, 介导肿瘤的发生、增殖、迁移和转移, 在胰腺癌的发生发展中发挥着重要作用. 本文总结了最新有关LncRNA在胰腺癌发生发展中的研究, 以期在胰腺癌的诊治上提供新的临床思路.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; LncRNA; 胰腺癌

核心提要: 胰腺癌发病隐匿, 死亡率高, 早期难以诊断. 胰腺癌诊断相关的标志物, 包括癌胚抗原、糖类抗原199、癌抗原724和某些microRNAs等, 其特异性和敏感性相对

较低, 限制了在胰腺癌诊断和预后判断中的临床应用. 近年越来越多的研究发现, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)是胰腺癌发病机制中的一个关键因素, 可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要的作用. 本文就LncRNA在胰腺癌中的作用作一综述.

文献来源: 王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌. 长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 274-279
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/274.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.274

0 引言

胰腺癌发病隐匿, 死亡率高, 早期难以诊断. 胰腺癌诊断相关的标志物, 包括癌胚抗原、糖类抗原199、糖类抗原242和某些microRNAs等, 其特异性和敏感性相对较低, 限制了在胰腺癌诊断和预后判断中的临床应用. 近年越来越多的研究发现, LncRNA是胰腺癌发病机制中的一个关键因素, 可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要的作用. 本文就LncRNA在胰腺癌发生发展中的作用作一综述.

1 长链非编码RNA概述

编码蛋白质的基因在整个基因组序列中所占的比例不到2%, 剩下的大部分基因组不编码任何蛋白质, 被称为非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA). 其中大于200个核苷酸的称为长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA). LncRNA不编码蛋白质的RNA, 与环状RNA不同, LncRNA具有5′端帽和3′端多聚腺苷酸尾, 类似于mRNA, 但没有编码蛋白的能力, 主要分布在细胞核和细胞质内, 以RNA形式在多种层面上(如表观遗传学、转录等方面)调控基因的表达水平[1]. 尽管LncRNA不能编码任何功能性蛋白, 但它们参与了多种生物学过程, 在维持细胞生长、分化和增殖中发挥着重要作用.

1.1 分类 LncRNA根据与编码基因的相对位置可分为五类. (1)正义LncRNA: 与相同链的另一个蛋白质编码基因的一个或多个外显子相重叠; (2)反义LncRNA: 与相反链的另一个蛋白质编码基因的一个或多个外显子相重叠; (3)双向LncRNA: 转录起始位点与相反链上编码蛋白质基因的转录起始位点非常接近, 但转录方向相反; (4)基因内LncRNA: 来源于次级转录物的内含子区域; (5)基因间LncRNA: 来源于两个基因之间的区域[2].

1.2 LncRNA的作用模式 LncRNA的作用模式有很多种分类方法, 主要分为四大类. (1)信号: 作为一种信号转导分子, LncRNA会被特异性转录并参与特定信号通路的传递, 从而调控下游基因的转录; (2)诱饵: LncRNA被转录后, 可与DNA结合蛋白结合, 阻断蛋白分子的作用, 调节下游基因的表达; (3)引导: LncRNA与蛋白质结合后, 可将蛋白质复合物映射到特定的DNA序列; (4)支架: LncRNA可以作为支架, 引导两种或两种以上的蛋白质组装形成蛋白质复合物, 可实现信号之间的整合.

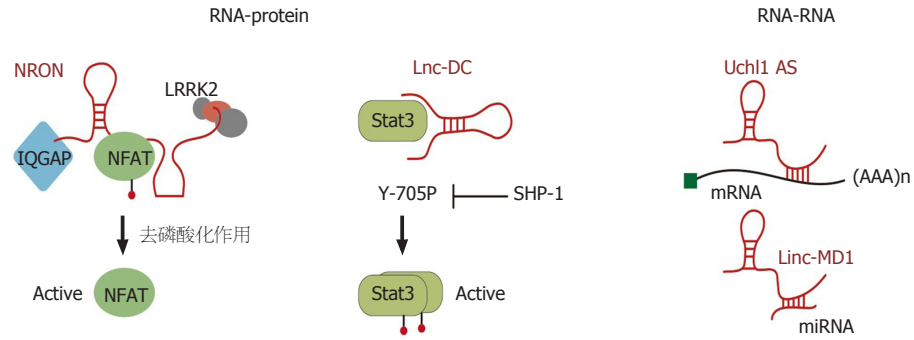
在细胞质中(图1), LncRNA通过RNA-蛋白质(如NRON和Lnc-DC)或RNA-RNA(如Uchl1-AS和linc-MD1)相互作用发挥作用. NRON和Lnc-DC作为转录因子NFAT和STAT3的分子支架. Uchl1-AS通过碱基切割与靶基因相互作用以增强其翻译. 在细胞核中(图2), LncRNA可以与蛋白质相互作用作为指导(如lincRNA-EPS: hnRNPL), 支架(如RMRP与DDX5和RORγt的相互作用, Morrbid与PRC2相互作用)或诱饵分子(例如: NF-κB p65)介导其分子功能[3].

2 LncRNA与胰腺癌发生、发展的关系

胰腺癌死亡率高, 一些血清肿瘤生物标志物如糖类抗原-199, 糖类抗原242与癌胚抗原已被用于检测胰腺癌, 但是由于阳性预测值低, 目前不是一种理想的肿瘤早期诊断指标. 因此寻找一种新的肿瘤生物标志物和治疗靶点, 对胰腺癌的早期诊断和预后预测具有重要意义.近来的研究表明, LncRNA在肿瘤生物学中有多种功能, 可通过多种机制和途径促进或抑制胰腺癌的发生发展,有望作为胰腺癌诊断的生物标记物和治疗靶点它们可能作为肿瘤早期诊. 本文汇总了一些与胰腺癌有关的LncRNA, 以及它们的作用机制及其潜在的临床价值, 以期在胰腺癌的诊治上提供新的思路[4-9].

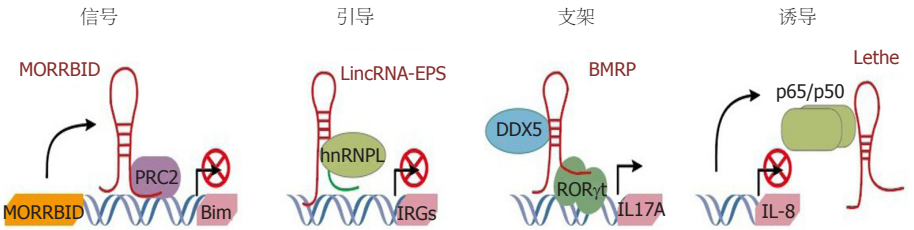
2.1 LncRNA对细胞周期的影响 无限增殖能力是肿瘤细胞最大的特点之一, 研究发现LncRNA 在某些肿瘤(包括胰腺癌)的增殖过程中起重要作用.

2.1.1 HOX转录反义RNA: HOX转录反义RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR), 作为HOX反义基因间RNA, 由2158个核苷酸组成,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[10]. 在胰腺癌中, 具有原癌基因的HOTAIR的表达上调可能通过染色质环和竞争性抑制等机制, 促进细胞增殖,调节细胞周期, 抑制癌细胞凋亡. Ma等[11]发现, 胰腺癌患者的HOTAIR和己糖激酶2(hexokinase, HK2)血清水平更高. 这两个因素的血清水平可用于准确预测胰腺腺癌及其预后. HOTAIR和HK2的过表达导致肿瘤细胞增殖的促进, LncRNA HOTAIR可能通过上调HK2来促进胰腺癌癌细胞能量代谢. Kim等[12]研究提示, 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, 这也为胰腺癌的靶向



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.274 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)在细胞质中的作用模式. 在细胞质中, LncRNA通过RNA-蛋白质(如NRON和Lnc-DC)或RNA-RNA(如Uchl1-AS和Linc-MD1)相互作用发挥作用. NRON和Lnc-DC作为转录因子NFAT和STAT3的分子支架. Uchl1-AS通过碱基切割与靶基因相互作用以增强其翻译.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.274 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)在细胞核中的作用模式. 在细胞核中, LncRNA可以与蛋白质相互作用作为指导(如LincRNA-EPS与hnRNPL), 支架(如RMRP与DDX5和RORγt, Morrbid与PRC2)或诱饵分子(如NF-κB p65)介导其分子功能.

治疗提供了新的途径[13,14].

2.1.2 HOXA末端转录本反义RNA: HOXA末端转录本反义RNA (HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)是HOXA基因远端转录生成的一类长链非编码RNA[15]. 研究显示HOTTIP是胰腺癌组织中最显著上调的LncRNA之一, 敲除HOTTIP可通过改变细胞周期导致细胞增值停滞, 并抑制上皮间质转化减弱肿瘤细胞侵袭能力. Wong等[16]研究提示非经典的反式HOTTIP-WDR5-MLL1途径在HOTTIP调控机制中通过促进致癌蛋白表达具有重要意义. 此外, HOTTIP受胰腺癌细胞中的miR-497调控, HOTTIP与胰腺癌组织中的miR-497水平呈负相关; 由于抑制性miR-497的缺失, HOTTIP在胰腺癌组织中表达上调. HOTTIP还通过经典的HOTTIP-HOXA13轴促进胰腺癌的进展. 也有研究报道, RNA干扰(siHOXA13)对HOXA13的敲除显示HOTTIP至少部分通过调节HOXA13促进肿瘤细胞增殖、侵袭和化疗耐药. HOTTIP可以和WDR5/MLL复合体结合, 沉默HOTTIP基因, 抑制HOXA 5′端基因表达. LncRNA HOTTIP可以通过调节AURKA蛋白激酶的表达, 影响胰腺癌细胞周期, 在胰腺癌的发生发展起重要作用, 有望成为胰腺癌特异性治疗和预后的靶向标志物[17].

2.1.3 生长抑制特异性基因5: 细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种生理过程, 是细胞发育和维持体内平衡中不可缺少的一环, 而凋亡通路的异常是肿瘤细胞的一个重要特征. 生长抑制特异性基因5(growth arrest-specific transcripts 5, GAS5)在进化过程中结构和功能高度保守, 其家族成员众多, 它们的基因编码产物在微丝组装、细胞生长分化或凋亡、细胞周期调控等方面都具有重要功能. 有研究报道, GAS5作为一种细胞周期调节因子, 在胰腺癌组织中的表达显著降低, GAS5的过表达可显著抑制胰腺癌细胞的增殖[18]. Liu等[19]研究提示, LncRNA GAS5充当miR-221的竞争内源RNA, 通过直接结合并抑制miR-221的表达并增强细胞因子信号传导的抑制作用, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和吉西他滨耐药性、干细胞样特性和上皮-间质转化. Lu等[20]人发现GAS5可能通过调节细胞周期蛋白依赖激酶6的表达来诱导G1/S期转换, 抑制GAS5表达可显著降低G0/G1期表达, 增加S期表达.

2.1.4 NUTF2P3-001: Li等[21]研究发现, LncRNA-NUTF2P3-001与鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) mRNA表达呈正相关, 在胰腺癌中过度表达. 低氧诱导的LncRNA-NUTF2P3-001通过抑制miR-3923/KRAS途径促进胰腺癌的发生. LncRNA-NUTF2P3-001和KRAS mRNA的3′端非转录区域(UTR)序

列与mir-3923具有竞争性结合关系, mir-3923抑制剂也能消除LncRNA-NUTF2P3-001所引起的肿瘤抑制作用, 使KRAS表达降低, 胰腺癌细胞的增殖和侵袭在体内外均受到明显抑制.

2.2 LncRNA对浸润和转移的影响 侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特征, 也是导致患者死亡的主要原因, LncRNA在多个层面参与其中.

2.2.1 ENST00000480739: ENST000480739位于12号染色体上. Sun等[22]发现, 与相应的邻近非肿瘤组织相比, 胰腺癌中的LncRNA enst0000480739表达水平显著降低, 与胰腺癌患者预后呈负相关. 进一步分析表明, LncRNA在肿瘤转移中的这种调节作用可能是通过上调骨肉瘤放大基因-9(recombinant osteosarcoma amplified 9, OS-9), 一种与缺氧诱导因子1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1)和HIF-1α-脯氨酰羟化酶相互作用的蛋白, 胰腺组织中HIF-1的过度表达在肿瘤细胞对缺氧的适应以及侵袭和转移中起着关键作用. LncRNA-enst0000480739/OS-9/HIF-1通路有望成为治疗胰腺癌的靶向药物途径.

2.2.2 人肺腺癌转移相关转录本1: 人肺腺癌转移相关转录本1(metastasis associated in lung denocarcinoma transcript 1, MALAT-1)位于11q13染色体上, 8700个核苷酸的长度, 属于基因间转录, 是一种进化上高度保守的LncRNA. MALAT1由多个启动子控制转录, 研究证实, MALAT-1的表达在胰腺癌细胞中更高, 抑制MALAT-1降低MMP-2和MMP-9基因的表达, 下调包括锌指转录因子Snail、Slug, 神经型钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)在内的EMT生物标记物, 并显著上调上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)的表达. MALAT1通过mir-217影响KRAS蛋白的水平, MALAT1基因敲除可抑制胰腺癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 阻断细胞周期从G0/G1期向S期的转变, 抑制细胞侵袭[23].

2.2.3 H19: H19位于染色体11q15.5上, 约2.3 kb, 是一个重要的与胰腺癌相关的 LncRNA. 最近的研究报道H19通过miR-675促进肿瘤转移, 加速上皮-间充质转化(EMT)进程. H19在癌组织中表达上调, 在有转移的原发性肿瘤中的表达水平也高于无转移的肿瘤. H19可以拮抗let-7, 增加HMGA2介导的EMT, H19表达降低会明显减少胰腺癌的侵袭和转移[24,25]. Wnt信号通路在癌症发病机理中的关键作用已得到广泛认可. 细胞周期蛋白依赖性激酶14诱导的低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6磷酸化是Wnt信号激活中的重要途径. Sun等[26]研究提示, 在胰腺癌组织中, H19表达上调; H19敲低抑制胰腺癌的细胞增殖和迁移, LncRNA H19可以激活癌症中的Wnt信号传导, H19/miR-194轴通过PFTK1下游Wnt信号传导调节胰腺癌细胞的增殖和迁移.

2.3 LncRNA对血管生成的影响 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具有高度生物活性的二聚体阳离子糖蛋白, 可特异性地作用于血管内皮细胞, 使之增殖、迁移、血管形成. VEGF可通过增加血浆酶原活化因子和血浆酶原活化因子抑制因子-l的mRNA表达, 促进新生毛细血管的形成. VEGF是最强的可增加血管通透性的物质之一, 可以诱导血浆蛋白溶酶原激活物和血浆溶酶原激活物抑制剂-1, 以及基质胶原酶、诱导组织因子等在内皮细胞的表达, 激发V3因子从内皮细胞中释放出来, 从而改变细胞外基质, 使其更易于血管生长[27]. VEGF是血管生成最重要的一类因子, 研究发现, 抑制PI3K/AKT和MAPK/ERK1/2细胞信号通路能够下调VEGF蛋白表达, 进而抑制肿瘤新生血管的生成及浸润转移能力, 在一定程度上能预测肿瘤的大小和评估治疗效果.

3 LncRNA在胰腺癌耐药的作用及相关机制

胰腺癌发病隐匿, 早期不易发现, 多数患者就诊时已经失去了手术机会. 化疗是改善不能手术的患者预后的重要手段. 然而, 胰腺癌患者很容易对化疗产生耐药性. 以吉西他滨为基础的单一治疗或联合治疗不会显著延长患者的总生存时间. 因此, 寻找新的分子标记物对提高胰腺癌的早期诊断率, 探索耐药的分子机制对提高胰腺癌的治疗效果具有重要意义[28].

LncRNA MEG3在许多恶性肿瘤中被证实是一种肿瘤抑制因子. Zhou等[29]构建了PVT1过表达胰腺癌细胞系, 发现耐药细胞的PVT1水平高于对照组, PVT1的敲降恢复了胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性, 而PVT1过表达则增加了耐药性, 提示高水平的PVT1在体外和体内均可促进胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性. Ma等[30]评估了MEG3在25例胰腺癌组织和8个细胞系中的表达模式, 在癌组织和癌细胞系中均观察到MEG3表达缺失. MEG3基因敲除可促进细胞增殖, 促进细胞迁移和侵袭, 诱导上皮-间充质转化, 提高成球能力和肿瘤干细胞特性, 降低体外对吉西他滨的化疗敏感性. Xiong等[31]发现, GSTM3TV2通过竞争let-7, 上调L型氨基酸转运蛋白2和氧化型低密度脂蛋白受体, 从而增强吉西他滨耐药性. 在吉西他滨耐药细胞中过表达的GSTM3TV2在体外和体内均可增强胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性. Yang等[32]发现在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中, SLC7A11-AS1的过表达可以通过阻断SCFβ-TRCP介导的NRF2泛素化和降解来清除活性氧(reactive oxygen species, ROS), 从而导致细胞内ROS的水平低, 这是维持癌症的必要条件. SLC7A11-AS1可能作为克服吉西他滨对胰腺癌治疗的耐药性的治疗靶标. 钟岳等[33]发现, LncRNA MIR31HG在胰腺癌

组织及胰腺癌细胞中均高表达, MIR31HG可能通过调控C-myc基因来影响胰腺癌细胞的增殖、迁移和耐药. 下调MIR31HG表达可对胰腺癌细胞的迁移和增殖产生抑制作用, 增强胰腺癌细胞对5-氟尿嘧啶的敏感性, 降低其对5-氟尿嘧啶的耐药性.

4 LncRNA对胰腺癌治疗的影响

LncRNA广泛地参与到肿瘤的发生发展, 基因靶向治疗已经显示出巨大的发展前景, 已成为最有效和最有前途的医学治疗手段之一. 最近研究表明, LncRNA在表观遗传调控中的多重生物学功能,可能是胰腺癌潜在的肿瘤生物标志物和治疗靶点.

LncRNA作为肿瘤调节分子的重要性细胞周期使其成为一个有吸引力的治疗靶点, 因此, 有必要找到调节LncRNA的方法. 等位基因特异性寡核苷酸(allele-specific oligonucleotide, ASO)的工作原理是与RNA杂交, 然后阻断RNA的作用. 到目前为止, 美国食品和药物管理局批准了两种ASO作为药物: 用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎的福米韦森和用于治疗纯合家族性高胆固醇血症的米波美森. 通过研究LncRNA的异常表达及其调控机制, 可以通过调节异常表达的RNA进而设计靶向药物或提高化疗药物对胰腺癌敏感性, 为胰腺癌的治疗提供新的途径. H19是最早应用于胰腺癌治疗的LncRNA. 有研究表明, H19调控下可以表达白喉毒素A链质粒载体BC-819, 其具有抗肿瘤作用, 吉西他滨与BC-819联合应用于动物模型中, 可以缩小动物体内肿瘤体积, BC-819局部联合全身化疗可为胰腺癌的治疗提供额外的疗效[34,35].

5 展望

胰腺癌缺乏有效的早期诊断和治疗方法, 近年来研究发现LncRNA在肿瘤中有差异表达, 在胰腺癌的早期诊断和治疗中具有巨大的潜力. 但有关LncRNA的具体机制和调控方式尚不明确, 对其功能和调控机制的进一步研究将有助于胰腺癌的早期诊治. 有理由相信, 随着对生物学功能和作用机制研究的深入, 我们对LncRNA在胰腺癌中的认识将进入一个新的阶段, 这将为胰腺癌的早期诊断和治疗提供新的视角[25].

6 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 Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 145-166 [PMID: 22663078 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902]
3 Atianand MK, Caffrey DR, Fitzgerald KA. Immunobiology of Long Noncoding RNAs. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 177-198 [PMID: 28125358 DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055459]
4 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]
5 Duguang L, Jin H, Xiaowei Q, Peng X, Xiaodong W, Zhennan L, Jianjun Q, Jie Y. The involvement of lncRNAs in the development and progression of pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2017; 18: 927-936 [PMID: 29053398 DOI: 10.1080/15384047.2017.1385682]
6 Moschovis D, Gazouli M, Tzouvala M, Vezakis A, Karamanolis G. Long non-coding RNA in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 622-628 [PMID: 29118556 DOI: 10.20524/aog.2017.0185]
7 Wang Y, Zhou L, Lu J, Jiang B, Liu C, Guo J, Xiao GG. Research progress on long non-coding RNAs and their roles as potential biomarkers for diagnosis and prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 457 [PMID: 32973402 DOI: 10.1186/s12935-020-01550-y.eCollection]
8 Kong S, Tao M, Shen X, Ju S. Translatable circRNAs and lncRNAs: Driving mechanisms and functions of their translation products. *Cancer Lett* 2020; 483: 59-65 [PMID: 32360179 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.04.006]
9 成鉴晓, 江月萍, 任琳琳, 巩芮宁, 章程. lncRNA MEG3通过调控miR-543/PTEN分子轴抑制胰腺癌细胞增殖及转移的机制. 肿瘤防治研究 2019; 46: 588-593 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1876]
10 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]
11 Ma Y, Hu M, Zhou L, Ling S, Li Y, Kong B, Huang P. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cancer cell energy metabolism in pancreatic adenocarcinoma by upregulating hexokinase-2. *Oncol Lett* 2019; 18: 2212-2219 [PMID: 31452722 DOI: 10.3892/ol.2019.10551]
12 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]
13 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
14 Xie Z, Chen X, Li J, Guo Y, Li H, Pan X, Jiang J, Liu H, Wu B. Salivary HOTAIR and PVT1 as novel biomarkers for early pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 25408-25419 [PMID: 27028998 DOI: 10.18632/oncotarget.8323]
15 Lian Y, Cai Z, Gong H, Xue S, Wu D, Wang K. HOTTIP: a critical oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Mol Biosyst* 2016; 12: 3247-3253 [PMID: 27546609]
16 Wong CH, Li CH, He Q, Chan SL, Tong JH, To KF, Lin LZ, Chen Y. Ectopic HOTTIP expression induces noncanonical transactivation pathways to promote growth and invasiveness in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett* 2020; 477: 1-9 [PMID: 32120024 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.038]
17 Liao B, Chen R, Lin F, Mai A, Chen J, Li H, Xu Z, Dong S. Long noncoding RNA HOTTIP promotes endothelial cell proliferation and migration via activation of the Wnt/β-catenin pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 2797-2805 [PMID: 29058802]
18 Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. *Prostate* 2015; 75: 693-705 [PMID: 25650269 DOI: 10.1002/pros.22952]
19 Liu B, Wu S, Ma J, Yan S, Xiao Z, Wan L, Zhang F, Shang M, Mao A. lncRNA GAS5 Reverses EMT and Tumor Stem Cell-Mediated Gemcitabine Resistance and Metastasis by Targeting miR-221/SOCS3 in Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 13: 472-482 [PMID: 30388621 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.026]
20 Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, Chen H, Jin J, Peng C,

Li H, Shen B. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 891-896 [PMID: 24026436 DOI: 10.1007/s00441-013-1711-x]
21 Li X, Deng SJ, Zhu S, Jin Y, Cui SP, Chen JY, Xiang C, Li QY, He C, Zhao SF, Chen HY, Niu Y, Liu Y, Deng SC, Wang CY, Zhao G. Hypoxia-induced lncRNA-NUTF2P3-001 contributes to tumorigenesis of pancreatic cancer by derepressing the miR-3923/KRAS pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 6000-6014 [PMID: 26755660 DOI: 10.18632/oncotarget.6830]
22 Sun YW, Chen YF, Li J, Huo YM, Liu DJ, Hua R, Zhang JF, Liu W, Yang JY, Fu XL, Yan T, Hong J, Cao H. A novel long non-coding RNA ENST00000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1α in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 2131-2141 [PMID: 25314054 DOI: 10.1038/bjc.2014.520]
23 Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031-8041 [PMID: 12970751 DOI: 10.1038/sj.onc.1206928]
24 Li H, Yu B, Li J, Su L, Yan M, Zhu Z, Liu B. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 2318-2329 [PMID: 24810858 DOI: 10.18632/oncotarget.1913]
25 汤首俊. 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展. 中国普通外科 2016; 25: 443-447 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.024]
26 Sun Y, Zhu Q, Yang W, Shan Y, Yu Z, Zhang Q, Wu H. LncRNA H19/miR-194/PFTK1 axis modulates the cell proliferation and migration of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120: 3874-3886 [PMID: 30474270 DOI: 10.1002/jcb.27669]
27 杨小秋, 谈顺. 血管内皮生长因子研究进展及其与胰腺癌的相关研究. 海南医学 2014; 25: 1157-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2014.08.0448]
28 熊光冰. 长链非编码RNA GSTM3TV2调控胰腺癌化疗耐药的功能与机制研究. 北京: 北京协和医学院 2017 [DOI: 10.7666/d.Y3278152]
29 Zhou C, Yi C, Yi Y, Qin W, Yan Y, Dong X, Zhang X, Huang Y, Zhang R, Wei J, Ali DW, Michalak M, Chen XZ, Tang J. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/β-catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes. *Mol Cancer* 2020; 19: 118 [PMID: 32727463 DOI: 10.1186/s12943-020-01237-y]
30 Ma L, Wang F, Du C, Zhang Z, Guo H, Xie X, Gao H, Zhuang Y, Kornmann M, Gao H, Tian X, Yang Y. Long non-coding RNA MEG3 functions as a tumour suppressor and has prognostic predictive value in human pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2018; 39: 1132-1140 [PMID: 29328401 DOI: 10.3892/or.2018.6178]
31 Xiong G, Liu C, Yang G, Feng M, Xu J, Zhao F, You L, Zhou L, Zheng L, Hu Y, Wang X, Zhang T, Zhao Y. Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 97 [PMID: 31514732 DOI: 10.1186/s13045-019-0777-7]
32 Yang Q, Li K, Huang X, Zhao C, Mei Y, Li X, Jiao L, Yang H. lncRNA SLC7A11-AS1 Promotes Chemoresistance by Blocking $SCF^{\beta\text{-}TRCP}$-Mediated Degradation of NRF2 in Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 19: 974-985 [PMID: 32036249 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.035]
33 钟岳. 长链非编码RNA MIR31HG在胰腺癌中的表达及耐药性的相关研究. 西安: 中国人民解放军空军军医大学 2019
34 Hanna N, Ohana P, Konikoff FM, Leichtmann G, Hubert A, Appelbaum L, Kopelman Y, Czerniak A, Hochberg A. Phase 1/2a, dose-escalation, safety, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of intratumoral administration of BC-819 in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* 2012; 19: 374-381 [PMID: 22498722 DOI: 10.1038/cgt.2012.10]
35 李策, 侯科佐, 车晓芳, 曲秀娟, 刘云鹏. 长链非编码RNA与胰腺癌的研究进展. 解剖科学进展 2017; 23: 193-196 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.02.023]

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 © 2022 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 2022年3月28日; 30(6): 280-286

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.280

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测因子研究

范红星, 肖正武

范红星, 肖正武, 桐乡市第一人民医院急诊科 浙江省桐乡市 314500

作者贡献分布: 范红星负责文章撰写和修改; 肖正武负责搜集资料.

通讯作者: 范红星, 本科, 314500, 桐乡市校场东路1918号, 桐乡市第一人民医院急诊科. meike794022@163.com

收稿日期: 2021-12-08
修回日期: 2022-01-18
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Predictors of rebleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Hong-Xing Fan, Zheng-Wu Xiao

Hong-Xing Fan, Zheng-Wu Xiao, Emergency Department, Tongxiang First People's Hospital, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Xing Fan, Undergraduate, Emergency Department, Tongxiang First People's Hospital, No. 1918 Xiaochang East Road, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China. meike794022@163.com

Received: 2021-12-08
Revised: 2022-01-18
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

There is a risk of rebleeding after acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB), and rebleeding increases the risk of poor prognosis. At present, there is no effective predictive method for such rebleeding. The changes of red blood cell distribution width as well as hemoglobin and gastrin levels are all related to bleeding diseases, which can provide a reference for clinical improvement of relevant mechanisms and prediction of bleeding.

AIM

To investigate the relationship of the red blood cell distribution width (RDW), hemoglobin (Hb), and gastrin (GAS) with Glasgow-Blatchford score (GBS) and AIMS65 score in patients with ANVUGIB and to explore their predictive value for rebleeding.

METHODS

A prospective cohort study was conducted on 122 ANVUGIB patients admitted to our hospital from August 2018 to February 2021, and they were divided into either a rebleeding group (n = 31) or a no-rebleeding group (n = 91) according to whether rebleeding occurred 7 d after onset. Baseline data, RDW, Hb, GAS, GBS score, and AIMS65 score were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was performed to explore the relationship of each index with GBS and AIMS65 scores, and multi-factor logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors of rebleeding. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to analyze the value of each index in predicting rebleeding, and to compare the incidence of rebleeding in patients with different levels of each index.

RESULTS

The proportion of patients with gastrointestinal bleeding in the rebleeding group was higher than that of the no-rebleeding group. The RDW, GAS, and GBS and AIMS65 scores were higher and Hb was lower in the rebleeding group than in the no-rebleeding group (P < 0.05). RDW and GAS were positively correlated with GBS and AIMS65 scores, and Hb was negatively correlated with GBS and AIMS65 scores (P < 0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that after controlling for past

gastrointestinal bleeding, GBS, and AIMS65 score, RDW, Hb, and GAS were still influencing factors of rebleeding ($P < 0.05$). The performance of RDW and Hb combined with GAS for predicting rebleeding (AUC = 0.850) was better than that of RDW (0.721), Hb (0.721), or GAS (0.806) alone. The rebleeding rate in patients with high levels of RDW and GAS was higher than that of patients with low levels, but patients with high levels of Hb had a lower rebleeding rate than those with low levels ($P < 0.05$).

CONCLUSION

RDW, Hb, and GAS are related to the risk of disease and rebleeding in patients with ANVUGIB. Combined detection of them may be a reliable method to assess the risk of disease and predict rebleeding.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RDW; Hb; GAS; ANVUGIB; GBS score; AIMS65 score; Rebleeding

Citation: Fan HX, Xiao ZW. Predictors of rebleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 280-286
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/280.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.280

摘要

背景

急性非静脉曲张性上消化道出血后存在再出血风险, 且再出血会增加不良预后风险, 但现阶段尚缺乏有效的预测手段. 红细胞分布宽度、血红蛋白、胃泌素水平变化均与出血类疾病有关, 推测可为临床完善相关机制、预测出血发生提供参考.

目的

探讨红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)与急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者Glasgow-Blatchford评分(Glasgow-Blatchford score, GBS)、AIMS65评分的关系及预测再出血的价值.

方法

选取2018-08/2021-02我院收治的122例ANVUGIB患者进行回顾性研究, 根据发病后7 d是否发生再出血分为再出血组($n = 31$)、无再出血组($n = 91$), 比较两组基线资料、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分, 采用Pearson分析各指标与GBS、AIMS65评分关系, 采用多因素Logistic回归方程分析再出血的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under the curve, AUC)分析各指标预测再出血的价值, 并比较各指标不同表达水平者再出血发生率.

结果

再出血组既往消化道出血患者占比高于无再出血组, RDW、GAS、GBS、AIMS65评分高于无再出血组, Hb低于无再出血组($P<0.05$); RDW、GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, Hb与GBS、AIMS65评分呈负相关($P<0.05$); 多因素Logistic回归方程分析显示, 将既往消化道出血、GBS、AIMS65评分控制后, RDW、Hb、GAS仍是再出血的相关影响因素($P<0.05$); RDW、Hb联合GAS预测再出血的AUC(0.850)大于RDW(0.721)、Hb(0.721)、GAS(0.806); RDW、GAS高水平者再出血率高于低水平者, Hb高水平者再出血率低于低水平者($P<0.05$).

结论

RDW、Hb、GAS与ANVUGIB患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 为临床治疗提供参考信息.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: RDW; Hb; GAS; ANVUGIB; GBS评分; AIMS65评分; 再出血

核心提要: 红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)与上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 值得进一步深入研究.

文献来源: 范红星, 肖正武. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测因子研究. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 280-286
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/280.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.280

0 引言

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)常见病因有急慢性胃黏膜损伤、消化性溃疡等, 占上消化道出血的80%-90%, 患者不仅发病时病情危重, 治疗后还存在再出血风险, 医护人员常对院内消化道致命性再出血的认知具有滞后性, 仅依赖生命体征变化或临床症状体征变化判断患者是否发生再出血, 时效性较差, 出现以上异常时患者可能已经处于低血容量休克状态, 所以研究量化预

测患者再出血危险度的方法对该类疾病的救治、挽救生命等具有重大意义[1]. 红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)是临床常用指标, 检测方便快速, 具有临床应用的可性性, 其中RDW是评估红细胞大小变化一个指标, 与出血类疾病有关[2,3]. Hb是评估是否贫血的重要参考指标, 大量出血可导致Hb明显降低[4]. GAS在消化性溃疡患者中水平高于健康人群, 与消化性溃疡发病有关, 而消化性溃疡是ANVUGIB的一个主要诱因, 故推测GAS与ANVUGIB有关, 但是否能作为预测ANVUGIB患者再出血的指标尚不明确[5]. 基于此本研究对此进行探讨, 以期为临床评估病情危险度、预测再出血、早期精准干预等提供参考, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-08/2021-02我院收治的122例ANVUGIB患者进行回顾性研究. 纳入标准: (1)结合临床症状体征、内镜检查等, 符合ANVUGIB诊断标准[6]; (2)年龄>18岁; (3)自愿加入本研究; 排除标准: (1)出血前有外科手术史者; (2)妊娠期、哺乳期者; (3)合并颅脑损伤者; (4)合并消化系统恶性肿瘤者; (5)有内镜治疗禁忌症者; (6)血液系统疾病者. 均根据病情给予液体复苏、质子泵抑制剂、纠正循环衰竭、止血等对症治疗, 出血停止后, 根据发病后7 d是否发生再出血分为再出血组(n = 31)、无再出血组(n = 91). 再出血的判断: 在发病后7 d内再次出现(1)呕血、黑便; (2)经快速输液、输血等周围循环衰竭短暂好转后又恶化, 中心静脉压仍有波动, 稍稳定后又再下降; (3)在尿量、补液足够情况下, 血尿素氮再次增高或持续升高; (4)胃管抽出物有较多新鲜血. 本研究获本院伦理委员会审核通过, 患者及家属知晓, 自愿签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 检测方法: 于治疗前采集患者外周静脉血5 mL, 行血常规检测, 记录RDW、Hb; 采用酶联免疫吸附法检测GAS水平, 试剂盒购于上海钰博生物科技有限公司.

1.2.2 病情危险度评估: 治疗前采用Glasgow-Blatchford评分(Glasgow-Blatchford score, GBS)评分[7]用于评估内镜检查前预判哪些患者需接受输血、内镜检查等, 包括收缩压、脉搏、肝脏疾病等项目, 评分范围0-23分, 分值越高, 病情越严重. AIMS65评分系统[8]包括白蛋白、神志改变、年龄等, 满分5分, <2分为低危, ≥2分为高危.

1.2.3 治疗方法: 入组患者均依据《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌)》[6]进行治疗, 包括液体复苏、输血、内镜检查和治疗、药物治疗、营养支持等.

1.3 观察指标 (1)比较两组基线资料、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分; (2)分析各指标与GBS、AIMS65评分关系; (3)分析再出血的相关影响因素; (4)分析各指标预测再出血的价值; (5)比较各指标不同表达水平者再出血发生率.

统计学处理 采用SPSS 22.0处理数据, 计量资料符合正态分布以(mean±SD)表示, 行独立样本t检验, 计数资料用n(%)表示, 行χ^2检验, 采用Pearson分析各指标与GBS、AIMS65评分关系, 采用多因素Logistic回归方程分析再出血的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(area under the curve, AUC)分析各指标预测再出血的价值. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组基线资料、各指标比较 两组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、合并疾病、疾病类型比较, 差异无统计学意义; 再出血组既往消化道出血患者占比高于无再出血组, RDW、GAS、GBS、AIMS65评分高于无再出血组, Hb低于无再出血组(P<0.05). 见表1.

2.2 各指标与GBS、AIMS65评分关系 以两组各指标为源数据, 采用Pearson进行相关性分析, 结果显示, RDW、GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, Hb与GBS、AIMS65评分呈负相关(P<0.05). 见表2.

2.3 多因素Logistic回归方程分析 以是否再出血为因变量(否赋值0, 是赋值1), 纳入两组既往消化道出血(无赋值0, 有赋值1)、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分作为自变量, RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分按实际值赋值, 应用多因素Logistic回归方程分析, 结果显示, 将既往消化道出血、GBS、AIMS65评分控制后, RDW、Hb、GAS仍是再出血的相关影响因素(P<0.05). 见表3.

2.4 各指标预测再出血的ROC 以再出血组为阳性样本, 以无再出血组为阴性样本, 绘制各指标预测再出血的ROC曲线, 并应用SPSS软件的联合应用ROC理论模式, 对各单独应用指标进行综合回归, 建立Logistic预测评估模型, 结果显示, RDW、Hb联合GAS预测再出血的AUC大于RDW(Z = 4.733, P = 0.000)、Hb(Z = 2.805, P = 0.029)、GAS(Z = 2.467, P = 0.048), 见图1、表4.

2.5 各指标不同表达水平者再出血发生率比较 以ROC分析的cut-off值为分界, 将患者分为RDW低水平(≤18.16%)与高水平(>18.16%)、Hb低水平(≤80.12 g/L)与高水平(>80.12 g/L)、GAS低水平(>54.58 pmol/L)与高水平(≤54.58 pmol/L), 结果显示, RDW、GAS高水平者再出血率高于低水平者, Hb高水平者再出血率低于低水

表 1　两组基线资料、各指标比较

组别	再出血组(n = 31)	无再出血组(n = 91)	$t/\chi^2/u$	P值
年龄(岁)	41.65 ± 8.26	38.68 ± 10.13	1.473	0.143
性别(男/女)	17/14	41/50	0.888	0.346
体质量指数(kg/m^2)	23.52 ± 1.30	23.63 ± 1.25	0.419	0.676
饮酒史	26(83.87)	80(87.91)	0.072	0.789
吸烟史	14(45.16)	44(48.35)	0.094	0.759
既往消化道出血				
无	25(80.65)	87(95.60)	5.032	0.025
有	6(19.35)	4(4.40)		
合并疾病				
高脂血症	5(16.13)	17(18.68)	0.102	0.750
糖尿病	4(12.90)	7(7.69)	0.262	0.609
心脏病	1(3.23)	5(5.49)	0.001	0.981
高血压	4(12.90)	11(12.09)	0.039	0.844
疾病类型				
胃溃疡出血	9(29.03)	23(25.27)	0.525	0.913
食管贲门黏膜撕裂出血	7(22.58)	24(26.37)		
十二指肠溃疡出血	10(32.26)	26(28.57)		
急性糜烂性出血性胃炎	5(16.13)	18(19.78)		
RDW(%)	20.16 ± 2.89	16.97 ± 3.52	4.547	0.000
Hb(g/L)	79.68 ± 15.26	96.55 ± 18.17	4.639	0.000
GAS(pmol/L)	60.57 ± 21.77	38.54 ± 10.67	7.419	0.000
GBS评分(分)	11.26 ± 3.68	7.25 ± 2.34	7.045	0.000
AIMS65评分(分)	3.20 ± 1.01	2.42 ± 0.71	4.714	0.000

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素; GBS评分: 格拉斯哥–布拉奇福德出血评分.

表 2　各指标与GBS、AIMS65评分关系

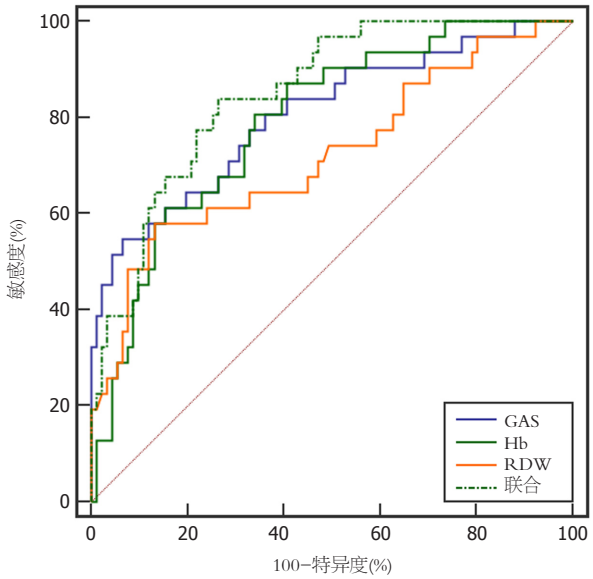
指标		GBS评分	AIMS65评分
RDW	r值	0.722	0.760
	P值	0.000	0.000
Hb	r值	−0.769	−0.805
	P值	0.000	0.000
GAS	r值	0.745	0.811
	P值	0.000	0.000

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素; GBS评分: 格拉斯哥–布拉奇福德出血评分.

平者(P<0.05). 见表5.

3 讨论

目前临床尚缺乏预测ANVUGIB患者再出血的有效方法, 故对此进行研究具有积极的临床实际意义. RDW是衡量红细胞体积变化范围指标, 既往常被用于贫血的诊断和评估, 近年来研究发现, RDW在危重疾病患者中变化明显, 可预测危重症患者病死率[9,10]. 在上消化道出血中, 与未出血患者相比, 出血患者RDW水平明显升高[11]. RDW



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.280 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　各指标预测再出血的ROC. RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素 ; ROC: 受试者工作特征曲线.

通俗意义上即为血液中红细胞大小形状的一致程度, 由于ANVUGIB发病后, 机体失去一定量血液, 红细胞数量

表 3　多因素Logistic回归方程分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI
RDW	2.112	0.625	11.420	0.000	8.265	3.548–19.254
Hb	–0.399	0.126	10.053	0.000	0.671	0.497–0.905
GAS	2.042	0.582	12.308	0.000	7.705	1.594–37.243

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素.

表 4　ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	*P*	Cut–off值	敏感度(%)	特异度(%)
RDW	0.721	0.633–0.799	0.000	> 18.16%	58.06	86.81
Hb	0.791	0.708–0.859	0.000	≤80.12 g/L	80.65	65.93
GAS	0.806	0.724–0.872	0.000	> 54.58 pmol/L	54.84	93.41
联合	0.850	0.775–0.909	0.000		83.87	73.63

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素; ROC: 受试者工作特征曲线.

表 5　各指标不同表达水平者再出血发生率比较*n*(%)

指标	组别	例数	再出血	无再出血	χ^2	*P*
RDW	高水平	30	18(60.00)	12(40.00)	25.114	0.000
	低水平	92	13(14.13)	79(85.87)		
Hb	高水平	66	6(9.09)	60(90.91)	20.203	0.000
	低水平	56	25(44.64)	31(55.36)		
GAS	高水平	23	17(73.91)	6(26.09)	32.098	0.000
	低水平	99	14(14.14)	85(85.86)		

RDW: 红细胞分布宽度; Hb: 血红蛋白; GAS: 胃泌素.

减少, 为维持红细胞正常功能, RDW适应性增大. GBS评分是近几年提出的ANVUGIB风险评估系统, 具有操作简便, 可快速评估危险程度, 能较好的判断是否需要内镜治疗、手术介入治疗及预测死亡, 但其最大的不足是对再出血的预测能力较低, AIMS65评分临界值较高, 故主要用来识别高危患者, AIMS65评分作为新型评分系统, 基于白蛋白水平、国际标准化比值(INR)、精神状态改变、收缩压以及年龄是否在65岁及以上, 无需胃镜检查且评分项目少, 容易收集和评分. 本研究发现, RDW与GBS、AIMS65评分呈正相关, 即RDW越大, 患者病情危险度越高, 可见临床应警惕RDW高水平患者病情恶化的可能, 及时给予干预措施. 孙喜斌等[12]报道, 上消化道再出血患者RDW高于非再出血者, 是影响上消化道再出血的相关危险因素, 本研究观点与之相似, 提示RDW与ANVUGIB患者再出血有关, 具有作为预测标志物的潜质. 当RDW>18.16%时, 预测再出血的AUC为0.721, 敏感度为58.06%, 特异度为86.81%, 可为临床预测患者再出血风险提供参考.

Hb是红细胞内运输氧的特殊蛋白质, 发生出血类疾病时, Hb水平明显降低[13]. Kim等[14]研究显示, 围手术期Hb降低与脑出血血肿扩大风险增加有关, 可预测脑出血血肿扩大的发生, 但是否与再出血有关尚不明确. 本研究对此探讨发现, 与无再出血组比较, 再出血患者Hb降低, 将混杂因素控制后, Hb仍是再出血的相关影响因素, 或可作为再出血的一个预测标志物. 王丹[15]报道, Hb≤80 g/L是影响病因不明确胃肠道出血患者再次出血的独立危险因素, 佐证了Hb在预测再出血中的应用价值. ANVUGIB患者在有输血指征时, 需进行输血治疗, 以挽救生命, 改善预后. 而Hb水平是红细胞输注的一个参考指征, 但应严格控制输血量, 避免过度输血增加再出血的风险. 近年来有研究[16]显示, 上消化道出血患者接受输血后, 再出血发生率增高, 这可能是由于不同患者体质、病情等复杂性, 输血量精准把控具有一定难度, 从而影响了再出血的发生. 且本研究显示, Hb与GBS、

AIMS65评分呈负相关, 提示检测Hb不仅能预测再出血风险, 还能评估患者病情程度, 为临床治疗提供参考.

GAS主要由胃窦、十二指肠黏膜G细胞合成与分泌, 到达胃肠黏膜后, 可作为一种多肽类胃肠激素抑制胃酸分泌[17]. 本研究显示, 再出血患者GAS高于无再出血者, 将既往消化道出血等混杂因素控制后, GAS仍与再出血相关. 分析原因发现, GAS可调控胃酸分泌, 当胃酸分泌增多时, 可增强攻击因子作用, 损伤消化道黏膜, 引发消化性溃疡, 这一过程可反馈性刺激GAS合成与释放, 使GAS水平增高, 以抵抗胃酸对胃黏膜的损伤作用[18]. ANVUGIB是消化性溃疡常见一种危急并发症, 发生与否及出血量多少取决于血管侵蚀程度, 仅有毛细血管破裂时, 出现轻微出血, 若动脉破裂, 则导致大量出血. GAS持续高水平状态, 反映机体胃酸合成活动活跃, 因此与再出血的发生有关. 同时GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, 说明GAS还能患者病情危险度有关, 故可作为病情危险度及再出血的评估指标. 值得注意的是, ANVUGIB患者再出血的发生与多种因素有关, 并伴随机体多种指标的变化, 所以单独依赖某个指标进行预测具有一定局限性. 本研究显示, 联合检测RDW、Hb、GAS预测再出血的AUC最大, 提示各指标联合应用的临床价值更高, 能为临床提供有效的参考信息.

4 结论

综上, RDW、Hb、GAS与ANVUGIB患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 为临床治疗提供参考信息.

文章亮点

实验背景

急性非静脉曲张性上消化道出血后存在再出血风险, 且再出血会增加不良预后风险, 但现阶段尚缺乏有效的预测手段. 红细胞分布宽度、血红蛋白、胃泌素水平变化均与出血类疾病有关, 推测可为临床完善相关机制、预测出血发生提供参考.

实验动机

格拉斯哥-布拉奇福德出血评分(Glasgow-Blatchford score, GBS)在消化性溃疡患者中水平高于健康人群, 与消化性溃疡发病有关, 而消化性溃疡是急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)的一个主要诱因, 故推测胃泌素(gastrin, GAS)与ANVUGIB有关, 但是否能作为预测ANVUGIB患者再出血的指标尚不明确, 基于此本研究对此进行探讨, 以期为临床评估病情危险度、预测再出血、早期精准干预等提供参考.

实验目标

探讨红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、胃泌素(gastrin, GAS)与急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者GBS、AIMS65评分的关系及预测再出血的价值.

实验方法

选取2018-08/2021-02我院收治的122例ANVUGIB患者进行回顾性研究, 根据发病后7 d是否发生再出血分为再出血组(n = 31)、无再出血组(n = 91), 比较两组基线资料、RDW、Hb、GAS、GBS评分、AIMS65评分, 采用Pearson分析各指标与GBS、AIMS65评分关系, 采用多因素Logistic回归方程分析再出血的相关影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及ROC下面积(area under curve, AUC)分析各指标预测再出血的价值, 并比较各指标不同表达水平者再出血发生率.

实验结果

再出血组既往消化道出血患者占比高于无再出血组, RDW、GAS、GBS、AIMS65评分高于无再出血组, Hb低于无再出血组(P<0.05); RDW、GAS与GBS、AIMS65评分呈正相关, Hb与GBS、AIMS65评分呈负相关(P<0.05); 多因素Logistic回归方程分析显示, 将既往消化道出血、GBS、AIMS65评分控制后, RDW、Hb、GAS仍是再出血的相关影响因素(P<0.05); RDW、Hb联合GAS预测再出血的AUC(0.850)大于RDW(0.721)、Hb(0.721)、GAS(0.806); RDW、GAS高水平者再出血率高于低水平者, Hb高水平者再出血率低于低水平者(P<0.05).

实验结论

RDW、Hb、GAS与ANVUGIB患者病情危险度和再出血风险有关, 联合检测可作为评估病情危险度及预测再出血的一个可靠方案, 为临床治疗提供参考信息.

展望前景

急性非静脉曲张性上消化道出血后发生再出血会明显增加病死风险, 本研究为评估患者病情危险度和再出血风险提供了一个有效预测方法, 对临床深入认识再出血的相关机制具有积极意义, 并使早期预测再出血的发生成为可能, 为临床针对性筛选出再出血的高风险人群提供客观参考, 相信在针对性预防管理下, 能有效减少急

性非静脉曲张性上消化道出血后再出血的发生率, 降低病死率, 促进病情的良好转归.

5 参考文献

1 《中华消化外科杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识(2019版). 中华消化外科杂志 2019; 18: 1094-1100 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.12.002]

2 Cui Z, Liu C, Sun G, Huang L, Zhou W. A prognostic nomogram incorporating red cell distribution width for patients with intracerebral hemorrhage. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e23557 [PMID: 33327308 DOI: 10.1097/MD.0000000000023557]

3 Narciso TARM, Hoshida MS, Costa PR, Niquirilo A, Biancolin SE, Lin LH, Francisco RPV, Brizot ML. Fetal-Maternal Hemorrhage in First-Trimester Intrauterine Hematoma. *Fetal Diagn Ther* 2021; 48: 227-234 [PMID: 33706316 DOI: 10.1159/000513747]

4 Roh DJ, Albers DJ, Magid-Bernstein J, Doyle K, Hod E, Eisenberger A, Murthy S, Witsch J, Park S, Agarwal S, Connolly ES, Elkind MSV, Claassen J. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2019; 93: e372-e380 [PMID: 31209179 DOI: 10.1212/WNL.0000000000007820]

5 Huang RJ, Park S, Shen J, Longacre T, Ji H, Hwang JH. Pepsinogens and Gastrin Demonstrate Low Discrimination for Gastric Precancerous Lesions in a Multi-Ethnic United States Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 33434656 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.009]

6 《中华内科杂志》, 《中华医学杂志》, 《中华消化杂志》, 《中华消化内镜杂志》, 中华医学会消化内镜学分会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌).中华医学杂志 2016; 96: 254-259 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.005]

7 Shah N, Chen C, Montano N, Cave D, Siegel R, Gentile NT, Limkakeng AT Jr, Kumar AB, Ma Y, Meltzer AC. Video capsule endoscopy for upper gastrointestinal hemorrhage in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 1245-1252 [PMID: 32229221 DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.008]

8 Shafaghi A, Gharibpoor F, Mahdipour Z, Samadani AA. Comparison of three risk scores to predict outcomes in upper gastrointestinal bleeding; modifying Glasgow-Blatchford with albumin. *Rom J Intern Med* 2019; 57: 322-333 [PMID: 31268861 DOI: 10.2478/rjim-2019-0016]

9 Xing X, Deng Y, Zhu Y, Xu S, Liu J, Zhang C, Xu S, Yang J. Red cell distribution width for prognosis in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2020; 14: 901-907 [PMID: 32568446 DOI: 10.1111/crj.13227]

10 Kim JS, Kim BW, Kim DH, Park CH, Lee H, Joo MK, Jung DH, Chung JW, Choi HS, Baik GH, Lee JH, Song KY, Hur S. [Guidelines for Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding]. *Korean J Gastroenterol* 2020; 75: 322-332 [PMID: 32581203 DOI: 10.4166/kjg.2020.75.6.322]

11 Isik B, Yilmaz MS, Yel C, Kavalci C, Solakoglu GA, Ozdemir M, Ongar M, Demirci B. Importance of red blood cell distribution width (RDW) in patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *J Pak Med Assoc* 2016; 66: 151-154 [PMID: 26819158]

12 Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, John B, Chhabra R, May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4879-4891 [PMID: 28785142 DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4879]

13 Purisch SE, Ananth CV, Arditi B, Mauney L, Ajemian B, Heiderich A, Leone T, Gyamfi-Bannerman C. Effect of Delayed vs Immediate Umbilical Cord Clamping on Maternal Blood Loss in Term Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1869-1876 [PMID: 31742629 DOI: 10.1001/jama.2019.15995]

14 Kim YS, Jeong HG, Chae HY, Kim BJ, Kang J, Kim JY, Kim T, Bang JS, Bae HJ, Oh CW, Han MK. Mediation effects of mean Hounsfield unit on relationship between hemoglobin and expansion of intracerebral hemorrhage. *Sci Rep* 2021; 11: 17236 [PMID: 34446807 DOI: 10.1038/s41598-021-96790-x]

15 王丹. 病因不明确胃肠道出血患者再次出血的相关因素研究. 贵州医药 2020; 44: 392-394 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2020.03.019]

16 刘霜, 张小明, 杨美霞, 柴亚歌, 黄睿, 郑丹文, 于学忠, 朱华栋. 急性上消化道出血患者既往出血次数与90 d全因死亡和再出血的关系: 一项真实世界研究.中华急诊医学杂志 2021; 30: 593-601 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.05.015]

17 Hayati F, Abdul Rahim MA, Abdul Rahim SSS. Comment to: Diagnostic Value of Serum Gastrin and Epidermal Growth Factor to the Gastric Ulcer Complicated with Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021; 31: 1522-1523 [PMID: 34794305 DOI: 10.29271/jcpsp.2021.12.1522]

18 Li Y, Song Y. Diagnostic Value of Serum Gastrin and Epidermal Growth Factor to the Gastric Ulcer Complicated with Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020; 30: 1269-1272 [PMID: 33397051 DOI: 10.29271/jcpsp.2020.12.1269]

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 2022年3月28日; 30(6): 287-294

DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.287

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性

陈国琴, 王丽丽

陈国琴, 王丽丽, 浙江省玉环市第二人民医院儿科 浙江省玉环市 317299

陈国琴, 本科, 研究方向为小儿腹泻方面.

作者贡献分布: 陈国琴负责撰写文章和修改; 王丽丽负责搜集资料.

通讯作者: 陈国琴, 本科, 317299, 浙江省玉环市楚门镇马山村青春苑11号, 玉环市第二人民医院儿科. lichun4929@163.com

收稿日期: 2022-01-19
修回日期: 2022-03-01
接受日期: 2022-03-21
在线出版日期: 2022-03-28

Distribution of intestinal flora in children with rotavirus enteritis and its correlation with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity

Guo-Qin Chen, Li-Li Wang

Guo-Qin Chen, Li-Li Wang, Department of Pediatrics, The Second People's Hospital of Yuhuan, Yuhuan 317299, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Guo-Qin Chen, Undergraduate, Department of Pediatrics, The Second People's Hospital of Yuhuan, No. 11 Qingchunyuan, Mashan Village, Chumen Town, Yuhuan 317299, Zhejiang Province, China. lichun4929@163.com

Received: 2022-01-19
Revised: 2022-03-01
Accepted: 2022-03-21
Published online: 2022-03-28

Abstract

BACKGROUND

Rotavirus enteritis (RVE) is a disease that seriously affects the life and health of infants and young children worldwide. In recent years, it has been gradually recognized that intestinal flora disturbance plays an important role in the occurrence of RVE. However, there is little validation data on the effect of gut microbiota on the severity of illness and humoral immunity in children with RVE.

AIM

To analyze the correlation between intestinal flora and disease severity, intestinal mucosal barrier function, and humoral immunity in children with RVE.

METHODS

A total of 131 children with RVE diagnosed at our hospital from January 2019 to May 2021 were selected and divided into a mild group (39 cases), a moderate group (58 cases), and a severe group (34 cases) according to the severity of the disease. The number of intestinal bacteria and the distribution of dysbiosis grades were analyzed, and the relationship of the number of intestinal bacteria and dysbiosis grades with disease severity was analyzed. The intestinal mucosal barrier function indicators [serum D-lactic acid (D-LA), diamine oxidase (DAO), and endotoxin (ET)] and humoral immune indexes [serum immunoglobulin (Ig)A, IgG, and IgM] levels in children with different intestinal flora dysbiosis grades were measured, and the correlation between intestinal mucosal barrier function, humoral immunity, and the grade of intestinal flora imbalance was analyzed.

RESULTS

The number of intestinal bifidobacteria and lactobacilli was negatively correlated with the severity of the disease, while the number of intestinal *Escherichia coli* and the grade of dysbacteriosis were positively correlated with the severity of the disease (r = -0.727, -0.734, 0.757, and 0.748, respectively, P < 0.05). Serum D-LA, DAO, and ET

were positively correlated with the grade of intestinal flora imbalance, and serum IgA, IgG, and IgM were negatively correlated with the grade of intestinal flora dysbiosis (r = 0.752, 0.717, 0.748, -0.715, -0.703 , and -0.787, respectively, P < 0.05).

CONCLUSION

The number of intestinal bacteria and the grade of disorders in children with RVE are significantly correlated with the severity of the disease, intestinal mucosal barrier function, and humoral immunity.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rotavirus enteritis; Disease severity; Intestinal flora; Intestinal mucosal barrier function; Humoral immunity

Citation: Chen GQ, Wang LL. Distribution of intestinal flora in children with rotavirus enteritis and its correlation with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(6): 287-294
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/287.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.287

摘要

背景

轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)是全球范围内严重影响婴幼儿生命健康的重要疾病之一, 近年来临床逐渐认为肠道菌群紊乱在其发生过程中扮演重要角色. 但关于肠道菌群对RVE患儿病情程度、体液免疫的影响的验证数据尚少.

目的

探讨RVE患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性.

方法

选取我院2019-01/2021-05 RVE患儿131例, 根据病情程度分为轻症组(39例)、中症组(58例)、重症组(34例). 比较3组肠道菌群数量与失调分级分布情况, 分析肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系, 对比不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标[血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)]、体液免疫指标[血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)]水平, 分析肠道黏膜屏障功能、体液免疫与肠道菌群失调分级的相关性.

结果

肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关(r = -0.727、-0.734、0.757、0.748, P均<0.05); 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(r = 0.752、0.717、0.748、-0.715、-0.703、-0.787, P均<0.05).

结论

RVE患儿肠道菌群数量、失调分级与病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫显著相关, 为临床制定治疗方案提供借鉴依据.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 轮状病毒性肠炎; 病情程度; 肠道菌群; 肠道黏膜屏障功能; 体液免疫

核心提要: 目前国内外关于肠道菌群在轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)中的相关机制仍未统一. 本文旨在研究RVE患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系, 为临床判断病情程度、制定治疗方案提供新的思路与方向.

文献来源: 陈国琴, 王丽丽. 轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性. 世界华人消化杂志 2022; 30(6): 287-294
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/287.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.287

0 引言

轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)具有起病急骤、病情进展迅速等特点, 多发于冬春季节, 流行病学调查显示, 全世界范围内约1.25亿婴幼儿感染轮状病毒, 不仅会诱发电解质紊乱、酸中毒等并发症, 还能导致循环系统、呼吸道损害, 严重时危及患儿生命安全[1]. 目前, 国外有研究表明, 肠道菌群组成的微小变化不会影响RVE患儿DSS结肠炎易感性[2]. 国内相关报道则指出, 肠道双歧杆菌、大肠杆菌及乳酸杆菌等肠道正常微生物菌群紊乱是RVE主要发病机制之一[3]. 说明肠道菌群在RVE中的机制尚未得到完全统一. 另外, 肠道黏膜屏障功能障碍、免疫功能紊乱在多种肠炎发病中的作用也越来越受到重视[4,5]. 但关于RVE患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系仍缺乏大量循证依据, 故本研究对此进行探讨, 旨在为临床判断病情程度、制定针对性治疗方案提供数据支持. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院2019-01/2021-05 RVE患儿131例, 根据病情程度分为轻症组(39例)、中症组(58例)、重症组(34例). 3组年龄、性别、病程、体质量差异无统计学意义,

表 1　3组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	病程(d)	体质量(kg)
轻症组	39	2.28 ± 0.54	20/19	2.66 ± 0.67	11.15 ± 1.29
中症组	58	2.37 ± 0.50	31/27	2.71 ± 0.63	11.04 ± 1.18
重症组	34	2.24 ± 0.61	20/14	2.80 ± 0.72	10.92 ± 1.06
$F/\chi 2$		0.699	0.440	0.410	0.342
P		0.499	0.803	0.665	0.711

有可比性, 见表1. 本研究经我院伦理委员会审批通过, 批号: QR58689.

纳入标准: 大便均呈蛋花汤样或水样, 每天数次至数十次; 均经粪便轮状病毒抗原检测呈阳性, 粪便细菌培养呈阴性, 符合《儿科学》中轮状病毒性肠炎诊断标准及病情程度标准[6]; 患儿监护人均知情本研究, 签订知情承诺书.

排除标准: 因寄生虫感染、细菌性肠炎、痢疾等其他疾病所致的腹泻; 均为首次确诊, 参与本研究前未接受RVE相关治疗; 伴有严重心肝肾肺等重要脏器功能异常者; 存在肠组织解剖结构畸形者; 合并其他感染性疾病、自身免疫性疾病、先天性免疫缺陷性疾病者; 服用抗生素或益生菌者.

1.2 *方法* 肠道菌群检测方法: 于患儿入院当日采集3 g湿粪便样本, 常规离心, 洗涤, 采用Sigma公司的DNA试剂盒提取样本中细菌总DNA, 将粪便细菌DNA样本与相应标准品, 对标准品进行5次以上的连续梯度稀释, 之后进行PCR扩增反应, 乳杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌引物序列分别为: F:5'-AGCAGTAGGGAATCTTCCA-3', R:5'-CACCGCTACACATGGAG-3'; F:5'-TCGCGTC(C/T)GGTGTGAAAG-3', R:5'-CCACATCCAGC(A/G)TCCAC-3'; F:5'-GTTAATACCTTTGCTCATTGA-3', R:5'-ACCAGGGTATCTTAATCCTGTT-3', 靶基因为16S rDNA, 经系统软件自动计算出Ct值, 绘出标准曲线, 使用Ct值与标准曲线定量测定乳杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌的拷贝数. 肠道菌群失调分级参考文献[7]制定: 粪便菌群总数及分布比例轻度改变, 革兰阴性杆菌数量增加, 革兰阳性杆菌数量减少, 革兰阳性球菌有所增加或正常, 酵母菌、梭菌比例呈轻度增加为1级; 粪便菌群数量、分布比例有明显变化, 革兰阴性杆菌数量增加, 革兰阳性杆菌数量减少, 革兰阳性球菌增加, 杆菌、球菌比例紊乱或倒置, 酵母菌、梭菌数量明显增加为2级; 粪便细菌总数明显减少, 菌群比例紊乱, 真菌或细菌为占优势, 少数菌群转变为优势菌群为3级. 分级越高, 表示肠道菌群失调越严重.

血清指标检测方法: 于患儿入院当日抽取清晨空腹静脉血3 mL, 离心处理, 离心半径为13.5 cm, 离心速率为3000 r/min, 离心时间为10 min, 取上清液, 保存于-70 ℃恒温冰箱内, 待检. 采用酶联免疫吸附法检测血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 鲎试剂偶氮显色基质法检测血清内毒素(endotoxin, ET)水平, 试剂盒购自厦门市鲎试剂公司, 所有操作遵循试剂盒说明书.

1.3 观察指标 (1)3组肠道菌群数量分布情况, 包括乳杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌数量; (2)3组肠道菌群失调分级分布情况; (3)肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系; (4)不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标血清D-LA、DAO、ET水平; (5)不同肠道菌群失调分级患儿体液免疫指标血清IgA、IgG、IgM水平; (6)血清D-LA、DAO、ET、IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级的相关性.

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服从正态分布, 以均数±标准差(mean±SD)描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 采用F检验, 进一步两两组间比较采用LSD-t检验, 两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; 相关性采用Spearman相关系数模型分析. P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *3组肠道菌群数量分布情况* 单因素方差分析, 3组双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌数量差异有统计学意义(P<0.05); 重症组双歧杆菌、乳酸杆菌数量低于中症组、轻症组, 中症组低于轻症组, 重症组大肠埃希菌数量高于中症组、轻症组, 中症组高于轻症组(P<0.05), 见表2.

2.2 *3组肠道菌群失调分级分布情况* Ridit检验分析, 重症组肠道菌群失调分级高于中症组、轻症组, 中症组高于轻症组(P<0.05), 见表3.

表 2　3组肠道菌群数量分布情况比较(mean ± SD, lgCFU/g)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	大肠埃希菌
轻症组	39	8.61 ± 0.82[b]	8.83 ± 0.78[b]	6.95 ± 0.30[b]
中症组	58	7.84 ± 0.75[a]	8.02 ± 0.66[a]	7.39 ± 0.33[a]
重症组	34	7.06 ± 0.63[ab]	7.41 ± 0.54[ab]	7.72 ± 0.38[ab]
F		39.566	41.510	48.842
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与轻症组比较, [a]*P* < 0.05; 与中症组比较, [b]*P* < 0.05.

表 3　3组肠道菌群失调分级分布情况比较*n*(%)

组别	例数	1级	2级	3级
轻症组	39	28(71.79)	11(28.21)	0(0.00)
中症组	58	19(32.76)	30(51.72)	9(15.52)
重症组	34	6(17.65)	15(44.12)	13(38.24)
u		26.060		
P		< 0.001		

表 4　不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标水平比较(mean ± SD)

肠道菌群失调分级	例数	D-LA(mg/mL)	DAO(U/mL)	ET(EU/mL)
1级患儿	53	3.26 ± 0.47b	1.74 ± 0.35b	0.75 ± 0.23[b]
2级患儿	56	4.05 ± 0.69[a]	2.12 ± 0.42[a]	1.38 ± 0.41[a]
3级患儿	22	4.93 ± 0.82[ab]	2.55 ± 0.51[ab]	1.89 ± 0.60[ab]
F		57.146	32.247	75.289
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与1级患儿比较, [a]*P* < 0.05; 与2级患儿比较, [b]*P* < 0.05. D-LA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素.

2.3 肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系 Spearman相关性分析, 肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关(r = -0.727、-0.734、0.757、0.748, P均<0.05), 见图1.

2.4 不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标水平 单因素方差分析, 不同肠道菌群失调分级患儿血清D-LA、DAO、ET差异有统计学意义(P<0.05); 随着肠道菌群失调分级增加, 血清D-LA、DAO、ET呈不断升高趋势(P<0.05), 见表4.

2.5 不同肠道菌群失调分级患儿体液免疫指标水平 单因素方差分析, 不同肠道菌群失调分级患儿血清IgA、IgG、IgM差异有统计学意义(P<0.05); 随着肠道菌群失调分级增加, 血清IgA、IgG、IgM呈不断降低趋势(P<0.05), 见表5.

2.6 肠道黏膜屏障功能、体液免疫指标与肠道菌群失调分级的相关性 Spearman相关性分析, 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(r = 0.752、0.717、0.748、-0.715、-0.703、-0.787, P均<0.05), 见图2.

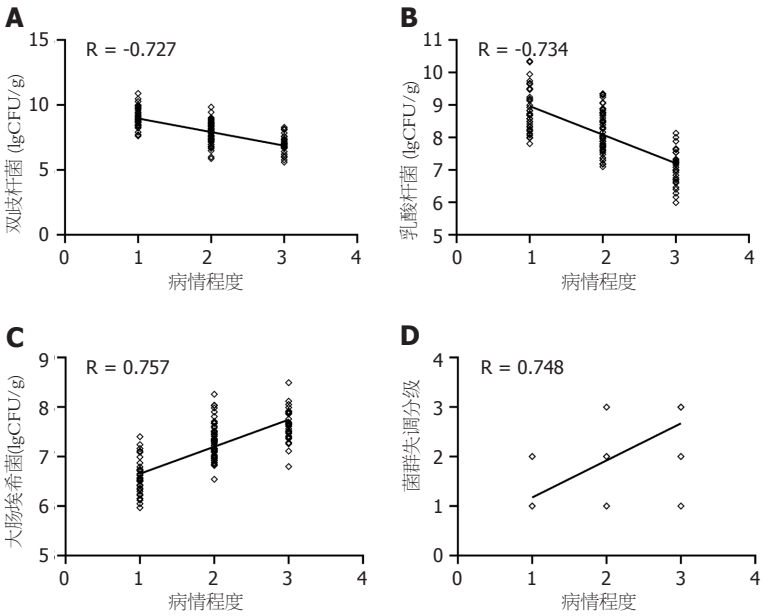
3 讨论

RVE是临床常见儿科肠道感染性疾病, 发生率仅次于呼吸道感染, 主要经由粪口与呼吸道传播, 会出现不同程度腹泻、发热等临床症状, 危害儿童身心健康[8,9]. 相关研究表明, 随着RVE病情不断进展, 可能引起全身性感染, 对机体呼吸、循环、神经系统产生严重不利影响, 若未得到及时有效救治, 则会显著增加预后不良及死亡风险[10]. 因此, 积极探索病情进展相关机制对采取针对性治疗方案改善预后至关重要. (r = -0.727、-0.734、0.757、0.748, P均<0.05); 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(r = 0.752、0.717、0.748、-0.715、

表 5　不同肠道菌群失调分级患儿体液免疫指标水平比较(mean ± SD, g/L)

肠道菌群失调分级	例数	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
1级患儿	53	0.68 ± 0.20[b]	7.04 ± 0.95[b]	0.81 ± 0.13[b]
2级患儿	56	0.47 ± 0.15[a]	6.23 ± 0.76[a]	0.66 ± 0.11[a]
3级患儿	22	0.30 ± 0.09[ab]	4.87 ± 0.61[ab]	0.42 ± 0.08[ab]
F		46.908	54.871	91.701
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与1级患儿比较, [a]*P* < 0.05; 与2级患儿比较, [b]*P* < 0.05. IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M.



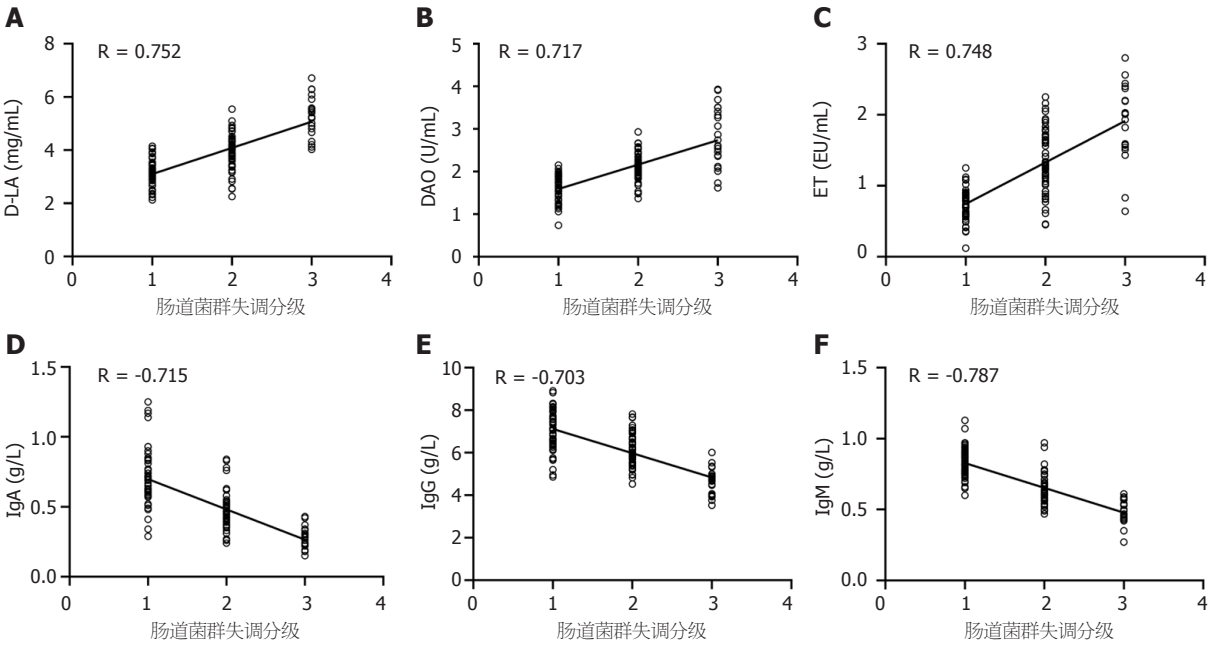
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.287 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 1　肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系. A: 双歧杆菌与RVE病情程度的关系; B: 乳酸杆菌与RVE病情程度的关系; C: 大肠埃希菌与RVE病情程度的关系; D: 菌群失调分级与RVE病情程度的关系; 病情程度赋值: 轻症 = 1, 中症 = 2, 重症 = 3; 肠道菌群失调分级赋值: 1级 = 1, 2级 = 2, 3级 = 3. RVE: 轮状病毒性肠炎.

-0.703、-0.787, *P*均＜0.05).

肠道菌群是维持肠道系统功能的重要物质, 大量临床实践证实, 肠道菌群紊乱在RVE发病与病情进展过程中扮演着关键角色[11,12]. 正常情况下, 肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌处于动态平衡状态, 其中双歧杆菌、乳酸杆菌为益生菌, 双歧杆菌可提高机体对钙、磷、维生素D的吸收, 具有抗衰老、调节免疫、促进中枢神经系统发育完善等作用; 乳酸杆菌能抑制各种病原菌黏附于肠道上皮细胞, 抑制毒素增殖; 大肠埃希菌属于致病菌, 在发生肠道相关感染疾病时数量显著增加, 发挥促进疾病发生发展作用[13,14]. 蔡海芳[15]报道中显示, RVE患儿治疗前双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著减少, 大肠埃希菌数量明显增加. 在此基础上, 本研究发现, 肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关, 说明肠道菌群数量改变、失调分级与RVE病情程度联系紧密. 原因在于以下方面: 在RVE发生时, RV侵袭机体肠微绒毛柱状上皮细胞, 导致其出现空泡变性、坏死, 引发吸收障碍、腹泻, 还会造成双糖酶活性受到抑制、分泌量明显减少, 无法正常分解乳糖, 导致肠腔渗透液增高、渗透性腹泻, 破坏肠道厌氧环境, 形成利于需氧菌繁殖的内环境, 从而致使双歧杆菌、乳酸杆菌数量减少, 大肠埃希菌数量增加, 且随着病情进展这种改变会逐渐加重肠道菌群失调分级, 而肠道菌群失调加重又会促进病情进展, 最终形成恶性循环[16]. 因此, 肠道菌群数量改变、失调分级会对RVE病情程度产生明显影响, 临床需给予重视.

肠黏膜表面形成的肠道黏膜屏障是保障肠道菌群维持动态平衡的重要环节[17]. 本研究结果显示, 随着肠道菌群失调分级增加, 血清D-LA、DAO、ET呈不断升高趋势, 与肠道菌群失调分级呈正相关, 其中血清D-LA、DAO、ET是评估肠道黏膜屏障功能的主要指



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i6.287 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

图 2　肠道黏膜屏障功能、体液免疫指标与肠道菌群失调分级的相关性. A: 血清D-LA与肠道菌群失调分级的相关性; B: 血清DAO与肠道菌群失调分级的相关性; C: 血清ET与肠道菌群失调分级的相关性; D: 血清IgA与肠道菌群失调分级的相关性; E: 血清IgG与肠道菌群失调分级的相关性; F: 血清IgM与肠道菌群失调分级的相关性; 肠道菌群失调分级赋值: 1级 = 1, 2级 = 2, 3级 = 3. D-LA: D-乳酸; DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素; IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M.

标, 水平异常升高提示肠道黏膜屏障损伤[18,19]. 本研究产生上述结果的原因结合Martens等[20]报道考虑是由于肠道菌群遭到破坏, 便会增加肠道黏膜通透性, 导致肠道黏膜屏障受损、大量肠液分泌, 进一步加重肠道菌群紊乱. 此外, RVE患儿常伴有免疫功能受损, 急性期常表现为体液免疫低下, 呈现明显免疫抑制[21]. 血清IgA、IgG、IgM是反映机体体液免疫情况的指标, 均属于抗感染抗体, 在机体内有害代谢物质增加时, 其表达水平呈下调趋势[22]. 本研究发现, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关, 主要是因为机体受到RVE病毒侵袭后, 肠道菌群中的致病菌大量增加, 免疫球蛋白为抵抗致病菌过度消耗, 导致其转换功能减弱、合成速度减缓、含量明显减少[23].

由上述研究结果可知, 纠正肠道菌群紊乱、修复肠道黏膜屏障、增强机体体液免疫功能有望成为治疗RVE患儿的重要途径, 可给予益生菌、肠道黏膜保护剂、免疫球蛋白联合治疗, 为提高治疗效果、促进病情改善创造有利条件. 本研究局限性在于: 未详细探讨益生菌、肠道黏膜保护剂、免疫球蛋白联合治疗RVE患儿的临床疗效, 今后应继续收集病例, 做进一步分析, 以获取更为全面的数据支持.

4 结论

综上可知, 轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群数量、失调分级与病情程度显著相关, 在肠道黏膜屏障功能障碍、体液免疫紊乱中发挥重要作用, 为临床制定治疗方案提供借鉴依据.

文章亮点

实验背景

轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)是婴幼儿发病率较高的疾病之一, 具有较大危害性, 是导致儿童营养不良和死亡的重要原因之一. 目前认为肠道菌群紊乱能加快RVE发生, 但关于肠道菌群对RVE患儿病情程度、体液免疫的影响的验证数据尚少.

实验动机

关于肠道菌群与RVE患儿病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系验证数据尚少, 本研究以此为目标入手, 通过观察不同病情程度RVE患儿肠道菌群数量、菌群失调分级分析肠道菌群与RVE患儿病情程度的关系, 还通过观察不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能、体液免疫指标水平分析肠道菌群与肠道黏膜屏障功能、体液免疫的关系, 为临床提供数据支持.

实验目标

观察肠道菌群与RVE患儿病情程度、肠道黏膜屏障功能、体液免疫之间的关系.

实验方法

连续纳入我院2019-01/2021-05 RVE患儿131例, 根据病情程度分为轻症组(39例)、中症组(58例)、重症组(34例), 进行前瞻性研究. 收集比较3组肠道菌群数量与失调分级分布情况, 采用Spearman相关性分析肠道菌群数量、失调分级与病情程度的关系, 对比不同肠道菌群失调分级患儿肠道黏膜屏障功能指标[血清D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)]、体液免疫指标[血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)]水平, 采用Spearman相关性分析肠道黏膜屏障功能、体液免疫与肠道菌群失调分级的相关性, 应用SPSS 22.0软件进行统计分析.

实验结果

肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量与病情程度呈负相关, 肠道大肠埃希菌数量、菌群失调分级与病情程度呈正相关(P均<0.05); 血清D-LA、DAO、ET与肠道菌群失调分级呈正相关, 血清IgA、IgG、IgM与肠道菌群失调分级呈负相关(P均<0.05).

实验结论

轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群数量、失调分级与病情程度、肠道黏膜屏障功能障碍、体液免疫紊乱显著相关, 在其疾病发展过程中发挥重要作用.

展望前景

随着肠道菌群紊乱在轮状病毒性肠炎中的作用机制逐渐明确, 临床可通过检测肠道菌群具体细菌种类数量、菌群失调分级为采取合理、适量的益生菌类药物提供可靠依据, 意味着轮状病毒性肠炎患儿的治疗得到进一步改善, 也预示着安全、高效治愈轮状病毒性肠炎是可以轻松实现的.

5 参考文献

1 Gupta V, Aggarwal P, Kumar B, Nair NP, Thiyagarajan V, Lingam R. Rotavirus Gastroenteritis in Eastern Uttar Pradesh, India. *Indian J Pediatr* 2021; 88: 66-71 [PMID: 33460003 DOI: 10.1007/s12098-020-03625-0]

2 Hamza KH, Dunér E, Ulmert I, Arias A, Sorobetea D, Lahl K. Minor alterations in the intestinal microbiota composition upon Rotavirus infection do not affect susceptibility to DSS colitis. *Sci Rep* 2021; 11: 13485 [PMID: 34188111 DOI: 10.1038/s41598-021-92796-7]

3 张金仿, 王刚, 张静雯. 轮状病毒感染婴幼儿与健康婴幼儿肠道菌群对比分析. 临床和实验医学杂志 2018; 17: 663-666 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.06.033]

4 倪杰明. 肠黏膜屏障损伤在溃疡性结肠炎的作用研究进展. 安徽医科大学学报 2018; 53: 815-818 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.034]

5 陈洁, 王华庆, 钱渊. 医防融合推进儿童轮状病毒胃肠炎的免疫预防. 中华儿科杂志 2020; 58: 621-623 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200611-00607]

6 杨锡强, 易著文. 儿科学. 6版. 北京: 人民卫生出版社 2004: 295-296

7 陈琨. 益生菌对轮状病毒肠炎患儿肠道菌群、免疫功能的影响分析. 国际检验医学杂志 2018; 39: 1914-1916 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.036]

8 Sakpaisal P, Silapong S, Yowang A, Boonyasakyothin G, Yuttayong B, Suksawad U, Sornsakrin S, Lertsethtakarn P, Bodhidatta L, Crawford JM, Mason CJ. Prevalence and Genotypic Distribution of Rotavirus in Thailand: A Multicenter Study. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 100: 1258-1265 [PMID: 30915947 DOI: 10.4269/ajtmh.18-0763]

9 孙晓丽, 吴娥玲. 青海地区轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群流行病学分析. 公共卫生与预防医学 2021; 32: 117-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2021.01.028]

10 Burnett E, Tate JE, Kirkwood CD, Nelson EAS, Santosham M, Steele AD, Parashar UD. Estimated impact of rotavirus vaccine on hospitalizations and deaths from rotavirus diarrhea among children <5 in Asia. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17: 453-460 [PMID: 29463143 DOI: 10.1080/14760584.2018.1443008]

11 章瑀颖, 尤君, 王祖蓉, 李佳, 潘雪薇. 急性腹泻婴幼儿轮状病毒感染特征及相关危险因素分析. 临床消化病杂志 2020; 32: 240-244 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2020.04.08]

12 Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 51-56 [PMID: 29271225 DOI: 10.17235/reed.2017.4947/2017]

13 Parker EPK, Praharaj I, Zekavati A, Lazarus RP, Giri S, Operario DJ, Liu J, Houpt E, Iturriza-Gómara M, Kampmann B, John J, Kang G, Grassly NC. Influence of the intestinal microbiota on the immunogenicity of oral rotavirus vaccine given to infants in south India. *Vaccine* 2018; 36: 264-272 [PMID: 29217369 DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.031]

14 张静, 王肖泉, 周怡, 王雪, 顾开明, 叶迎春. 肠道菌群与疾病相关性的研究进展. 基础医学与临床 2020; 40: 243-247 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2020.02.022]

15 蔡海芳. 双歧杆菌三联活菌散对儿童轮状病毒性肠炎患者肠道菌群及肠黏膜通透性的影响. 中国微生态学杂志 2018; 30: 434-437 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201804014]

16 郑全理, 杨飞丹. 肠道菌群平衡在肠炎类疾病诊治中的意义. 中国卫生工程学 2018; 17: 563-564

17 Wu Y, Tang L, Wang B, Sun Q, Zhao P, Li W. The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier. *J Cell Physiol* 2019; 234: 19406-19419 [PMID: 31020664 DOI: 10.1002/jcp.28722]

18 李瑶, 黄金莉, 黄娟, 李华军. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2021; 30: 10-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.003]

19 杜小东, 罗利飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群和肠黏膜屏障的变化及益生菌的干预作用. 中国微生态学杂志 2019; 31: 193-196 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201902017]

20 Martens EC, Neumann M, Desai MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 457-470 [PMID: 29904082 DOI: 10.1038/s41579-018-0036-x]

21 宋翠领, 曹锦芬, 张晓, 李丽, 张慧颖. 轮状病毒肠炎患儿相关炎性因子及免疫状态的变化. 宁夏医科大学学报 2018; 40: 108-110 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2018.01.031]

22 罗一富, 王艳, 李兰兰. 炎症性肠病患者血清IgM,IgG,IgA水平与肠道菌群的相关性. 标记免疫分析与临床 2019; 26: 1876-1878, 1886 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.11.018]

23 Baker JM, Tate JE, Leon J, Haber MJ, Pitzer VE, Lopman BA. Postvaccination Serum Antirotavirus Immunoglobulin A as a Correlate of Protection Against Rotavirus Gastroenteritis Across

Settings. *J Infect Dis* 2020; 222: 309-318 [PMID: 32060525 DOI: 10.1093/infdis/jiaa068]

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 © 2022 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

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2022年3月28日; 30(6): 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.

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.