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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 11 月 28 日　　第 28 卷　　第 22 期　　(Volume 28 Number 22)



22/2020

《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 22>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二零年十一月二十八日 第二十八卷 第二十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2020年11月28日 第28卷 第22期 (总第666期)

述评

1107 浅谈联合动脉切除的胰腺癌根治术的进展

贾浪, 朱世凯

1112 炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略

廖紫琼, 纪秋凤, 周本杰

基础研究

1121 翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响

张建海, 俞建洪

1128 基于*HOXB8*基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证

池强伟, 赵畅, 李绍堂

临床研究

1137 无创模型在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值

杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 李鲁平, 戴文颖, 卞丽, 尚宁

1145 乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张术对胆总管大结石患者远期结石复发的影响

周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 陈炜炜, 陈超伍, 刘军

文献综述

1150 胰腺癌细胞内吉西他滨耐药机制的研究进展

顾宗廷, 李宗泽, 王成锋

1162 水辅助结肠镜的发展现状

沈军权

消　　息

1111　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1136　《世界华人消化杂志》正文要求
1161　《世界华人消化杂志》外文字符标准
1166　《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

闫峰, 男, 主任医师、医学博士、博士后、硕士研究生导师. 厦门市首批创新创业人才, 首批厦门市科技计划杰出青年基金获得者. 中国医师协会结直肠肿瘤专委会委员、中国医师协会肥胖及糖尿病外科医师委员会中青年委员、中国NOSES联盟福建省分会常务理事、福建省肿瘤防治联盟胃癌专委会委员. 《世界华人消化杂志》编委. 在胃肠道肿瘤基础与临床、肿瘤多药耐药相关研究方面成绩突出. 主持国家自然科学基金、中国医学基金会、福建省自然科学基金等课题多项. 发表论文近30篇, 其中SCI收录6篇, 研究成果获厦门市科技进步奖. 擅长胃癌、结直肠癌的腹腔镜微创手术治疗、胃肠间质瘤的手术及靶向治疗、便秘的综合治疗等.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2020-11-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 28 Number 22 November 28, 2020

EDITORIAL

1107 Recent advances in radical resection combined with arterial resection in pancreatic cancer
Jia L, Zhu SK

1112 Strategies for inflammatory bowel disease drug research by targeting gut microbiota
Liao ZQ, Ji QF, Zhou BJ

BASIC RESEARCH

1121 Effect of total flavones of Selaginella uncinata (Desv.) spring on proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells
Zhang JH, Yu JH

1128 Development and validation of a *HOXB8* gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients
Chi QW, Zhao C, Li S

CLINICAL RESEARCH

1137 Evaluation of liver fibrosis by non-invasive diagnostic indexes in patients with chronic hepatitis B
Yang Q, Wang Y, Guan X, Gu Y, Li LP, Dai WY, Bian L, Shang N

1145 Effect of different size sphincterotomy combined with large balloon dilatation on long-term recurrence of choledocholithiasis in patients with large common duct stones
Zhou M, He JJ, Fei SY, Wang TT, Chen WW, Chen CW, Liu J

REVIEW

1150 Research advances of intracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer
Gu ZT, Li ZZ, Wang CF

1162 Current status of water-assisted colonoscopy
Shen JQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 22 November 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng Yan, Chief Physician, Associate Professor, Zhongshan Hospital Xiamen University, No. 201, Hubin South Road, Siming District, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 28, 2020

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

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 2020年11月28日; 28(22): 1107-1111

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1107

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

述评 EDITORIAL

浅谈联合动脉切除的胰腺癌根治术的进展

贾 浪, 朱世凯

贾浪, 朱世凯, 电子科技大学附属医院 四川省人民医院器官移植中心 肝胆胰外科 四川 成都市 610072

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 博士生导师, 主要从事胰腺癌发病机制与防治的研究.

基金项目: 四川省科技计划资助项目, No. 2019YJ0592; 成都市科技局资助项目, No. 2019-YF05-00746-SN.

作者贡献分布: 本文由贾浪撰写; 朱世凯审校.

通讯作者: 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院, 四川省人民医院器官移植中心, 肝胆胰外科. zhushikai37@163.com

收稿日期: 2020-07-29
修回日期: 2020-08-30
接受日期: 2020-09-28
在线出版日期: 2020-11-28

Recent advances in radical resection combined with arterial resection in pancreatic cancer

Lang Jia, Shi-Kai Zhu

Lang Jia, Shi-Kai Zhu, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Science and Technology Program, No. 2019YJ0592; Chengdu Bureau of Science and Technology, No. 2019-YF05-00746-SN.

Corresponding author: Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital; Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, No. 32 Xier Section, Yihuan Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhushikai37@163.com

Received: 2020-07-29
Revised: 2020-08-30
Accepted: 2020-09-28
Published online: 2020-11-28

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a highly malignant tumor of the digestive tract, with a very poor prognosis and a 5-year survival rate of less than 8%. Most patients with PC have lost the chance of surgery at diagnosis because of the early invasion of important peripheral blood vessels, although R0 resection is the most important standard of radical surgery for PC. In recent years, the clinical application of pancreatectomy combined with portal vein/superior mesenteric vein resection has significantly improved the survival of patients with locally advanced PC. Therefore, many scholars are investigating whether pancreatectomy combined with arterial resection can benefit patients with locally advanced PC. Here, we review the recent progress regarding the treatment of PC using pancreatectomy combined with artery resection. Artery resection is not an absolute taboo for radical surgery in PC, and in selected patients with locally advanced PC, radical R0 resection and joint artery resection could achieve a relatively good clinical effect.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Arterectomy; R0 resection; Pancreatectomy; Prognosis

Citation: Jia L, Zhu SK. Recent advances in radical resection combined with arterial resection in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1107-1111
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1107.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1107

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的消化道肿瘤, 预后极差, 5年生存率不到8%. 由于早期常侵犯周围重要血管, 多数PC患者失去手

术的机会, 而R0切除是PC根治性手术的最为重要标准. 近些年, 联合门静脉/肠系膜上静脉切除的PC根治术的临床应用, 使得局部进展期PC患者的生存期有了明显改善. 因此, 很多学者在探讨联合动脉切除的PC根治术能否累及动脉的局部进展期胰腺患者获益. 在此, 我们综述了近些年联合动脉切除的PC根治术的最新进展, 结果表明联合动脉切除的PC根治术已不是手术的绝对禁忌, 对于精选过的局部进展期PC患者, 为了达到根治性R0切除而联合动脉切除重建者, 可获得较为良好的临床疗效.

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

关键词: 胰腺癌; 动脉切除; R0切除; 胰腺切除术; 生存时间

核心提要: 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种常见的恶性程度极高的消化系统肿瘤, 预后极差, R0切除仍是PC的首选治疗策略, 而局部进展期PC常侵犯周围血管, 其围手术期的高风险和生存获益的不确定性, 仍然是外科手术的一个挑战. 对于静脉受累行联合门静脉或肠系膜上静脉切除的PC根治术已成为国际共识而不是手术的禁忌. 但对于动脉受累行联合动脉切除的PC根治术仍存在较大争议. 本文综述了近些年关于联合动脉切除的PC根治术的最新临床数据, 结果表明对于精选过的局部进展期PC患者, 该术式可获得较为良好的临床疗效, 这也为该术式的今后广泛的临床运用提供可行性的依据.

文献来源: 贾浪, 朱世凯. 浅谈联合动脉切除的胰腺癌根治术的进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1107-1111
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1107.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1107

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种常见的恶性程度极高的消化系统肿瘤, 预后极差, 5年总的生存率不到8%, 且其发病率呈逐年升高趋势[1]. 手术切除仍是PC的首选治疗策略. 为达到患者长期生存的目的, R0切除是根治性手术唯一的重要标准[2]. 然而, 局部进展期PC常侵犯周围血管, 其围手术期的高风险和生存获益的不确定性, 仍然是外科手术的一个挑战. 目前, 对于静脉受累行联合门静脉或肠系膜上静脉切除的PC根治术已成为国际共识[3,4]. 但对于动脉受累行联合动脉切除的PC根治术仍存在较大争议[5-7]. 近来, 有大量的临床研究表明联合动脉切除的PC根治术可明显延长局部进展期PC患者的生存期[8-10]. 因此, 本文就针对接受联合动脉切除PC根治术的局部进展期的PC患者的临床疗效作一述评, 旨在探讨该术式是否有提高手术R0切除率, 延长患者生存期, 为该术式的今后广泛的临床运用提供可行性的依据.

1 联合动脉切除的PC切除术的进展与现状

局部进展期PC常累及肿瘤周围的血管, 使得大多数患者失去手术根治的机会. 经过人们几十年的不断探索和临床实践, 联合门静脉或肠系膜上静脉切除的PC根治术当前已不是手术的禁忌. 大量的临床数据也表明联合静脉的PC根治术后死亡率和发病率, 以及患者的生存时间与标准PC根治术相当[11-13]. 近来, 结合联合静脉切除的临床经验, 很多学者也开始探讨联合动脉切除的PC切除术的可行性. 1953年, Appleby[14]首次提出将动脉切除运用于腹部外科手术, 主要用于联合切除腹腔干的远端胰腺切除术(distal panereatectomy, DP)和局部晚期胃癌全胃切除术. 后来, Fortner[15]也提出将动脉切除应用到腹腔干和(或)肝总动脉受侵的局部进展期胰体尾癌患者. 然而, 与静脉切除相比, 动脉切除运用于临界可切除PC仍有较大的争议. 近年, 联合腹腔动脉切除的胰腺远端切除术(改良Appleby术)很好地证明了动脉切除给局部进展期PC患者带来较大的获益[16].

1.1 延长患者生存时间 联合动脉切除可用于各种类型的PC切除术, 包括胰十二肠切除术(pancreaticodudenectomy, PD)、DP、全胰腺切除术以及次全胰腺切除术等. 有研究报道称动脉切除联合其他策略治疗PC可获得较好的疗效, 在21 mo的中位随访期内约有62%的患者存活[17]. 然而, 多个单中心数据显示联合动脉切除的PC患者的中位数生存时间在12-20 mo[18,19]. 一项含3002例回顾性研究显示行动脉重建的PD可以明显增加PC患者30 d死亡率[20]. Bachellier等[7]分析接受联合动脉切除组的PC根治术(有计划且连续的26例)的PC患者的临床数据, 结果显示动脉切除组术后1年和3年的生存率分别为65.9%和22.1%, 而未行动脉切除组分别为50.5%和17.6%, 两组患者1年和3年生存率相当. 近来, Del Chiaro等[21]研究表明联合动脉切除的PC切除术患者的生存时间明显优于姑息性手术. 鉴于上述的结论, 联合动脉切除有利于改善PC患者的预后, 延长患者生存时间.

1.2 增加术后并发症发生率 联合动脉切除的高围手术期并发症发生率及病死率是影响生存率的主要因素[22]. 围手术期主要并发症包括肝缺血、肝脓肿、胰漏、胃延迟排空以及腹泻等. 2016年, 一项纳入18个联合动脉切除的胰体尾切除术的临床研究数据的荟萃分析表明联合动脉切除患者的术后并发症发生率: 胰瘘的发生率为31.31%, 延迟胃排空为5.67%, 再手术率为9.74%和术后

腹泻发生率为37.10%[16]. 另一项纳入13项临床研究包含467例接受联合动脉切除的PDPC患者的系统性分析结果显示R0切除率达到66%, 总的围手术期并发症发生率的中位数为52%[23]. 在众多的围手术期并发症中, 发生率最高的应是由动脉狭窄或切除导致的肝脏供血障碍相关并发症如肝缺血、肝脓肿等, 也是导致围手术期病死率高的重要原因[24]. 因此, 如何选择合适的动脉重建成为手术中及术后安全性的重中之重, 如何预防及处理并发症也是术后的一大难关.

2 计划性的联合动脉切除的PC切除术的要点

手术仍是当前治愈PC的最为重要手段. 为了使更多PC患者获得R0切除的机会, 联合动脉切除的PC根治术进入国内外学者的视野之中. 但是, 多数学者提出不建议常规实施联合动脉切除的胰腺切除术, 而只应考虑作为治疗的潜在好处大于姑息治疗的患者的一个潜在的选项[21]. 近年来, 有研究表明切除受侵犯动脉是影响PC术后生存率的独立影响因素[7]. 然而, 近些年的临床数据表明联合动脉切除的胰腺切除术患者的生存获益不佳, 这可能与无计划性的动脉切除、较低的R0切除率及较早的远处转移有关[22]. 因此, 有计划地精心选择适合动脉切除的患者, 争取做到根治性R0切除, 这降为提高PC的总体生存率会大有裨益.

肝总动脉或胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)根部、肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)、或腹腔干(celiac, CA)受侵犯通常被认为是PC手术切除的禁忌, 主要原因在于患者存在较高的发病率和死亡率的风险以及预后不良. 然而, 新辅助治疗可增加疑有动脉侵犯的PC患者的手术机会[25].

鉴于该术式的复杂性和特异性, 计划性的联合动脉切除(SMA除外)PD须经多学科诊疗组讨论. 2019年, 法国关于PC血管切除的专家共识提出, 可精选那些肿瘤较为稳定或新辅助治疗后有效的PC患者, 施行计划性的联合动脉切除(除SMA外)胰十二指肠切除术, 但这也取决于肿瘤的位置和动脉的侵犯类型: 当累及在肿瘤周围的肝右动脉分支, 建议在整体切除前行术前栓塞; 当累及肝右动脉至全肝的部分, 新辅助治疗后的肿瘤切除应包含动脉重建(如必要时可使用人工血管或移植血管); 当累及侵犯肝总动脉的部分节段或GDA根部, 可选择新辅助治疗后肿瘤切除与动脉重建[5]. 而对于SMA受侵者, 推荐先行新辅助治疗, 再针对肿瘤较为稳定或新辅助治疗后有效者, 行剖腹探查和受侵动脉周围组织活检; 如冰冻切片为阳性者, 则不推荐行联合动脉切除的PD.

当PC侵犯腹腔干或肝总动脉时, 建议先行新辅助治疗; 再针对肿瘤较为稳定或新辅助治疗后有效者, 先行CA分支介入栓塞后, 再行联合腹腔干切除而无动脉重建的远端胰腺切除术. Amano等[25]对13例累及腹腔动脉干和(或)肝总动脉的局部进展期PC患者, 先给予新辅助治疗(吉西他滨+爱斯万+外照射)后, 再行联合动脉切除的PC切除术, 结果显示术后并发症发生率为62%, 病死率为0, R0切除率达92%, 术后1年生存率达92%, 术后病理提示50%的患者无腹腔动脉干的侵犯且38%的患者出现癌细胞坏死现象. 因此, 对于累及动脉的局部晚期PC患者, 我们要有选择、有计划性的进行手术, 对降低围手术期并发症发生率及病死率具有重要作用.

3 动脉切除所带来的困难与挑战

局部进展期PC常侵犯周围重要动脉, 动脉切除可能会面临血管重建的问题, 以保证足够的脏器灌注. 肝脏灌注不足可导致肝脏缺血、坏死及感染, 以及胆管相关并发症发生. 当胰头肿瘤侵犯肝固有动脉, 或侵犯肝总动脉但未侵犯腹腔干及左右肝动脉起始部, 或侵犯肠系膜上动脉但未超过180°时, 选择动脉切除后可考虑使用胃十二指肠动脉进行替代重建[26]. 然而, 有学者反对这种动脉重建的术式, 并指出PC是利用胃十二指肠动脉替代重建的禁忌症, 其理由是该术式可能导致极高的淋巴转移或直接浸润的发生率[27]. 胰头癌也常常侵犯肝左右动脉, 若仅侵犯肝右或者肝左动脉时, 可考虑行动脉切除术而不重建, 但是可能增加围手术期并发症如肝脓肿、肝缺血等[28]. 当然, 也有学者提出胰头癌侵犯肝右或者肝左动脉时, 可考虑使用胃左动脉作为替代动脉来保证肝脏血供[29]. 当胰体尾部肿瘤侵犯肝总动脉, 或侵犯腹腔干未超过180°, 或侵犯腹腔干超过180°但未侵犯腹主动脉根部距离切缘至少5 mm, 可行联合腹腔干切除的胰体尾切除术(DP-CAR), 以期达到R0切除和使患者获益的目的[30]. Nakamura等[31]研究表明接受联合腹腔干切除的DP的局部进展期PC患者, 可获得较长的总体生存时间. 此外, 肝脏变异动脉的存在如肝右动脉起源于SMA, 也使得部分不可切除的局部进展期PC患者获得手术治疗的机会. 不管变异动脉是附属动脉还是替代动脉, 在切除动脉后肝脏血供可由变异动脉提供, 使得肝脏缺血情况得以改善[32].

4 展望

尽管目前大家对动脉切除的PC根治术存在较大的争议, 但是笔者认为既然对于部分患者而言联合动脉切除可以达到R0切除的目的, 重建血管已不是手术难题, 那么我们就可以在现有的技术条件下尽可能行联合动脉切除的PC根治术, 以期提高局部进展期PC患者的生存时

间, 使患者获益. 目前, 联合动脉切除的PC根治术已不是手术的绝对禁忌, 但现有的临床研究均为小样本、单中心研究, 仍需要大样本、多中心的RCT研究的证实. 对于精选过的局部进展期PC患者, 为了达到根治性R0切除可考虑联合动脉切除重建, 但在术前的预处理和术后并发症的预防等方面仍需进一步研究.

5 结论

联合动脉切除的PC根治术已不是手术的绝对禁忌. 对于精选过的局部进展期PC患者, 为了达到根治性R0切除而联合动脉切除重建者, 可获得较为良好的临床疗效. 此外, 新辅助治疗能够增加疑有动脉侵犯PC患者的手术机会.

6 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
2 Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C Jr, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1736-1744 [PMID: 19387741 DOI: 10.1245/s10434-009-0416-6]
3 Zhang XM, Zhang J, Fan H, He Q, Lang R. Feasibility of portal or superior mesenteric vein resection and reconstruction by allogeneic vein for pancreatic head cancer-a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 49 [PMID: 29661201 DOI: 10.1186/s12876-018-0778-y]
4 Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 179-191 [PMID: 26663252 DOI: 10.1002/bjs.9969]
5 Delpero JR, Sauvanet A. Vascular Resection for Pancreatic Cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019. *Front Oncol* 2020; 10: 40 [PMID: 32117714 DOI: 10.3389/fonc.2020.00040]
6 Ravikumar R, Holroyd D, Fusai G. Is there a role for arterial reconstruction in surgery for pancreatic cancer? *World J Gastrointest Surg* 2013; 5: 27-29 [PMID: 23556057 DOI: 10.4240/wjgs.v5.i3.27]
7 Bachellier P, Rosso E, Lucescu I, Oussoultzoglou E, Tracey J, Pessaux P, Ferreira N, Jaeck D. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol* 2011; 103: 75-84 [PMID: 21105000 DOI: 10.1002/jso.21769]
8 Małczak P, Sierżęga M, Stefura T, Kacprzyk A, Droś J, Skomarovska O, Krzysztofik M, Major P, Pędziwiatr M. Arterial resections in pancreatic cancer - Systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 961-968 [PMID: 32360186 DOI: 10.1016/j.hpb.2020.04.005]
9 Bachellier P, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Dufour P. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg* 2020; 271: 932-940 [PMID: 30188399 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003010]
10 Reames BN, Blair AB, Krell RW, Groot VP, Gemenetzis G, Padussis JC, Thayer SP, Falconi M, Wolfgang CL, Weiss MJ, Are C, He J. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer: Results of an International Survey of Current Practice. *Ann Surg* 2019 [PMID: 31449138 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003568]
11 Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 935-49; discussion 949-50 [PMID: 15585381 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.046]
12 Jain S, Sharma GS, Kaushik M, Upadhyayula RS. Venous resection for adenocarcinoma of head of pancreas: Does extent of portal vein resection affect outcomes? *Surgeon* 2020; 18: 129-136 [PMID: 31444075 DOI: 10.1016/j.surge.2019.07.004]
13 Ramacciato G, Nigri G, Petrucciani N, Pinna AD, Ravaioli M, Jovine E, Minni F, Grazi GL, Chirletti P, Tisone G, Napoli N, Boggi U. Pancreatectomy with Mesenteric and Portal Vein Resection for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Multicenter Study of 406 Patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2028-2037 [PMID: 26893222 DOI: 10.1245/s10434-016-5123-5]
14 APPLEBY LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704-707 [PMID: 13059764 DOI: 10.1002/1097-0142(195307)6:4<704::aid-cncr2820060410>3.0.co;2-p]
15 Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73: 307-320 [PMID: 4265314]
16 Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z, Xu B. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3061 [PMID: 26962836 DOI: 10.1097/MD.0000000000003061]
17 Christians KK, Pilgrim CH, Tsai S, Ritch P, George B, Erickson B, Tolat P, Evans DB. Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery* 2014; 155: 919-926 [PMID: 24787115 DOI: 10.1016/j.surg.2014.01.003]
18 Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, Kagan SA, Cohen SJ, Konski AA, Hoffman JP. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1399-1406 [PMID: 18320285 DOI: 10.1245/s10434-008-9844-y]
19 Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, Sgourakis G, Yekebas EF, Izbicki JR. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 86-92 [PMID: 21136564 DOI: 10.1002/bjs.7270]
20 Zettervall SL, Ju T, Holzmacher JL, Huysman B, Werba G, Sidawy A, Lin P, Vaziri K. Arterial, but Not Venous, Reconstruction Increases 30-Day Morbidity and Mortality in Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 578-584 [PMID: 30945084 DOI: 10.1007/s11605-019-04211-2]
21 Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, Ateeb Z, Scandavini C, Valente R, Segersvärd R, Arnelo U, Verbeke CS. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 219-225 [PMID: 30093144 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.07.017]
22 Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, Weitz J. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 254: 882-893 [PMID: 22064622 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823ac299]
23 Haines M, Chua TC, Jamieson NB, Mittal A, Gill AJ, Samra JS. Pancreatoduodenectomy With Arterial Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer of the Head: A Systematic Review. *Pancreas* 2020; 49: 621-628 [PMID: 32433398 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001551]
24 Yamamoto M, Zaima M, Yamamoto H, Harada H, Kawamura J, Yamada M, Yazawa T, Kawasoe J. Liver necrosis shortly after pancreaticoduodenectomy with resection of the replaced left

hepatic artery. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 77 [PMID: 28399882 DOI: 10.1186/s12957-017-1151-2]
25 Amano R, Kimura K, Nakata B, Yamazoe S, Motomura H, Yamamoto A, Tanaka S, Hirakawa K. Pancreatectomy with major arterial resection after neoadjuvant chemoradiotherapy gemcitabine and S-1 and concurrent radiotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Surgery* 2015; 158: 191-200 [PMID: 25900035 DOI: 10.1016/j.surg.2015.02.016]
26 Allendorf JD, Bellemare S. Reconstruction of the replaced right hepatic artery at the time of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 555-557 [PMID: 18642051 DOI: 10.1007/s11605-008-0578-8]
27 Sarmiento JM, Panneton JM, Nagorney DM. Reconstruction of the hepatic artery using the gastroduodenal artery. *Am J Surg* 2003; 185: 386-387 [PMID: 12657395 DOI: 10.1016/s0002-9610(02)01416-2]
28 Asano T, Nakamura T, Noji T, Okamura K, Tsuchikawa T, Nakanishi Y, Tanaka K, Murakami S, Ebihara Y, Kurashima Y, Shichinohe T, Hirano S. Outcome of concomitant resection of the replaced right hepatic artery in pancreaticoduodenectomy without reconstruction. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 195-202 [PMID: 29362881 DOI: 10.1007/s00423-018-1650-9]
29 Daitoku N, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Hayashi H, Nitta H, Taki K, Higashi T, Kaida T, Arima K, Ishiko T, Beppu T, Baba H. Education and Imaging. Hepatobiliary and Pancreatic: Replaced common hepatic artery on left gastric artery: a rare anomaly and implication for pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1695 [PMID: 26768946 DOI: 10.1111/jgh.12968]
30 Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery* 2013; 153: 365-372 [PMID: 23046987 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.036]
31 Nakamura T, Hirano S, Noji T, Asano T, Okamura K, Tsuchikawa T, Murakami S, Kurashima Y, Ebihara Y, Nakanishi Y, Tanaka K, Shichinohe T. Distal Pancreatectomy with en Bloc Celiac Axis Resection (Modified Appleby Procedure) for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer: A Single-Center Review of 80 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 969-975 [PMID: 27495282 DOI: 10.1245/s10434-016-5493-8]
32 Balachandran A, Darden DL, Tamm EP, Faria SC, Evans DB, Charnsangavej C. Arterial variants in pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Imaging* 2008; 33: 214-221 [PMID: 17435979 DOI: 10.1007/s00261-007-9235-z]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病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 2020年11月28日; 28(22): 1112-1120

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1112

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

述评 EDITORIAL

炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略

廖紫琼, 纪秋凤, 周本杰

廖紫琼, 纪秋凤, 周本杰, 中山大学附属第七医院药学部 广东省深圳市 518107

廖紫琼, 2019年中山大学硕士, 药师, 主要研究方向为肠道菌群与消化道疾病.

基金项目: 广州市科技计划项目, No. 201604020033; 深圳市光明区卫生计生局中医药科研项目, No. 2019B23.

作者贡献分布: 本文主要由周本杰指导; 纪秋凤协助文献调研; 廖紫琼撰写完成.

通讯作者: 周本杰, 博士, 主任药师, 518107, 广东省深圳市光明区圳园路628号, 中山大学附属第七医院药学部. zhoubj163@163.com

收稿日期: 2020-05-06
修回日期: 2020-06-12
接受日期: 2020-09-28
在线出版日期: 2020-11-28

Strategies for inflammatory bowel disease drug research by targeting gut microbiota

Zi-Qiong Liao, Qui-Feng Ji, Ben-Jie Zhou

Zi-Qiong Liao, Qui-Feng Ji, Ben-Jie Zhou, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guangzhou, No. 201604020033; Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine of Shenzhen Guangming District Health and Family Planning Bureau, No. 2019B23.

Corresponding author: Ben-Jie Zhou, PhD, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangming District, 628 Zhenyuan Road, Shenzhen 518017, Guangdong Province, China. zhoubj163@163.com

Received: 2020-05-06
Revised: 2020-06-12
Accepted: 2020-09-28
Published online: 2020-11-28

Abstract

The pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is complex, which may be associated with genetic factors, environmental factors, intestinal mucosal barrier function, immune response, and gut microbiota. At present, there is no cure for IBD, and therefore there is an urgent need to develop therapeutic drugs. Gut microbiota is considered an important factor in the pathogenesis of IBD and is thus an important target for IBD drug research, with the function of regulating the vital activities of host, modulating the immune response, and protecting against intestinal flora disorders. This paper briefly discusses the strategies for IBD drug research by targeting gut microbiota. Fecal transplantation and human microbiota-associated model are effective ways to elucidate the mechanism of IBD therapeutic drugs. Drugs that can enrich probiotics or inhibit harmful bacteria have great potential for the treatment of IBD. Exploring the causal relationship between the changes in gut microbiota and IBD therapeutic drugs through multiple molecular techniques is the focus of IBD drug research in the future.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut microbiota; Drug research

Citation: Liao ZQ, Ji QF, Zhou BJ. Strategies for inflammatory bowel disease drug research by targeting gut microbiota. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1112-1120
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1112.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1112

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机

制复杂, 可能与遗传因素、环境因素、肠黏膜屏障功能、免疫反应和肠道菌群有关, 且目前尚无可根治的药物, 亟需更多治疗药物的研究. 肠道菌群被认为是IBD发病机制的重要因素和IBD治疗药物研究的重要靶点, 其可以调节宿主的生命活动、调节免疫反应和抵御肠道菌群失调, 发挥保护宿主健康的重要作用. 本文对基于肠道菌群的IBD治疗药物研究策略进行了讨论, 人体相关动物模型和粪便移植的应用可有效阐明IBD治疗药物的作用机制, 可富集益生菌或抑制有害菌的药物具有巨大的治疗IBD的潜力, 结合多种分子技术探讨肠道菌群改变与药物治疗IBD的因果关系是未来IBD治疗药物研究的关注重点.

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

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 药物研究

核心提要: 肠道菌群被认为是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制的关键影响因素, 具有抵抗肠道菌群失衡和调节宿主基本生命活动和免疫反应的作用. 可富集益生菌或抑制有害菌的药物具有巨大的治疗IBD的潜力, 而利用人体菌群相关动物模型、粪便移植技术、多组学技术和微生物分子技术等可有效地阐明肠道菌群改变和药物治疗IBD的因果关系, 是未来IBD治疗药物研究的重点领域.

文献来源: 廖紫琼, 纪秋凤, 周本杰. 炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1112-1120
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1112.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1112

0 前言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性的反复发作的肠道炎症性疾病, 患者常常在小肠和大肠黏膜处有持续性的溃疡, 主要分为两种类型, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 21世纪以前, IBD在西方国家的发病率比较高, 但随着工业化和城镇化发展, 其在亚太地区的发病率也逐渐上升. IBD在香港、台湾、澳门和中国大陆等地区的发病率均有上升的趋势, 在我国逐渐成为一种常见病[1-3]. 然而, 目前尚无可根治IBD的药物, IBD治疗药物的研究仍然需要广大科研人员的不断努力.

对IBD发病机制的理解是确定IBD治疗药物研究策略的关键. IBD的发病机制极其复杂, 可能与遗传易感性、环境因素、肠道菌群、肠黏膜功能、免疫、氧化应激和炎症等因素有关, 接下来我们将对IBD的发病机制和基于肠道菌群的IBD治疗药物研究策略进行详细阐述.

1 IBD的发病机制

1.1 遗传因素 目前大量的全基因组关联研究表明, 像IBD这样复杂的遗传相关的疾病是由多种基因多样性引起的, 具有多基因性. 目前已经发现超过200个与IBD相关的基因位点, 且其中70%的基因位点也存在于其他复杂的自身免疫性疾病和免疫缺陷性疾病[4]. 增加CD易感性的遗传变异主要和先天免疫、自噬和吞噬有关, 而与UC易感性相关的遗传变异主要与肠屏障功能有关[5,6]. 已知16号染色体上的核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2基因(nucleotide-binding oligomerization-2, *NOD2*, 又被称为*CARD15*和*IBD1*)是第一个被发现的与IBD密切相关的基因[5], *NOD2*基因的激活被证明会影响组织相容性复合体的交叉表达、自噬的诱导和对细胞内细菌感染的抵抗力[7-9]. 在自噬途径中发挥关键作用的自噬相关基因16L1(autophagy related 16 like 1, *ATG16L1*)和免疫相关鸟苷三磷酸酶基因(immunity-related GTPase family M protein, *IRGM*)的多态性与IBD也有密切联系[8,9], 在自噬过程中要实现有效的细胞内消化和细菌清除, *NOD2*和*ATG16L1*功能的完整性都是必需的[10]. 也有研究发现X染色体的连锁的凋亡抑制蛋白(X chromosome linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)的基因突变与难以治疗的早发性IBD有关[11]. 此外, 炎症因子23/辅助性T 细胞17(interleukin 23/T helper cell 17, IL-23/Th17)信号通路中的许多基因, 如白介素23受体基因(interleukin 23, *IL23R*)、白介素12B基因(interleukin 12B, *IL12B*), 酪氨酸激酶(Janus activated kinase, JAK3)和信号转换器和转录因子的激活剂3(Signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)和IBD的发展有关[5,12].

1.2 环境因素与生活方式 虽然IBD的发病机制和遗传因素有关, 但目前仅有25%的IBD遗传可能性被遗传研究阐明[13], 且本流行于发达国家的IBD在工业化后在发展中国家也出现了流行的趋势, 由此可见, 环境因素和生活方式可能在促进IBD遗传易感人群患IBD中发挥着重要作用.

吸烟被认为是IBD的独立高危因素[14], 但也有研究表明吸烟与IBD没有联系, 产生这些矛盾的结果的原因仍需要我们进一步研究[15]. 据报道, 富含饱和脂肪酸的饮食和加工肉类的过多摄入会增加患IBD的风险[16,17], 相反, 高纤维饮食人群患CD的风险会降低40%, 这种现象可能与膳食纤维可被肠道菌群代谢成具有抗炎作用的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)有关[18]. 此外, 一些药物的使用, 如非甾体类抗炎药、避孕药、他汀类药物和抗生素等, 也会增加易感人群患IBD的

风险[19-22]. 这些环境因素和生活方式对IBD的影响被认为可能和肠道菌群组成的破坏有关.

1.3 肠黏膜屏障 肠黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障与生物屏障共同构成. 上世纪70年代, 首先有科学家提出, CD的发生可能与肠黏膜屏障受损和功能发生异常有关, 之后的研究也逐渐证实肠黏膜屏障异常和受损可增加肠道菌群等抗原通过肠黏膜的机会, 引起肠道免疫的过度反应, 导致持续的慢性炎症[23,24]. 现有研究报道, 与正常人相比, IBD患者肠上皮细胞通透性增加和肠黏膜屏障功能受损, 且在CD患者复发前可观察到肠道通透性增加的现象[25-27]. 此外, 有研究报道CD患者和IBD模型动物的肠道紧密连接蛋白(如Claudin-1蛋白、Occludin蛋白和ZO-1蛋白)的含量会下调, 且与肠上皮再生相关的转录因子, 如同源框蛋白质NKX2-3和肝细胞核因子4, 也被报道与IBD有联系[28,29]. 肠黏膜屏障功能受损可能会导致肠道内促进肠道菌群和肠上皮细胞分离、杀害渗透性肠道菌群和抑制过度免疫反应的功能出现紊乱, 肠道发生持续的免疫反应, 从而致肠道内发生持续性的慢性炎症. 因此, 肠黏膜屏障功能的受损和肠道菌群的分离杀害在IBD的发生和发展中发挥着关键作用[30].

1.4 免疫反应 IBD与免疫反应的紊乱有关, 且不同类型和程度的IBD的免疫失调存在差异, 如CD患者肠道黏膜上的T细胞主要是辅助性T细胞1(T helper 1 cell, Th1细胞), 而UC患者肠道黏膜上的T细胞主要是辅助性T细胞2(T helper 2 cell, Th2细胞), 可以分泌转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)和IL-5[31,32]. 可分泌大量IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子的Th17细胞也被认为可影响IBD的发生和发展[33]. Tregs细胞可以维持肠道内稳态, 因此也有研究者提出把Tregs细胞作为控制IBD过度炎症的替代策略[34,35]. 此外, IBD患者体内还存在细胞因子的失衡, 导致体内免疫反应的持续激活, 目前正在开发的IBD免疫疗法也主要是对不同细胞因子相关通路的下游通路的阻断和抑制, 从而减轻IBD的炎症, 如JAKs和信号转换器和STATs[36]. 因此, IBD炎症的发生和肠道内免疫反应的失调和持续激活有关. 免疫反应失调导致肠道炎症的过程可简单理解为: 肠道菌群等抗原入侵并通过肠黏膜屏障, 遗传易感人群体内树突状细胞等抗原递呈细胞发起一系列的促炎和抗炎信号, 从而激活不同区域的免疫细胞亚群并促使循环淋巴细胞向肠道发生炎症的位点迁移, 引起肠道的炎症, 且抗炎和促炎因子进一步失调并导致肠道内持续的炎症[37-40]. 由此可见, 免疫反应是IBD重要的发病因素和药物研究的重要靶点, 肠道菌群在引起持续性免疫反应中发挥着不可忽视的作用.

1.5 肠道菌群 肠道菌群被认为是连接外界环境和肠道黏膜的纽带, 其和宿主防御反应之间的动态平衡对IBD的发生和发展产生影响[41]. 目前研究表明, IBD患者及该疾病模型中均出现肠道菌群失调的现象, 其变化主要表现出以下几个共性特征[42-45]: (1)肠道菌群的生物多样性降低: 16S rRNA和宏基因组测序的结果均显示IBD患者体内肠道菌群的种类显著少于正常健康者; (2)有益菌的相对丰度减少: IBD患者体内两个主要的菌群, 拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)的相对丰度显著降低; (3)潜在致病菌相对丰度升高: 在IBD患者体内可以发现变形菌门(*Proteobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)的相对丰度明显增加. 其中部分变形菌门的菌群已被报道与IBD密切相关, 如肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的大肠杆菌(*Escherichia coli*)、产碱菌科(*Alcaligenaceae*)的萨特菌属(*Sutterella*)和脱硫弧菌科(*Desulfovibrionaceae*)的脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)等.

通过上文可知, 环境因素和生活方式可通过改变肠道菌群的组成影响IBD的发生和发展, 且肠道菌群与宿主的上皮细胞及肠黏膜免疫系统相互作用, 破坏肠黏膜屏障的功能, 引起遗传易感人群肠道内持续的免疫反应, 从而导致肠道内的慢性炎症[6,46], 图1. 由此可知, 肠道菌群是IBD的发病关键因素, 也是IBD治疗药物研究的重要靶点.

2 肠道菌群对IBD的作用

肠道菌群是IBD治疗药物研究的重要靶点, 正确认识肠道菌群在宿主体内发挥的关键作用有助于对IBD进行有选择性和有针对性的干预, 为IBD治疗药物的研究提供理论依据.

2.1 调节基本生命活动 进入结肠未被宿主利用的碳水化合物、黏蛋白或者宿主的分泌物都可以被肠道菌群利用, 产生SCFAs、其他有机酸和二氧化碳等产物, 影响机体的能量代谢、肠道黏膜的正常功能和新陈代谢等生命活动. 首先, 基因测序结果显示, 肠道菌群中含有许多与蔗糖、淀粉、多糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、异种化合物代谢相关的基因. 也有研究发现IBD患者体内肠道菌群对碳水化合物的代谢和利用能力下降, 而小檗碱干预可以改善肠道菌群的该功能, 并调节宿主能量代谢[47,48]. 同时, 厚壁菌门(*Firmicutes*)等肠道菌群可对碳水化合物进行代谢产生SCFAs, 调节肠道的酸碱平衡, 参与肠道内多种营养物质的吸收、激素的产生与调控和宿主的能量代谢等生命活动[49-51]. 再者, 肠道菌群的氨基酸代谢也可参与肠道稳态的维持, 色氨酸可代谢成芳香羟受体(Aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体, 发挥促进肠上皮细胞更新和保护肠黏膜的完整性的作

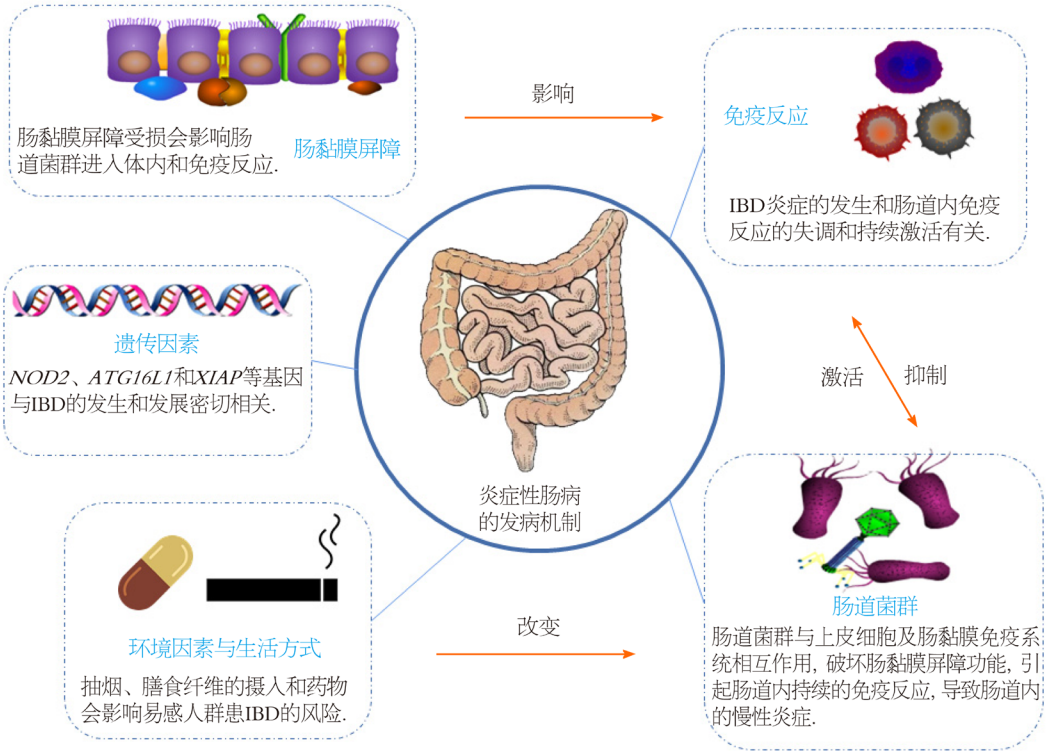


图 1　炎症性肠病的发病机制. IBD: 炎症性肠病.

用, 而IBD患者体内肠道菌群对色氨酸的代谢能力明显下降, 表现出明显的代谢失调[16,52-55]. 此外, 肠道菌群对胆汁酸的代谢产物可以反过来影响肠道菌群和机体相关基因的表达, 从而影响机体的生命活动[56]. 总而言之, 在宿主体内肠道菌群可以通过特有的菌群结构、活动及代谢产物等影响着机体的生理活动以及新陈代谢, 从而维持体内环境的稳态, 而IBD患者体内出现肠道菌群结构和代谢的失调. 因此, 肠道菌群对宿主生命活动的调节也是IBD治疗药物潜在的作用机制.

2.2 调节免疫反应　肠道菌群与宿主的免疫反应也密切相关. 肠道内成千上万的肠道菌群可以产生大量的有害物质、配体和抗原, 如脂多糖等, 这些物质可能影响肠黏膜的功能, 激活致病性先天免疫反应和适应性免疫反应, 从而引起一系列的持续性的免疫反应[57-59]. 同时, 肠道菌群可能参与宿主免疫系统的发育, 已知无菌小鼠全身免疫系统发育不全, 固有层、肠系膜淋巴结和脾脏的细胞结构减少, 黏膜免疫功能下降, 然而, 在无菌小鼠上重建肠道菌群可以一定程度上恢复无菌小鼠的免疫能力, 由此可见, 免疫系统的成熟与肠道菌群的完整密不可分[60-62]. 此外, 肠道菌群的代谢产物SCFAs对免疫细胞Tergs细胞具有调节作用, 且Th17细胞的激活也受到肠道菌群的影响[48,63]. 有研究发现, IBD患者体内乳杆菌属(*Lactobacillus*)可以代谢色氨酸产生吲哚乙酸等有效活性物质并调节IL-22的分泌, 从而减轻肠道的炎症[54]. 色氨酸代谢物对宿主免疫的调节可能与AhR、核因子κB和磷酸肌醇3-激酶等免疫信号通路的激活有关[60,64]. 总而言之, 肠道菌群可引起肠道的持续性免疫反应, 对免疫系统的发育具有重要调节作用, 基于肠道菌群的IBD治疗药物的研究应关注肠道菌群对免疫反应的调节作用.

2.3 抵御肠道菌群失调　稳定的肠道菌群有助于宿主防御病原体, 肠道内共生菌可竞争性地阻止病原菌的入侵, 这种防御机制称为“定植抗性”[65]. 研究表明, 无菌环境下的动物更易受到肠道病原体的感染, 这可能与免疫系统的异常或“定植抗性”的缺失有关. 此外, 肠道菌群可以通过直接或间接的作用机制增强对肠道病原体的抵抗作用: (1)通过争夺营养物质, 如多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)可通过消耗柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)所需的碳水化合物从而实现抑制作用; (2)通过分泌抑制物质直接抑制肠道病原体[66], 如苏云金杆菌(*Bacillus thuringiensis*)可分泌一种针对杆菌和梭状芽胞杆菌的细菌素竞争性地抑制艰难梭杆菌(*Clostridium difficile*)的定植[67]; (3)通过激活免疫反应间接抵御病原体, 肠道菌群的共生菌群及其产物, 如脂多糖和鞭毛蛋白等, 可激活免疫反应并通过免疫反应间接抵御和清除病原体[68,69]. 肠道的共生菌通过“定植抗性”发挥抵御病原体和保护宿主健康的重要作用, 因此在IBD治疗药物研究过程中应关注肠道菌群共生菌的稳定性和肠道菌群稳态的重构.

3 基于肠道菌群的IBD治疗药物研究策略

3.1 模型动物的选择 在IBD治疗药物的研究过程中, 常用动物模型探讨药物对IBD的治疗效果和作用机制. 用于IBD研究的动物模型有许多, 其各有优缺点, 主要分为3大类[48,70-73]: (1)自发性肠炎模型, 自然界动物自然发生或近亲繁殖形成的自发性的肠炎, 如SAMPl/Yit小鼠和C3H/HejBir小鼠可产生和人类IBD相似的肠道炎症, 但该类模型比较稀少和昂贵, 且实验过程中难以控制炎症的发展进程; (2)诱导产生的肠炎模型, 主要分为化学试剂诱导的肠炎[如2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)、葡聚糖硫酸钠(DSS)、醋酸]、病原菌诱导的肠炎和免疫诱导的肠炎, 该类模型相对比较稳定, 可用于IBD药物疗效和发病机制的研究[48,73,74]; (3)基因改造动物模型, 指通过转基因或条件性基因剔除等技术建立的肠炎模型, 如白介素10(Interleukin 10, *IL-10*)基因敲除的小鼠可产生和IBD相似的症状, 该类模型可用于研究特定基因的功能和调控机制, 但模型的建立耗时长, 成本高[75].

IBD治疗药物的研究常用到以上这些动物模型, 但这些模型在基于肠道菌群的IBD治疗药物研究上均存在一定的局限性. 由于以上模型的建立方法机制不一, 且人类和动物的肠道菌群也不完全一致, 所以以上动物模型的肠道菌群和IBD患者的肠道菌群会存在一定的差异, 无法充分研究IBD患者在治疗过程中肠道菌群的变化及发挥的作用. 因此, 在进行肠道菌群相关研究的时候, 可将粪便中的肠道菌群从有或没有疾病或病症的个体移植到无菌的啮齿动物中, 建立相应的模型, 然后对受体动物的病理表型进行比较, 并进一步研究药物疗效和作用机制. 这种模型叫做人体菌群相关动物模型, 可以更好地阐述肠道菌群和疾病、药物疗效的因果关系, 是在确立肠道菌群改变与人类自身疾病的因果关系的研究中的金标准和基石. 有研究者利用人体菌群相关小鼠模型将健康人和IBD患者的肠道菌群定植于无菌小鼠上进行研究, 发现IBD患者肠道菌群的定植导致Th17细胞和Th2细胞数量的增加和RORγt + Treg细胞数量的减少[76]. Gobert等[77]人利用人体菌群相关动物模型发现了特发性肠易激综合征患者的肠道菌群可能通过嗜黏蛋白艾克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)对DSS诱导的肠炎发挥抗炎作用. 由此可见, 人体菌群相关动物模型可以有效应用于IBD与肠道菌群相关的潜在发病机制和相关治疗药物的研究.

3.2 粪便移植的应用 肠道菌群的稳定对维持宿主的健康十分重要. 进行粪便移植可以重塑肠道内稳定的肠道菌群. 现在的研究也表明, 粪便移植在与肠道菌群具有明确关系的疾病如艰难梭状杆菌感染的治疗有良好的疗效. 此外, 粪便移植也可应用于基于肠道菌群的IBD治疗药物的研究, 将药物治疗后的粪便移植至IBD模型动物中, 可验证药物对IBD的疗效是否通过肠道菌群的重塑发挥作用, 有效地探讨肠道菌群在疾病治疗过程中扮演的角色. 例如, 有研究者将小檗碱治疗UC后的粪便移植至UC小鼠中, 证明了小檗碱可通过肠道菌群调节Th17细胞并缓解UC的症状[78]. 目前, 粪便移植在IBD治疗药物的研究中得到了广泛应用. 然而, 由于“定植抗性”的存在, 粪便移植过程中肠道菌群是否能在受体中成功定植也是进行IBD治疗药物研究过程中需要关注的一个问题, 而将粪便移植至无菌小鼠或利用抗生素建立的伪无菌小鼠上可减少肠道菌群“定植抗性”的影响[79-81]. 在粪便移植之前使用抗生素可能会增加受体耐药菌定植的几率, 而在粪便移植时将剂量提高两倍有利于耐药菌在受体的去定植. 此外, 大部分肠道菌群是厌氧菌, 在粪便移植中, 粪便置于空气中操作和反复冻融也可能降低肠道菌群的定植率, 无菌操作可以提高供体肠道菌群的定植率[82]. 虽然粪便移植发生重大不良反应的几率较低, 但还是会存在一定的风险, 其可能会导致供体致病因子的感染, 如耐药菌和供体接种疫苗后可能还停留在粪便中的脊髓灰质病毒等[83]. 因此, 在进行粪便移植时需要对供体进行严格的微生物筛查并建立标准化的流程, 特别是应用于人体的临床试验时.

3.3 生菌的富集和有害菌的抑制 随着高通量测序技术的发展, IBD患者体内肠道菌群的失衡已经被广泛报道[44,84,85]. 在IBD治疗药物的研究中应关注药物与和IBD密切相关的肠道菌群的关系, 鉴定出发挥关键作用的肠道菌属. 此外, 靶向这些关键的异常肠道菌属, 如减少致病性强的菌属和提高有益菌属的浓度和代谢活性, 可以提高药物治疗IBD的潜力. 目前抗生素、益生菌和能刺激益生菌生长的益生元等应用于IBD的治疗已得到广泛的报道[47,86,87]. 可抑制有害菌的利福平、克林霉素和小檗碱等广谱抗生素对IBD模型动物具有良好的保护作用; 双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)和柔嫩梭菌属(*Faecalibacterium*)等益生菌已被证实可以减轻IBD的炎症; 一些复合多糖、低聚果糖和菊粉等益生元则可保护益生菌的生长和代谢, 起到与益生菌相似的疗效[78,88-90]. 益生菌的富集和有害菌的抑制可能通过调节炎症因子的分泌和代谢影响肠道的免疫反应和肠道黏膜屏障的功能等发挥改善IBD的作用, 如有研究发现柔嫩梭菌属(*Faecalibacterium*)与CARD9基因(胱天蛋白酶募集域蛋白9, Caspase recruitment domain 9)共同影响色氨酸的代谢, 并调节免疫系统和免疫因子IL-22的表达, 从而影响IBD的发生和发展[54]. 这些抗生素、益生菌和益生元组成的复合物可有效地抑制病原菌且促进益生菌的生长, 是良好的治疗

IBD的潜在药物.

3.4 结合多技术探究因果关系 基于肠道菌群的IBD治疗药物研究中, 许多科研人员利用基因组学、代谢组学和蛋白组学等技术研究药物对IBD的治疗效果、肠道菌群结构和功能的影响, 探讨关键分子(肠道菌属、代谢分子和蛋白等)与药物对IBD疗效的相关性[74,78]. 然而, 目前较多研究仅立足于药物对IBD疗效与肠道菌群变化的相关性研究, 药物疗效与肠道菌群、代谢物和蛋白的变化之间的联系究竟是因果关系还是伴随关系仍需要更多的研究, 比如上文提到的具有较大潜力的益生菌和益生元治疗IBD的具体作用机制的研究目前仍然比较欠缺, 且许多研究仍然停留在动物水平阶段, 仍需要更多深入的研究. 对肠道菌群的变化与药物疗效的因果关系进行探究可深入揭示疾病的发病机制和药物的作用机制. 例如, 有研究者结合多种技术揭示了CARD9基因的缺乏会导致肠道内乳杆菌属(*Lactobacillus*)等菌属无法代谢色氨酸产生AhR配体, 从而导致IBD的发生的发展, 探讨了肠道菌群的变化、宿主和基因多样化的直接联系, 也为IBD治疗药物的研究提供了新靶点[57]. 因此, 在未来IBD治疗药物的研究中, 我们需要关注和重视IBD治疗和肠道菌群变化的因果关系, 利用复杂的分子微生物学技术, 将肠道菌群的变化与宿主、基因多态性和基因表达等相结合, 探究药物治疗IBD过程中肠道菌群与宿主的相互作用, 明确肠道菌群发挥的关键作用, 深入探讨药物的治疗机制, 也为IBD的治疗提供更多可靠的治疗靶点.

4 结论

IBD发病机制复杂, 目前尚无可根治的药物, 亟需更多药物的研究. 环境因素可影响肠道菌群和肠黏膜屏障的功能, 而肠道菌群的改变和致病病原菌的入侵可能诱发遗传易感人群肠道发生持续性免疫反应, 导致肠道内的慢性炎症. 此外, 肠道菌群具有抵制肠道菌群失调、调节宿主基本生命活动和免疫反应的作用, 是IBD治疗药物研究的重要靶点. 人体菌群相关动物模型和粪便移植的应用可更有效地阐明肠道菌群变化和药物治疗IBD的因果关系, 可富集益生菌或抑制有害菌的药物具有巨大的治疗IBD的潜力. 最后, 结合基因组学、代谢组学、蛋白质组学和分子微生物学等技术, 将药物治疗IBD过程中肠道菌群的变化与宿主、基因多态性和基因表达等相结合, 可探究肠道菌群与药物治疗IBD的因果关系和作用机制, 也是未来IBD治疗药物研究需重点关注的领域.

5 参考文献

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

2 Kuo CJ, Yu KH, See LC, Chiu CT, Su MY, Hsu CM, Kuo CF, Chiou MJ, Liu JR, Wang HW. The Trend of Inflammatory Bowel Diseases in Taiwan: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2454-2462 [PMID: 25837597 DOI: 10.1007/s10620-015-3630-z]

3 Yang H, Li Y, Wu W, Sun Q, Zhang Y, Zhao W, Lv H, Xia Q, Hu P, Li H, Qian J. The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China: a prospective population-based study. *PLoS One* 2014; 9: e101296 [PMID: 25029440 DOI: 10.1371/journal.pone.0101296]

4 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-124 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582]

5 Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barmada MM, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Griffiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhart AH, Targan SR, Xavier RJ; NIDDK IBD Genetics Consortium, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossum A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot JP, de Vos M, Vermeire S, Louis E; Belgian-French IBD Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghori J, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Deloukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 955-962 [PMID: 18587394 DOI: 10.1038/ng.175]

6 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]

7 Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 484-495 [PMID: 21750585 DOI: 10.1038/mi.2011.29]

8 Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Günther S, Prescott NJ, Onnie CM, Häsler R, Sipos B, Fölsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M, Schreiber S. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*

2007; 39: 207-211 [PMID: 17200669 DOI: 10.1038/ng1954]
9 Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604 [PMID: 17435756 DOI: 10.1038/ng2032]
10 Homer CR, Richmond AL, Rebert NA, Achkar JP, McDonald C. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1630-1641, 1641.e1-1641.e2 [PMID: 20637199 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.006]
11 Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, Serpe JM, Dasu T, Tschannen MR, Veith RL, Basehore MJ, Broeckel U, Tomita-Mitchell A, Arca MJ, Casper JT, Margolis DA, Bick DP, Hessner MJ, Routes JM, Verbsky JW, Jacob HJ, Dimmock DP. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011; 13: 255-262 [PMID: 21173700 DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182088158]
12 Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH; IBSEN study group, Mathew CG, Schreiber S. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 1319-1323 [PMID: 18836448 DOI: 10.1038/ng.221]
13 McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 1163-1176.e2 [PMID: 26255561 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.001]
14 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 716-724 [PMID: 29902437 DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003]
15 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
16 Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563-573 [PMID: 21468064 DOI: 10.1038/ajg.2011.44]
17 Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479-1484 [PMID: 15361498 DOI: 10.1136/gut.2003.024828]
18 Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 970-977 [PMID: 23912083 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.050]
19 Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 350-359 [PMID: 22393130 DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007]
20 Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D; Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2313-2319 [PMID: 17570206 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.031]
21 Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017; 152: 327-339.e4 [PMID: 27769810 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.012]
22 Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 255-263 [PMID: 25314574 DOI: 10.3109/00365521.2014.966753]
23 Shorter RG, Huizenga KA, Spencer RJ. A working hypothesis for the etiology and pathogenesis of nonspecific inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 1024-1032 [PMID: 5082428 DOI: 10.1007/BF02239143]
24 Chieppa M, Rescigno M, Huang AY, Germain RN. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med* 2006; 203: 2841-2852 [PMID: 17145958 DOI: 10.1084/jem.20061884]
25 Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, Tagesson C, Sjödahl R. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 307-313 [PMID: 11839706 DOI: 10.1136/gut.50.3.307]
26 Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* 2000; 119: 1740-1744 [PMID: 11113095 DOI: 10.1053/gast.2000.20231]
27 May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? *Gastroenterology* 1993; 104: 1627-1632 [PMID: 8500719 DOI: 10.1016/0016-5085(93)90638-s]
28 Muise AM, Walters TD, Glowacka WK, Griffiths AM, Ngan BY, Lan H, Xu W, Silverberg MS, Rotin D. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) result in a mis-localised cytoplasmic protein that is associated with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1121-1127 [PMID: 19398441 DOI: 10.1136/gut.2008.175117]
29 Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 411-426 [PMID: 32005980 DOI: 10.1038/s41577-019-0268-7]
30 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]
31 Corridoni D, Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory bowel disease. *Immunol Lett* 2014; 161: 231-235 [PMID: 24938525 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.04.004]
32 Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 2008; 118: 2269-2280 [PMID: 18497880 DOI: 10.1172/JCI34610]
33 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70 [PMID: 12477762 DOI: 10.1136/gut.52.1.65]
34 Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, Cua DJ. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015; 21: 719-729 [PMID: 26121196 DOI: 10.1038/nm.3895]
35 Himmel ME, Yao Y, Orban PC, Steiner TS, Levings MK. Regulatory T-cell therapy for inflammatory bowel disease: more questions than answers. *Immunology* 2012; 136: 115-122 [PMID: 22348589 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03572.x]
36 O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease

and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-328 [PMID: 25587654 DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537]
37 Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2014; 147: 981-989 [PMID: 25220794 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.044]
38 Arseneau KO, Cominelli F. Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 22-28 [PMID: 25670380 DOI: 10.1002/cpt.6]
39 Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318 [PMID: 24814090 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60661-9]
40 Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1433-1443 [PMID: 23980911 DOI: 10.2174/13894501113146660206]
41 Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 256-262 [PMID: 17173227 DOI: 10.1086/510385]
42 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
43 Prosberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1407-1415 [PMID: 27687331 DOI: 10.1080/00365521.2016.1216587]
44 Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by Fusobacterium varium isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 79-83 [PMID: 12477765 DOI: 10.1136/gut.52.1.79]
45 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-236 [PMID: 23842501 DOI: 10.1038/nature12331]
46 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
47 Liao Z, Xie Y, Zhou B, Zou B, Xiao D, Liu W, Cai Y, Liu D, Liao Q, Xie Z. Berberine ameliorates colonic damage accompanied with the modulation of dysfunctional bacteria and functions in ulcerative colitis rats. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104: 1737-1749 [PMID: 31867696 DOI: 10.1007/s00253-019-10307-1]
48 Liao Z, Zhang S, Liu W, Zou B, Lin L, Chen M, Liu D, Wang M, Li L, Cai Y, Liao Q, Xie Z. LC-MS-based metabolomics analysis of Berberine treatment in ulcerative colitis rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2019; 1133: 121848 [PMID: 31756623 DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121848]
49 万晓, 王新颖, 李宁. 短链脂肪酸的研究进展. 中华胃肠外科杂志 2015: 958-960 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.09.026]
50 Hu J, Lin S, Zheng B, Cheung PCK. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58: 1243-1249 [PMID: 27786539 DOI: 10.1080/10408398.2016.1245650]
51 刘松珍, 张雁, 张名位, 孙远明, 魏振承. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展. 广东农业科学 2013; 40: 99-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-874X.2013.11.029]
52 Bifari F, Ruocco C, Decimo I, Fumagalli G, Valerio A, Nisoli E. Amino acid supplements and metabolic health: a potential interplay between intestinal microbiota and systems control. *Genes Nutr* 2017; 12: 27 [PMID: 29043007 DOI: 10.1186/s12263-017-0582-2]
53 Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids* 2017; 49: 2083-2090 [PMID: 28932911 DOI: 10.1007/s00726-017-2493-3]
54 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
55 Liu Y, Wang X, Hu CA. Therapeutic Potential of Amino Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2017; 9: 920 [PMID: 28832517 DOI: 10.3390/nu9090920]
56 Zheng X, Huang F, Zhao A, Lei S, Zhang Y, Xie G, Chen T, Qu C, Rajani C, Dong B, Li D, Jia W. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice. *BMC Biol* 2017; 15: 120 [PMID: 29241453 DOI: 10.1186/s12915-017-0462-7]
57 Lamas B, Natividad JM, Sokol H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 1024-1038 [PMID: 29626198 DOI: 10.1038/s41385-018-0019-2]
58 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709]
59 Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Dev Immunol* 2004; 11: 195-204 [PMID: 15559364 DOI: 10.1080/17402520400004201]
60 Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, Rochet V, Pisi A, De Paepe M, Brandi G, Eberl G, Snel J, Kelly D, Cerf-Bensussan N. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009; 31: 677-689 [PMID: 19833089 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.020]
61 Bauer E, Williams BA, Smidt H, Verstegen MW, Mosenthin R. Influence of the gastrointestinal microbiota on development of the immune system in young animals. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 35-51 [PMID: 16875418]
62 Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, Cahenzli J, Velykoredko Y, Balmer ML, Endt K, Geuking MB, Curtiss R 3rd, McCoy KD, Macpherson AJ. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* 2010; 328: 1705-1709 [PMID: 20576892 DOI: 10.1126/science.1188454]
63 Zhu L, Xu LZ, Zhao S, Shen ZF, Shen H, Zhan LB. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104: 5449-5460 [PMID: 32322944 DOI: 10.1007/s00253-020-10527-w]
64 Gutiérrez-Vázquez C, Quintana FJ. Regulation of the Immune Response by the Aryl Hydrocarbon Receptor. Immunity 2018; 48: 19-33 [PMID: 29343438 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.012]
65 Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 790-801 [PMID: 24096337 DOI: 10.1038/nri3535]
66 Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Núñez G. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336: 1325-1329 [PMID: 22582016 DOI: 10.1126/science.1222195]
67 Huang T, Zhang X, Pan J, Su X, Jin X, Guan X. Purification

and Characterization of a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by Bacillus thuringiensis. *Sci Rep* 2016; 6: 35560 [PMID: 27762322 DOI: 10.1038/srep35560]
68 Kinnebrew MA, Ubeda C, Zenewicz LA, Smith N, Flavell RA, Pamer EG. Bacterial flagellin stimulates Toll-like receptor 5-dependent defense against vancomycin-resistant Enterococcus infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 534-543 [PMID: 20064069 DOI: 10.1086/650203]
69 Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008; 455: 804-807 [PMID: 18724361 DOI: 10.1038/nature07250]
70 Jamwal S, Kumar P. Chapter 19 - animal models of inflammatory bowel disease, in Animal models for the study of human disease (second edition), P.M. Conn, Editor. 2017, Academic Press. 467-477.
71 Valatas V, Bamias G, Kolios G. Experimental colitis models: Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease and translational issues. *Eur J Pharmacol* 2015; 759: 253-264 [PMID: 25814256 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.017]
72 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249 [PMID: 8350599]
73 Zheng H, Chen M, Li Y, Wang Y, Wei L, Liao Z, Wang M, Ma F, Liao Q, Xie Z. Modulation of Gut Microbiome Composition and Function in Experimental Colitis Treated with Sulfasalazine. *Front Microbiol* 2017; 8: 1703 [PMID: 28936203 DOI: 10.3389/fmicb.2017.01703]
74 Cai Y, Liu W, Lin Y, Zhang S, Zou B, Xiao D, Lin L, Zhong Y, Zheng H, Liao Q, Xie Z. Compound polysaccharides ameliorate experimental colitis by modulating gut microbiota composition and function. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1554-1562 [PMID: 30589960 DOI: 10.1111/jgh.14583]
75 Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Güngör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012; 143: 347-355 [PMID: 22549091 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.045]
76 Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, Vennaro OH, Llewellyn SR, Ng R, Li Z, Mortha A, Merad M, Das A, Gevers D, McGovern DPB, Singh N, Braun J, Jacobs JP, Clemente JC, Grinspan A, Sands BE, Colombel JF, Dubinsky MC, Faith JJ. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and RORγt$^+$ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity* 2019; 50: 212-224.e4 [PMID: 30650377 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.015]
77 Gobert AP, Sagrestani G, Delmas E, Wilson KT, Verriere TG, Dapoigny M, Del'homme C, Bernalier-Donadille A. The human intestinal microbiota of constipated-predominant irritable bowel syndrome patients exhibits anti-inflammatory properties. *Sci Rep* 2016; 6: 39399 [PMID: 27982124 DOI: 10.1038/srep39399]
78 Cui H, Cai Y, Wang L, Jia B, Li J, Zhao S, Chu X, Lin J, Zhang X, Bian Y, Zhuang P. Berberine Regulates Treg/Th17 Balance to Treat Ulcerative Colitis Through Modulating the Gut Microbiota in the Colon. *Front Pharmacol* 2018; 9: 571 [PMID: 29904348 DOI: 10.3389/fphar.2018.00571]
79 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145: 745-757 [PMID: 21565393 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022]
80 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002]
81 Zhao L, Yang W, Chen Y, Huang F, Lu L, Lin C, Huang T, Ning Z, Zhai L, Zhong LL, Lam W, Yang Z, Zhang X, Cheng C, Han L, Qiu Q, Shang X, Huang R, Xiao H, Ren Z, Chen D, Sun S, El-Nezami H, Cai Z, Lu A, Fang X, Jia W, Bian Z. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130: 438-450 [PMID: 31815740 DOI: 10.1172/JCI130976]
82 Davido B, Batista R, Dinh A, de Truchis P, Terveer EM, Roberts B, Kuijper EJ, Caballero S. Fifty shades of graft: How to improve the efficacy of faecal microbiota transplantation for decolonization of antibiotic-resistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 553-556 [PMID: 30880228 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.03.008]
83 Giles EM, D'Adamo GL, Forster SC. The future of faecal transplants. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 719 [PMID: 31534208 DOI: 10.1038/s41579-019-0271-9]
84 Bamola VD, Ghosh A, Kapardar RK, Lal B, Cheema S, Sarma P, Chaudhry R. Gut microbial diversity in health and disease: experience of healthy Indian subjects, and colon carcinoma and inflammatory bowel disease patients. *Microb Ecol Health Dis* 2017; 28: 1322447 [PMID: 28588430 DOI: 10.1080/16512235.2017.1322447]
85 Dickson I. Gut microbiota: Diagnosing IBD with the gut microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 195 [PMID: 28250469 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.25]
86 Sheil B, Shanahan F, O'Mahony L. Probiotic effects on inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2007; 137: 819S-824S [PMID: 17311981 DOI: 10.1093/jn/137.3.819S]
87 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.024]
88 Chen H, Xia Y, Zhu S, Yang J, Yao J, Di J, Liang Y, Gao R, Wu W, Yang Y, Shi C, Hu D, Qin H, Wang Z. Lactobacillus plantarum LP-Onlly alters the gut flora and attenuates colitis by inducing microbiome alteration in interleukin-10 knockout mice. *Mol Med Rep* 2017; 16: 5979-5985 [PMID: 28849048 DOI: 10.3892/mmr.2017.7351]
89 Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA, Grenther WB, Wyrick PB, Tonkonogy SL, Sartor RB. Lactobacillus plantarum 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 71-80 [PMID: 11854603 DOI: 10.1097/00054725-200203000-00001]
90 Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Alterations in the Abundance and Co-occurrence of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 281 [PMID: 30245977 DOI: 10.3389/fcimb.2018.00281]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁

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 2020年11月28日; 28(22): 1121-1127

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1121

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

基础研究 BASIC RESEARCH

翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响

张建海, 俞建洪

张建海, 俞建洪, 绍兴文理学院附属医院(绍兴市立医院)老年医学科 浙江省绍兴市 312000

张建海, 本科, 主治医师, 研究方向为大内科.

作者贡献分布: 此课题由张建海与俞建洪设计; 研究过程由张建海与俞建洪操作完成; 研究所用试剂由张建海提供; 数据分析由俞建洪完成; 本论文写作由张建海完成

通讯作者: 张建海, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴南路999号绍兴文理学院附属医院老年医学科, 绍兴文理学院附属医院(绍兴市立医院)老年医学科. zjhsjh8589@163.com

收稿日期: 2020-08-03
修回日期: 2020-09-22
接受日期: 2020-10-16
在线出版日期: 2020-11-28

Effect of total flavones of Selaginella uncinata (Desv.) spring on proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells

Jian-Hai Zhang, Jian-Hong Yu

Jian-Hai Zhang, Jian-Hong Yu, Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing College of Arts and Sciences (Shaoxing Municipal Hospital), Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jian-Hai Zhang, Bachelor Degree, Attending Physician, Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing College of Arts and Sciences (Shaoxing Municipal Hospital), No. 999 Zhongxing South Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zjhsjh8589@163.com

Received: 2020-08-03
Revised: 2020-09-22
Accepted: 2020-10-16
Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

Plant extracts have anti-gastric cancer effects, but the specific mechanisms of action have not yet been elucidated. Total flavones of Selaginella uncinata (Desv.) spring (TFS) have anti-inflammatory, antioxidant, and anti-tumor effects, but their effect on the biological behavior of gastric cancer cells and the underlying mechanism have not been elucidated.

AIM

To explore the effect of TFS on the proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells and its regulatory effect on circ_0009910.

METHODS

Human gastric cancer cell line AGS was cultured *in vitro*, and the cells were treated with different concentrations of TFS. pcDNA and pcDNA-circ_0009910 were transfected into AGS cells, respectively, and the cells were then treated with TFS Cell proliferation was detected by MTT method and plate clone formation assay. Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate. The lactate dehydrogenase colorimetric method was used to detect lactic acid content and glucose consumption. The expression of circ_0009910 was detected by qRT-PCR method. Western blot method was used to detect the expression of Bax and Bcl-2 proteins.

RESULTS

TFS treatment significantly reduced cell viability, the protein level of Bcl-2, glucose consumption, the level of lactate ($P < 0.05$), and the number of formed clones ($P < 0.05$), and increased the apoptosis rate and the protein level of Bax ($P < 0.05$). The expression level of circ_0009910 was decreased ($P < 0.05$) in a dose-dependent manner. Compared with the TFS-H + pcDNA group, cell viability, the protein level of Bcl-2, glucose consumption, the lactate level, and the number of formed clones in the TFS-H + pcDNA-circ_0009910 group were increased significantly ($P < 0.05$), and the apoptosis rate and the protein level of Bax were significantly reduced (P

< 0.05).

CONCLUSION

TFS can promote apoptosis, inhibit proliferation, and reduce glycolysis by down-regulating the expression of circ_0009910 in gastric cancer cells.

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

Key Words: Total flavones of Selaginella uncinata (Desv.) spring; Gastric cancer; circ_0009910; Proliferation; Apoptosis; Glycolysis

Citation: Zhang JH, Yu JH. Effect of total flavones of Selaginella uncinata (Desv.) spring on proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1121-1127

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1121.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1121

摘要

背景

植物提取物具有抗胃癌的作用, 但关于其具体作用机制尚未阐明. 翠云草总黄酮具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤的作用, 但翠云草总黄酮对胃癌细胞生物学行为的影响及其可能作用机制尚未阐明.

目的

探讨翠云草总黄酮(TFS)对胃癌细胞增殖、凋亡、糖酵解水平的影响及其对环状RNA_0009910(circ_0009910)的调控作用.

方法

体外培养人胃癌细胞AGS, 使用不同浓度的TFS处理细胞, 同时分别将pcDNA、pcDNA-circ_0009910转染至AGS细胞, 继而使用TFS处理细胞; 采用MTT法与平板克隆形成实验检测细胞增殖能力; 流式细胞术检测细胞凋亡率; 采用乳酸脱氢酶比色法检测乳酸含量, 以及检测葡萄糖消耗; 采用qRT-PCR法检测circ_0009910的表达量; Western blot法检测Bax、Bcl-2蛋白表达量.

结果

TFS处理后可明显降低细胞活力与Bcl-2蛋白水平及葡萄糖消耗、乳酸水平(P<0.05), 减少克隆形成数(P<0.05), 提高凋亡率及Bax蛋白水平(P<0.05), 降低circ_0009910的表达水平(P<0.05), 且呈剂量依赖性; 与TFS-H+pcDNA组比较, TFS-H+pcDNA-circ_0009910组细胞活力、Bcl-2蛋白水平及葡萄糖消耗、乳酸水平显著升高(P<0.05), 克隆形成数显著增多(P<0.05), 凋亡率及Bax蛋白水平显著降低(P<0.05).

结论

翠云草总黄酮可通过下调circ_0009910的表达从而促进胃癌细胞凋亡, 抑制细胞增殖, 以及降低糖酵解水平.

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

关键词: 翠云草总黄酮; 胃癌; circ_0009910; 增殖; 凋亡; 糖酵解

核心提要: 翠云草总黄酮治疗胃癌的分子机制尚未阐明, 本研究采用不同浓度的翠云草总黄酮处理胃癌细胞, 并观察其对细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响, 旨在为阐释翠云草总黄酮抗胃癌的分子机制奠定实验基础, 并可为胃癌的治疗提供新方向.

文献来源: 张建海, 俞建洪. 翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1121–1127

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1121.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1121

0 引言

胃癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率逐年上升, 已严重威胁人类生命安全, 由于胃癌发病初期较为隐匿导致大部分患者确诊时已处于癌症晚期, 失去最佳治疗时机, 随着不断深入研究以及研发新型治疗药物, 胃癌患者预后明显改善, 但患者的远期生存情况不佳, 而化疗药物具有较强的毒副作用从而限制其应用[1,2]. 因而研发治疗效果好且副作用小的药物具有重要意义. 天然中药的提取物成为治疗癌症的热点研究, 研究表明部分中药提取物具有抗胃癌的作用, 但关于其具体作用机制尚未阐明[3,4]. 翠云草属于卷柏科卷柏属植物, 其具有清热解毒、止血等作用, 其主要活性成分为黄铜, 研究表明翠云草总黄酮(total flavones of Selaginella uncinata (Desv.) spring, TFS)可抑制肺癌细胞增殖及诱导细胞周期阻滞[5]. 但翠云草总黄酮对胃癌的治疗效果及其可能作用机制尚未阐明. 环状RNA (circular RNA, circRNA)在肿瘤发生及发展过程中可能发挥癌基因或抑癌基因作用, 环状RNA_0009910(circular RNA_0009910, circ_0009910)在胃癌细胞中表达水平升高, 并可促进细胞增殖、迁移及侵袭[6]. 但翠云草总黄酮是否以circ_0009910为作用靶点而发挥作用尚未可知. 因此, 本研究主要探讨翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响, 探究其对circ_0009910

的调控作用.

1 材料和方法

1.1 材料 翠云草购自三原天域生物制品有限公司; 胃癌细胞AGS购自美国ATCC细胞库; DMEM培养液、胎牛血清、胰蛋白酶购自美国Hyclone公司; Lipofectamine2000购自美国Thermo Fisher公司; Trizol试剂购自北京全式金生物技术有限公司; 荧光定量检测试剂盒购自北京天根生化科技有限公司; pcDNA3.1购自上海索宝生物科技有限公司; MTT购自北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司; Annexin V-FITC/PI双染法细胞凋亡检测试剂盒购自美国Sigma公司; 乳酸水平检测试剂盒与葡萄糖消耗检测试剂盒购自美国Bivision公司; 兔抗人Bax、Bcl-2抗体购自美国CST公司; HRP标记的山羊抗兔二抗购自美国Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 翠云草总黄酮制备: 精确称量1000 g翠云草, 研磨呈粉状, 使用60目筛过滤, 阿计入60%乙醇后加热处理20 min, 收集滤液, 减压, 蒸发, 烘干, 加入吸附树脂进行纯化, 加入70%乙醇洗脱, 浓缩干燥后获得翠云草提取物, 以芦丁为对照品, 翠云草提取物中加入甲醇进行溶解, 应用酶标仪进行扫描, 在波长510 nm处有最大吸收峰, 其吸收光谱与芦丁相似, 同时以芦丁为标准品绘制标准曲线, 根据回归方程计算翠云草提取物中的总黄酮含量(2.68 mg/g), 翠云草总黄酮加入DMSO进行溶解, 配置浓度为1 mg/mL的母液, 根据实验需要进行稀释液, 浓度分别为5 μg/mL、15 μg/mL、25 μg/mL[7].

胃癌细胞AGS接种于96孔板(1×10^4个/孔), 分别加入不同浓度(5 μg/mL、15 μg/mL、25 μg/mL)的翠云草总黄酮干预24 h, 分别记作TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组. 同时将正常培养的细胞作为Con组. 参照Lipofectamine2000说明书分别将pcDNA、pcDNA-circ_0009910转染至AGS细胞, 加入含有浓度为25 μg/mL 翠云草总黄酮的培养液处理24 h, 分别记作TFS-H+pcDNA组、TFS-H+pcDNA-circ_0009910组.

1.2.2 MTT检测细胞增殖: 收集各组AGS细胞(3×10^4个/mL)接种于96孔板(100 μL/孔), 每孔加入20 μL MTT溶液, 置于培养箱内培养4 h, 弃上清, 分别加入150 μL DMSO, 室温孵育10 min, 应用酶标仪检测各孔在波长490 nm处的光密度值(OD值).

1.2.3 平板克隆形成实验: 收集各组AGS细胞种于细胞培养皿(200个/皿), 置于培养箱孵育24 h, 弃旧培养基, PBS洗涤, 加入消化液消化, 加入含有10%胎牛血清培养液制备细胞悬液, 接种于6孔板(200个/孔), 置于培养箱孵育, 每3 d更换一次培养液, 14 d后出现肉眼可见细胞克隆的形成, 移除培养液, 加入PBS洗涤, 加入0.1%结晶紫染色20 min, 清水洗涤, 观察细胞克隆形成数, 高于50个克隆数即为有效克隆.

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡率: 收集各组AGS细胞, 预冷PBS洗涤, 细胞沉淀中加入500 μL结合缓冲液, 参照细胞凋亡检测试剂盒依次分别加入5 μL Annexin V-FITC与5 μL PI, 室温振荡孵育10 min, 应用FACS Calibur流式细胞仪及应用Cellauest软件检测各组细胞凋亡率.

1.2.5 检测细胞中葡萄糖消耗及乳酸水平: 采用乳酸脱氢酶比色法检测各组细胞培养基中的乳酸含量, 严格按照试剂盒说明书进行操作. 根据葡萄糖消耗检测试剂盒说明书检测各组细胞葡萄糖消耗, 严格按照试剂盒说明书进行操作.

1.2.6 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测circ_0009910的表达水平: 收集各组AGS细胞, 采用Trizol法提取细胞总RNA. 参照反转录试剂盒合成cDNA. circ_0009910正向引物5'-GCCAGCTGTGAGTGTT TCTT-3', 反向引物: 5'-CGCATCGATCAG CTACACG-3'; GAPDH正向引物5'-GGAGCGAGATCCCTC CAAAAT-3', 反向引物: 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3, 引物由上海生工生物工程股份有限公司设计合成. 以cDNA为模板进行qRT-PCR扩增, 反应体系: 10×PCR Buffer 2.5 μL, $MgSO_4$ 2.5 μL, dNTPs 2.5 μL, 正反向引物各0.5 μL, cDNA 2 μL, RNase-Free ddH_2O补足体系至25 μL; 反应条件: 95 ℃预变性2 min, 95 ℃变性30 s, 58 ℃退火30 s, 72 ℃延伸30 s, 共36次循环. circ_0009910以GAPDH为内参, 采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算circ_0009910相对表达量.

1.2.7 蛋白免疫印迹(Western blot)检测Bax、Bcl-2蛋白表达: 收集各组AGS细胞, 加入蛋白裂解液提取细胞总蛋白, 采用BCA法测定蛋白浓度, 取50 μg变性蛋白进行SDS-PAGE), 转膜, 封闭, 分别加入一抗稀释液(1:1000), 4 ℃孵育24 h, TBST洗涤, 加入二抗稀释液(1:2000), 室温孵育1 h, TBST洗涤, 暗室内曝光显影, 应用ImageJ软件分析各条带灰度值.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以mean±SD表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组细胞活力显著降

低(P<0.05), 克隆形成数显著减少(P<0.05), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组各指标比较差异均具有统计学意义(P<0.05), 见表1.

2.2 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS凋亡的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组凋亡率显著升高(P<0.05), Bax蛋白水平显著升高(P<0.05), Bcl-2蛋白水平显著降低(P<0.05), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组各指标比较差异均具有统计学意义(P<0.05), 见图1、表2.

2.3 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组葡萄糖消耗、乳酸水平显著降低(P<0.05), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组各指标比较差异均具有统计学意义(P<0.05), 见表3.

2.4 翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中circ_0009910表达量的影响 与Con组比较, TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组circ_0009910的表达水平显著降低(P<0.05), 且TFS-L组、TFS-M组、TFS-H组间circ_0009910的表达水平比较差异均具有统计学意义(P<0.05), 见表4.

2.5 circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖及凋亡的作用 与TFS-H+pcDNA组比较, TFS-H+pcDNA-circ_0009910组细胞活力显著升高(P<0.05), 克隆形成数显著增多(P<0.05), 凋亡率显著降低(P<0.05), Bax蛋白水平显著降低(P<0.05), Bcl-2蛋白水平显著升高(P<0.05), 见图2、表5.

2.6 circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的作用 与TFS-H+pcDNA组比较, TFS-H+pcDNA-circ_0009910组葡萄糖消耗、乳酸水平显著升高(P<0.05), 见表6.

3 讨论

目前多数研究表明中药具有抗胃癌等作用, 并可能通过调控细胞增殖、迁移及侵袭等从而发挥作用, 但关于其作用机制尚未完全阐明[8,9]. circRNA在胃癌发生及发展过程中发挥重要调控作用, 并可能作为胃癌靶向治疗的潜在靶点[10]. 但circRNA是否可介导中药提取物对胃癌的治疗过程尚未阐明.

翠云草黄酮类化合物具有抗氧化、抗肿瘤等作用, 但其对胃癌的治疗效果及其可能作用机制尚未阐明[11-13]. 本研究结果显示不同浓度的翠云草总黄酮可降低胃癌细胞活力, 减少克隆形成数, 且呈剂量依赖性, 提示翠云草总黄酮可抑制胃癌细胞增殖. 细胞增殖与凋亡失衡是促进胃癌等肿瘤发生及发展的重要原因之一, 细胞凋亡过程中Bcl-2表达上调可抑制细胞凋亡, Bax表达上调可促进细胞凋亡[14]. 本研究结果显示不同浓度的翠云草总黄酮可提高细胞凋亡率, 促进Bax表达及抑制Bcl-2表达, 且呈剂量依赖性, 提示翠云草总黄酮可促进胃癌细胞凋亡. 糖酵解水平升高可促进胃癌等肿瘤增殖、细胞迁移及侵袭[15]. 本研究结果显示不同浓度的翠云草总黄酮可降低胃癌细胞中葡萄糖消耗、乳酸水平, 且随着药物剂量的升高而显著降低, 提示翠云草总黄酮可抑制糖酵解反应从而抑制胃癌细胞增殖.

circ_0009910表达上调可促进胃癌细胞增殖及转移[16]. 沉默circ_0009910可通过促进miR-20a-5p表达而抑制急性髓性白血病细胞的生长[17]. circ_0009910通过调控miR-335-5p/ROCK1分子轴促进肝癌细胞增殖及转移[18]. 本研究结果显示不同浓度的翠云草总黄酮处理后胃癌细胞中circ_0009910的表达水平明显降低, 而circ_0009910过表达后可明显减弱翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解的作用.

4 结论

综上所述, 翠云草总黄酮可通过下调circ_0009910的表达从而抑制胃癌细胞增殖、糖酵解反应及促进细胞凋亡, 为进一步阐释翠云草总黄酮抗肿瘤作用奠定实验基础. 但关于circ_0009910如何调控下游基因表达及其可能作用机制仍需进一步探究.

文章亮点

实验背景

胃癌发病机制尚未阐明, 由于胃癌早期临床症状不明显导致大部分患者确诊时已处于晚期, 失去最佳治疗时机, 化疗等药物对人体造成一定损害, 而天然植物提取物具有抗胃癌等作用, 但关于其具体作用机制尚未阐明.

实验动机

翠云草总黄酮的主要活性成分为黄铜, 其具有抗炎、抗氧化与抗肿瘤等作用, 但翠云草总黄酮对胃癌的治疗效果尚未可知, 因而本研究采用体外细胞实验初步验证翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响, 为胃癌的治疗提供新方向.

实验目标

翠云草总黄酮具有抗胃癌的作用, 其作用机制可能通过调控circ_0009910的表达而实现.

实验方法

采用MTT实验与平板克隆形成实验检测翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖能力的影响; 采用流式细胞术检测翠云

表 1　翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	OD值	克隆形成数(个)
Con	0.70 ± 0.04	93.89 ± 6.64
TFS-L	0.59 ± 0.03^{a}	76.00 ± 4.95^{a}
TFS-M	0.49 ± 0.03^{ab}	58.44 ± 4.61^{ab}
TFS-H	0.32 ± 0.07^{abc}	29.44 ± 3.68^{abc}
F	112.916	262.541
P值	0.000	0.000

与Con组比较, ^{a}P<0.05; 与TFS-L组比较, ^{b}P<0.05; 与TFS-M组比较, ^{c}P<0.05.

表 2　翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	凋亡率(%)	Bax	Bcl-2
Con	5.79 ± 1.54	0.29 ± 0.04	0.98 ± 0.06
TFS-L	13.13 ± 1.83^{a}	0.50 ± 0.06^{a}	0.77 ± 0.05^{a}
TFS-M	18.18 ± 1.10^{ab}	0.77 ± 0.09^{ab}	0.58 ± 0.06^{ab}
TFS-H	24.85 ± 2.23^{abc}	0.93 ± 0.05^{abc}	0.39 ± 0.07^{abc}
F	196.084	183.703	157.973
P值	0.000	0.000	0.000

与Con组比较, ^{a}P<0.05; 与TFS-L组比较, ^{b}P<0.05; 与TFS-M组比较, ^{c}P<0.05.

表 3　翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	葡萄糖消耗($\times 10^{6}$ μmol/L)	乳酸($\times 10^{6}$ μmol/L)
Con	17.32 ± 1.16	27.81 ± 0.62
TFS-L	14.61 ± 0.52^{a}	22.45 ± 1.50^{a}
TFS-M	10.98 ± 0.90^{ab}	18.90 ± 0.76^{ab}
TFS-H	8.22 ± 0.78^{abc}	13.26 ± 1.76^{abc}
F	191.107	213.336
P值	0.000	0.000

与Con组比较, ^{a}P<0.05; 与TFS-L组比较, ^{b}P<0.05; 与TFS-M组比较, ^{c}P<0.05.

表 4　翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中circ_0009910表达量的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	circ_0009910
Con	1.01 ± 0.01
TFS-L	0.79 ± 0.06^{a}
TFS-M	0.58 ± 0.05^{ab}
TFS-H	0.34 ± 0.10^{abc}
F	182.667
P值	0.000

与Con组比较, ^{a}P<0.05; 与TFS-L组比较, ^{b}P<0.05; 与TFS-M组比较, ^{c}P<0.05.

草总黄酮对胃癌细胞凋亡能力的影响; 根据试剂盒检测翠云草总黄酮对胃癌细胞糖酵解水平的影响; 采用qRT-PCR实验检测翠云草总黄酮对胃癌细胞中circ_0009910表达水平的影响; circ_0009910过表达载体转染入胃癌

表 5　circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS增殖及凋亡的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	circ_0009910	OD值	克隆形成数(个)	凋亡率(%)	Bax	Bcl-2
TFS-H+pcDNA	1.00 ± 0.01	0.31 ± 0.06	29.67 ± 7.60	24.68 ± 3.49	0.93 ± 0.03	0.38 ± 0.09
TFS-H+pcDNA-circ_0009910	2.36 ± 0.39[a]	0.63 ± 0.09[a]	67.22 ± 12.98[a]	13.90 ± 1.57[a]	0.58 ± 0.06[a]	0.78 ± 0.08[a]
t	10.458	8.875	7.489	8.451	15.652	9.965
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与TFS-H+pcDNA组比较, [a]P<0.05.

表 6　circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS中糖酵解水平的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	葡萄糖消耗(× 10^6 μmol/L)	乳酸(× 10^6 μmol/L)
TFS-H+pcDNA	8.23 ± 0.46	13.28 ± 0.77
TFS-H+pcDNA-circ_0009910	15.38 ± 0.80[a]	20.41 ± 1.59[a]
t	23.244	12.108
P值	0.000	0.000

与TFS-H+pcDNA组比较, [a]P<0.05.

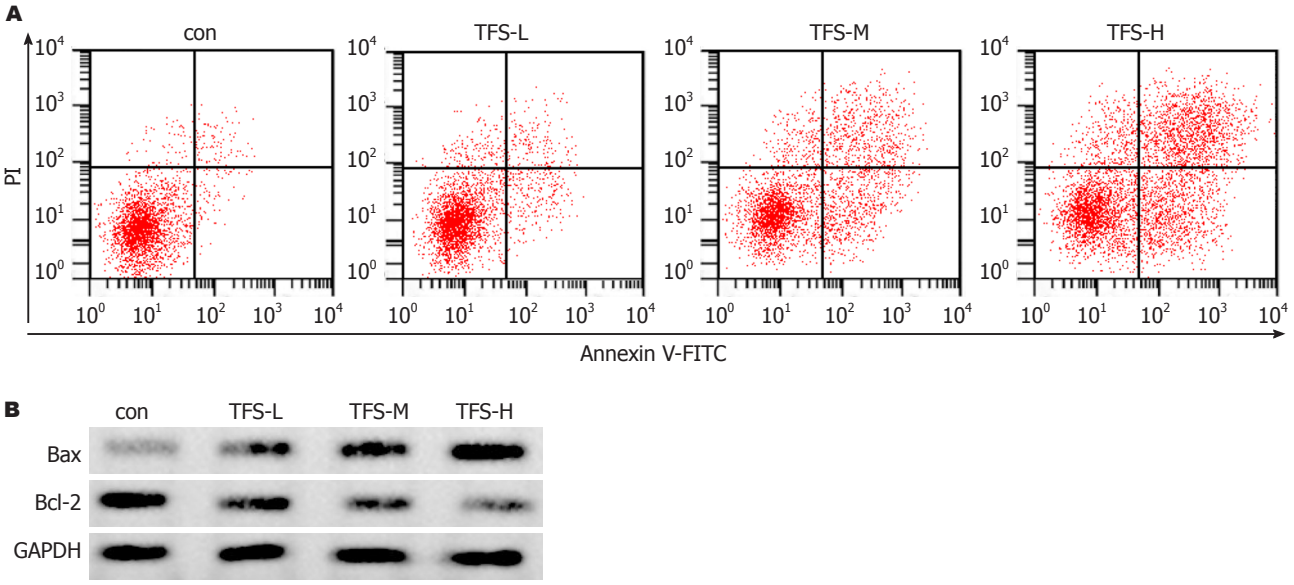


图 1　翠云草总黄酮对胃癌AGS细胞凋亡的影响. A: 流式细胞术检测AGS细胞凋亡; B: Western blot法检测Bax、Bcl-2蛋白表达.

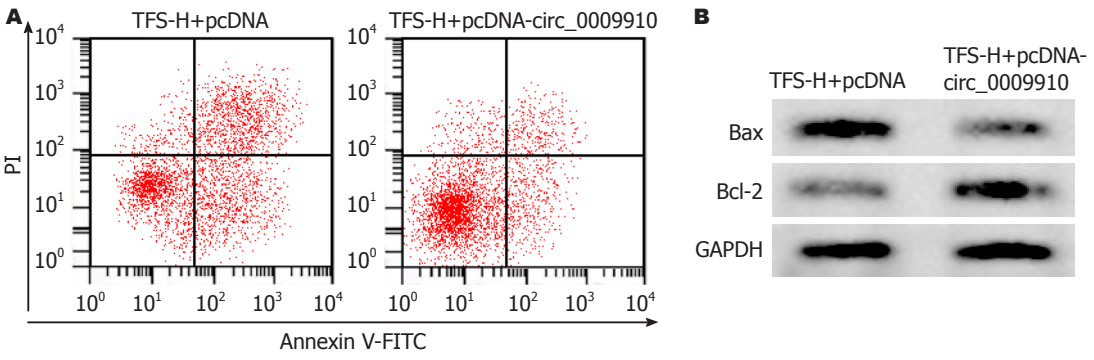


图 2　circ_0009910过表达可降低翠云草总黄酮对胃癌细胞AGS凋亡的作用. A: 流式细胞术检测AGS细胞凋亡; B: Western blot法检测Bax、Bcl-2蛋白表达.

细胞后加入翠云草总黄酮培养, 采用上述方法检测细胞增殖、凋亡及糖酵解水平.

实验结果

翠云草总黄酮可抑制胃癌细胞增殖及降低糖酵解水平, 并可诱导细胞凋亡; circ_0009910过表达可明显逆转翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的作用.

实验结论

翠云草总黄酮可抑制胃癌细胞增殖、糖酵解反应及促进细胞凋亡, 其作用机制可能与下调circ_0009910的表达有关.

展望前景

circ_0009910可充当miRNA的海绵分子, 关于其如何调控下游miRNA表达而参与胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解反应过程尚需进一步探究.

5 参考文献

1 汪晓辉, 卫莹芳, 程红. 汉黄芩素对胃癌细胞SGC7901凋亡、侵袭迁移及Wnt/β-catenin信号通路的影响研究. 中药材 2016; 39: 1372-1376 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.06.043]
2 宣平, 李子芳, 周亮, 李厥宝. 槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27: 80-86 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.80]
3 徐里, 赵川, 张延武. 桔梗皂苷-D对胃癌细胞侵袭迁移能力的影响及机制研究. 中药材 2017; 40: 1727-1731 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.07.049]
4 孙玉成, 朴松山. 蒲公英提取物抑制人胃癌细胞侵袭迁移能力的实验研究. 中国临床研究 2019; 32: 477-481 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.010]
5 舒妲, 毛知娟, 杨勇, 周燕, 叶舟. 翠云草总黄酮对肺癌细胞生长的抑制作用. 中药与临床, 2019; 10: 27-29
6 刘铭, 张乐, 刘凯东, 白月奎. circ_0009910在胃癌细胞中作用机制初步研究. 国际外科学杂志 2020; 47: 240-245
7 孙颖桢, 陈科力, 刘震. 翠云草总黄酮对结肠癌HT-29细胞COX-2 mRNA表达的抑制作用. 中国药师 2010; 13: 163-164
8 王爱红, 黄兰燕, 米志宽. 中药抑制胃癌肿瘤细胞增殖研究进展. 陕西中医 2018; 39: 403-405 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2018.03.041]
9 张莹, 王广, 左天, 张小海, 张祚, 徐燃, 张绍鹏. 竹节参皂苷Ⅳ、Ⅳa和Ⅴ对胃癌SGC-7901细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的作用. 中药新药与临床药理 2019; 30: 796-801
10 Zhang Y, Liu H, Li WD, Yu J, Li J, Shen ZY, Ye GT, Qi XL, Li GX. CircRNA_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 1585-1594 [PMID: 28657541 DOI: 10.18632/aging.101254]
11 邱宏聪, 刘布鸣, 陈小刚. 翠云草的研究进展. 中医药导报 2015; 21: 93-96
12 马家宝, 韦丽富, 梁建莉, 周婷婷, 麦蓝尹, 陈勇. 翠云草的化学成分及药理作用研究概况. 广西中医药大学学报 2014; 17: 67-77
13 Zou H, Xu PS, Liu R, Zou ZX, Li J, Zhong AG, Hu JZ, Xu KP, Tan GS. Selacyclicbiflavone A, an Unusual Macrocyclic Biflavone from Selaginella uncinata (Desv.) Spring. *Tetrahedron Lett* 2016; 57: 892-894 [DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.01.038]
14 Chen C, Maimaiti A, Zhang X, Qu H, Sun QL, He QS, Yu WB. Knockdown of RAI14 suppresses the progression of gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 6693-6703 [PMID: 30349303 DOI: 10.2147/OTT.S175502]
15 关波, 张松, 郭舜, 张甜, 石磊, 刘琳娜. 芒果苷通过抑制糖酵解反应影响胃癌细胞迁移及侵袭. 中国药师 2019; 22: 2213-2217
16 Liu M, Liu KD, Zhang L, Cai J, Yao HW, Bai YK, Zhang ZT. Circ_0009910 Regulates Growth and Metastasis and Is Associated With Poor Prognosis in Gastric Cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 8248-8256 [PMID: 30556864 DOI: 10.26355/eurrev_201812_16519]
17 Lei P, Chen JJ, Liao CS, Liu GH, Zhou M. Silencing of circ_0009910 inhibits acute myeloid leukemia cell growth through increasing miR-20a-5p. *Blood Cells Mol Dis* 2019; 75: 41-47 [PMID: 30612066 DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.12.006]
18 Li HW, Liu J. Circ_0009910 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells through miR-335-5p/ROCK1 axis. Eur Rev Med *Pharmacol* Sci 2020; 24: 1725-1735 [PMID: 32141540 DOI: 10.26355/eurrev_202002_20349]

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 2020年11月28日; 28(22): 1128-1136

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1128

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

基础研究 BASIC RESEARCH

基于*HOXB8*基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证

池强伟, 赵 畅, 李绍堂

池强伟, 赵畅, 李绍堂, 温州医科大学附属第一医院结直肠外科 浙江省 温州市 325000

池强伟, 在读硕士, 主要从事结直肠肿瘤领域研究.

基金项目: 温州市科技局项目, No. Y20180085.

作者贡献分布: 此课题由李绍堂与池强伟设计; 研究过程由池强伟与赵畅操作完成; 数据分析由池强伟与赵畅完成; 本论文写作由池强伟、赵畅及李绍堂完成.

通讯作者: 李绍堂, 博士, 主任医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区南白象, 温州医科大学附属第一医院结直肠外科. lishaotangess@163.com

收稿日期: 2020-08-03
修回日期: 2020-09-18
接受日期: 2020-10-16
在线出版日期: 2020-11-28

Development and validation of a *HOXB8* gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients

Qiang-Wei Chi, Chang Zhao, Shao-Tang Li

Qiang-Wei Chi, Chang Zhao, Shao-Tang Li, Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325015, Zhejiang Province, China

Supported by: Wenzhou Science and Technology Bureau Project of China, No. Y20180085.

Corresponding author: Shao-Tang Li, PhD, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Ouhai District, Nanbaixiang, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. lishaotangess@163.com

Received: 2020-08-03
Revised: 2020-09-18
Accepted: 2020-10-16
Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

At present, colorectal cancer (CRC) is still associated with a high rate of recurrence and distant metastasis with a poor prognosis. *HOXB8* gene is related to the tumorigenesis and development in CRC.

AIM

To explore the prognostic value of *HOXB8* gene in CRC patients, and provide a novel insight into the monitoring of disease progression and cancer recurrence in patients with high-risk CRC.

METHODS

The mRNA sequencing data of HOXB8 in CRC patients was downloaded from The Cancer Genome Atlas database. Then, we analyzed the relationship between *HOXB8* expression and clinicopathologic features in CRC, and performed survival analysis based on *HOXB8* expression. Univariate and multivariate Cox regression analyese were performed for identifying prognostic factors for CRC, and then a nomogram was established and evaluated by concordance index, calibration curve, and decision curve analysis (DCA).

RESULTS

HOXB8 mRNA expression was significantly correlated with CRC tumor tissue ($P < 0.001$), right-side CRC ($P < 0.001$), T stage ($P = 0.024$), and M stage ($P = 0.0074$). Survival analysis showed that overexpression of HOXB8 was associated with a poor progression-free survival (PFS) in CRC patients ($P = 0.0019$). Univariate and multivariate COX analyses suggested that the expression level of HOXB8 [HR: 1.539 (1.066-2.221), $P = 0.021$] and TNM stage were independent prognostic factors for PFS of CRC patients. A nomogram was established to

predict 3- and 5-year PFS of CRC patients based on four factors including *HOXB8* expression and TNM stage. The concordance index was 0.735, suggesting good discrimination; the calibration curve and DCA showed that the nomogram had good predictive power and clinical practicability.

CONCLUSION

The expression of *HOXB8* is significantly related to the prognosis of CRC patients, and it has appreciated predictive ability for disease progression and cancer recurrence in CRC patients. *HOXB8* could act as a potential biomarker to identify high-risk CRC patients and become a novel therapeutic target and prognostic indicator for CRC.

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

Key Words: Colorectal cancer; HOXB8; Biomarker; Prognosis model; Nomogram; Survival analysis.

Citation: Chi QW, Zhao C, Li S. Development and validation of a *HOXB8* gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1128-1136
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1128.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1128

摘要

背景

目前结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的患者仍有很高比例的复发和远处转移, 严重影响预后. HOXB8与CRC发生发展相关.

目的

本研究旨在探讨*HOXB8*基因在CRC患者预后中的判断价值, 为监测高危CRC的疾病进展和复发提供思路.

方法

从肿瘤基因组图谱数据库下载CRC患者*HOXB8*基因的mRNA测序数据, 分析HOXB8的表达与CRC临床病理因素之间的关系, 并进行生存分析. 使用单因素和多因素COX模型筛选出CRC的预后危险因素. 然后基于HOXB8及上述多因素COX模型的危险因素建立一个新的CRC预后模型及列线图, 并分别使用一致性指数、标准曲线和临床决策曲线(decision curve analyses, DCA)进行评价.

结果

HOXB8的表达分析显示HOXB8在CRC肿瘤组织(P<0.001)、右半CRC (P<0.001)、T分期(P = 0.024)、M分期(P = 0.0074)中均存在不同程度的差异表达. 生存分析显示HOXB8的高表达与CRC患者更差的无进展生存期(progression-free survival, PFS)的相关(P = 0.0019). 单因素和多因素COX分析显示HOXB8的表达水平[HR: 1.539 (1.066-2.221), P = 0.021]、TNM分期(P<0.05)是影响CRC患者PFS的独立预后因素. 利用HOXB8和TNM分期总共4个因素建立了预测3年和5年患者PFS的列线图. 一致性指数结果为0.735, 提示区分度较好; 标准曲线和DCA的结果同样显示该列线图的预测能力和临床实用性较好.

结论

HOXB8的表达与CRC患者预后密切相关, 对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力. HOXB8可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危CRC患者, 有希望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标.

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

关键词: 结直肠癌; HOXB8; 分子标记物; 预后模型; 列线图; 生存分析

核心提要: 本研究首先对*HOXB8*在结直肠癌中的表达进行分析, 发现其与结直肠癌的发生发展关系密切, 并基于*HOXB8*基因建立了结直肠癌的预后模型及列线图, 且验证的结果表明该模型及列线图有较好的预测价值.

文献来源: 池强伟, 赵畅, 李绍堂. 基于*HOXB8*基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1128-1136
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1128.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1128

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发病率及病死率仍居高不下, 每年有接近140万人的新发确诊病例和70万人的死亡病例[1]. 尽管近年来多种抗癌策略的发展改善了CRC的治疗效果, 但仍有很高比例的患者最终出现局部复发或远处转移, 预后非常差[2,3]. 目前, 有一些血清标记物已广泛用于CRC的预后监测, 如癌胚抗原、糖类抗原等, 但其对CRC的预后价值仍不理想[4-6]. 因此, 鉴定一个敏感的分子标志物来早期发现预后较差的CRC患者对CRC的治疗和预后监测具有重要意义.

Homeobox B8 (*HOXB8*)基因属于*Homeobox*基因家族的成员之一, 位于17号染色体, 其编码的蛋白质是一种参与胚胎发育的序列特异性转录因子[7]. 据报道, HOXB8在CRC细胞中表达显著上调[8], 并且这种情况在CRC发展的各个阶段都有出现[9]. 然而, 目前还没有证据表明HOXB8可以作为一个敏感的生物标记物来预测

CRC患者的预后.

本研究基于肿瘤基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库, 收集和分析了CRC患者的HOXB8的mRNA表达信息和相关临床预后资料, 探索HOXB8与CRC临床病理特征及预后的关系, 建立了具有良好预后判断价值的列线图, 为CRC的研究开拓新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 数据来源和处理: 从TCGA数据库(http://portal.gdc.cancer.gov)下载临床和生存资料完善的RNA测序数据, 包括538个CRC患者样本和44个正常组织样本[10]. 使用R软件(R version 3.6.0)读入下载的mRNA数据, 并将每个mRNA的readcounts值转化成TPM值以便后续进行表达水平比较, 接着对探针进行基因名称注释, 最终提取HOXB8的mRNA的表达量和相应临床数据. 对HOXB8在CRC患者中的表达进行统计分析, 并初步评估HOXB8与CRC患者的预后关系. 此外, 以HOXB8的中位表达量为分组依据将538个CRC样本分为HOXB8高表达组和低表达组, 收集并统计其临床基线资料.

1.2 方法 单因素和多因素COX回归分析: 首先, 我们使用Cox回归模型对CRC患者的相关临床病理因素进行单因素生存分析, 包括诊断时的年龄(>65岁, ≤65岁)、性别、肿瘤位置、HOXB8表达水平、是否接受放疗、TNM分期(AJCC标准), 生存时间包括总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS). 接着, 将单因素COX分析中有统计学意义的变量纳入多因素COX分析筛选预后相关的风险因素.

1.3 列线图的构建与评价 基于上述建立的多因素COX分析模型, 我们使用R软件的survival包和rms (Regression Modeling Strategies)包将预后相关的风险因素可视化建立列线图. 接着我们使用一致性指数(concordance index, C指数)、标准曲线[11]和临床决策曲线(decision curve analyses, DCA)[12]来评价列线图的区分度、准确性和临床实用性.

统计学处理 所有的统计分析均在R 3.6.0软件中完成, 包括HOXB8表达比较、生存分析、单因素和多因素的COX分析、列线图构建、一致性指数的计算、标准曲线和DCA的绘制. HOXB8的mRNA表达量使用log2(TPM+1)表示, 两组组间比较采用Wilcoxon检验. 临床基线特征的组间差异采用卡方检验. HOXB8的生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验进行分析. $P<0.05$认为有统计学差异.

2 结果

2.1 CRC患者的临床特征资料和HOXB8的表达情况 我们一共统计了538例患者资料, 其临床特征资料收入表1. 统计分析显示HOXB8高表达与CRC的肿瘤位置($P<0.001$)、T分期($P = 0.050$)相关(表1). HOXB8的表达分析显示HOXB8在CRC肿瘤组织($P<0.001$)、右半CRC($P<0.001$)、晚期T分期($P = 0.024$)、M1分期($P = 0.0074$)中均存在不同程度的表达上调(图1). 如图2所示, 生存分析显示HOXB8的高表达与CRC患者更差的PFS的相关($P = 0.0019$).

2.2 单因素和多因素COX分析 在单因素分析中, 年龄[HR: 2.214 (1.449-3.381), $P<0.001$]、T分期($P<0.001$)、N分期($P<0.001$)、M分期($P<0.001$)、总分期($P<0.001$)与CRC患者的OS相关; 而HOBX8的高表达[HR: 1.742 (1.222-2.482), $P = 0.002$]、T分期($P<0.001$)、N分期($P<0.001$)、M分期($P<0.001$)、总分期($P<0.001$)则与PFS相关(表2). 接着我们将单因素分析中有统计学意义的变量如年龄、T、N、M分期纳入OS的多因素COX分析, 同时把HOBX8表达水平、T、N、M阶段纳入PFS的多因素COX分析(为避免多重共线性, 均没有将总分期与TNM共同纳入多因素分析). 在多因素分析中, 年龄[HR: 2.508 (1.628-3.864), $P<0.001$]、T阶段($P = 0.016$)、N阶段($P<0.001$)、M阶段($P<0.001$)与CRC患者的OS相关; 而HOBX8的高表达[HR: 1.539 (1.066-2.221), $P = 0.021$]、T阶段($P = 0.016$)、N阶段($P = 0.004$)、M阶段($P<0.001$)则与CRC患者的PFS相关(表3).

2.3 列线图的构建 经过单因素和多因素COX分析, 我们发现HOXB8的表达水平及TNM分期与CRC的PFS相关. 为了更好的预测CRC患者的预后情况, 我们通过rms包和survival包将上述多因素COX模型可视化建立了列线图(图3).

2.4 列线图的评价 为了评估所建立的列线图的价值, 我们计算和构建了C指数、标准曲线和DCA. 该列线图C指数的计算结果为0.735, 大于0.7提示该列线图的区分度较好. 标准曲线的结果显示列线图在估计3年和5年PFS预测值与实际观测值之间展现了较好的可接受的一致性(图4), 提示该列线图的准确度较好. 另外, DCA分析显示列线图预测3年和5年PFS在较广的阈值概率范围内均表现出良好的净效益, 说明该列线图的临床实用性和可靠性较好(图5).

3 讨论

*HOX*基因是一段长度约183 bp的核苷酸序列, 编码高度保守的61个氨基酸的同源结构域. 目前, 已鉴定出39种人类*HOX*基因, 将其分为*HOXA*, *HOXB*, *HOXC*, *HOXD*四个簇, 分别位于7p15、17p21、12q13和2q31染色体上[13,14]. *HOXB8*是*Hox*基因家族的一员. 近年来越来越

表 1　来源于肿瘤基因组图谱数据库的538例结直肠癌患者的临床特征资料

	所有病人(n = 538)	HOXB8表达水平		χ^2值	P值
		高表达(n = 269)	低表达(n = 269)		
性别				0.268	0.604
男	287	147	140		
女	251	122	129		
年龄				0.03	0.862
≤ 65岁	235	116	119		
> 65 岁	303	153	150		
肿瘤位置				22.676	< 0.001
左半	220	93	127		
右半	216	135	81		
未知	102	41	61		
放射治疗				0	1
有	267	134	133		
无	271	135	136		
AJCC T				7.782	0.05
T1	16	9	7		
T2	93	45	48		
T3	367	174	193		
T4	62	41	21		
AJCC N				1.865	0.393
N0	317	152	165		
N1	128	65	63		
N2	93	52	41		
AJCC M				4.743	0.093
M0	407	206	201		
M1	77	43	34		
Mx	54	20	34		
AJCC stage				2.454	0.483
Ⅰ	94	48	46		
Ⅱ	214	99	115		
Ⅲ	153	79	74		
Ⅳ	77	43	34		

多的证据表明HOXB8在人类癌症中表达失调, 与多种恶性肿瘤的发生、发展和转移密切相关, 包括胃癌, 结肠直肠癌和卵巢浆液性癌等[15-17]. 在CRC中HOXB8能通过激活STAT3诱导上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 进而参与CRC细胞的发生, 发展和进展[17]. 同时, 也有研究发现HOXB8的过表达与CRC细胞化疗耐药也存在密切相关[18]. Shen等[19]的实验证明miR-196通过上调HOXB8的表达使CRC患者对术前新辅助化疗FOLFOX4方案的治疗反应变差, 从而影响患者预后. Lu等[20]的研究中利用*HOXB8*等7个基因建立了预测肝转移的CRC患者对FOLFOX4化疗方案治疗敏感性的预测模型, 并且表现出很好的预测能力. 以上发现提示HOXB8有希望成为一个潜在的生物标记物, 用于CRC治疗反应检测和预后评估.

TCGA是一个具有里程碑意义的癌症基因组学计划, 收集了33种不同癌症类型、11000多个人类肿瘤样本的临床病理数据以及多平台分子图谱, 其对于癌症的研究有着不可估量的价值[10]. 本研究基于TCGA数据库, 获得HOXB8的mRNA的表达量数据和相应临床数据并进行统计分析, 探索HOXB8在CRC种表达和预后判断价值.

本研究首先比较了HOXB8在CRC中的mRNA表达水平, 评估其表达与CRC相关临床特征间的关系. 我们发现HOXB8在CRC肿瘤组织中显著高表达, 同时还与T分期和M分期之间存在密切相关. 林飞燕等[21]通过细胞实验证明高表达的*HoxB8*基因能够促进CRC细胞的增殖和克隆形成能力, 同时HoxB8能够增强CRC细胞的迁移能力. 这与本研究结果相一致, 都提示了HOXB8在

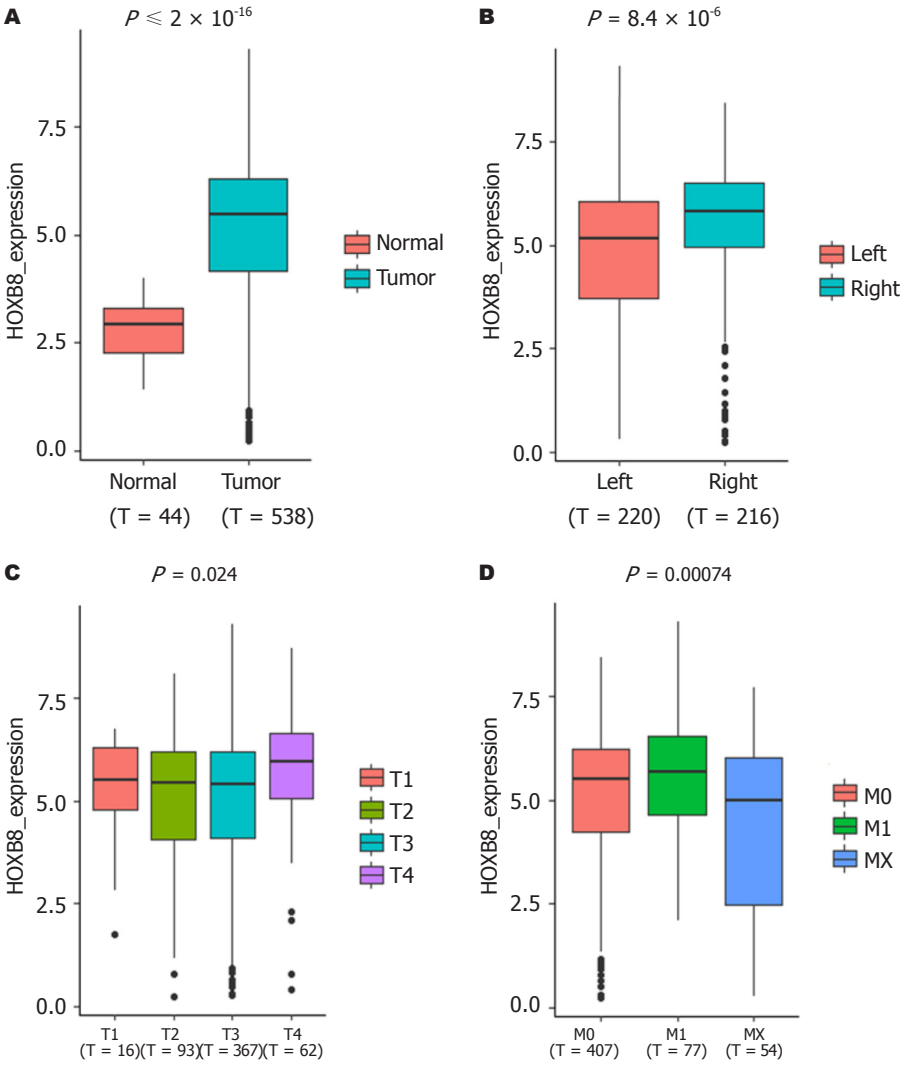


图 1　HOXB8在结直肠癌中的表达. A: 肿瘤与正常组织; B: 左右半结直肠癌; C: T1–4分期; D: M1分期.

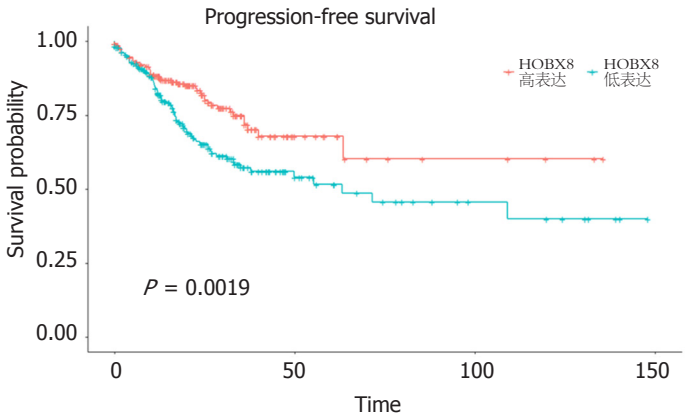


图 2　HOXB8的生存分析.

肿瘤发生发展、局部浸润和远处转移中起重要作用. 其次, 我们还发现HOXB8在不同肿瘤位置的CRC中也有差异表达. 以往的研究已经证明左半和右半CRC之间在病理类型、临床表现、预后与化疗耐药等方面均存在显著不同[22-24]. 然而, 其潜在的分子机制还不甚清楚. 对HOXB8深入探索或许能为研究左右半结肠癌提供新的思路. 另外, HOXB8的生存分析也表明其表达与CRC患者的PFS密切相关. 因此, 我们推断HOXB8可能在CRC的发生发展中起到了关键作用, 导致结果截然不同的化疗耐药和预后.

表 2　结直肠癌患者的总生存期与无进展生存期的单因素COX分析

	OS		PFS	
	HR (95%CI)	*P*值	HR (95%CI)	*P*值
性别	1.016 (0.699–1.478)	0.932	1.172 (0.828–1.656)	0.37
年龄	2.214 (1.449–3.381)	<0.001	1.068 (0.754–1.512)	0.711
肿瘤位置		0.157		0.98
左半	Ref.		Ref.	
右半	1.487 (0.986–2.241)	0.058	1.033 (0.709–1.506)	0.862
未知	1.147 (0.646–2.033)	0.639	0.994 (0.607–1.626)	0.981
放射治疗	1.340 (0.919–1.953)	0.128	0.909 (0.644–1.283)	0.59
HOXB8表达水平	1.148 (0.788–1.673)	0.472	1.742 (1.222–2.482)	0.002
AJCC T stage		<0.001		<0.001
T1	Ref.		Ref.	
T2	0.924 (0.195–4.367)	0.92	0.864 (0.186–4.008)	0.852
T3	1.769 (0.434–7.211)	0.425	2.342 (0.576–9.512)	0.233
T4	5.622 (1.326–23.842)	0.019	6.738 (1.600–28.380)	0.009
AJCC N stage		<0.001		<0.001
N0	Ref.		Ref.	
N1	1.717 (1.070–2.757)	0.025	1.680 (1.099–2.569)	0.016
N2	4.005 (2.593–6.185)	<0.001	4.082 (2.716–6.135)	<0.001
AJCC M stage		<0.001		<0.001
M0	Ref.		Ref.	
M1	3.904 (2.569–5.932)	<0.001	4.681 (3.187–6.875)	<0.001
Mx	1.716 (0.921–3.197)	0.088	1.207 (0.656–2.217)	0.545
AJCC stage		<0.001		<0.001
Ⅰ	Ref.		Ref.	
Ⅱ	1.883 (0.784–4.519)	0.156	2.241 (1.051–4.776)	0.036
Ⅲ	3.450 (1.455–8.180)	0.004	3.370 (1.577–7.203)	0.001
Ⅳ	8.064 (3.390–19.183)	<0.001	10.66 (4.990–22.779)	<0.001

OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期.

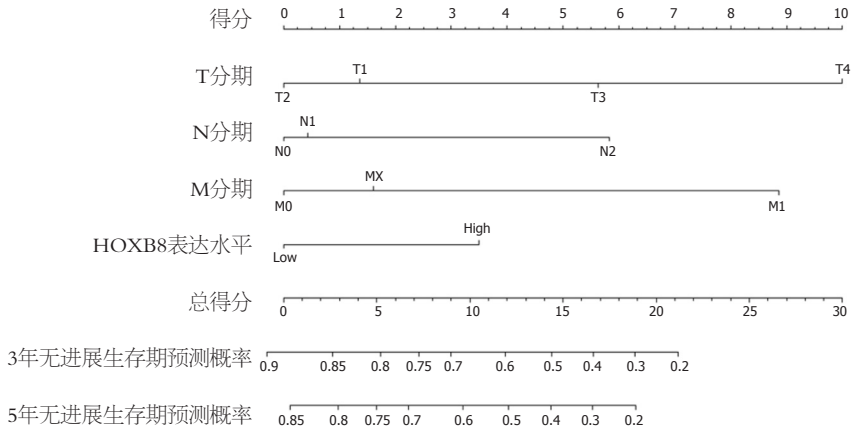


图 3　结直肠癌患者的3年和5年无进展生存期预测列线图.

其次, 为了评估HOXB8在CRC中的预后价值, 我们进行了单因素和多因素COX分析, 发现HOXB8的表达水平、TNM分期是CRC患者独立预后因素. 为了更好的预测CRC患者的PFS, 我们依据上述的预后因素将COX模型可视化后建立了列线图, 并全面地对其进行评价, 结果发现HOXB8在预测CRC患者3年和5的PFS中表现良好. 这些结果进一步证明了HOXB8在CRC中预后价值.

表 3　结直肠癌患者的总生存期与无进展生存期的多因素COX分析

	OS		PFS	
	HR (95%CI)	*P*值	HR (95%CI)	*P*值
年龄	2.508 (1.628–3.864)	<0.001	–	–
HOXB8表达水平	0.974 (0.655–1.446)	0.894	1.539 (1.066–2.221)	0.021
AJCC T stage		0.009		0.016
T1	Reference		Reference	
T2	0.561 (0.117–2.692)	0.47	0.845 (0.182–3.922)	0.829
T3	0.784 (0.186–3.312)	0.741	1.694 (0.410–6.987)	0.466
T4	1.766 (0.393–7.931)	0.458	2.906 (0.664–12.714)	0.156
AJCC N stage		0.002		0.004
N0	Reference		Reference	
N1	1.382 (0.818–2.335)	0.227	1.055 (0.662–1.681)	0.82
N2	2.508 (1.492–4.216)	0.001	2.054 (1.275–3.307)	0.003
AJCC M stage		0.005		<0.001
M0	Reference		Reference	
M1	2.289 (1.382–3.789)	0.001	2.986 (1.888–4.721)	<0.001
Mx	1.619 (0.855–3.066)	0.139	1.220 (0.658–2.259)	0.527

OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期.

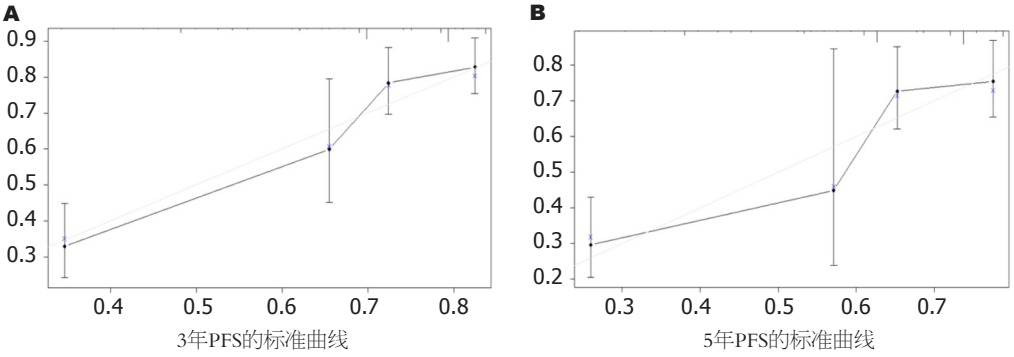


图 4　列线图预测3年和5年无进展生存期的标准曲线. A: 3年无进展生存期(progression-free survival, PFS)的预测; B: 5年PFS的预测. PFS: 无进展生存期.

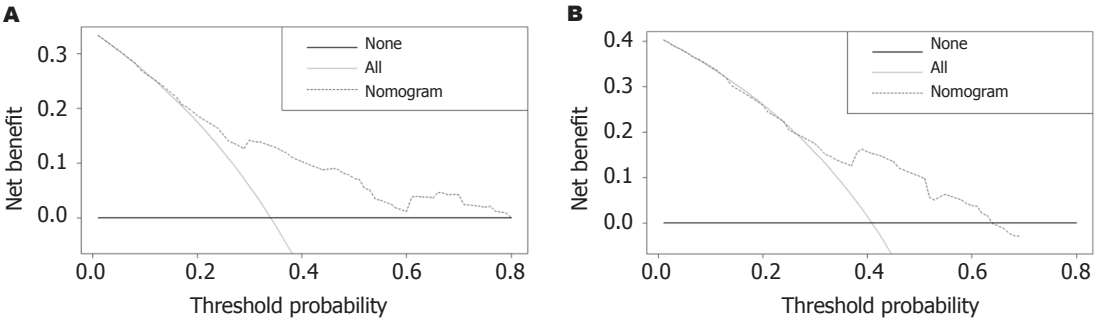


图 5　列线图预测3年和5年无进展生存期的临床决策曲线. A: 3年无进展生存期(progression-free survival, PFS)的临床决策曲线(decision curve analyses, DCA); B: 5年PFS的DCA.

4 结论

综上所述, HOXB8的表达与CRC患者预后密切相关, 对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力. HOXB8可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危CRC患者, 有希望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标. 同时, 还需要进行更深入的分子基础研究和随机化临床试验, 来揭示HOXB8与CRC患者的预后之间的作用机制及HOXB8在CRC中的临床应用.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤, 目前CRC患者仍有很高比例的复发和远处转移, 严重影响预后. 同时, HOXB8与CRC发生发展相关.

实验动机

基于CRC的转移和复发居高不下, 本研究旨在探讨*HOXB8*基因在CRC患者预后中的判断价值, 为监测高危CRC的疾病进展和复发提供思路.

实验目标

本研究希望了解*HOXB8*基因的表达与CRC患者相关病理特征及预后的联系, 并利用HOXB8建立一个全新的及有价值的CRC预后模型.

实验方法

通过分析肿瘤基因组图谱数据库中的HOXB8表达数据与CRC临床病理因素及生存预后之间的关系, 然后基于HOXB8建立一个新的CRC预后模型及列线图, 并对其进行全面科学的验证和评价.

实验结果

HOXB8主要在CRC肿瘤组织、右半CRC及较晚的临床分期中呈现高表达. 生存分析显示HOXB8的高表达与CRC患者更差的无进展生存期的相关. 基于HOXB8建立的CRC预后模型及列线图具有良好的预测价值.

实验结论

HOXB8的表达与CRC患者预后密切相关, 对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力.

展望前景

HOXB8可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危CRC患者, 有希望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标.

5 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]

2 Chua YJ, Zalcberg JR. Progress and challenges in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 595-604 [PMID: 18402526 DOI: 10.1586/14737140.8.4.595]

3 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271-289 [PMID: 27253694 DOI: 10.3322/caac.21349]

4 Zhong W, Yu Z, Zhan J, Yu T, Lin Y, Xia ZS, Yuan YH, Chen QK. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 83-95 [PMID: 24875250 DOI: 10.1007/s12253-014-9791-9]

5 Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014; 134: 2513-2522 [PMID: 23852704 DOI: 10.1002/ijc.28384]

6 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Sakurai K, Toyokawa T, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Hirakawa K. Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage II colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3753-3758 [PMID: 24982398]

7 Yue Y, Farcas R, Thiel G, Bommer C, Grossmann B, Galetzka D, Kelbova C, Küpferling P, Daser A, Zechner U, Haaf T. De novo t(12;17)(p13.3;q21.3) translocation with a breakpoint near the 5′ end of the HOXB gene cluster in a patient with developmental delay and skeletal malformations. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 570-577 [PMID: 17327879 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201795]

8 Vider BZ, Zimber A, Hirsch D, Estlein D, Chastre E, Prevot S, Gespach C, Yaniv A, Gazit A. Human colorectal carcinogenesis is associated with deregulation of homeobox gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 742-748 [PMID: 9126347 DOI: 10.1006/bbrc.1997.6364]

9 Vider BZ, Zimber A, Chastre E, Gespach C, Halperin M, Mashiah P, Yaniv A, Gazit A. Deregulated expression of homeobox-containing genes, HOXB6, B8, C8, C9, and Cdx-1, in human colon cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 513-518 [PMID: 10833444 DOI: 10.1006/bbrc.2000.2804]

10 Liu J, Lichtenberg T, Hoadley KA, Poisson LM, Lazar AJ, Cherniack AD, Kovatich AJ, Benz CC, Levine DA, Lee AV, Omberg L, Wolf DM, Shriver CD, Thorsson V; Cancer Genome Atlas Research Network, Hu H. An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics. *Cell* 2018; 173: 400-416.e11 [PMID: 29625055 DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.052]

11 Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW; Topic Group 'Evaluating diagnostic tests and prediction models' of the STRATOS initiative. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med* 2019; 17: 230 [PMID: 31842878 DOI: 10.1186/s12916-019-1466-7]

12 Zhang Z, Rousson V, Lee WC, Ferdynus C, Chen M, Qian X, Guo Y; written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group. Decision curve analysis: a technical note. *Ann Transl Med* 2018; 6: 308 [PMID: 30211196 DOI: 10.21037/atm.2018.07.02]

13 Bhattacharjee A, Ghangal R, Garg R, Jain M. Genome-wide analysis of homeobox gene family in legumes: identification, gene duplication and expression profiling. *PLoS One* 2015; 10: e0119198 [PMID: 25745864 DOI: 10.1371/journal.pone.0119198]

14 Haria D, Naora H. Homeobox Gene Deregulation: Impact on the Hallmarks of Cancer. *Cancer Hallm* 2013; 1: 67-76 [PMID: 24761365 DOI: 10.1166/ch.2013.1007]

15 Stavnes HT, Holth A, Don T, Kærn J, Vaksman O, Reich R, Trope' CG, Davidson B. HOXB8 expression in ovarian serous carcinoma effusions is associated with shorter survival. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 358-363 [PMID: 23438671 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.02.021]

16 Ding WJ, Zhou M, Chen MM, Qu CY. HOXB8 promotes tumor metastasis and the epithelial-mesenchymal transition via ZEB2 targets in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 385-397 [PMID: 27761656 DOI: 10.1007/s00432-016-2283-4]
17 Wang T, Lin F, Sun X, Jiang L, Mao R, Zhou S, Shang W, Bi R, Lu F, Li S. HOXB8 enhances the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells by promoting EMT via STAT3 activation. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 3 [PMID: 30622439 DOI: 10.1186/s12935-018-0717-6]
18 徐宗斌, 张逸羿, 卢星榕, 池畔. 人结直肠癌耐药细胞株HCT-8/L-OHP的构建及HOXB8过表达的探讨. 福建医科大学学报 2018; 52: 1-6
19 Shen S, Pan J, Lu X, Chi P. Role of miR-196 and its target gene HoxB8 in the development and proliferation of human colorectal cancer and the impact of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX4 on their expression. *Oncol Lett* 2016; 12: 4041-4047 [PMID: 27895768 DOI: 10.3892/ol.2016.5210]
20 Lu X, Pan J, Li S, Shen S, Chi P, Lin H, Huang Y, Xu Z, Huang S. Establishment of a predictive genetic model for estimating chemotherapy sensitivity of colorectal cancer with synchronous liver metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28: 552-558 [PMID: 23721165 DOI: 10.1089/cbr.2012.1431]
21 林飞燕, 吴爱华, 张培丽, 蒋磊, 李绍堂. HoxB8对结直肠癌细胞生长迁移的影响. 温州医科大学学报 2015; 45: 785-790 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.11.002]
22 Mukund K, Syulyukina N, Ramamoorthy S, Subramaniam S. Right and left-sided colon cancers - specificity of molecular mechanisms in tumorigenesis and progression. *BMC Cancer* 2020; 20: 317 [PMID: 32293332 DOI: 10.1186/s12885-020-06784-7]
23 Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 418-423 [PMID: 17532785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x]
24 Gao P, Song YX, Xu YY, Sun Z, Sun JX, Xu HM, Wang ZN. Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. *Histopathology* 2013; 63: 603-615 [PMID: 23991632 DOI: 10.1111/his.12190]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化．A: ⋯; B: ⋯; C: ⋯; D: ⋯; E: ⋯; F: ⋯; G: ⋯. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(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 2020年11月28日; 28(22): 1137-1144

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1137

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

无创模型在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值

杨 晴, 王 岩, 关 欣, 谷 野, 李鲁平, 戴文颖, 卞 丽, 尚 宁

杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 戴文颖, 卞丽, 尚宁, 沈阳市第六人民医院肝病科 辽宁省沈阳市 110006

李鲁平, 沈阳市第六人民医院检验科 辽宁省沈阳市 110006

杨晴, 研究生, 主任医师, 从事慢性肝病肝纤维化的临床和科研.

基金项目: 辽宁省科技计划项目, No. 2017225083; 沈阳市科技计划项目, No. 18-014-4-13.

作者贡献分布: 本文杨晴为主要设计完成者; 王岩组织参与实施收集数据; 谷野与李鲁平组织实施参与数据整理; 关欣与戴文颖文献查阅; 卞丽与尚宁参与部分数据收集.

通讯作者: 杨晴, 主任医师, 110006, 辽宁省沈阳市和平区和平南大街85号, 沈阳市第六人民医院肝病科. qingyang23221854@163.com

收稿日期: 2020-07-29
修回日期: 2020-09-12
接受日期: 2020-10-16
在线出版日期: 2020-11-28

Evaluation of liver fibrosis by non-invasive diagnostic indexes in patients with chronic hepatitis B

Qing Yang, Yan Wang, Xin Guan, Ye Gu, Lu-Ping Li, Wen-Ying Dai, Li Bian, Ning Shang

Qing Yang, Yan Wang, Xin Guan, Ye Gu, Wen-Ying Dai, Li Bian, Ning Shang, Department of Liver Diseases, The Sixth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang 110006, Liaoning Province, China

Lu-Ping Li, Department of Clinical Laboratory, The Sixth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang 110006, Liaoning Province, China

Supported by: Liaoning Provincial Science and Technology Program, No. 2017225083; The Shenyang City Science and Technology Program, No. 18-014-413.

Corresponding author: Qing Yang, Chief Physician, Department of Liver Diseases, The Sixth People's Hospital of Shenyang City, No. 85 South Heping Street, Heping District, Shenyang 110006, Liaoning Province, China. qingyang23221854@163.com

Received: 2020-07-29
Revised: 2020-09-12
Accepted: 2020-10-16
Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

Liver biopsy is the gold standard for determining the degree of fibrosis in patients with chronic hepatitis B, but it has certain limitations in clinical application because of its invasive nature. Hence, non-invasive assessment is essential.

AIM

To compare the diagnostic value of ten noninvasive models indexes for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

A total of 1030 patients with chronic hepatitis B admitted during June 2003 and August 2019 were enrolled in the study. All the patients received liver biopsy and blood and ultrasound examinations. The AST-to-ALT ratio, AST-to-platelet ratio index, age platelet index, cirrhosis discriminant score, fibrosis index based on four factors, gamma-glutamyltranspeptidase-to-platelet ratio, S-index, spleen-to-platelet ratio index, age-spleen-to-platelet ratio index (ASPRI), and FV (our model) were calculated. Area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was used to assess the clinical value of noninvasive models in diagnosis of liver fibrosis.

RESULTS

All the models were correlated with the stage of liver fibrosis (r = 0.215, 0.382, 0.629, 0.449, 0.612, 0.618, 0.654, 0.658, 0.707, and 0.775, respectively; $P < 0.05$). The best AUROCs of FV and ASPRI for diagnosis of significant liver fibrosis (F2-3) were 0.834 and 0.796, with

sensitivities of 78.8% and 70.2%, specificities of 74.0% and 76.1%, and accuracies of 76.3% and 73.3%, respectively. The best AUROCs for diagnosis of early liver cirrhosis (F4) were 0.928 and 0.912, with sensitivities of 85.4% and 89.4%, specificities of 85.0% and 77.3%, accuracies of 85.1% and 79.7%, negative predictive values of 96.2% and 96.5%, and negative likelihood ratios of 0.172 and 0.137, respectively.

CONCLUSION

FV and ASPRI have better accuracies than other noninvasive diagnostic indexes in diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, especially in the diagnosis of early liver cirrhosis.

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

Key Words: Liver fibrosis; Chronic hepatitis B; Noninvasive; Model

Citation: Yang Q, Wang Y, Guan X, Gu Y, Li LP, Dai WY, Bian L, Shang N. Evaluation of liver fibrosis by non-invasive diagnostic indexes in patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1137-1144

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1137.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1137

摘要

背景

肝活检是判断乙型肝炎肝纤维化的金标准, 因其为有创的检查, 临床应用有一定局限性, 因此无创性诊断的评估受到关注.

目的

评价10个无创模型指数对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值.

方法

收集2003-06至2019-08间的慢性乙型肝炎患者1030例, 所有病例均接受了肝活检, 并同时检测了血液、B超等指标. 按照公式计算模型的指数分别为天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值(AST-to-ALT ratio, AAR)、AST/血小板计数比值(AST-to platelet ratio index, APRI)、年龄-血小板指数(age platelet index, API)、肝硬化判别式值(cirrhosis discriminant score, CDS)、FIB-4指数(fibrosis index based on the four factors, FIB-4)、γ-谷氨酰转肽酶/血小板计数(gamma-glutamyltranspeptidase to platelet ratio, GPR)、S指数(S-index, S)、脾脏/血小板比值指数(spleen to platelet ratio index, SPRI)、年龄-脾脏/血小板比值指数(age-spleen to platelet ratio index, ASPRI), FV (作者的模型), 并利用ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristiccurve, AUROC)评价每个模型在肝纤维化诊断中的临床价值.

结果

所有模型指数均与肝纤维化分期相关(r = 0.215、0.382、0.629、0.449、0.612、0.618、0.654、0.658、0.707、0.775, 均P<0.05). 诊断F2-3的AUROC较好的为: FV (0.834)和ASPRI (0.796),灵敏度为78.8%和70.2%, 特异度为74.0%和76.1%, 准确率分别为76.3%和73.3%. F4为: FV (0.928)和ASPRI (0.912), 灵敏度为85.4%和89.4%, 特异度为85.0%和77.3%, 阴性预测值为96.2%和96.5%、阴性似然比为0.172和0.137、准确率为85.1%和79.7%.

结论

FV和ASPRI是各项无创模型中诊断价值准确率最好的, 尤其诊断早期肝硬化方面更具优势.

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

关键词: 肝纤维化; 慢性乙型肝炎; 无创性; 模型

核心提要: 以1030例慢性乙型肝炎患者肝穿病理结果为标准, 评价模型天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值、AST/血小板计数比值、年龄-血小板指数、肝硬化判别式值、FIB-4指数、γ-谷氨酰转肽酶/血小板计数、S指数、脾脏/血小板比值指数、年龄-脾脏/血小板比值指数和自建模型FV诊断肝纤维化程度的临床价值. 结果显示年龄-脾脏/血小板比值指数和FV诊断价值较高, 尤其诊断肝硬化具有优势.

文献来源: 杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 李鲁平, 戴文颖, 卞丽, 尚宁. 无创模型在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1137-1144

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1137.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1137

0 引言

乙型肝炎肝纤维化是一种慢性的病理过程, 是逐渐进展为肝硬化终末期失代偿以及肝细胞癌的重要阶段. 组织学上肝纤维化甚至早期的肝硬化通过有效的抗病毒治疗能够逆转[1,2]. 因此乙型肝炎肝纤维化的准确评估对改善患者的预后至关重要. 由于多种原因金标准肝穿刺病理学检查临床难以广泛应用. 因此无创性诊断的研究逐步得到重视. 近年一些无创模型已用于评估肝纤维化, 但其临床应用价值如何需进一步验证. 本研究以肝穿病理学检查为依据, 评价10个无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2003至2019年符合入选标准的慢性乙型肝炎患者1030例, 所有病例均在沈阳市第六人民医院接受了肝穿活检. 诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年更新版)》的标准[3]. 排除其他病毒性肝肝炎、代谢性以及其他种类的肝病、肝硬化失代偿期和肿瘤患者. 并且肝穿刺活检前未接受过抗病毒治疗, 近期未接受过影响凝血功能的药物等. 患者均签署了知情同意书, 医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 病理学检查: 患者均在肝活检前1 wk内检测血液常规和凝血等指标, 排除禁忌后, 在B超定位下采用16G活检针进行穿刺. 标本以10%甲醛溶液固定, 石蜡切片, 常规HE、Masson三色以及浸银染色. 按照标准[4], 进行病理诊断. 最后经2名高级病理医师进行诊断复核.

1.2.2 血液检测: 患者于肝穿刺活检前1 wk内清晨空腹静脉采血, 进行检测. 检测项目包括: 血液常规指标, 生化和病毒指标等. 血液常规指标检测应用雅培公司CELL-DYN1800型全自动血细胞分析仪; 并应用美国Abbott公司的全自动生物化学分析仪对生化指标进行检测分析; PT用日本SysmexCA-550血凝仪检测.

1.2.3 超声检查: 患者于肝活检前1 wk内进行B超检测. 测量应用日本ALOKA4000型彩色多普勒超声仪, 包括脾脏最大长径(GLDS)和厚度、肝表面光滑度等指标.

1.2.4 无创模型的参数: 本研究涉及以下10个肝纤维化的无创诊断模型, 如下: AST/ALT比值(AST-to-ALT ratio, AAR)[5]、AST与血小板比值(AST-to platelet ratio index, APRI)[6]、年龄-血小板指数(age platelet index, API)[7]、肝硬化判别值(cirrhosis discriminant score, CDS)[8]、4因子肝纤维化指数(fibrosis index based on the four factors, FIB-4)[9]、γ-谷氨酰转肽酶与血小板计数比值(gamma-glutamyltranspeptidase to platelet ratio, GPR)[10]、S指数(S-index, S)[11]、脾脏/血小板比值(spleen to platelet ratio index, SPRI)[12]、年龄-脾脏/血小板比值(age-spleen to platelet ratio index, ASPRI)[12], FV[13], FV为作者自建的模型. 计算式如下: AAR: AST/ALT[5]. APRI: [AST(U/L)/ULN/PLT(10^9/L)]×100 (ULN为AST正常值上限)[6]. API: 年龄(岁)分值和PLT(10^9/L)分值2项的总和, 范围0-10[7](表1). CDS: AST/ALT分值、PLT (10^9/L)分值、INR分值3项总和, 范围0-11[8](表1). FIB-4 = age(year)×AST(U/L)/[PLT(10^9/L)×[ALT(U/L)]$^{1/2}$][9]. GPR = [γ-GT(U/L)/ULN/PLT(10^9/L)]×100 (ULN为γ-GT正常值上限)[10]. S = 1000×GGT/(PLT×Alb^2)[11]. SPRI: [GLDS(cm)/PLT(10^9/L)]×100[12]. ASPRI: 年龄(岁)分值(表1)和SPRI的总和[12]. FV = EXP(F)/[1+EXP](F), F = 3.958+0.210ln(年龄)-1.251ln(PLT)+0.243ln(GGT)-1.133ln(A/G)+0.408ln(SPS)[13].

统计学处理 采用SPSS 13.0和MedCal 15.2软件. 计量资料以*M* (P25-P75)表示, 计数资料以百分位数表示. 组间比较应用Kruskal-Wallis *H*检验; 相关分析应用Spearman分析; 模型价值采用ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)进行评价; AUROC两两比较采用正态性*Z*检验.

2 结果

2.1 一般资料 1030例CHB患者中, 男性689例(67.9%), 女性341例(33.1%); 年龄中位数为34 (26-43)岁, 阳性家族史547例(53.1%), ALT升高787 (76.4%)例. 肝组织镜下汇管区个数平均为9.69±1.7个. 肝病理炎症分级: G1为264 (25.6%)例; G2为336 (32.6%)例; G3为347 (33.7%)例; G4为83 (8.1%)例; 肝纤维化病理分期: F0为166 (16.1%)例; F1为269 (26.1%)例; F2为219 (21.3%)例; F3为177 (17.2%)例; F4为199 (19.3%)例. 上述病例中, 有148例同时检测了肝硬度值, 其中, F0为16 (10.8%)例; F1为53 (35.8%)例; F2为28 (18.9%)例; F3为26 (17.6%)例; F4为25 (16.9%)例. 与各模型相关的指标在不同纤维化分期间均存在统计学差异(表2).

2.2 模型指数与肝纤维化分期的相关性 根据各模型的计算公式, 计算不同模型的指数值, 依次考察AAR、APRI、API、CDS、FIB4、GPR、S、SPRI、ASPRI 和FV共10个模型指数与炎症分级(G)肝纤维化分期(F)的相关性, 结果显示均有良好的相关关系(表3).

2.3 诊断肝纤维化的价值 本研究将F2-3定义为明显肝纤维化, F4定义为早期肝硬化. 以肝纤维化病理分期为标准分别绘制各模型的ROC曲线. 不同纤维化程度的ROC曲线见图1.

明显肝纤维化的价值: FV和ASPRI的ROC曲线下面积(AUROC)分别为0.834和0.796, 二者无统计学差异($Z = 1.852, P > 0.05$), 但FV的AUROC高于其他任何模型, ASPRI和其他模型SPRI、S、GPR、API虽均无统计学意义的差别, 但ASPRI诊断准确率更高. AAR、APRI、CDS的AUROC均<0.7, 诊断价值较低. 参见表4、5.

早期肝硬化的价值: FV的AUROC (0.928)与ASPRI (0.912)无统计学意义的差别($Z = 1.249, P > 0.05$), 但高于其他模型. ASPRI与SPRI亦没有统计学差异($Z = 1.344, P > 0.05$), 但高于其他的模型. 并且ASPRI诊断肝硬化的灵敏度和准确率均高于SPRI. 见表4、6.

上述结果提示FV和ASPRI在10个无创诊断模型中价值最大, 具体评价指标参见表5、6. 并且FV和ASPRI的AUROC与肝硬度测量值比较差异没有统计

表 1　年龄-血小板指数和肝硬化判别式值的评分[7,8]

	API		CDS		
	年龄(岁)	PLT (10^9/L)	AST/ALT	PLT (10^9/L)	INR
0	<30	≥225	>1.7	≥340	<1.1
1	30–39	224–200	1.2–1.7	280–339	1.1–1.4
2	40–49	199–175	0.6–1.19	220–279	>1.4
3	50–59	174–150	<0.6	160–219	NA
4	60–69	149–125	NA	100–159	NA
5	≥70	<125	NA	40–99	NA
6	NA	NA	NA	<40	NA

NA: 无数据; API: 年龄-血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值.

表 2　各指标在不同肝纤维化分期的特点 [*M* (P25–P75)]

模型	F0–1 (435例)	F2 (219例)	F3 (177例)	F4 (199例)	χ^2	*P*值
年龄(岁)	28.0 (22.0–36.0)	36.0 (27.0–43.0)	36.0 (29.0–45.0)	40.0 (35.0–50.0)	161.1	0.000
血小板($\times 10^9$/L)	180.0 (153.0–208.0)	149.0 (127.0–175.0)	128.0 (109.0–157.0)	100.0 (91.0–124.0)	416.7	0.000
丙氨酸转氨酶(U/L)	77.0 (41.0–160.0)	90.0 (39.0–192.0)	101.0 (46.0–214.0)	79.0 (44.0–158.0)	13.8	0.000
天冬氨酸转氨酶(U/L)	44.0 (28.0–80.0)	51.0 (30.0–109.0)	66.0 (36.0–124.0)	61.0 (37.0–127.0)	46.6	0.000
γ-谷氨酰转肽酶(U/L)	23.0 (15.0–40.0)	36.0 (23.0–79.0)	61.0 (33.0–111.0)	74.0 (42.0–123.0)	251.9	0.000
白蛋白(g/L)	44.7 (41.7–47.0)	43.0 (40.4–45.8)	41.6 (37.9–44.7)	40.0 (36.6–42.9)	167.8	0.000
白蛋白/球蛋白	1.6 (1.4–1.9)	1.6 (1.4–1.8)	1.4 (1.2–1.6)	1.2 (1.0–1.4)	231.0	0.000
总胆红素(μmol/L)	13.8 (10.9–18.0)	15.1 (11.5–19.5)	15.7 (11.9–22.9)	19.4 (14.8–27.1)	85.9	0.000
凝血酶原国际标准化比值	1.0 (0.9–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.1)	1.1 (1.0–1.2)	228.5	0.000
脾脏长度(cm)	9.7 (8.9–10.4)	10.1 (9.1–11.0)	10.7 (9.7–11.6)	11.3 (10.2–12.6)	172.3	0.000
脾脏面积(cm^2)	21.3 (18.1–25.0)	23.6 (18.7–28.3)	26.4 (21.3–31.0)	30.3 (24.4–37.3)	201.9	0.000

表 3　各模型指数与炎症分级(G)肝纤维化分期(F)的相关性

无创模型	相关系数(G)	*P*值	相关系数(F)	*P*值
AAR	0.139	<0.01	0.215	<0.01
APRI	0.444	<0.01	0.382	<0.01
API	0.511	<0.01	0.629	<0.01
CDS	0.404	<0.01	0.449	<0.01
FIB4	0.572	<0.01	0.612	<0.01
GPR	0.611	<0.01	0.618	<0.01
S	0.627	<0.01	0.654	<0.01
SPRI	0.557	<0.01	0.658	<0.01
ASPRI	0.590	<0.01	0.707	<0.01
FV	0.699	<0.01	0.775	<0.01

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄-血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB-4: FIB-4指数; GPR: γ-谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄-脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

学意义, 见表7.

3 讨论

无创诊断模型预测肝纤维化的研究已得到越来越多的关注, 一些无创诊断模型已被写入多国指南, 例如APRI和FIB-4. 但近年的研究报道它们的诊断准确度差强人意, 而临床非常需要计算简单而且诊断效能高的无创诊断手段.

表 4　各模型诊断纤维化和早期肝硬化的AUROC

模型	肝纤维化(F2–3)	95%置信区间	*P*值	早期肝硬化(F4)	95%置信区间	*P*值
AAR	0.539	0.501–0.579	0.070	0.668	0.626–0.710	0.000
APRI	0.648	0.611–0.685	0.000	0.694	0.656–0.732	0.000
API	0.765[a]	0.732–0.796	0.000	0.849[abc]	0.824–0.875	0.000
CDS	0.660	0.623–0.697	0.000	0.740	0.702–0.779	0.000
FIB4	0.747[ab]	0.714–0.780	0.000	0.834[abc]	0.806–0.863	0.000
GPR	0.771[a]	0.739–0.802	0.000	0.825[abc]	0.796–0.854	0.000
S	0.782[a]	0.751–0.813	0.000	0.839[abc]	0.811–0.866	0.000
SPRI	0.765[a]	0.732–0.797	0.000	0.891[a]	0.866–0.915	0.000
ASPRI	0.796	0.766–0.826	0.000	0.912	0.892–0.933	0.000
FV	0.834	0.806–0.861	0.000	0.928	0.911–0.944	0.000

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄–血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB–4: FIB–4指数; GPR: γ–谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄–脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型. AUROC: ROC曲线下面积; 与FV比较, [a]*P*<0.05; 与ASPRI比较, [b]*P*<0.05;与SPRI比较, [c]*P*<0.05. 其中AAR、APRI、CDS未纳入比较. F2–3组: FV与ASPRI、SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的Z值分别为1.852、3.133、2.446、2.963、3.950、3.293; ASPRI与SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的*Z*值分别为1.367、0.638、1.139、2.161、1.459; F4组: FV与ASPRI、SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的*Z*值分别为1.249、2.565、5.519、6.259、5.529、5.175; ASPRI与SPRI、S、GPR、FIB4、API比较的Z值分别为1.344、4.243、4.826、4.327、3.841; SPRI与S、GPR、FIB4、API比较的*Z*值分别为2.820、3.458、2.967、2.373.

表 5　各模型用于评价肝纤维化(F2–3)的指标

模型	界值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确率(%)	阳性似然比	阴性似燃比
AAR	0.738	33.6	77.2	51.6	54.1	53.3	1.476	0.859
APRI	0.822	61.1	63.7	60.5	64.3	62.5	1.682	0.611
API	4.5	58.6	80.2	72.9	68.0	69.9	2.963	0.516
CDS	6.50	42.2	82.5	68.7	61.1	63.3	2.414	0.701
FIB4	1.245	65.9	72.6	68.7	70.1	69.4	2.409	0.469
GPR	0.321	74.0	67.1	67.2	71.8	70.5	2.251	0.385
S	0.121	66.9	76.8	72.4	71.8	72.1	2.882	0.431
SPRI	6.015	75.5	67.1	67.6	75.1	71.1	2.297	0.365
ASPRI	7.395	70.2	76.1	72.8	73.7	73.3	2.936	0.392
FV	0.480	78.8	74.0	73.4	79.3	76.3	3.033	0.286

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄–血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB–4: FIB–4指数; GPR: γ–谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄–脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

本研究比较了10个无创诊断模型诊断肝纤维化的价值. 结果显示所有模型指数均与炎症分级(G)和肝纤维化分期(F)相关, 并且与肝纤维化分期的相关关系更为密切(APRI除外)(表3).

AAR、APRI、CDS诊断明显纤维化F2-3的AUROC为0.539、0.648、0.660, 诊断价值很低, 并且诊断早期肝硬化F4的价值也较低(AUROC为0.668、0.694、0.740), 与有些作者的研究[5,6,8]有分歧, 但与较大样本的研究[14-17]结果相近. 本研究中APRI与炎症分级的关系较密切, 其诊断价值可能受炎症程度包括转氨酶水平的影响.

API诊断F2-3的AUROC为0.765, 最优界值4.5, 灵敏度58.6%, 特异度80.2%, 准确69.9%, 与最初Poynard等[6]的研究比较接近. 诊断F4的AUROC为0.849, 灵敏度为76.9%, 特异度为78.7%, 界值为5.5, 与某些研究结果[14,15]相近, 总之诊断的灵敏度不够理想.

FIB-4诊断F2-3和F4的AUROC分别为0.747和0.834, 灵敏度65.9%和84.4%, 特异度72.6%和68.1%, 准确率为69.4%和71.3%, 界值是1.25和1.59, 与近年其他的研究相近[14-16].

GPR诊断F2-3和F4的AUROC分别为0.771和0.825, 最优界值为0.32和0.57, 灵敏度为74.0%和83.4%, 特异

表 6　各模型用于评价早期肝硬化(F4)的指标

模型	界值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确率(%)	阳性似然比	阴性似燃比
AAR	0.748	61.3	68.4	31.7	88.1	66.9	1.937	0.566
APRI	0.844	77.4	53.4	28.5	90.8	58.1	1.662	0.423
API	5.50	76.9	78.7	46.4	93.4	78.3	3.609	0.294
CDS	6.50	69.3	70.9	36.3	90.6	70.6	2.381	0.432
FIB4	1.585	84.4	68.1	38.8	94.8	71.3	2.647	0.229
GPR	0.568	83.4	68.9	39.1	94.5	71.7	2.687	0.240
S	0.218	80.4	75.0	43.4	94.1	75.9	3.212	0.261
SPRI	7.695	87.9	76.2	46.9	96.3	78.4	3.691	0.158
ASPRI	9.135	89.4	77.3	48.5	96.5	79.7	3.932	0.137
FV	0.644	85.4	85.0	57.7	96.2	85.1	5.679	0.172

AAR: 天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶比值; APRI: AST/血小板计数比值; API: 年龄–血小板指数; CDS: 肝硬化判别式值; FIB–4: FIB–4指数; GPR: γ–谷氨酰转肽酶/血小板计数; S: S指数; SPRI: 脾脏/血小板比值指数; ASPRI: 年龄–脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

表 7　模型FV和年龄–脾脏/血小板比值指数与肝硬度值(Kpa)的ROC曲线下面积

模型	肝纤维化(F2–3)	95%置信区间	*P*值	早期肝硬化(F4)	95%置信区间	*P*值
FV	0.810(0.039)	0.733–0.886	0.000	0.885(0.036)	0.815–0.955	0.000
ASPRI	0.780(0.041)	0.699–0.860	0.000	0.889(0.036)	0.818–0.959	0.000
肝硬度值	0.749(0.043)	0.664–0.834	0.000	0.895(0.027)	0.842–0.949	0.000

ASPRI: 年龄–脾脏/血小板比值指数; FV: 作者的模型.

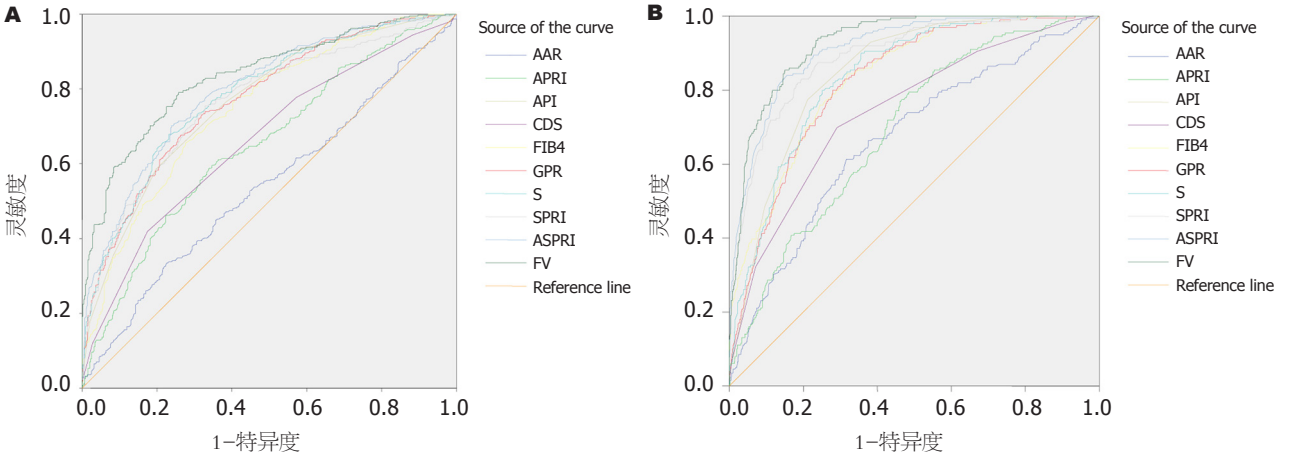


图 1　ROC曲线. A: 各模型诊断肝纤维化(F2–3)的; B: 各模型诊断早期肝硬化(F4)的.

度为67.1%和68.9%, 准确率为70.5%和71.7%, 与最初Lemoine等[9]的研究以及新近的研究[18,19]基本相似.

S指数诊断F2-3和F4的AUROC为0.782和0.839, 诊断的最佳界值是0.12和0.22, 界值较最初Zhou等[10]的研究低, 但与有些大样本的研究[14,20,21]的研究相同, 但也有界值更低的[22]报道.

SPRI和ASPRI诊断F2-3的AUROC分别为0.765和0.796. 最优界值是6.02和7.40, 灵敏度和特异度分别为75.5%和67.1%、70.2%和76.1%, 准确率为71.1%和73.3%; 诊断F4的AUROC分别为0.891和0.912. 最优界值是7.70和9.14, 灵敏度和特异度分别为87.9%和76.2%、89.4%和77.3%, 准确率为78.4%和79.7%; 二者是比较相似的模型, ASPRI是在SPRI基础上增加了一个反映肝纤维化比较重要的因素患者年龄, 因此ASPRI诊断的准确率更高. ASPRI诊断肝硬化的最优界值(9.14)与最初Kim等[11]的研究界值(9.0)接近, 但阴性预测值(96.8%)略高于

Kim等[12]的研究(92%). ASPRI诊断肝硬化的阴性似然比为0.137, 具有较好的排除诊断价值.

FV[13]是作者以往建立的模型. 由患者年龄、血小板、GGT、A/G、脾脏面积五项指标组成, 基本反映了影响肝纤维化的重要因素. 本研究中, FV诊断明显纤维化F2-3和肝硬化F4的AUROC为0.834和0.928, 最优界值为0.48和0.64, 与既往的研究基本相似. 其诊断肝纤维化的AUROC虽与ASPRI无统计学意义的区别, 但高于其他所有模型, 也是所有模型中诊断准确率最高的. FV诊断F4的灵敏度为85.4%, 其阴性预测值为96.2%, 并且阳性似然比和阴性似然比为5.679和0.172, 诊断的准确率为85.1%, 具有较好的诊断排除能力, 但仍需要进一步的研究验证.

肝硬度因其简单易行, 是临床受欢迎的指标, 已被多国指南推荐为评价肝纤维化的指标, 但受肝脏炎症, 腹水, 肥胖等因素影响较大[23,24]. 本研究1030例中有148例做了肝硬度检测, 结果显示, 肝硬度在F0-1、F2、F3、F4的中位数分别为6.5 (4.8-7.8)、7.5 (6.3-9.4)、10.9 (7.9-15.7)、15.4 (11.0-21.9), 其诊断F2-3和F4的价值与FV和ASPRI没有统计学意义的差异.

4 结论

本文对10个计算简单方便应用的无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化不同程度的价值进行了验证和比较, 临床意义较大的有既往作者自建的模型FV和ASPRI, 它们对明显显纤维化和早期肝硬化具有较好的临床价值, 尤其对肝硬化具有较好的诊断或排除诊断的价值. 然而本研究主要是单中心的数据, 虽然样本量较大, 是可信的, 但不同医院之间临床数据的获得可能存在有差异, 因此尚需进一步的临床验证.

文章亮点

实验背景

乙型肝炎肝纤维化是逐渐进展为肝硬化失代偿以及肝细胞癌的重要阶段, 组织学上肝纤维化甚至早期的肝硬化通过有效的抗病毒治疗能够逆转, 因此肝纤维化的准确评估对改善患者的预后至关重要. 目前肝活检是判断乙型肝炎肝纤维化的金标准, 因其为有创的检查, 临床应用有一定局限性, 因此无创性诊断的评估受到关注.

实验动机

目前无创性评估肝纤维化已被多国诊疗指南采用, 其中利用各种无创模型评估肝纤维化是临床简单易行的方法之一. 多数指南推荐将血小板比值(AST-to platelet ratio index, APRI)和FIB-4用于肝纤维化程度的评估, 但临床中发现它们诊断乙型肝炎肝纤维化的价值是有限的, 尤其APRI的诊断价值较低. 因此有必要对这些无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化的价值做进一步的评估, 为临床抗病毒抗纤维化治疗提供参考.

实验目标

主要是通过较大样本的研究评价10个无创模型诊断乙型肝炎肝纤维化和早期肝硬化的价值, 寻找其中诊断准确率较高的模型, 为临床肝纤维化的评估提供依据, 并减少肝活检的必要.

实验方法

本研究纳入的1030例慢性乙型肝炎患者均接受了肝活检, 并同时检测了血液、B超肝硬度值等指标. 按照公式分别计算10个无创模型的指数. 以肝穿病理学检查为金标准, 利用相关分析和ROC曲线分析等方法对10个无创模型诊断肝纤维化和早期肝硬化的价值进行验证和比较.

实验结果

研究显示10个模型指数均与肝纤维化分期相关. 但诊断肝纤维化(F2-3)的ROC曲线下面积(area under receiver operating characteristic curve, AUROC)较好的为: FV (0.834)和年龄-脾脏/血小板比值(age-spleen to platelet ratio index, ASPRI) (0.796), 灵敏度为78.8%和70.2%, 特异度为74.0%和76.1%, 准确率分别为76.3%和73.3%. 早期肝硬化(F4)为: FV (0.928)和ASPRI (0.912), 灵敏度为85.4%和89.4%, 特异度为85.0%和77.3%, 阴性预测值为96.2%和96.5%、阴性似然比为0.172和0.137、准确率为85.1%和79.7%. 148例的研究显示FV和ASPRI的诊断价值相当并与肝硬度值没有统计学意义的差异.

实验结论

10个无创模型包括: AST/ALT比值(AAR)、AST与血小板比值(APRI)、年龄-血小板指数(API)、肝硬化判别值(CDS)、4因子肝纤维化指数(FIB-4)、γ-谷氨酰转肽酶与血小板计数比值(GPR)、S指数(S)、脾脏/血小板比值(SPRI)、年龄-脾脏/血小板比值(ASPRI)和自建的模型FV. 研究发现其中只有FV和ASPRI是诊断准确率最好的, 它们对明显显纤维化和早期肝硬化具有较高的诊断价值, 尤其诊断早期肝硬化更具优势.

展望前景

本研究主要是单中心的数据, 虽然样本量较大, 可信度较高, 但不同医院之间临床数据的获得可能存在有差异, 因此尚需进一步的多中心临床研究以便更加全面地

评估这些无创模型诊断肝纤维化的价值.

5 参考文献

1 Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? *Liver Int* 2015; 35 Suppl 1: 78-81 [PMID: 25529091 DOI: 10.1111/liv.12710]
2 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
3 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 892-893
4 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
5 Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 44-48 [PMID: 9448172 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.044_c.x]
6 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
7 Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat* 1997; 4: 199-208 [PMID: 9181529 DOI: 10.1046/j.1365-2893.1997.00141.x]
8 Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1302-1304 [PMID: 9260794]
9 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
10 Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, Goldin R, Njai HF, Ndow G, Taal M, Cooke G, D'Alessandro U, Vray M, Mbaye PS, Njie R, Mallet V, Thursz M. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* 2016; 65: 1369-1376 [PMID: 26109530 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309260]
11 Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Mao YM, Zeng MD, Lu LG. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1569-1577 [PMID: 20796157 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x]
12 Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, Cho SW, Han KH, Chon CY, Moon YM, Ahn SH. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007; 27: 969-976 [PMID: 17696936 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01519.x]
13 杨晴, 刘东屏, 李鲁平, 谷野, 张明香, 刘悦, 杨凯. 慢性乙型肝炎肝纤维化非创诊断模型的建立与评价. 中华肝脏病杂志 2017; 25: 15-20
14 Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2019; 26: 297-307 [PMID: 30380170 DOI: 10.1111/jvh.13031]
15 Dong M, Wu J, Yu X, Li J, Yang S, Qi X, Mao R, Zhang Y, Yu J, Zhu H, Yang F, Qin Y, Zhang J. Validation and comparison of seventeen noninvasive models for evaluating liver fibrosis in Chinese hepatitis B patients. *Liver Int* 2018; 38: 1562-1570 [PMID: 29314613 DOI: 10.1111/liv.13688]
16 Liu DP, Lu W, Zhang ZQ, Wang YB, Ding RR, Zhou XL, Huang D, Li XF. Comparative evaluation of GPR versus APRI and FIB-4 in predicting different levels of liver fibrosis of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 581-589 [PMID: 29230907 DOI: 10.1111/jvh.12842]
17 Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 428-434 [PMID: 23358121 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835cb5dd]
18 Hu YC, Liu H, Liu XY, Ma LN, Guan YH, Luo X, Ding XC. Value of gamma-glutamyltranspeptidase-to-platelet ratio in diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7425-7432 [PMID: 29151696 DOI: 10.3748/wjg.v23.i41.7425]
19 Hamidi AA, Oncul A, Ozguven BY, Sevgi DY, Gunduz A, Uzun N, Dokmetas I. Diagnostic accuracy of different noninvasive scores for detecting advanced fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 1439-1443 [PMID: 31033847 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001428]
20 左中宝, 崔怀中, 黄从想, 郭毅, 潘克女, 王妙婵, 杜炜, 黄斌, 徐爱芳. FibrOTOum与6种肝纤维化血清学模型评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的临床研究. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 430-435 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.06.008]
21 张志侨, 黄丽雯, 陈永鹏. 多项无创诊断指数评估慢性乙型肝炎肝纤维化的准确性比较. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 692-696 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.06.014]
22 黄春明, 胡中伟, 詹远京, 郭家伟, 余卫华. 慢性乙型肝炎肝纤维化不同年龄段4个无创诊断模式的预测价值. 现代医院 2018; 18: 924-927 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2018.06.043]
23 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015年). 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 12-18 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.02.002]
24 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



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 2020年11月28日; 28(22): 1145-1149

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1145

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张术对胆总管大结石患者远期结石复发的影响

周 盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 陈炜炜, 陈超伍, 刘 军

周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116000

陈炜炜, 陈超伍, 刘军, 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

周盟, 研究方向为胆胰疾病的内镜下治疗.

作者贡献分布: 此课题由周盟与刘军设计; 何家俊、费诗茵及王婷婷收集病例; 数据分析由周盟、陈炜炜及陈超伍完成; 本论文写作由周盟与刘军完成.

通讯作者: 刘军, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院消化内科. sbyy_liujun@163.com

收稿日期: 2020-06-28
修回日期: 2020-08-16
接受日期: 2020-09-28
在线出版日期: 2020-11-28

Effect of different size sphincterotomy combined with large balloon dilatation on long-term recurrence of choledocholithiasis in patients with large common duct stones

Meng Zhou, Jia-Jun He, Shi-Yin Fei, Ting-Ting Wang, Wei-Wei Chen, Chao-Wu Chen, Jun Liu

Meng Zhou, Jia-Jun He, Shi-Yin Fei, Ting-Ting Wang, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Wei-Wei Chen, Chao-Wu Chen, Jun Liu, Department of gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Jun Liu, Chief Physician, Department of gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, No. 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbyy_liujun@163.com.

Received: 2020-06-28
Revised: 2020-08-16
Accepted: 2020-09-28
Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic sphincterotomy (EST) combined with endoscopic papillary large balloon dilatation (EPLBD) is commonly used in the treatment of large common bile duct stones, but the effect of the size of sphincterotomy on long-term bile duct stone recurrence has not been evaluated. This study analyzed the difference in curative effects of different size EST combined with EPLBD and its influence on the long-term recurrence of bile duct stones.

AIM

To observe the curative effect of different size EST combined with EPLBD in the treatment of large common bile duct stones, and analyze its influence on the long-term recurrence of bile duct stones.

METHODS

A total of 168 patients with large common bile duct stones were included in this study and divided into three groups according to the size of sphincterotomy: Small incision group (≤ 5 mm), middle incision group (6-9 mm), and large incision group (≥ 10 mm). All the three groups also underwent EPLBD. The main indexes observed and compared in each group were postoperative pancreatitis, bleeding, perforation, cholangitis, and other complications, as well as success rate of stone removal, stone residual rate, and long-term stone recurrence rate.

RESULTS
There was no significant difference in the success rate of stone removal among the three groups ($P > 0.05$). Postoperative complications such as pancreatitis, bleeding, perforation, and cholangitis were not significantly different among the three groups ($P > 0.05$). The stone residual rate in the large incision group was lower than those of the other two groups ($P > 0.05$). The long-term stone recurrence rate in the small incision group was significantly lower than those of the other two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION
During the endoscopic treatment of large common bile duct stones, smaller papillary sphincter incision combined with EPLBD is helpful to protect the function of the papilla and reduce long-term stone recurrence while achieving the same stone removal effect.

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

Key Words: Different size sphincterotomy; Large balloon dilatation; Sphincterotomy; Postoperative complications; Long-term recurrence of choledocholithiasis

Citation: Zhou M, He JJ, Fei SY, Wang TT, Chen WW, Chen CW, Liu J. Effect of different size sphincterotomy combined with large balloon dilatation on long-term recurrence of choledocholithiasis in patients with large common duct stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1145-1149
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1145.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1145

摘要
背景
内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)联合内镜下乳头大气囊扩张术(endoscopic papilla large balloon dilatation, EPLBD)常用于治疗胆总管大结石, 但括约肌切开大小对远期胆管结石复发的影响缺乏评价. 本研究分析不同大小EST联合EPLBD的疗效差异及对远期胆管结石复发的影响.

目的
通过观察不同切开大小的内镜下乳头括约肌切开取石术联合EPLBD治疗胆总管大结石的疗效, 比较分析该术式的疗效差异及对患者远期胆管结石复发的影响.

方法
本研究共纳入168例胆总管大结石患者, 根据不同大小的乳头括约肌切开程度分为三组, 即: 小切开组(≤5 mm), 中切开组(6-9 mm)及大切开组(≥10 mm), 三组均联合EPLBD, 各组主要观察比较的指标为: 术后胰腺炎、出血、穿孔、胆管炎等并发症, 以及取石成功率、结石残留率、远期结石复发率等.

结果
三组患者取石成功率差异无统计学意义(P>0.05). 术后并发症胰腺炎、穿孔、出血、胆管炎, 三组差异无统计学意义(P>0.05), 大切开组结石残留率较其余两组低, 但差异无统计学意义(P>0.05). 小切开组远期结石复发率显著低于其余两组, 差异有统计学意义(P>0.05).

结论
在应用内镜治疗胆总管大结石患者时, 在达到相同取石效果的情况下, 较小的乳头括约肌切开联合EPLBD, 有助于保护乳头功能, 减少远期结石复发.

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

关键词: 不同大小括约肌切开; 大气囊扩张; 括约肌切开术; 术后并发症; 胆管结石复发

核心提要: 对于胆总管大结石患者行内镜下逆行胰胆管造影术取石时如何保护患者十二指肠乳头括约肌功能是近年来消化内镜手术医生最为关注的地方, 本文观察不同大小括约肌切开联合大气囊扩张取胆总管大结石患者术后结石复发率, 以求找到保护患者十二指肠乳头括约肌功能的最佳手术方式.

文献来源: 周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 陈炜炜, 陈超伍, 刘军. 乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张术对胆总管大结石患者远期结石复发的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1145–1149
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1145.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1145

0 引言
随着内镜技术的发展, 内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为合并胆总管结石患者首选的治疗手段[1]. 内镜下乳头括约肌切开取石术(endoscopic sphincterotomy, EST)及内镜下乳头大气囊扩张术(endoscopic papilla large balloon dilatation, EPLBD)作为ERCP的经典手段, 单独应用并不能满足合并胆总管大结石患者的取石需要. 近年来有学者提出EST+EPLBD的手术方式治疗胆总管大结石, 显著提升了行ERCP的取石成功率, 在临床上也得到了广泛的应用[2]. 但是不管EST还是EPLBD都可能对乳头括约肌功能和结构完整性造成破坏[3,4], 尤其对于胆总管大结石, ERCP带来的乳头功能破坏可能更为明显, 造成反复胆管炎发生以及远期胆管结石复发增加. 如何保护ERCP术后乳头功能一直是困扰临床医生的难题,

目前对于合并胆总管大结石的患者, 在需要联合大气囊扩张时如何选择合适的乳头括约肌切开大小未见报道. 因此, 本研究通过分析胆总管大结石患者经乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张治疗效果, 比较该术式对患者术后近期疗效差异及远期并发症的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-01/2019-09在江苏省苏北人民医院行ERCP治疗的2944例胆总管结石患者的临床资料, 进行筛选入组. 纳入标准: 行ERCP造影示存在胆总管结石, 且术前影像学证实结石直径≥1.2 cm; 无严重心、肺功能疾病. 排除标准: (1)合并肝内胆管结石; (2)患有胆胰恶性肿瘤; (3)既往有胃十二指肠手术史, 内镜下取石史. 符合标准, 共168例, 其中男性85例, 女性83例. 根据手术方式分为小切开组(EST≤5 mm联合EPLBD)、中切开组(EST6-9 mm联合EPLBD)、大切开组(EST≥10 mm联合EPLBD). 其中, 小切开组33例, 中切开组80例, 大切开组55例. 各组患者性别, 年龄, 各组结石直径大小差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 术前禁食6 h, 给予丙泊酚镇静麻醉. 常规内镜下逆行胰胆管造影术流程, 内镜插入至十二指肠降部找到乳头, 并成功插管进入胆管后, 造影管注入造影剂, X线下充分显影肝内外胆管, 根据结石大小、胆总管扩张程度及十二指肠乳头可扩张程度选择不同大小大乳头括约肌切开, 然后选用柱状气囊(12-15 mm)沿导丝插入, 将气囊一端保持在胆管外1.0-1.5 cm, 连接压力泵, 充入造影剂, X线透视下使气囊逐步膨胀直至其腰部消失且达到对应气囊压力后维持60 s[5]. 随后先将造影剂排尽并退出气囊, 然后使用取石网篮或球囊取出结石, 操作过程中注意避免伤及其他脏器、组织; 若结石直径过大无法应用取石网篮及球囊取出, 则先行机械碎石术, 将结石直径缩小到合适范围后, 使用取石网篮或球囊取出.

1.2.2 观察指标及各自评价标准: 比较三组间住院天数、住院费用、取石总体成功率、一次取石成功率和机械碎石使用率; 术后高淀粉酶血症为血淀粉酶升高但小于正常上限3倍; 胰腺炎为术后出现持续性腹痛伴有血淀粉酶升高超过正常上限三倍; 术后出血为出现呕血、便血等消化道症状, 血红蛋白较术前下降>20 g/L; 结石残留率为手术三个月以内影像学或再次手术证实胆管结石; 远期结石复发为ERCP手术三个月之后影像学或再次手术证实远期胆管结石; 有发热、腹痛以及黄疸视为胆管炎.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计分析, 计量资料采用方差分析, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

三组患者住院天数、住院费用、取石总体成功率、一次取石成功率和机械碎石使用率, 差异无统计学意义, 详见表1. 近期并发症如高淀粉酶血症、胰腺炎、穿孔、出血、胆管炎以及结石残留率, 三组差异无统计学意义. 小切开组远期结石复发率较其余两组低(小切开组: 3%; 中切开组: 21.3%; 大切开组: 21.8%), 差异具有统计学意义(P<0.05), 详见表2.

3 讨论

EST作为ERCP治疗胆总管结石的经典术式被广泛应用于临床, 但对较大胆总管结石的取石成功率往往偏低, 需要借助机械碎石等方法取石. EPBD治疗胆总管结石在1983年提出, 其增加了行ERCP的取石成功率, 同时能减少术后近期并发症如穿孔、出血、胆管炎的发生, 但也有研究证实其会增加术后胰腺炎发生率[6]. 针对合并胆总管大结石患者, 单纯的EST或EPBD取石成功率较低, 虽然可联合应用激光、机械碎石术、液电碎石及体外冲击波碎石术等方法取石, 但操作繁琐会增加出血、穿孔、胆道损伤等并发症的发生率. 近年来, 治疗胆总管大结石临床多采取EST+EPLBD的手术方式, 报道显示其临床疗效较为满意[7]. 但乳头括约肌切开或者气囊扩张都可能对括约肌结构和功能的完整性造成破坏, 远期可能导致肠内容物、十二指肠液反流至胆管内, 也容易引起细菌逆行定植在胆管导致胆管炎发生以及胆管结石高复发, 临床医生越来越关注对十二指肠乳头括约肌功能的保护, 如何保护十二指肠乳头括约肌功能、减少ERCP近期并发症以及远期胆管结石的复发一直是临床医生探讨的话题.

EST直接破坏十二指肠乳头完整性, EPBD通过扩张作用对括约肌扩张可起到暂时性拉伸作用, 有助于保护乳头功能, 治疗胆总管大结石若直接应用大气囊扩张, 可能扩张效果不佳, 也会引起胰腺炎发生率增加. 临床多先行EST然后行EPLBD, 有助于引导乳头扩张方向, 增加了乳头扩张效果也减少并发症的发生. 乳头括约肌切开联合大气囊扩张对乳头功能可能起一定的保护作用, 但目前没有关于不同乳头括约肌切开大小联合大气囊扩张取石的报道. 本文探讨不同大小EST联合大气囊扩张手术对患者远期结石复发的影响, 以期找到一个联合手术时最佳切开大小, 既能保护乳头括约肌功能, 又能取得良好的治疗效果. 考虑到胆总管大结石患者ERCP术后胆总管再次发现胆总管内结石, 可能与残

表 1　三组患者住院天数、住院费用、取石总体成功率、一次取石成功率和机械碎石使用率

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	住院天数/d	住院费用/万元	最大结石直径/mm	取石总体成功率/%	一次取石成功率/%	机械碎石率/%
小切开组(n = 33)	12/21	72.67 ± 14.25	9.33 ± 2.48	2.56 ± 0.56	15.15 ± 3.39	90.90	87.90	18.20
中切开组(n = 80)	43/37	68.54 ± 9.96	9.85 ± 3.26	2.56 ± 0.52	15.46 ± 4.25	96.30	95.00	12.50
大切开组(n = 55)	31/24	67.51 ± 14.52	9.27 ± 3.29	2.65 ± 0.67	16.42 ± 4.41	100	96.40	9.10
F/χ^2值	3.70	1.45[1]	0.66[1]	0.42[1]	1.24[1]	4.61	2.66	1.61
P值	0.157	0.243	0.519	0.660	0.292	0.067	0.321	0.439

[1]为F值

表 2　近期并发症如高淀粉酶血症、胰腺炎、穿孔、出血、胆管炎以及结石残留率

组别	胰腺炎	出血	穿孔	胆管炎	高淀粉酶血症	结石残留	远期结石复发
小切开组(n = 33)	1	1	0	3	5	2	1
中切开组(n = 80)	4	1	0	13	11	3	17
大切开组(n = 55)	1	2	0	8	3	1	12
χ^2值	0.89	1.29	1.00	0.88	3.01	1.26	6.16
P值	0.859	0.553	1.000	0.680	0.225	0.576	0.046

余泥沙结石未完全取出, 也有部分患者对有结石的胆囊未及时行手术治疗造成结石移行可能, 我们将术后三个月作为近期结石残留与远期胆总管结石复发的节点. 本研究结果显示小切开组远期结石复发率较其余两组低, 与其余两组比较具有统计学意义, 表明在行EST联合EPLBD治疗胆总管大结石患者时, 较小的乳头括约肌切开显著可减少远期患者结石的复发, 提示EST联合EPLBD治疗胆总管大结石患者时不同切开大小是影响患者其远期结石复发的一个重要因素. 有随访36 mo的研究显示, 括约肌切开联合大气囊扩张较单独行括约肌切开术后胆总管结石复发率低[8]. 预先行小括约肌切开, 起到引导作用, 而后行大气囊扩张对括约肌进行拉伸扩张, 并未完全破坏其结构, 能最大限度保护括约肌功能, 可减少长期胆管反流引起胆管系统感染继而造成的胆管结石的复发. 另外, 小切开组胆管炎复发率较其余两组低, 但三组相比无统计学差异.

有研究报道[4], EST+EPLBD在治疗胆总管结石时是安全的, 术后急性胰腺炎的发生率并不高. 我们分析联合手术降低胰腺炎发生率的机制可能是气囊扩张所施加的径向力远离胰管口而沿EST切割方向向胆管移动, 从而减少了胰管壶腹周围损伤. 有研究显示[9], 行完全内镜下括约肌切开联合大气囊扩张的患者其术后出血风险增加. 在本研究中, 各组间术后出血率没有统计学意义. 我们分析行可能的原因是先行切开, 能引导大气囊扩张的方向, 使其在安全的方向拉伸括约肌而减少出血、穿孔的发生. 大切开组其结石残留率较其余两组低, 三组间差异无统计学意义. 各组住院时间、住院费用未见差异. 但本研究是单中心回顾性分析, 研究结果需要更大样本数量的随机对照研究来验证.

4 结论

综上所述, 小切开联合大气囊扩张可能有助于保护患者括约肌功能, 且能达到与较大括约肌切开相同的取石效果, 推荐合并胆总管大结石患者在行切开联合大气囊时, 尽可能采取较小的括约肌切开.

文章亮点

实验背景

胆总管结石是临床常见的消化道疾病, 临床上首选内镜下治疗, 对于较大的结石多采用内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)联合内镜下乳头大气囊扩张术(endoscopic papilla large balloon dilatation, EPLBD), 但手术时如何选择合适的括约肌切开大小却鲜有报道. 通过分析不同大小EST联合EPLBD对患者远期胆管结石复发的影响为临床诊疗提供一定的参考.

实验动机

通过分析不同大小EST联合EPLBD治疗胆总管大结石的疗效差异及对远期胆管结石复发的影响, 找到行该术式时合适的括约肌切开大小, 为临床决策提供参考.

实验目标

分析合并胆总管大结石的患者行不同大小EST联合EPLBD的疗效差异及对远期胆管结石复发的影响, 发现小切开联合大气囊扩张能达到与较大括约肌切开相同的取石效果的同时能减少患者远期胆管结石的复发, 这为内镜医师对合并胆总管大结石的患者行EST联合EPLBD时选择较小括约肌切开提供了依据.

实验方法

分析不同大小EST联合EPLBD治疗合并胆总管大结石的患者的临床资料, 并随访患者胆管结石复发情况, 鲜有类似研究报道, 具有创新性.

实验结果

小切开联合大气囊扩张组的取石成功率及手术近期并发症与较大括约肌切开相当. 随访发现行小切开联合大气囊扩张术患者的远期胆管结石复发率明显低于行较大括约肌切开者.

实验结论

合并胆总管大结石患者行EST联合EPLBD时, 在保证结石取尽的情况下尽可能选择较小的括约肌切开.

展望前景

本研究是回顾性研究, 将来可进行前瞻性多中心的随机对照研究进一步验证.

5 参考文献

1 Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturgess R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2017; 66: 765-782 [PMID: 28122906 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317]

2 Karsenti D, Coron E, Vanbiervliet G, Privat J, Kull E, Bichard P, Perrot B, Quentin V, Duriez A, Cholet F, Subtil C, Duchmann JC, Lefort C, Hudziak H, Koch S, Granval P, Lecleire S, Charachon A, Barange K, Cesbron EM, De Widerspach A, Le Baleur Y, Barthet M, Poincloux L. Complete endoscopic sphincterotomy with vs. without large-balloon dilation for the removal of large bile duct stones: randomized multicenter study. *Endoscopy* 2017; 49: 968-976 [PMID: 28753698 DOI: 10.1055/s-0043-114411]

3 陆新良, 梁廷波. EST治疗中Oddi括约肌功能的保护及其意义. 中国实用外科杂志 2017; 37: 871-873 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.08.10]

4 Park JS, Jeong S, Lee DK, Jang SI, Lee TH, Park SH, Hwang JC, Kim JH, Yoo BM, Park SG, Lee DH. Comparison of endoscopic papillary large balloon dilation with or without endoscopic sphincterotomy for the treatment of large bile duct stones. *Endoscopy* 2019; 51: 125-132 [PMID: 29969808 DOI: 10.1055/a-0639-5147]

5 Sun JJ, Ju H, Mao T, Sun XG, Kong XJ, Zhao QX, Tian ZB. Endoscopic papillary large balloon dilation after endoscopic sphincterotomy for treatment of common bile duct stones: Effects of different dilation durations. *World Chinese Journal of Digestology* 2014; 22: 1597-1601 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i11.1597]

6 Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, Macmathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, Morales TG, Hixson LJ, Sherman S, Lehman GA, Jamal MM, Al-Kawas FH, Khandelwal M, Moore JP, Derfus GA, Jamidar PA, Ramirez FC, Ryan ME, Woods KL, Carr-Locke DL, Alder SC. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004; 127: 1291-1299 [PMID: 15520997 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.017]

7 Kuo CM, Chiu YC, Liang CM, Wu CK, Lu LS, Tai WC, Kuo YH, Wu KL, Chuah SK, Kuo CH. The efficacy of limited endoscopic sphincterotomy plus endoscopic papillary large balloon dilation for removal of large bile duct stones. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 93 [PMID: 31215401 DOI: 10.1186/s12876-019-1017-x]

8 鲁力锋, 王拥军, 张澍田. 十二指肠乳头括约肌小切开联合大球囊扩张治疗胆总管结石术后远期复发情况的研究. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 756-758 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.007]

9 Park SJ, Kim JH, Hwang JC, Kim HG, Lee DH, Jeong S, Cha SW, Cho YD, Kim HJ, Kim JH, Moon JH, Park SH, Itoi T, Isayama H, Kogure H, Lee SJ, Jung KT, Lee HS, Baron TH, Lee DK. Factors predictive of adverse events following endoscopic papillary large balloon dilation: results from a multicenter series. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1100-1109 [PMID: 23225136 DOI: 10.1007/s10620-012-2494-8]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁

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 2020年11月28日; 28(22): 1150-1161

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1150

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

文献综述 REVIEW

胰腺癌细胞内吉西他滨耐药机制的研究进展

顾宗廷, 李宗泽, 王成锋

顾宗廷, 李宗泽, 王成锋, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室/胰胃外科 北京市 100021

顾宗廷, 主治医师, 在读博士, 主要从事胰腺癌的基础及临床研究.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程, No. 2016-I2M-1-001.

作者贡献分布: 本文综述由顾宗廷构思及撰写; 李宗泽协助收集和查阅文献; 王成锋修改及审校.

通讯作者: 王成锋, 主任医师, 教授, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室/胰胃外科. wangchengfeng62@163.com

收稿日期: 2020-08-03
修回日期: 2020-09-24
接受日期: 2020-10-26
在线出版日期: 2020-11-28

Research advances of intracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer

Zong-Ting Gu, Zong-Ze Li, Cheng-feng Wang

Zong-Ting Gu, Zong-Ze Li, Cheng-Feng Wang, State Key Lab of Molecular Oncology & Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Supported by: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences, No. 2016-I2M-1-001.

Corresponding author: Cheng-Feng Wang, Chief physician, Professor, State Key Lab of Molecular Oncology & Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. wangchengfeng62@163.com

Received: 2020-08-03
Revised: 2020-09-24
Accepted: 2020-10-26
Published online: 2020-11-28

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most deadly malignant tumors that endanger human health, and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common histological type. Due to the lack of specific clinical symptoms, physical signs, and effective screening biomarkers for early stage PDAC, only 15%-20% of patients are qualified for surgical resection. Consequently, gemcitabine (GEM)-based monotherapy or combination therapy is still the most important or even the only treatment option. However, the overall response rate of PDAC to GEM is less than 20%, and GEM resistance is one of the most important factors affecting the efficacy of chemotherapy. At present, the mechanism of GEM resistance has not been clarified, which may involve congenital and acquired regulation. The heterogeneity of PDAC further increases its complexity. However, regulation of intracellular signaling pathways is the ultimate event to induce GEM resistance. This article will review the recent advances in research of GEM metabolism and regulation of signaling pathways in PDAC cells, and discuss potential GEM chemosensitization strategies, in order to improve the effective rate of chemotherapy and the outcome.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Pancreatic ductal adenocarcinoma; Gemcitabine; Metabolism; Chemoresistance

Citation: Gu ZT, Li ZZ, Wang CF. Research advances of intracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1150-1161
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1150.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1150

摘要

胰腺癌是人类最具致命的恶性肿瘤之一, 其中胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是最常见的组织学类型. 由于PDAC早期缺乏特异的临床症状、体征及有效的筛查标志物, 仅15%-20%的患者具备手术切除条件. 因此, 以吉西他滨(gemcitabine, GEM)为基础的单药或联合化疗仍是目前最主要甚或唯一的治疗方案. 然而, PDAC对GEM的总反应率不足20%, 对GEM耐药是影响化疗疗效的最重要原因之一. 目前GEM耐药的机制并不明确, 可能涉及先天性和获得性两个方面, PDAC的异质性则进一步增加了其复杂性. 然而, 细胞内信号通路调控是实现GEM抵抗的最终途径. 本文将重点对GEM在PDAC细胞内的代谢和信号通路调控的研究进展进行综述, 讨论潜在的GEM化疗增敏策略, 以期提高化疗有效率, 改善PDAC的总体预后.

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

关键词: 胰腺癌; 胰腺导管腺癌; 吉西他滨; 代谢; 化疗耐药

核心提要: 吉西他滨(gemcitabine, GEM)耐药是影响胰腺癌化疗疗效的重要原因. GEM耐药的机制复杂且不明确, 近年来细胞内调控机制研究取得众多新进展, 这将为潜在的GEM化疗增敏策略提供了新的靶点, 对进一步提高化疗有效率, 改善胰腺导管腺癌的总体预后具有重要意义.

文献来源: 顾宗廷, 李宗泽, 王成锋. 胰腺癌细胞内吉西他滨耐药机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1150-1161
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1150.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1150

0 引言

胰腺癌是人类最具致命的恶性肿瘤之一, 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是其中最常见的类型, 约占90%. 尽管PDAC治疗技术不断进步, 但在过去40年中生存率改善有限, 其5年生存率仍低于9%, 且在所有实体瘤中预后最差[1]. 目前, 手术切除仍是PDAC患者唯一可能治愈的手段, 但由于缺乏明确的临床症状或体征使得早期诊断变得异常困难. 因此, 仅有15%-20%的患者有手术切除的指征[2], 对于临界可切除、进展期或转移性PDAC而言, 全身化疗(包括新辅助)则是最主要甚或唯一的治疗方案. 其中, 核苷类似物吉西他滨(gemcitabine, GEM)的单药或联合治疗仍是目前PDAC化疗的一线方案[3]. GEM作为一种前药进入PDAC细胞, 经过一系列精密调控的磷酸化过程, 其衍生物可以干扰DNA合成并阻止癌细胞周期的进展[4](图1). 但GEM治疗胰腺癌的总反应率不足20%, 约80%的患者可在1年内因肿瘤转移而死亡[5]. PDAC对GEM的耐药是影响化疗疗效并导致预后不良的最重要原因之一. 因此, 克服GEM耐药仍是PDAC治疗中面临的主要挑战之一[6]. 肿瘤异质性是PDAC耐药性产生的主要原因, 其与肿瘤微环境、遗传物质不稳定、细胞内信号分子调控等密切相关, 因此GEM耐药机制十分复杂, 可能涉及先天性和获得性两个方面, 但细胞内信号通路调控是实现GEM抵抗的最终途径(图2). 本文将重点讨论GEM在PDAC细胞内的代谢和信号通路调控机制的研究进展(表1). 针对这些细胞及分子机制的进一步研究将有助于开发新的化疗增敏策略, 提高GEM化疗有效率, 改善总体预后.

1 GEM细胞内代谢与调控

1.1 GEM的摄取与外排 GEM是一种脱氧胞苷核苷类似物(2′,2′-difluorodeoxycytidine, dFdC),其靶点位于细胞内. 由于与核苷的结构相似, dFdC的摄取由核苷转运体(nucleoside transporter, NTs)负责, NTs分为浓缩核苷转运体(human concentrative nucleoside transporters, hCNTs)和平衡核苷转运体(human equilibrative nucleoside transporters, hENTs)两大类[7]. dFdC的细胞内转运主要由hENT1介导, 也有少量由hENT2、hCNT1和hCNT3介导[8](图1). 之前的研究表明, hENT1的高表达与胰腺癌患者更长的总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)有关, hENT1的表达水平可作为GEM化疗的胰腺癌切除患者的预后评价指标[9]. 通过增加hENT1的表达来促进dFdC的细胞内摄取是一种已知的化疗增敏机制[7]. 此外, hENT1活性也是癌细胞对GEM敏感性的重要决定因素, 因此hENT1的缺乏或活性降低可能是导致GEM耐药的原因之一[10]. 另外, 药物抑制hCNT1降解也增加了dFdC的转运, 改善GEM的药效[11]. hCNT3高表达也与OS延长有关[12]. 遗憾的是, 最近有一项随机临床试验(JASPAC 01)显示, GEM组中ENT1的高表达与OS无关[13]. 有趣的是, GEM的饱和吸收是由其高亲和力和低亲和力成分介导的, 高亲和力和低亲和力位点分别对应与hENT1和hENT2结合[14]. 最近一项有关PDAC伴肝转移行动脉灌注GEM化疗的研究显示, GEM的肝脏摄取主要由在不饱和条件下的hENT2决定, 提示hENT2的表达水平可作为PDAC伴肝转移患者选择动脉灌注GEM化疗的标志物[15]. 此外, MUC4作为一种高分子量的跨膜黏蛋白(Mucin, MUC)在PDAC中高表达[16], MUC4蛋白可通过NF-κB途径负调控hCNT1转运蛋白的表达, MUC4的沉默通过增加hCNT1的表达提高对GEM的敏感性[17].

表 1 胰腺癌的细胞内核苷类似物吉西他滨耐药潜在靶点和功能

潜在靶点	功能	参考文献
hENT1, hENT2, hCNT1, hCNT3	介导dFdC细胞内转运	[7,9–12,15]
MUC4	通过NF–κB负性调控hCNT1表达	[17]
MRP1, MRP5	介导GEM外排	[19–21]
dCK	dFdC细胞内代谢限速酶	[25,26]
RR	DNA合成限速酶	[28–30]
CDA	通过脱氨作用灭活dFdC	[33,34]
ERCC1	修复GEM诱发的DNA链断裂	[36]
TOP–I	干扰DNA复制或转录	[8]
BCL–xl, MCL–1, BAX, BAK	凋亡调控基因	[41–43]
BH3–only	促凋亡蛋白	[44,45]
caspase–9/–3/–7	激活凋亡下游级联信号	[46]
P53	维持基因组完整性和调控凋亡	[48,49]
VMP1	诱导自噬	[54]
Beclin–1	激活ROS/Akt/mTOR通路; 诱导凋亡	[55]
Kras	通过Kras/ERK通路抑制Ferroptosis; 下调dCK, hENT1表达	[58]
ROS	维持CSC和EMT表型	[61,62]
MUC1, HIF–1α, PPP, Nampt	正性调控有氧糖酵解	[63,67]
FBP1, USP44, c–Myc, TXNIP	负性调控有氧糖酵解	[65,66]
TIGAR	调控TP53诱导的糖酵解和凋亡	[68]
N–glycosylation	参与TGF–β, TNF, NF–κB促生存通路的活化	[70]
LAT2	激活Gln依赖的mTOR通路, 促进糖酵解, 抑制凋亡	[71]
Gln	促进N–glycosylation和HBP	[72]
Met	细胞增殖的Met依赖作用	[73]
Ser	核苷酸和氨基酸合成底物	[74]
FASN	调节脂质合成; 促进糖酵解, 抑制凋亡	[77–79]
ω3–PUFA	抑制NF–κB, Akt/STAT3促生存通路活化	[80,81]
LDLR	促进胆固醇摄取	[82]
E–cadherin, ZEB–1	EMT转化表型	[88]
miRNA–410–3p/–146a–5p	激活自噬, NF–κB促生存通路; 促进EMT转化	[97–99]
circRNA	miRNA海绵作用	[100,101]

hENT: 平衡核苷转运体; hCNT: 浓缩核苷转运体; MUC: 跨膜黏蛋白; MRP: 多药耐药相关蛋白; dCK: 脱氧胞苷激酶; RR: 核糖核酸还原酶; CDA: 胞苷脱氨酶; ERCC1: DNA修复内切酶; TOP–I: 拓扑异构酶I; BH3–only: 唯BH3蛋白; VMP1: 自噬相关膜蛋白; Beclin–1: 自噬相关基因; Ferroptosis: 铁死亡; ROS: 活性氧成分; CSC: 肿瘤干细胞; EMT: 上皮–间充质转化; HIF–1α: 缺氧诱导因子; PPP: 磷酸戊糖途径; Nampt: 烟酰胺磷酸核糖转移酶; FBP1: 果糖–1,6–二磷酸酶; USP44: 泛素特异性蛋白酶44; TXNIP: 硫氧还蛋白互作蛋白; TIGAR; TP53诱导的糖酵解和凋亡的调控子; N–glycosylation: N–糖基化; LAT2: L型氨基酸转运体2; Gln: 谷氨酰胺; Met: 蛋氨酸; Ser: 丝氨酸; FASN: 脂肪酸合成酶; ω3–PUFA: ω3不饱和脂肪酸; LDLR: 低密度脂蛋白受体; E–cadherin: E–钙黏蛋白; miRNA: 微小RNA; circRNA: 环状RNA.

GEM化疗耐药的另一机制是调节药物外排. 多药耐药相关蛋白(multidrug resistance protein, MRP)是一类ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运泵, 其逆浓度梯度跨膜转运的能量来自ATP的水解, 它介导GEM等一系列化疗药的外流, 从而降低细胞内药物浓度并促进耐药发生[18](图1). 在PDAC中, MRP1、MRP5是GEM外排的主要转运体, 且在PDAC细胞系中GEM诱导其表达呈时间和剂量依赖性[19]. MRP1抑制剂研究已成为化疗增敏的重要策略[20,21]. 最新一项研究表明, 阿霉素可作为荧光报告分子, 用于识别新型的MRP1抑制剂[21]. 总之, 对GEM流入/流出的蛋白调控的进一步研究有助于发现新的抗GEM耐药靶点.

1.2 GEM的代谢 图1显示了dFdC的细胞内代谢过程. dFdC进入细胞膜后, 被磷酸化限速酶脱氧胞苷激酶(deoxycytidine kinase, dCK)连续磷酸化成dFdC一/二/三磷酸核苷(dFdCMP/ dFdCDP/ dFdCTP). 其中, dFdCTP 是DNA合成原料三磷酸脱氧胞苷(deoxycytidine triphosphate, dCTP)的竞争性底物, DNA聚合酶在复制中将竞争性dFdCTP掺入DNA中, 终止DNA链的延长, 并最终导致细胞死亡[22]. 有趣的是, DNA聚合酶允许在将dFdCTP与

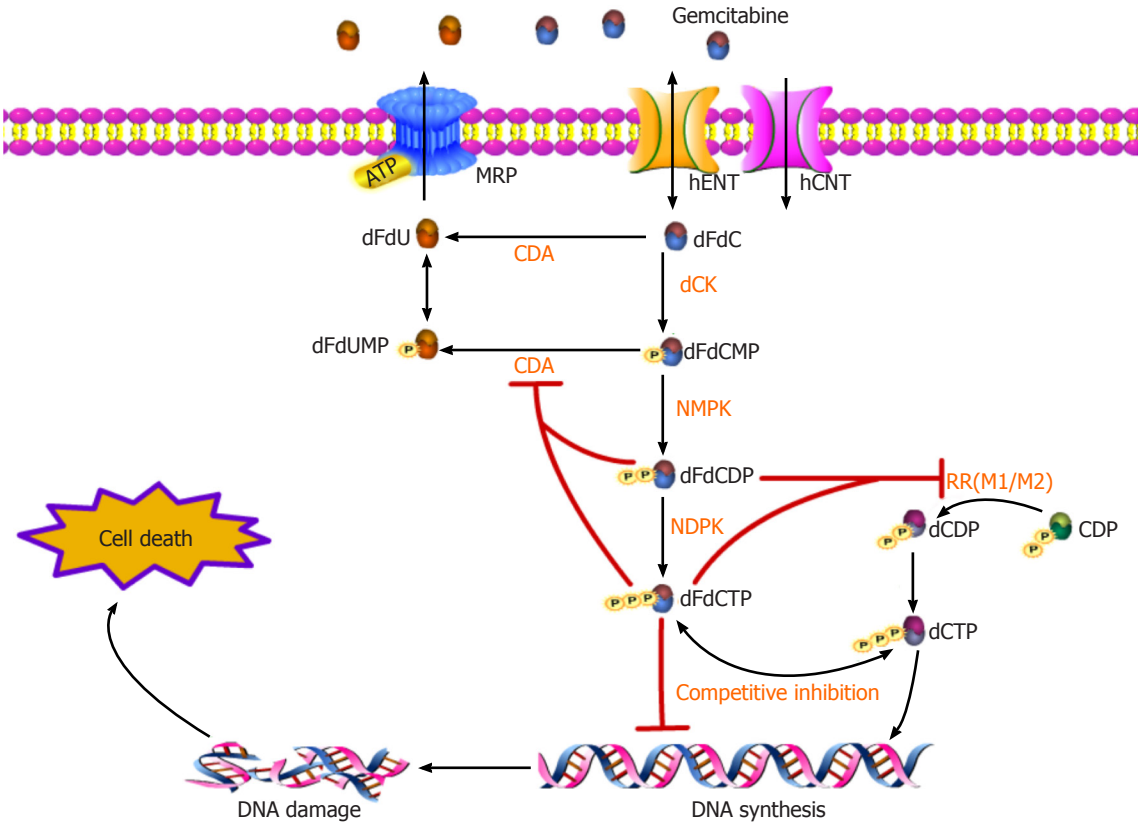


图 1　胰腺癌的细胞内吉西他滨作用机制. dCK: 脱氧胞苷激酶; NMPK: 核苷一磷酸激酶; NDPK: 核苷二磷酸激酶; RR: 核糖核酸还原酶; CDA: 胞苷脱氨酶.

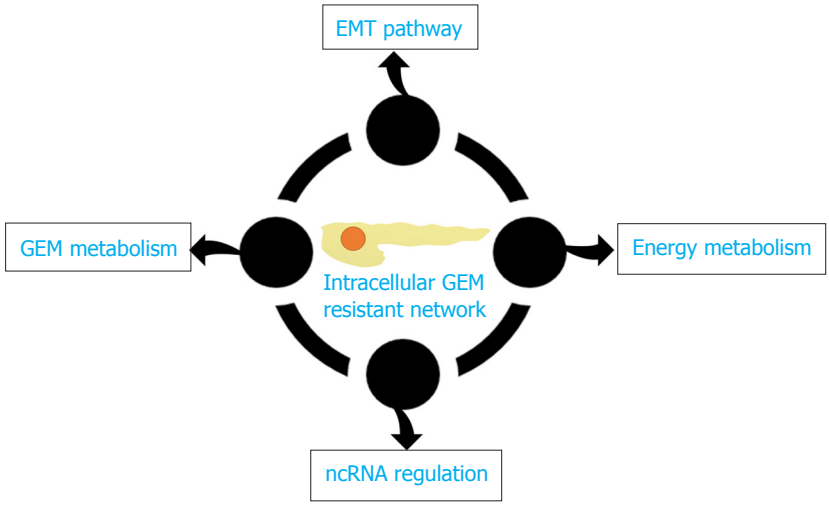


图 2　胰腺癌的细胞内吉西他滨耐药相关通路. EMT: 上皮–间充质转化; GEM: 吉西他滨; ncRNA: 非编码RNA.

DNA链结合后再配对一个核苷酸, 导致核酸外切酶不能识别和修复DNA, 这一过程又被称之为“终止链屏蔽”[8]. 同时, dFdCDP和dFdCTP这两种活性代谢物能有效抑制核糖核酸还原酶(ribonucleotide reductase, RR), RR是DNA合成途径中的限速酶(RRM1、RRM2), 主要负责将核糖核苷酸转化为对DNA组装和修复至关重要的三磷酸脱氧核糖核苷(deoxyribonucleoside triphosphates, dNTPs), 其抑制作用导致DNA合成所需的原料dCTP池浓度降低, 从而进一步促进dFdCTP竞争性结合DNA. 另外, dFdCDP和dFdCTP还可抑制dCMP脱氨酶(cytidine deaminase, CDA), 后者可将dFdCMP分解为无活性的单磷酸二氟脱氧尿苷(dFdUMP)[23]. 通过上述独特的正反馈的机制, 既减少了竞争性的dCTP池, 又减少了分解代谢, 极大维持了细胞内GEM的活性和有效浓度.

作为dFdC细胞内代谢的关键限速酶, dCK和RR在化疗耐药中的作用已逐渐被揭示. 体外和体内试验均证实dCK活性与GEM敏感性呈正相关[24]. 敲除dCK基因可导致GEM耐药, 而过度表达dCK基因则可恢复PDAC细胞对GEM的化疗敏感性[25]. 临床免疫组化亦证实, 胰腺癌组织中dCK的表达水平是术后GEM化疗患者的预后影响指标之一[26]. 一项最新的研究将脱氧胞苷(deoxycytidine, dC)作为化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)MRI的成像探针用于检测dCK活性, 这为临床评估GEM抗性和预测疗效提供了可能[27]. 与之类似, RR抑制也是GEM敏感性增强的重要机制. PDAC细胞系中 RRM1、RRM2蛋白过度表达可获得稳定的GEM抗性[28]. 最近的一项Meta分析显示, 相对于RRM1高表达的GEM化疗患者, 低表达的患者有更长的OS和DFS[29]. 因此, RR也是预测胰腺癌GEM耐药的潜在标志物[30]. 此外, CDA在GEM化疗耐药中的作用也逐渐引起重视[31,32]. 最近一项研究显示, 在诱导GEM耐药的PDAC细胞系中, CDA的表达显著增加, CDA过表达与GEM的耐药性有关[33], 而CDA下调则与GEM早期毒性反应相关[34]. 因此, CDA过表达可能是GEM化疗耐药性的标志, 且CDA有望成为增强GEM化疗敏感性的新靶标[32].

1.3 GEM诱导的DNA损伤 dFdCTP竞争性结合DNA后, PDAC细胞周期过程被阻断在G1/S相, 机制主要是其诱导的DNA(可能还有RNA)损伤, 且在细胞水平上无法被修复[35]. 虽然“终止链屏蔽”导致核酸外切酶不能识别和修复这种DNA, 但实际上, 仍有一些切除修复酶能够解决这一问题, 其中包括DNA修复内切酶ERCC1(ERCC Excision Repair 1), 其主要负责DNA断裂双链的切割. 研究显示, ERCC1在GEM耐药患者中过表达, 且可修复GEM诱发的链断裂[36]. 除了“终止链屏蔽”直接机制中止DNA链的延长之外, GEM还可通过间接机制导致DNA链断裂. GEM竞争性结合DNA后可以捕获拓扑异构酶I裂解复合体, 并增强其稳定性. 拓扑异构酶I(topoisomerase I, TOP-I)是参与DNA复制、转录等多种遗传过程的关键酶之一. TOP-I裂解复合体的稳定性可干扰DNA复制或转录, 其机制可能是TOP-I裂解复合体与复制或转录复合体之间碰撞频率的增加导致了核酸链断裂不断的累积, 最终造成整个DNA链的断裂[37]. 这种作用又被称为“TOP-I中毒”. GEM所致的TOP-I中毒造成了DNA链的断裂并把细胞导向了死亡, 因此TOP-I是GEM耐药机制的重要靶点之一[8]. 除了诱导DNA损伤, GEM还以剂量依赖性和细胞依赖性的方式并入RNA, 并抑制RNA的合成, 尽管GEM的敏感性已证实与RNA结合量的差异相关, 但其具体机制仍不清楚[38]. 由于dFdCTP可能与CTP竞争结合RNA, 高浓度dFdCTP对CTP合成酶的抑制可能是dFdCTP结合RNA增加和RNA合成抑制的主要原因[8].

1.4 GEM诱导的细胞死亡 尽管GEM的细胞毒性作用与掺入DNA和RNA的药物量显著相关, 但其导致细胞死亡的下游分子途径仍未完全阐明[8]. 凋亡是包括GEM在内的细胞毒性药物引发细胞死亡的主要方式, 是细胞调节性死亡(regulated cell death, RCD)的一种, GEM所致的DNA损伤主要诱导内源性凋亡(又称“线粒体凋亡”)[39]. 内源性凋亡的激活需要线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)的改变, 这种改变导致线粒体促凋亡蛋白如细胞色素C等的释放, 以触发凋亡小体的形成并激活下游凋亡启动子caspase-9和效应分子caspase-3, 引发一系列的凋亡信号级联反应. 其中, MOMP受BCL-2基因家族的严格控制, 该家族包括促凋亡(BAX、BAK等)和抗凋亡(BCL-2, BCL-xL和MCL-1等)成员[40]. 研究证实, 抗凋亡基因BCL-xL、MCL-1表达在对GEM获得性耐药的PDAC细胞中明显上调, 而促凋亡基因BAX、BAK表达则显著下调, 反复GEM暴露后上调BCL-xL、MCL-1增强了其对胰腺癌细胞的耐药性, 且BAX/BCL-2比值可预测GEM的敏感性[41], BCL-xL表达增强与PDAC患者生存期缩短相关[42]. 因此, BCL-2家族促凋亡和抗凋亡基因成员之间的平衡一定程度上决定了胰腺癌细胞对GEM的敏感性[43]. 此外, 促凋亡蛋白必须由唯BH3(BH3-only)蛋白激活后才能启动MOMP改变. 除了激活促凋亡蛋白, 单结构域的唯BH3蛋白家族(BID、BIM等)还可抑制抗凋亡蛋白, 共同促进细胞凋亡发生. 最新的一项研究显示, 上调唯BH3蛋白BIM可增加了PDAC细胞中GEM诱导的细胞死亡[44]. 因此, 靶向唯BH3蛋白表达是提高GEM化疗敏感性的新策略[45]. 当然, 内源性凋亡下游级联信号的激活还涉及多种caspase(如caspase-9/-3/-7等)关键酶, 这表明caspase也是评估GEM耐药性的重要标志物[46]. 最后, 抑癌基因p53也与GEM的化疗敏感性有关, 这依赖于p53蛋白对基因组完整性的维持和对凋亡的调控作用[47]. 研究显示, p53在GEM处理的野生型p53细胞系中明显上调, 且细胞中的BCL-2、BCL-xL蛋白水平降低, BAX蛋白水平升高. 然而, 突变型(失活)p53细胞中BCL-2水平则没有明显变化[48]. 因此, 野生型p53通过促进了凋亡增加了GEM的化疗敏感性, 而失活的p53则可能是通过激活促增殖JAK2-STAT3信号通路诱导了GEM耐药[49].

近年来, 伴随着自噬依赖性死亡、铁死亡(Ferroptosis)等新的RCD形式不断被发现[39], 其在化疗耐药中的作用也逐渐受到重视, 并为克服癌症耐药性研究

提供了新的方向. 自噬是一种受控的分解代谢过程. 一方面, 自噬可以消除功能失调的蛋白质和细胞器, 保护癌细胞免受化疗药的毒性损伤; 另一方面, 在细胞内质网应激情况下, 自噬还会触发自噬依赖性细胞死亡, 从而逆转癌细胞的耐药性[50,51]. 因此, 肿瘤自噬在化疗耐药性中的作用可能是双向的. 体外和体内的研究均证实, 自噬主要是通过抑制PDAC细胞凋亡来实现对GEM的抵抗作用, 抑制自噬可以增强GEM的化疗敏感性[52]. 最新一项II期临床试验(NCT01506973)结果表明, 自噬抑制剂硫酸羟氯喹(HCQ)联合GEM+紫杉醇治疗PDAC可明显提高总体缓解率, 但遗憾的是未能改善1年总体生存率[53]. 另一项关于自噬相关蛋白VMP1(vacuole membrane protein 1)的研究显示, GEM可通过内质网应激诱导PDAC细胞VMP1表达并与对其耐药相关, 基于RNAi (RNA interference)技术的VMP1的基因失活可对抗这种耐药反应, 这一结果提示VMP1可作为对抗GEM耐药的潜在治疗靶点[54]. 至于PDAC中自噬依赖性细胞死亡与GEM耐药之间的关系, 目前仍不清楚. 其中, 自噬相关基因Beclin-1介导的自噬依赖性细胞死亡可能通过诱导凋亡来增强对GEM的敏感性, 而ROS/Akt/mTOR信号轴则可能参与抵抗这一作用[55]. 另外, Ferroptosis也是一种新定义的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式, 与Kras基因突变密切相关, 并以细胞内铁的积累和随后的脂质过氧化为特征[56]. Kras基因是PDAC中最常见的突变基因, 因此靶向Ferroptosis作为一种胰腺癌治疗的新策略备受关注, 但Ferroptosis与GEM作用之间关系的研究仍十分有限[57]. 最近的一项研究显示, Kras/ERK信号传导途径下游的ARF6蛋白可通过降低RSL3(一种Ferroptosis的诱导分子)诱导Ferroptosis的敏感性, 抑制Ferroptosis通路, 并下调dCK和hENT1表达, 增强GEM的耐药性[58]. 因此, Ferroptosis通路的抑制也可能参与了PDAC对GEM的耐药过程.

2 GEM与能量代谢

通过对GEM敏感与耐药的PDAC细胞系间的能量代谢谱分析发现, 两者之间存在明显差异, 这提示GEM耐药可能与葡萄糖、氨基酸和脂质的代谢密切相关[59]. 因此, PDAC的代谢特征研究能为抗GEM耐药治疗提供新的策略.

2.1 葡萄糖代谢 乏氧和有氧糖酵解(Warburg效应)是PDAC细胞能量代谢的重要特征[60]. 研究表明, 诱导GEM耐药的PDAC细胞中出现有氧糖酵解增加和活性氧成分(reactive oxygen species, ROS)降低, 这一代谢转化是由缺氧诱导因子HIF-1α通过诱导参与糖酵解途径的酶和过表达葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)介导的. 糖酵解通过下调ROS水平进一步诱导并维持肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)表型, 增强对GEM的化疗抵抗[61]. 因此, 靶向调控细胞内ROS水平是GEM增敏的新策略, 且这一过程可能涉及Ferroptosis[62]. 此外, HIF-1α还可通过增加糖酵解促进DNA合成必需的非氧化磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)及嘧啶生成, 导致细胞dCTP池增加, 从而减少dFdC并入DNA, 减弱GEM的细胞毒性. 除了缺氧, 跨膜黏蛋白MUC1的表达增加也能激活和稳定HIF-1α, 产生类似的作用. 因此, 抑制MUC1、HIF-1α、PPP或嘧啶合成均可增敏GEM[63]. 有趣的是, 最近一项研究显示, PDAC核苷转运体hENT1过表达也可以通过HIF-1α抑制葡萄糖转运和糖酵解, 逆转GEM耐药. 这为18F-FDG PET评估靶向hENT1逆转GEM耐药的疗效提供了可能[64]. 果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1, 6-bisphosphatase 1, FBP1)是PDAC糖异生过程中的关键酶之一, 对有氧糖酵解有负调节作用. 泛素特异性蛋白酶44(ubiquitin specific peptidase 44, USP44)可促进FBP1去泛素化以增加胰腺癌中FBP1蛋白的表达, USP44在PDAC细胞中被下调, 介导了糖酵解增加与GEM耐药[65]. 含F-box/WD重复序列的蛋白质7(F-box and WD repeat Domain containing 7, FBW7)是一种可被癌基因KRAS突变抑制的PDAC抑制因子, FBW7以c-Myc依赖性方式调节硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)表达, 后者能抑制糖酵解并增强GEM在异种移植模型中的疗效. 但直接靶向KRAS或c-Myc的治疗策略目前在技术上是困难的, 因此, 干扰c-Myc介导的下游效应分子有望成为克服GEM耐药的治疗新途径[66]. 此外, 胰腺癌细胞较邻近的正常组织表达更多的烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt), Nampt是参与糖酵解氧化还原反应的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)生物合成的关键限速酶. 过表达的Nampt提供大量NAD, 增加PDAC细胞糖酵解, 有助于GEM抵抗, 而抑制Nampt则可逆转这种抵抗[67]. 在胰腺癌细胞中, TP53诱导的糖酵解和凋亡的调控子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator gene, TIGAR)表达增加并促进其生存, TIGAR是野生型TP53的下游基因, 突变型TP53可以干扰TIGAR表达, 促进糖酵解和ROS相关的自噬[68]. 因此, TIGAR表达干扰也可能是突变型TP53所致GEM耐药的原因之一.

2.2 氨基酸代谢 有关氨基酸代谢变化在GEM化疗耐药中作用的研究仍十分有限. 在各种氨基酸中谷氨酰胺(glutamine, Gln)是氮和碳的主要来源, 对癌细胞的生存至关重要. PDAC细胞中Gln摄取和分解增加, Gln代谢增

强促进葡萄糖代谢的另一个分支(为糖基化提供底物)己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthesis pathway, HBP)和糖基化. 与生物合成机制有关的蛋白糖基化异常是PDAC的重要特征[69]. 其中, N-糖基化活性的提高可能与TGF-β、TNF和NF-κB等几种信号通路有关, 并且抑制N-糖基化可以显著改善胰腺癌细胞的耐药性[70]. 另外, L型氨基酸转运体2(L-type amino acid transporter-2, LAT2)是一种中性氨基酸转运蛋白, 也是PDAC中的一种致癌蛋白, 可以激活Gln依赖的mTOR信号通路, 抑制细胞凋亡并促进糖酵解, 导致对GEM耐药, 而抑制mTOR可以逆转这一过程[71]. 因此, 干扰Gln代谢途径是抵抗GEM耐药的新靶点[72]. PDAC对蛋氨酸(methionine, Met)的需求增加, 又被称为Met依赖. 干扰Met可选择性在细胞周期的S/G_2期阻滞癌细胞, 促使癌细胞对化疗敏感. Met主要来自食物, 但通过低蛋白饮食限制Met的摄入十分困难. 最近一项研究显示, 用重组蛋氨酸酶(recombinant methioninase, rMETase)靶向干扰PDAC细胞Met代谢可实现对GEM的增敏. 由于癌组织吸收的Met远多于周围的正常组织, 因此可通过^{11}C-MET-PET成像提供显著的Met信号评估靶向Met治疗的疗效[73]. 此外, 丝氨酸(serine, Ser)的生物合成也可能是PDAC细胞化疗耐药的组成部分. Ser对癌细胞增殖过程中的核苷酸和氨基酸合成至关重要, 有助于DNA损伤的修复. 诱导GEM耐药的PDAC细胞可通过MAPK级联反应上调Ser生物合成酶的表达, 促进Ser合成. BRAF 抑制剂(维罗非尼等)可抑制MAPK级联反应, 提高对GEM的敏感性[74].

2.3 脂质代谢 脂质代谢也是癌症进展的必要条件之一, 其不仅为胞膜的形成提供了充分的物质基础, 而且为蛋白质的翻译后修饰提供了信号分子和底物[75]. 在PDAC中, 参与从头合成脂肪酸、胆固醇途径的许多酶如脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)等明显上调, FASN是一种多功能蛋白同型二聚体, 可以将乙酰辅酶A和丙二酰辅酶A转化为棕榈酸酯, 从而调节脂质生成[76]. FASN的表达由转录因子固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP1c)调控, 后者是PI3K/Akt、MEK/ERK等信号通路的下游[75]. 其中, 高表达的FASN可上调丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的表达和P53信号通路, 促进糖酵解和抑制凋亡, 引发GEM抵抗[77,78]. 此外, 高表达的FASN还可通过减轻内质网应激, 维持CSC表型, 抑制GEM诱导的细胞凋亡. 一项研究亦证实, 在PDAC原位动物模型中抑制FASN可增加GEM的敏感性[79]. 不同的脂肪酸也在PDAC细胞的生长过程中发挥重要作用, 但具体机制仍待研究[6]. ω3不饱和脂肪酸(omega-3 polyunsaturated fatty acids, ω3-PUFA)可通过抑制促生存的NF-κB和Akt/STAT3通路活化, 增强GEM的抗癌作用[80]. 一项已完成的II期临床试验(NCT0109382)显示, GEM联合静脉ω3-PUFA治疗, 转移性或局部晚期PDAC患者的促炎循环生长因子和细胞因子减少, 并有助于改善预后[81]. 除脂肪酸外, 胆固醇代谢也参与了PDAC的进展. 胆固醇含量变化介导了如ERK1/2、PI3K/Akt、EGFR依赖的促生存途径的信号转导. 在异种小鼠模型中, 用shRNA (small hairpin RNA)沉默低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)可抑制胆固醇摄取, 增强GEM的细胞毒性[82]. 他汀类药物是胆固醇从头合成途径的抑制剂, 现已证实可提高PDAC患者的生存率, 但与GEM耐药间的关系仍待明确[83]. 一项针对晚期PDAC的Ⅱ期临床试验显示, 辛伐他汀联合GEM并未能提高GEM的疗效(NCT00944463)[84]. 总之, 越来越多的证据证实, PDAC细胞脂质代谢与GEM耐药之间存在密切关系, 抑制脂质代谢有助于克服耐药[6,85].

3 GEM与EMT

EMT是PDAC等上皮癌的细胞表型由上皮型向更具侵袭性的间充质型转化的动态过程[86]. 越来越多的证据表明, EMT与PDAC细胞的GEM化疗抵抗密切相关[87,88]. EMT通过上皮标记物(如E-钙黏蛋白、细胞角蛋白等)的下调和细胞间充质标志物(如波形蛋白、N-钙黏蛋白、纤连蛋白等)的上调, 造成细胞间失接触(封闭蛋白下调), 使癌细胞获得侵袭和迁移特性, 同时获得对GEM的天然抵抗力[89]. 这一结构和功能转化是通过TNF-α、TGF-β、HIF-1α、Wnt、Notch、RAS和NF-κB等介导的信号通路诱导间充质转录因子(Snail、Slug、ZEB-1、ZEB-2和Twist等)表达实现的, 但间充质转录因子下游的分子信号目前仍未明确[90,91]. E-钙黏蛋白的表达下调是EMT的表型标志, 这一过程受间充质转录因子的负性调控[90]. 基因表达谱分析表明, 细胞系对GEM的先天耐药性与E-钙黏蛋白的低表达和ZEB-1的高表达有关. 与先天耐药机制不同, 最近一项研究显示, PDAC的获得性耐药仅出现在GEM诱导的间充质样细胞中, 且这一过程由ERK/ZEB-1途径介导, 此时抑制ERK1/2磷酸化或ZEB-1表达可增敏GEM, 但预先处理则不会产生类似的效果[88]. 这或许是MEK/ERK抑制剂(曲美替尼等)联合GEM治疗晚期PDAC临床试验(NCT01231581、NCT01016483)失败的原因之一[92,93]. 总之, EMT状态变化与GEM耐药性密切相关, 靶向抑制EMT是PDAC克服GEM耐药的新策略.

4 GEM与非编码RNA

近年来, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)包括微

小RNA(microRNA, miRNA)和长非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNA)已被证实在PDAC的发生、发展中发挥重要作用[94]. miRNA是一类由19-25个核苷酸组成的非编码小RNA, 是一种基因表达的转录后调节因子. miRNA通过与目标mRNA的3'端非翻译区(UTR)互补结合, 并促进目标mRNA沉默或降解, 抑制蛋白质翻译, 实现对相关基因表达的调控[95]. 越来越多证据显示, miRNA失调(如miRNA-410-3p、miRNA-146a-5p等)可通过不同的促生存信号通路(自噬、NF-κB等)介导GEM抵抗[96,97]. 其中, miRNA靶向EMT途径关键蛋白的mRNA并促进EMT可能也参与了这一过程[98]. 此外, lncRNA也可促进PDAC对GEM的抵抗, 但具体机制仍不清楚[99]. 部分lncRNA和最近发现的特殊类型环状RNA(circular RNA, circRNA)可通过与miRNA结合并竞争性隔离其生理靶标, 从而负性调控miRNA的活性, 这类lncRNA又被称为"miRNA海绵"[94]. 因此, lncRNA作为miRNA海绵对miRNA活性调控作用可能是GEM化疗抵抗的原因之一[99,100]. 总之, ncRNA参与了PDAC对GEM的化疗抵抗, 靶向miRNA和miRNA海绵已成为研究新热点, 并终将为改善GEM耐药提供新的策略[101].

5 结论

自GEM首次报道以来的20余年中, 其单独或联合应用已成为PDAC治疗最常用的一线治疗方案. 尽管最新的临床试验确立了其他如FOLFIRINOX等新的一线治疗选择, 但毒副作用的增加限制了其临床应用. 因此, GEM仍是晚期PDAC姑息治疗的基石. 对GEM的化疗耐药是影响PDAC治疗效果的决定性因素. 随着分子生物学的持续进展, 新的参与GEM抵抗的细胞内分子机制不断被揭示, 这些研究有助于为化疗增敏策略的开发提供新方向(图2, 表1). 然而, 目前一些针对肿瘤相关分子途径的治疗并没有取得令人满意的结果, 部分原因是替代代偿途径的快速上调, 而且肿瘤的异质性和体内、体外试验的差异更增加了其复杂程度, 这可能是部分临床试验失败的原因之一. 因此, 按异质性分层PDAC并开发更精准的GEM增敏方案将是未来研究发展的重点.

6 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
2 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]
3 Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, Corti F, Tomasello G, Niger M, Prinzi N, Nichetti F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Cabiddu M, Passalacqua R, de Braud F, Petrelli F. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11: [PMID: 30959763 DOI: 10.3390/cancers11040484]
4 Saif MW, Lee Y, Kim R. Harnessing gemcitabine metabolism: a step towards personalized medicine for pancreatic cancer. Ther *Adv Med Oncol* 2012; 4: 341-346 [PMID: 23118809 DOI: 10.1177/1758834012453755]
5 Catenacci DV, Junttila MR, Karrison T, Bahary N, Horiba MN, Nattam SR, Marsh R, Wallace J, Kozloff M, Rajdev L, Cohen D, Wade J, Sleckman B, Lenz HJ, Stiff P, Kumar P, Xu P, Henderson L, Takebe N, Salgia R, Wang X, Stadler WM, de Sauvage FJ, Kindler HL. Randomized Phase Ib/II Study of Gemcitabine Plus Placebo or Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4284-4292 [PMID: 26527777 DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8719]
6 Qin C, Yang G, Yang J, Ren B, Wang H, Chen G, Zhao F, You L, Wang W, Zhao Y. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies. *Mol Cancer* 2020; 19: 50 [PMID: 32122374 DOI: 10.1186/s12943-020-01169-7]
7 Rauchwerger DR, Firby PS, Hedley DW, Moore MJ. Equilibrative-sensitive nucleoside transporter and its role in gemcitabine sensitivity. *Cancer Res* 2000; 60: 6075-6079 [PMID: 11085530]
8 Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 5: v7-12 [PMID: 16807468 DOI: 10.1093/annonc/mdj941]
9 Elander NO, Aughton K, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Palmer DH, Cox TF, Campbell F, Costello E, Halloran CM, Mackey JR, Scarfe AG, Valle JW, McDonald AC, Carter R, Tebbutt NC, Goldstein D, Shannon J, Dervenis C, Glimelius B, Deakin M, Charnley RM, Anthoney A, Lerch MM, Mayerle J, Oláh A, Büchler MW, Greenhalf W; European Study Group for Pancreatic Cancer. Expression of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and hENT1 predicts survival in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2018; 118: 947-954 [PMID: 29515256 DOI: 10.1038/s41416-018-0004-2]
10 Raffenne J, Nicolle R, Puleo F, Le Corre D, Boyez C, Marechal R, Emile JF, Demetter P, Bardier A, Laurent-Puig P, de Mestier L, Paradis V, Couvelard A, VanLathem JL, MacKey JR, Bachet JB, Svrcek M, Cros J. hENT1 Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Are We Ready? A Multimodal Evaluation of hENT1 Status. *Cancers (Basel)* 2019; 11: [PMID: 31752123 DOI: 10.3390/cancers11111808]
11 Bhutia YD, Hung SW, Patel B, Lovin D, Govindarajan R. CNT1 expression influences proliferation and chemosensitivity in drug-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2011; 71: 1825-1835 [PMID: 21343396 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2736]
12 Maréchal R, Mackey JR, Lai R, Demetter P, Peeters M, Polus M, Cass CE, Young J, Salmon I, Devière J, Van Laethem JL. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and human concentrative nucleoside transporter 3 predict survival after adjuvant gemcitabine therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2913-2919 [PMID: 19318496 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2080]
13 Okamura Y, Yasukawa S, Narimatsu H, Boku N, Fukutomi A, Konishi M, Morinaga S, Toyama H, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sata N, Yamakita K, Takahashi A, Kainuma O, Hishinuma S, Yamaguchi R, Nagino M, Hirano S, Yanagisawa A, Mori K, Uesaka K. Human equilibrative nucleoside transporter-1 expression is a predictor in patients with resected pancreatic cancer treated with adjuvant S-1 chemotherapy. *Cancer Sci* 2020; 111: 548-560 [PMID: 31778273 DOI: 10.1111/cas.14258]
14 Boswell-Casteel RC, Hays FA. Equilibrative nucleoside transporters-A review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2017; 36: 7-30 [PMID: 27759477 DOI: 10.1080/15257770.2016.1210805]
15 Hioki M, Shimada T, Yuan T, Nakanishi T, Tajima H, Yamazaki

M, Yokono R, Takabayashi M, Sawamoto K, Akashita G, Miyamoto KI, Ohta T, Tamai I, Shimada T, Sai Y. Contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 to gemcitabine uptake in pancreatic cancer cells. *Biopharm Drug Dispos* 2018; 39: 256-264 [PMID: 29682747 DOI: 10.1002/bdd.2131]

16 Andrianifahanana M, Moniaux N, Schmied BM, Ringel J, Friess H, Hollingsworth MA, Büchler MW, Aubert JP, Batra SK. Mucin (MUC) gene expression in human pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a potential role of MUC4 as a tumor marker of diagnostic significance. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4033-4040 [PMID: 11751498]

17 Skrypek N, Duchêne B, Hebbar M, Leteurtre E, van Seuningen I, Jonckheere N. The MUC4 mucin mediates gemcitabine resistance of human pancreatic cancer cells via the Concentrative Nucleoside Transporter family. *Oncogene* 2013; 32: 1714-1723 [PMID: 22580602 DOI: 10.1038/onc.2012.179]

18 Arana MR, Altenberg GA. ATP-binding Cassette Exporters: Structure and Mechanism with a Focus on P-glycoprotein and MRP1. *Curr Med Chem* 2019; 26: 1062-1078 [PMID: 29022498 DOI: 10.2174/0929867324666171012105143]

19 Kohan HG, Boroujerdi M. Time and concentration dependency of P-gp, MRP1 and MRP5 induction in response to gemcitabine uptake in Capan-2 pancreatic cancer cells. *Xenobiotica* 2015; 45: 642-652 [PMID: 25564970 DOI: 10.3109/00498254.2014.1001809]

20 Ranjbar S, Khonkarn R, Moreno A, Baubichon-Cortay H, Miri R, Khoshneviszadeh M, Saso L, Edraki N, Falson P, Firuzi O. 5-Oxo-hexahydroquinoline derivatives as modulators of P-gp, MRP1 and BCRP transporters to overcome multidrug resistance in cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 362: 136-149 [PMID: 30391378 DOI: 10.1016/j.taap.2018.10.025]

21 Sampson A, Peterson BG, Tan KW, Iram SH. Doxorubicin as a fluorescent reporter identifies novel MRP1 (ABCC1) inhibitors missed by calcein-based high content screening of anticancer agents. *Biomed Pharmacother* 2019; 118: 109289 [PMID: 31401398 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109289]

22 Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2′,2′-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6110-6117 [PMID: 1718594]

23 Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grunewald R, Gandhi V. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potentiation. *Semin Oncol* 1995; 22: 3-10 [PMID: 7481842]

24 Ohmine K, Kawaguchi K, Ohtsuki S, Motoi F, Ohtsuka H, Kamiie J, Abe T, Unno M, Terasaki T. Quantitative Targeted Proteomics of Pancreatic Cancer: Deoxycytidine Kinase Protein Level Correlates to Progression-Free Survival of Patients Receiving Gemcitabine Treatment. *Mol Pharm* 2015; 12: 3282-3291 [PMID: 26280109 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00282]

25 Saiki Y, Yoshino Y, Fujimura H, Manabe T, Kudo Y, Shimada M, Mano N, Nakano T, Lee Y, Shimizu S, Oba S, Fujiwara S, Shimizu H, Chen N, Nezhad ZK, Jin G, Fukushige S, Sunamura M, Ishida M, Motoi F, Egawa S, Unno M, Horii A. DCK is frequently inactivated in acquired gemcitabine-resistant human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421: 98-104 [PMID: 22490663 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.122]

26 Sierzega M, Pach R, Kulig P, Legutko J, Kulig J. Prognostic Implications of Expression Profiling for Gemcitabine-Related Genes (hENT1, dCK, RRM1, RRM2) in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Pancreas* 2017; 46: 684-689 [PMID: 28196013 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000807]

27 Han Z, Li Y, Zhang J, Liu J, Chen C, van Zijl PC, Liu G. Molecular Imaging of Deoxycytidine Kinase Activity Using Deoxycytidine-Enhanced CEST MRI. *Cancer Res* 2019; 79: 2775-2783 [PMID: 30940660 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3565]

28 Wang C, Zhang W, Fu M, Yang A, Huang H, Xie J. Establishment of human pancreatic cancer gemcitabine-resistant cell line with ribonucleotide reductase overexpression. *Oncol Rep* 2015; 33: 383-390 [PMID: 25394408 DOI: 10.3892/or.2014.3599]

29 Han QL, Zhou YH, Lyu Y, Yan H, Dai GH. Effect of ribonucleotide reductase M1 expression on overall survival in patients with pancreatic cancer receiving gemcitabine chemotherapy: A literature-based meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 163-169 [PMID: 29214667 DOI: 10.1111/jcpt.12655]

30 Zhou J, Zhang L, Zheng H, Ge W, Huang Y, Yan Y, Zhou X, Zhu W, Kong Y, Ding Y, Wang W. Identification of chemoresistance-related mRNAs based on gemcitabine-resistant pancreatic cancer cell lines. *Cancer Med* 2020; 9: 1115-1130 [PMID: 31823522 DOI: 10.1002/cam4.2764]

31 Frances A, Cordelier P. The Emerging Role of Cytidine Deaminase in Human Diseases: A New Opportunity for Therapy? *Mol Ther* 2020; 28: 357-366 [PMID: 31870623 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.026]

32 Mameri H, Bièche I, Meseure D, Marangoni E, Buhagiar-Labarchède G, Nicolas A, Vacher S, Onclercq-Delic R, Rajapakse V, Varma S, Reinhold WC, Pommier Y, Amor-Guéret M. Cytidine Deaminase Deficiency Reveals New Therapeutic Opportunities against Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2116-2126 [PMID: 27601591 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0626]

33 Rajabpour A, Afgar A, Mahmoodzadeh H, Radfar JE, Rajaei F, Teimoori-Toolabi L. MiR-608 regulating the expression of ribonucleotide reductase M1 and cytidine deaminase is repressed through induced gemcitabine chemoresistance in pancreatic cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80: 765-775 [PMID: 28887583 DOI: 10.1007/s00280-017-3418-2]

34 Ciccolini J, Dahan L, André N, Evrard A, Duluc M, Blesius A, Yang C, Giacometti S, Brunet C, Raynal C, Ortiz A, Frances N, Iliadis A, Duffaud F, Seitz JF, Mercier C. Cytidine deaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapies. *J Clin Oncol* 2010; 28: 160-165 [PMID: 19933910 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4491]

35 Binenbaum Y, Na'ara S, Gil Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Drug Resist Updat* 2015; 23: 55-68 [PMID: 26690340 DOI: 10.1016/j.drup.2015.10.002]

36 Akita H, Zheng Z, Takeda Y, Kim C, Kittaka N, Kobayashi S, Marubashi S, Takemasa I, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Monden M, Mori M, Doki Y, Bepler G. Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene* 2009; 28: 2903-2909 [PMID: 19543324 DOI: 10.1038/onc.2009.158]

37 Pourquier P, Gioffre C, Kohlhagen G, Urasaki Y, Goldwasser F, Hertel LW, Yu S, Pon RT, Gmeiner WH, Pommier Y. Gemcitabine (2′,2′-difluoro-2′-deoxycytidine), an antimetabolite that poisons topoisomerase I. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2499-2504 [PMID: 12171875]

38 Kroep JR, Giaccone G, Tolis C, Voorn DA, Loves WJ, Groeningen CJ, Pinedo HM, Peters GJ. Sequence dependent effect of paclitaxel on gemcitabine metabolism in relation to cell cycle and cytotoxicity in non-small-cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 83: 1069-1076 [PMID: 10993656 DOI: 10.1054/bjoc.2000.1399]

39 Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res* 2019; 29: 347-364 [PMID: 30948788 DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5]

40 Spierings D, McStay G, Saleh M, Bender C, Chipuk J, Maurer U, Green DR. Connected to death: the (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis. *Science* 2005; 310: 66-67 [PMID: 16210526 DOI: 10.1126/science.1117105]

41 Shi X, Liu S, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Acquired

resistance of pancreatic cancer cells towards 5-Fluorouracil and gemcitabine is associated with altered expression of apoptosis-regulating genes. *Oncology* 2002; 62: 354-362 [PMID: 12138244 DOI: 10.1159/000065068]

42 Friess H, Lu Z, Andrén-Sandberg A, Berberat P, Zimmermann A, Adler G, Schmid R, Büchler MW. Moderate activation of the apoptosis inhibitor bcl-xL worsens the prognosis in pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 780-787 [PMID: 9860477 DOI: 10.1097/00000658-199812000-00009]

43 Bauer C, Hees C, Sterzik A, Bauernfeind F, Mak'Anyengo R, Duewell P, Lehr HA, Noessner E, Wank R, Trauzold A, Endres S, Dauer M, Schnurr M. Proapoptotic and antiapoptotic proteins of the Bcl-2 family regulate sensitivity of pancreatic cancer cells toward gemcitabine and T-cell-mediated cytotoxicity. *J Immunother* 2015; 38: 116-126 [PMID: 25751501 DOI: 10.1097/CJI.0000000000000073]

44 Suhaili SH, Karimian H, Stellato M, Lee TH, Aguilar MI. Mitochondrial outer membrane permeabilization: a focus on the role of mitochondrial membrane structural organization. *Biophys Rev* 2017; 9: 443-457 [PMID: 28823106 DOI: 10.1007/s12551-017-0308-0]

45 Xie F, Huang M, Lin X, Liu C, Liu Z, Meng F, Wang C, Huang Q. The BET inhibitor I-BET762 inhibits pancreatic ductal adenocarcinoma cell proliferation and enhances the therapeutic effect of gemcitabine. *Sci Rep* 2018; 8: 8102 [PMID: 29802402 DOI: 10.1038/s41598-018-26496-0]

46 Lim CY, Chang JH, Lee WS, Lee KM, Yoon YC, Kim J, Park IY. Organotypic slice cultures of pancreatic ductal adenocarcinoma preserve the tumor microenvironment and provide a platform for drug response. *Pancreatology* 2018; 18: 913-927 [PMID: 30292644 DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.009]

47 Hientz K, Mohr A, Bhakta-Guha D, Efferth T. The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy. *Oncotarget* 2017; 8: 8921-8946 [PMID: 27888811 DOI: 10.18632/oncotarget.13475]

48 Galmarini CM, Clarke ML, Falette N, Puisieux A, Mackey JR, Dumontet C. Expression of a non-functional p53 affects the sensitivity of cancer cells to gemcitabine. *Int J Cancer* 2002; 97: 439-445 [PMID: 11802204 DOI: 10.1002/ijc.1628]

49 Wörmann SM, Song L, Ai J, Diakopoulos KN, Kurkowski MU, Görgülü K, Ruess D, Campbell A, Doglioni C, Jodrell D, Neesse A, Demir IE, Karpathaki AP, Barenboim M, Hagemann T, Rose-John S, Sansom O, Schmid RM, Protti MP, Lesina M, Algül H. Loss of P53 Function Activates JAK2-STAT3 Signaling to Promote Pancreatic Tumor Growth, Stroma Modification, and Gemcitabine Resistance in Mice and Is Associated With Patient Survival. *Gastroenterology* 2016; 151: 180-193.e12 [PMID: 27003603 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.010]

50 Nassour J, Radford R, Correia A, Fusté JM, Schoell B, Jauch A, Shaw RJ, Karlseder J. Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis. *Nature* 2019; 565: 659-663 [PMID: 30675059 DOI: 10.1038/s41586-019-0885-0]

51 Zhou Y, Shen Y, Chen C, Sui X, Yang J, Wang L, Zhou J. The crosstalk between autophagy and ferroptosis: what can we learn to target drug resistance in cancer? *Cancer Biol Med* 2019; 16: 630-646 [PMID: 31908884 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0158]

52 Papademetrio DL, Cavaliere V, Simunovich T, Costantino S, Campos MD, Lombardo T, Kaiser CM, Alvarez E. Interplay between autophagy and apoptosis in pancreatic tumors in response to gemcitabine. *Target Oncol* 2014; 9: 123-134 [PMID: 23588416 DOI: 10.1007/s11523-013-0278-5]

53 Karasic TB, O'Hara MH, Loaiza-Bonilla A, Reiss KA, Teitelbaum UR, Borazanci E, De Jesus-Acosta A, Redlinger C, Burrell JA, Laheru DA, Von Hoff DD, Amaravadi RK, Drebin JA, O'Dwyer PJ. Effect of Gemcitabine and nab-Paclitaxel With or Without Hydroxychloroquine on Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 993-998 [PMID: 31120501 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0684]

54 Gilabert M, Vaccaro MI, Fernandez-Zapico ME, Calvo EL, Turrini O, Secq V, Garcia S, Moutardier V, Lomberk G, Dusetti N, Urrutia R, Iovanna JL. Novel role of VMP1 as modifier of the pancreatic tumor cell response to chemotherapeutic drugs. *J Cell Physiol* 2013; 228: 1834-1843 [PMID: 23460482 DOI: 10.1002/jcp.24343]

55 Fiorini C, Cordani M, Gotte G, Picone D, Donadelli M. Onconase induces autophagy sensitizing pancreatic cancer cells to gemcitabine and activates Akt/mTOR pathway in a ROS-dependent manner. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853: 549-560 [PMID: 25533084 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.12.016]

56 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149: 1060-1072 [PMID: 22632970 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042]

57 Chen G, Guo G, Zhou X, Chen H. Potential mechanism of ferroptosis in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2020; 19: 579-587 [PMID: 31897173 DOI: 10.3892/ol.2019.11159]

58 Ye Z, Hu Q, Zhuo Q, Zhu Y, Fan G, Liu M, Sun Q, Zhang Z, Liu W, Xu W, Ji S, Yu X, Xu X, Qin Y. Abrogation of ARF6 promotes RSL3-induced ferroptosis and mitigates gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells. *Am J Cancer Res* 2020; 10: 1182-1193 [PMID: 32368394]

59 Fujimura Y, Ikenaga N, Ohuchida K, Setoyama D, Irie M, Miura D, Wariishi H, Murata M, Mizumoto K, Hashizume M, Tanaka M. Mass spectrometry-based metabolic profiling of gemcitabine-sensitive and gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Pancreas* 2014; 43: 311-318 [PMID: 24518513 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000092]

60 Koong AC, Mehta VK, Le QT, Fisher GA, Terris DJ, Brown JM, Bastidas AJ, Vierra M. Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 919-922 [PMID: 11072146 DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00803-8]

61 Zhao H, Duan Q, Zhang Z, Li H, Wu H, Shen Q, Wang C, Yin T. Up-regulation of glycolysis promotes the stemness and EMT phenotypes in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2055-2067 [PMID: 28244691 DOI: 10.1111/jcmm.13126]

62 Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med* 2017; 104: 144-164 [PMID: 28088622 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004]

63 Shukla SK, Purohit V, Mehla K, Gunda V, Chaika NV, Vernucci E, King RJ, Abrego J, Goode GD, Dasgupta A, Illies AL, Gebregiworgis T, Dai B, Augustine JJ, Murthy D, Attri KS, Mashadova O, Grandgenett PM, Powers R, Ly QP, Lazenby AJ, Grem JL, Yu F, Matés JM, Asara JM, Kim JW, Hankins JH, Weekes C, Hollingsworth MA, Serkova NJ, Sasson AR, Fleming JB, Oliveto JM, Lyssiotis CA, Cantley LC, Berim L, Singh PK. MUC1 and HIF-1alpha Signaling Crosstalk Induces Anabolic Glucose Metabolism to Impart Gemcitabine Resistance to Pancreatic Cancer. *Cancer Cell* 2017; 32: 71-87.e7 [PMID: 28697344 DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.004]

64 Xi Y, Yuan P, Li T, Zhang M, Liu MF, Li B. hENT1 reverses chemoresistance by regulating glycolysis in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2020; 479: 112-122 [PMID: 32200037 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.03.015]

65 Yang C, Zhu S, Yang H, Deng S, Fan P, Li M, Jin X. USP44 suppresses pancreatic cancer progression and overcomes gemcitabine resistance by deubiquitinating FBP1. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 1722-1733 [PMID: 31497353]

66 Ji S, Qin Y, Liang C, Huang R, Shi S, Liu J, Jin K, Liang D, Xu W, Zhang B, Liu L, Liu C, Xu J, Ni Q, Chiao PJ, Li M, Yu X. FBW7 (F-box and WD Repeat Domain-Containing 7) Negatively Regulates Glucose Metabolism by Targeting the c-Myc/TXNIP (Thioredoxin-Binding Protein) Axis in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3950-3960 [PMID: 26983463 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2380]

67 Ju HQ, Zhuang ZN, Li H, Tian T, Lu YX, Fan XQ, Zhou HJ, Mo HY, Sheng H, Chiao PJ, Xu RH. Regulation of the Nampt-mediated NAD salvage pathway and its therapeutic implications in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2016; 379: 1-11 [PMID: 27233476 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.05.024]

68 Xie JM, Li B, Yu HP, Gao QG, Li W, Wu HR, Qin ZH. TIGAR has a dual role in cancer cell survival through regulating apoptosis and autophagy. *Cancer Res* 2014; 74: 5127-5138 [PMID: 25085248 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3517]

69 Vasconcelos-Dos-Santos A, Oliveira IA, Lucena MC, Mantuano NR, Whelan SA, Dias WB, Todeschini AR. Biosynthetic Machinery Involved in Aberrant Glycosylation: Promising Targets for Developing of Drugs Against Cancer. *Front Oncol* 2015; 5: 138 [PMID: 26161361 DOI: 10.3389/fonc.2015.00138]

70 Pan S, Chen R, Tamura Y, Crispin DA, Lai LA, May DH, McIntosh MW, Goodlett DR, Brentnall TA. Quantitative glycoproteomics analysis reveals changes in N-glycosylation level associated with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Proteome Res* 2014; 13: 1293-1306 [PMID: 24471499 DOI: 10.1021/pr4010184]

71 Feng M, Xiong G, Cao Z, Yang G, Zheng S, Qiu J, You L, Zheng L, Zhang T, Zhao Y. LAT2 regulates glutamine-dependent mTOR activation to promote glycolysis and chemoresistance in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 274 [PMID: 30419950 DOI: 10.1186/s13046-018-0947-4]

72 Chen R, Lai LA, Sullivan Y, Wong M, Wang L, Riddell J, Jung L, Pillarisetty VG, Brentnall TA, Pan S. Disrupting glutamine metabolic pathways to sensitize gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 7950 [PMID: 28801576 DOI: 10.1038/s41598-017-08436-6]

73 Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, Li S, Tan Y, Igarashi K, Lwin TM, Higuchi T, Kiyuna T, Miyake M, Oshiro H, Bouvet M, Unno M, Hoffman RM. Targeting altered cancer methionine metabolism with recombinant methioninase (rMETase) overcomes partial gemcitabine-resistance and regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model of pancreatic cancer. *Cell Cycle* 2018; 17: 868-873 [PMID: 29623758 DOI: 10.1080/15384101.2018.1445907]

74 Ross KC, Andrews AJ, Marion CD, Yen TJ, Bhattacharjee V. Identification of the Serine Biosynthesis Pathway as a Critical Component of BRAF Inhibitor Resistance of Melanoma, Pancreatic, and Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 1596-1609 [PMID: 28500236 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0798]

75 Sunami Y, Rebelo A, Kleeff J. Lipid Metabolism and Lipid Droplets in Pancreatic Cancer and Stellate Cells. *Cancers (Basel)* 2017; 10: [PMID: 29295482 DOI: 10.3390/cancers10010003]

76 Walter K, Hong SM, Nyhan S, Canto M, Fedarko N, Klein A, Griffith M, Omura N, Medghalchi S, Kuhajda F, Goggins M. Serum fatty acid synthase as a marker of pancreatic neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2380-2385 [PMID: 19723916 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0144]

77 Tian S, Li P, Sheng S, Jin X. Upregulation of pyruvate kinase M2 expression by fatty acid synthase contributes to gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 2211-2217 [PMID: 29434927 DOI: 10.3892/ol.2017.7598]

78 Kim DJ, Park YS, Kang MG, You YM, Jung Y, Koo H, Kim JA, Kim MJ, Hong SM, Lee KB, Jang JJ, Park KC, Yeom YI. Pyruvate kinase isoenzyme M2 is a therapeutic target of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Exp Cell Res* 2015; 336: 119-129 [PMID: 26112218 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.017]

79 Tadros S, Shukla SK, King RJ, Gunda V, Vernucci E, Abrego J, Chaika NV, Yu F, Lazenby AJ, Berim L, Grem J, Sasson AR, Singh PK. De Novo Lipid Synthesis Facilitates Gemcitabine Resistance through Endoplasmic Reticulum Stress in Pancreatic Cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 5503-5517 [PMID: 28811332 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3062]

80 Hering J, Garrean S, Dekoj TR, Razzak A, Saied A, Trevino J, Babcock TA, Espat NJ. Inhibition of proliferation by omega-3 fatty acids in chemoresistant pancreatic cancer cells. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3620-3628 [PMID: 17896154 DOI: 10.1245/s10434-007-9556-8]

81 Arshad A, Chung WY, Steward W, Metcalfe MS, Dennison AR. Reduction in circulating pro-angiogenic and pro-inflammatory factors is related to improved outcomes in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous omega-3 fish oil. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 428-432 [PMID: 23458624 DOI: 10.1111/hpb.12002]

82 Guillaumond F, Bidaut G, Ouaissi M, Servais S, Gouirand V, Olivares O, Lac S, Borge L, Roques J, Gayet O, Pinault M, Guimaraes C, Nigri J, Loncle C, Lavaut MN, Garcia S, Tailleux A, Staels B, Calvo E, Tomasini R, Iovanna JL, Vasseur S. Cholesterol uptake disruption, in association with chemotherapy, is a promising combined metabolic therapy for pancreatic adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 2473-2478 [PMID: 25675507 DOI: 10.1073/pnas.1421601112]

83 Huang BZ, Chang JI, Li E, Xiang AH, Wu BU. Influence of Statins and Cholesterol on Mortality Among Patients With Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: [PMID: 28040693 DOI: 10.1093/jnci/djw275]

84 Hong JY, Nam EM, Lee J, Park JO, Lee SC, Song SY, Choi SH, Heo JS, Park SH, Lim HY, Kang WK, Park YS. Randomized double-blinded, placebo-controlled phase II trial of simvastatin and gemcitabine in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 125-130 [PMID: 24162380 DOI: 10.1007/s00280-013-2328-1]

85 Shetty A, Nagesh PKB, Setua S, Hafeez BB, Jaggi M, Yallapu MM, Chauhan SC. Novel Paclitaxel Nanoformulation Impairs De Novo Lipid Synthesis in Pancreatic Cancer Cells and Enhances Gemcitabine Efficacy. *ACS Omega* 2020; 5: 8982-8991 [PMID: 32337462 DOI: 10.1021/acsomega.0c00793]

86 Ribatti D, Tamma R, Annese T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Transl Oncol* 2020; 13: 100773 [PMID: 32334405 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100773]

87 Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, Wu CC, LeBleu VS, Kalluri R. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 2015; 527: 525-530 [PMID: 26560028 DOI: 10.1038/nature16064]

88 El Amrani M, Corfiotti F, Corvaisier M, Vasseur R, Fulbert M, Skrzypczyk C, Deshorgues AC, Gnemmi V, Tulasne D, Lahdaoui F, Vincent A, Pruvot FR, Van Seuningen I, Huet G, Truant S. Gemcitabine-induced epithelial-mesenchymal transition-like changes sustain chemoresistance of pancreatic cancer cells of mesenchymal-like phenotype. *Mol Carcinog* 2019; 58: 1985-1997 [PMID: 31373074 DOI: 10.1002/mc.23090]

89 Arumugam T, Ramachandran V, Fournier KF, Wang H, Marquis L, Abbruzzese JL, Gallick GE, Logsdon CD, McConkey DJ, Choi W. Epithelial to mesenchymal transition contributes to drug resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5820-5828 [PMID: 19584296 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2819]

90 Puisieux A, Brabletz T, Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 488-494 [PMID: 24875735 DOI: 10.1038/ncb2976]

91 Singh M, Yelle N, Venugopal C, Singh SK. EMT: Mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2018; 182: 80-94 [PMID: 28834698 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.009]

92 Infante JR, Somer BG, Park JO, Li CP, Scheulen ME, Kasubhai SM, Oh DY, Liu Y, Redhu S, Steplewski K, Le N. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2072-2081 [PMID: 24915778 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.024]

93 Van Cutsem E, Hidalgo M, Canon JL, Macarulla T, Bazin I, Poddubskaya E, Manojlovic N, Radenkovic D, Verslype C, Raymond E, Cubillo A, Schueler A, Zhao C, Hammel P. Phase I/II trial of pimasertib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2018; 143: 2053-2064 [PMID: 29756206 DOI: 10.1002/ijc.31603]

94 Bak RO, Mikkelsen JG. miRNA sponges: soaking up miRNAs for regulation of gene expression. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2014; 5: 317-333 [PMID: 24375960 DOI: 10.1002/wrna.1213]

95 Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol* 2019; 234: 5451-5465 [PMID: 30471116 DOI: 10.1002/jcp.27486]

96 Xiong J, Wang D, Wei A, Ke N, Wang Y, Tang J, He S, Hu W, Liu X. MicroRNA-410-3p attenuates gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma by inhibiting HMGB1-mediated autophagy. *Oncotarget* 2017; 8: 107500-107512 [PMID: 29296182 DOI: 10.18632/oncotarget.22494]

97 Meng Q, Liang C, Hua J, Zhang B, Liu J, Zhang Y, Wei M, Yu X, Xu J, Shi S. A miR-146a-5p/TRAF6/NF-kB p65 axis regulates pancreatic cancer chemoresistance: functional validation and clinical significance. *Theranostics* 2020; 10: 3967-3979 [PMID: 32226532 DOI: 10.7150/thno.40566]

98 Dhayat SA, Traeger MM, Rehkaemper J, Stroese AJ, Steinestel K, Wardelmann E, Kabar I, Senninger N. Clinical Impact of Epithelial-to-Mesenchymal Transition Regulating MicroRNAs in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2018; 10: [PMID: 30217058 DOI: 10.3390/cancers10090328]

99 Xiong G, Liu C, Yang G, Feng M, Xu J, Zhao F, You L, Zhou L, Zheng L, Hu Y, Wang X, Zhang T, Zhao Y. Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; **12**: 97 [PMID: 31514732 DOI: 10.1186/s13045-019-0777-7]

100 Hua YQ, Zhu YD, Xie GQ, Zhang K, Sheng J, Zhu ZF, Ning ZY, Chen H, Chen Z, Meng ZQ, Liu LM. Long non-coding SBF2-AS1 acting as a competing endogenous RNA to sponge microRNA-142-3p to participate in gemcitabine resistance in pancreatic cancer via upregulating TWF1. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 8860-8878 [PMID: 31619579 DOI: 10.18632/aging.102307]

101 Liu Y, Xia L, Dong L, Wang J, Xiao Q, Yu X, Zhu H. CircHIPK3 Promotes Gemcitabine (GEM) Resistance in Pancreatic Cancer Cells by Sponging miR-330-5p and Targets RASSF1. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 921-929 [PMID: 32104074 DOI: 10.2147/CMAR.S239326]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$\frac{1}{2}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *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.

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 2020年11月28日; 28(22): 1162-1166

DOI: 10.11569/wcjd.v28.i22.1162

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

文献综述 REVIEW

水辅助结肠镜的发展现状

沈军权

沈军权, 余姚市人民医院肛肠外科 浙江省余姚市 315400

沈军权, 研究生, 主治医师, 主要从事肛瘘、结直肠息肉、结直肠肿瘤等相关疾病研究.

基金项目: 宁波市医学科技计划项目, No. 2018A02.

作者贡献分布: 本文由沈军权独立完成.

通讯作者: 沈军权, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东路800号, 余姚市人民医院肛肠外科. shenjunquan@163.com

收稿日期: 2020-08-25
修回日期: 2020-10-03
接受日期: 2020-10-16
在线出版日期: 2020-11-28

Current status of water-assisted colonoscopy

Jun-Quan Shen

Jun-Quan Shen, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Supported by: Ningbo Medical Science and Technology Project, No. 2018A02.

Corresponding author: Jun-Quan Shen, Doctor-in-charge, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, No. 800 Chengdong Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. shenjunquan@163.com

Received: 2020-08-25
Revised: 2020-10-03
Accepted: 2020-10-16
Published online: 2020-11-28

Abstract

Compared with the traditional air insufflation method, water-assisted colonoscopy has many advantages in clinical application with regard to reduced abdominal pain, increased cecal intubation rate, increased detection rate of colon adenoma, and increased complete resection rate of larger polyps. It has gradually attracted more and more attention both in China and other countries. The aim of this article is to elaborate the invention, development, and therapeutic applications of water-assisted colonoscopy, as well as its advantages and shortcomings.

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

Key Words: Water-assisted colonoscopy; Water injection; Air insufflation; Underwater endoscopic mucosal resection; Underwater endoscopic submucosal dissection

Citation: Shen JQ. Current status of water-assisted colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2020; 28(22): 1162-1166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1162.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1162

摘要

水辅助结肠镜较于传统注气法在临床应用中有减轻腹痛程度、提高盲肠插管率、提高结肠腺瘤检出率、提高较大息肉的完整切除率等优势, 正逐渐成为国内外关注的焦点. 本文就水辅助结肠镜的产生、发展、检查优势、治疗上的应用及存在的不足等方面进行详细阐述.

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

关键词: 水辅助结肠镜; 注水法; 注气法; 水下内镜黏膜切除术; 水下内镜黏膜下剥离术

核心提要: 水辅助结肠镜较于传统注气法在临床应用中有减轻腹痛程度、提高盲肠插管率、提高结肠腺瘤检出率、提高较大息肉的完整切除率等优势, 正逐渐成为国

内外关注的焦点, 特别是水下内镜黏膜切除术及水下内镜黏膜下剥离术技术的开展.

文献来源: 沈军权. 水辅助结肠镜的发展现状. 世界华人消化杂志 2020; 28(22): 1162-1166
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1162.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i22.1162

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是人类最常见的恶性肿瘤之一, 根据2012年WHO(世界卫生组织)统计, CRC全球新发病例136万人, 位居女性恶性肿瘤第2位, 男性恶性肿瘤第3位; 同年死亡病例69.4万人, 占所有恶性肿瘤死亡的8.5%, 严重威胁了人类健康. 内镜检查是早期CRC筛查的金标准[1], 且结肠镜的应用也随着现代技术发展, 从最初对疾病的诊断发展到对息肉、早癌等疾病进行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(underwater endoscopic submucosal dissection, ESD)的微创治疗[2,3]. 传统注气式结肠镜属于有创操作, 可造成患者腹胀、腹痛等不适. 部分患者由于对腹痛的恐惧, 要求无痛肠镜检查, 甚至拒绝检查, 影响了疾病的诊治. 为了减少患者对结肠镜检查的恐惧, 提高其耐受性, 水辅助结肠镜的出现为解决上述问题提供了有利条件, 并逐渐成为国内外医师关注的焦点[4,5]. 本文将从四个方面对水辅助结肠镜进行阐述.

1 水辅助结肠镜的产生及发展

在大肠疾病的诊断和治疗中, 结肠镜的作用仍然不可替代. 目前, 各国内镜进镜方法常规采用空气注入法和Kudo Sinea的“循腔进镜, 纵轴短缩”法, 辅以腹部按压和体位改变来完成对全结肠的探查. 这种检查方法容易导致肠管过度膨胀和延伸, 加重肠管成袢、成角, 使内镜难以插入, 容易引起患者腹痛、腹胀不适, 少数患者甚至因此而中止诊疗, 或拒绝复查, 极大地限制了肠镜普及. 为提高病人的耐受性, 对注入介质的更换、镇静镇痛药物的应用、插镜技巧改进等进行了尝试, 其中, 无痛肠镜应用最广.

然而, 静脉麻醉是一把双刃剑, 在减轻患者腹部不适的同时, 术中的麻醉风险是一大隐患. 无痛肠镜检查有一定的适应人群, 胃肠道出血、心律失常、电解质紊乱等是麻醉的禁忌症, 而静脉麻醉费用相对较高, 且现场必须有麻醉医师监护, 术后苏醒和恢复时间较长, 这大大限制了无痛结肠镜的发展[6,7]. 因此, 寻找一种痛苦小、操作简便、成本低的结肠镜检查方法, 对内镜医师具有重要的意义.

美国学者Falchuk和Griffin[8]于1984年首次报道采用注水法应用于内镜检查, 解决了传统注气法无法通过多发憩室的问题, 从而开辟了注水结肠镜的发展之路. 直至2011年, Leung等[9]于DDW先锋论坛上正式完整阐述了注水进镜方法: (1)在操作前先检查内镜的注水泵及注气泵是否正常; (2)在进镜时, 为避免注入空气, 要求关闭注气泵; (3)脚踏控制注水泵, 通过活检孔道注水开放肠腔, 以结肠镜能辨认肠腔走形为宜; (4)如果肠道内有较多伴有粪杂的混悬液, 尽可能的吸除, 进行水交换, 避免吸到肠腔黏膜, 使肠腔清晰可见; (5)如果插镜顺利, 需将多余的水吸除, 同时吸除肠腔残余气体, 以免过度充盈肠腔, 易于成角, 增加患者的不适; (6)确认见到回盲瓣和阑尾口即为盲肠插管完成. 退镜时打开主机注气泵, 注气详细观察结肠, 并吸除残留水; (7)在进镜的过程中, 始终按“循腔进镜、纵轴短缩”法进行, 并辅以腹部按压, 必要时改变患者体位. 至此奠定了注水结肠镜在临床应用中独立的诊疗价值和地位. 随后内镜医师们对注水结肠镜的研究热情高涨, 广泛开展, 并逐渐形成了 2 种方式: 水交换结肠镜(water exchange colonoscopy, WEC)及注水式结肠镜(water immersion colonoscopy, WIC). 他们的不同在于WEC是在进镜同时吸出伴有粪杂的混悬液, 通过水交换以提高肠腔视野[10,11]; WIC需在撤镜过程中清除注入的水[12,13]. 但也有内镜医师在临床工作中不具体区分, 并将其统称为“注水式结肠镜检查法”.

2 水辅助结肠镜检查较注气结肠镜检查的优势

2.1 能减轻患者检查过程中的腹痛, 提高患者的满意度

水辅助结肠镜检查减轻腹痛[14-16]原因分析: 结肠镜检查时患者常规取左侧卧位, 乙状结肠的位置高于降结肠, 注入的水由于受到重力作用, 从位置较高的乙状结肠流向位置较低的降结肠, 拉伸、拉直了乙状结肠, 克服了传统注气法中空气容易在乙状结肠形成“气袋”, 在浮力的作用下使其移向患者右侧及脐侧, 加重乙状结肠扭曲的这一缺点. 从而减少成袢、成角, 降低移向腹腔中心的概率, 使肠镜易于通过左半结肠[17,18], 减少了肠系膜牵拉[19], 降低腹痛发生率. 也有一些研究认为水辅助结肠镜中注入的温水能润滑肠道, 使肠镜通过更顺利; 同时注入的温水能缓解肠道的痉挛[20,21], 从而减轻腹痛, 但水温的升高并不能提高腹痛的缓解率[15]. 水辅助结肠镜在一定程度上能减轻患者不适感, 提高对检查的满意度, 从而减少对麻醉的需求, 进而减少麻醉风险, 同时减轻了患者的经济负担; 但能否完全替代无痛结肠镜仍需要大量的临床研究来进一步证实.

2.2 提高盲肠插管的成功率

结肠镜检查中最令人关注

的除了腹痛程度, 还有到达回盲部的成功率, 特别是在困难肠镜的操作. 目前对于困难肠镜尚无明确的定义, 但往往与下列因素相关,如年龄(<20岁或>80岁)、性别(低BMI的女性)、肠道准备不理想、既往有腹、盆腔手术史、结肠冗长、肠道炎症、下消化道出血等[22,23]. Leung等[24]对有腹部手术史的退伍军人进行随机对照试验分析, 结果注水组(19/22)完成未镇静结肠镜检查的比例显注高于空气组(11/22) (P = 0.0217), 认为注水法在困难结肠镜检查中有优势. Vemulapalli等[25]对包含了既往有盆腹部手术史及低IBM的女性的110例患者进行了随机对照研究,结果表明注水组的达盲率更高, 腹痛评分更低. 西京医院罗慧等[26]一项随机对照研究显示, 水辅助结肠镜检查能明显提高对既往有腹、盆腔手术的非麻醉患者盲肠插管率(92.7% *vs* 76.4%). 应用注水法能够提高盲肠插管成功率, 因为注水不会过度延长肠管, 在重力作用下, 水具有导航作用, 能够帮助寻腔,辅助完成肠镜检查, 从而使标准肠镜的长度足以到达回盲部[27]. 在初学者培训方面, 水辅助结肠镜较注气法不易过度充气、扩张肠管, 减少成攀、成角, 操作易于学习, 盲肠插管率优于传统注气法, 但能否作为培训初学者的新方式需要更多的研究[28].

2.3 提高结肠腺瘤的检出率 腺瘤检出率是评价肠镜操作水平的一项标准,若腺瘤检出率低,则患者罹患结肠肿瘤的风险会增加. 一些研究表明[29]水辅助结肠镜检查, 能够提高结肠腺瘤的检出率. 其可能原因是注水法进镜, 相当于间接清洗肠道过程,能够增加视野的清晰度; 同时水有放大的功能,能够便于腺瘤的发现; 且注水法不易致肠道过度延展,使息肉不被拉伸而变得平坦, 容易被发现. 然而也有研究认为注水法与注气法在腺瘤检出率无差别[16]. 但随着人们对水辅助结肠镜的不断研究与推广, 关于腺瘤检出率方面的研究会更完善.

3 水辅助结肠镜在治疗上的最新进展

3.1 水下内镜黏膜切除术 2012年Binmoeller等[30]受超声内镜检查的启发, 发现肠腔充水后, 结肠的黏膜及黏膜下层可产生类似水的“浮力”作用, 可与固有肌层分离, 从而提出了水下内镜黏膜切除术(underwater endoscopic mucosal resection, UEMR). 近期Schenck等[31]通过对101例息肉(≥15 mm)摘除患者进行回顾性分析(55例UEMR, 46例EMR), 结果发现UEMR组对于较大息肉完整切除率(98.6%)显著高EMR组(87.6%); 通过肠镜随访, EMR组的复发率明显高于UEMR组(28.3% *vs* 7.6%, P = 0.008). 温必盛等[32]对37例结直肠广基息肉(≥20 mm)均行UEMR, 术后进行9-48 mo随访, 中位随访时间为25.6 mo, 均未复发. 以上研究显示在较大结直肠息肉切除上UEMR优于常规EMR. 初步显示了UEMR有较好的可行性, 值得临床进一步深入研究.

3.2 水下内镜黏膜下剥离术 2016年日本学者Yoshii等[33]首次成功开展了 1 例直肠黏膜下神经内分泌肿瘤水下内镜黏膜下剥离术(underwater endoscopic submucosal dissection, UESD), 随后Yoshii等[34]又对 1 例胃体大弯侧早期胃癌实施UESD, 也完整剥离病灶. 这些个案研究结果显示黏膜及黏膜下组织由于受水的浮力, 可克服重力, 产生“漂浮”, 进而起着较好的辅助牵引作用. 水下的光学变焦效应可放大组织结构, 在纤维化时也有助于提供更为精准的剥离层面, 提示UESD不失为一种有前途的微创治疗手段. 但该技术开展时间短, 样本量较少, 目前很难对其做出恰当的评价, 还需更多的临床研究资料予以进一步证实.

4 水辅助结肠镜技术不足

尽管有上述诸多优点, 其也存在一些缺点. 如遇到困难肠镜, 水辅助结肠镜注入的无菌水过多(≥2 L), 需注意患者的血电解质平衡的监测, 有可能发生水中毒[35], 出现头痛、共济失调等精神症状, 严重时甚至可发生脑水肿, 引发脑疝危及生命. 退镜观察时, 结肠的大量注水须吸除, 会导致检查时间相对延长, 在一定程度上会加重我国大型医院肠镜诊疗任务. 对于老年患者, 往往伴有肛门括约肌松弛, 可能会出现一边注水一边污染床单及衣物, 影响患者及操作者心情; 同时术中需要间断补充注水[33], 相对影响操作时间. 肠腔收缩或术中出血量大会影响操作视野, 需吸去水而换用注气法[35,36].

5 结论

综上所述, 水辅助结肠镜技术作为一项新兴的技术, 拓宽了内镜检查及微创治疗手段, 也使这项技术易于掌握且操作方便. 今后尚需开展临床随机对照研究, 进一步明确水辅助检查镜检查、UESD、UEMR与常规注气法、EMR、ESD相比的优势及适应证, 以便在临床应用推广.

6 参考文献

1 Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S, Chan AT. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095-1105 [PMID: 24047059 DOI: 10.1056/NEJMoa1301969]

2 Paik JH, Jung EJ, Ryu CG, Hwang DY. Detection of Polyps After Resection of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2015; 31: 182-186 [PMID: 26576396 DOI: 10.3393/ac.2015.31.5.182]

3 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5149-5157 [PMID:

25954088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5149]
4 Lin S, Zhu W, Xiao K, Su P, Liu Y, Chen P, Bai Y. Water intubation method can reduce patients' pain and sedation rate in colonoscopy: a meta-analysis. *Dig Endosc* 2013; 25: 231-240 [PMID: 23368955 DOI: 10.1111/den.12018]
5 张荣, 田叶红, 张利云, 郑百战, 孙英. 注水法在结肠镜检查中的应用价值. 山西医科大学学报 2016; 47: 71-74
6 李小娅. 磷酸丙泊酸钠用于结肠镜检查麻醉中的效果分析. 河北医药 2016; 38: 1989-1991
7 Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53 [PMID: 25480100 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.058]
8 Falchuk ZM, Griffin PH. A technique to facilitate colonoscopy in areas of severe diverticular disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 598 [PMID: 6694718 DOI: 10.1056/NEJM198403013100919]
9 Leung FW, Leung JW, Mann SK, Friedland S, Ramirez FC, Olafsson S. DDW 2011 cutting edge colonoscopy techniques - state of the art lecture master class - warm water infusion/CO(2) insufflation for colonoscopy. *J Interv Gastroenterol* 2011; 1: 78-82 [PMID: 21776430 DOI: 10.4161/jig.1.2.16830]
10 Cadoni S, Gallittu P, Sanna S, Fanari V, Porcedda ML, Erriu M, Leung FW. A two-center randomized controlled trial of water-aided colonoscopy versus air insufflation colonoscopy. *Endoscopy* 2014; 46: 212-218 [PMID: 24218307 DOI: 10.1055/s-0033-1353604]
11 Garborg K, Kaminski MF, Lindenburger W, Wiig H, Hasund A, Wronska E, Bie RB, Kleist B, Løvdal L, Holme Ø, Kalager M, Hoff G, Bretthauer M. Water exchange versus carbon dioxide insufflation in unsedated colonoscopy: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015; 47: 192-199 [PMID: 25412093 DOI: 10.1055/s-0034-1390795]
12 Falt P, Liberda M, Smajstrla V, Kliment M, Bártková A, Tvrdík J, Fojtík P, Urban O. Combination of water immersion and carbon dioxide insufflation for minimal sedation colonoscopy: a prospective, randomized, single-center trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 971-977 [PMID: 22569079 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283543f16]
13 Amato A, Radaelli F, Paggi S, Baccarin A, Spinzi G, Terruzzi V. Carbon dioxide insufflation or warm-water infusion versus standard air insufflation for unsedated colonoscopy: a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 511-518 [PMID: 23478620 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318279addd]
14 Sugimoto S, Mizukami T. Diagnostic and therapeutic applications of water-immersion colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6451-6459 [PMID: 26074684 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6451]
15 张慧超, 杨幼林,牛思佳, 尚国印, 陈颖颖. 肠镜用水温度对注水法肠镜影响的临床分析. 中华结直肠疾病电子杂志 2019; 8: 486-490
16 何飞云, 叶斌, 刘双亮, 陈静, 于可. 注水辅助结肠镜检查的应用价值研究. 浙江医学 2019; 41: 1057-1058 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.10.2018-1512]
17 Baumann UA. Water intubation of the sigmoid colon: water instillation speeds up left-sided colonoscopy. *Endoscopy* 1999; 31: 314-317 [PMID: 10376459 DOI: 10.1055/s-1999-23]
18 Ransibrahmanakul K, Leung JW , Mann SK, Siao-Salera R, Lim BS, Hasyagar C, Yen D, Nastaskin I, Leung FW. Comparative effectiveness of water vs. air methods in minimal sedation colonoscopy performed by supervised trainees in the US randomized controlled trial. *Am J Clin Med* 2010; 7: 113-118
19 Leung FW, Harker JO, Jackson G, Okamoto KE, Behbahani OM, Jamgotchian NJ, Aharonian HS, Guth PH, Mann SK, Leung JW. A proof-of-principle, prospective, randomized, controlled trial demonstrating improved outcomes in scheduled unsedated colonoscopy by the water method. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 693-700 [PMID: 20619405 DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.020]
20 Lee BY, Katon R, Herzig D, Fennerty MB. Warm water infusion during sedated colonoscopy does not decrease amount of sedation medication used. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1182-1187 [PMID: 23021168 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.002]
21 Rabenstein T, Radaelli F, Zolk O. Warm water infusion colonoscopy: a review and meta-analysis. *Endoscopy* 2012; 44: 940-951 [PMID: 22987214 DOI: 10.1055/s-0032-1310157]
22 Anderson JC, Messina CR, Cohn W, Gottfried E, Ingber S, Bernstein G, Coman E, Polito J. Factors predictive of difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 558-562 [PMID: 11677470 DOI: 10.1067/mge.2001.118950]
23 Chung YW, Han DS, Yoo KS, Park CK. Patient factors predictive of pain and difficulty during sedation-free colonoscopy: a prospective study in Korea. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 872-876 [PMID: 17652041 DOI: 10.1016/j.dld.2007.04.019]
24 Leung FW, Mann SK, Leung JW, Siao-Salera RM, Guy J. The water method is effective in difficult colonoscopy - it enhances cecal intubation in unsedated patients with a history of abdominal surgery. *J Interv Gastroenterol* 2011; 1: 172-176 [PMID: 22586531 DOI: 10.4161/jig.19960]
25 Vemulapalli KC, Rex DK. Water immersion simplifies cecal intubation in patients with redundant colons and previous incomplete colonoscopies. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 812-817 [PMID: 22901988 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.033]
26 Luo H, Zhang L, Liu X, Leung FW, Liu Z, Wang X, Xue L, Wu K, Fan D, Pan Y, Guo X. Water exchange enhanced cecal intubation in potentially difficult colonoscopy. Unsedated patients with prior abdominal or pelvic surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 767-773 [PMID: 23394837 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.007]
27 Anderson JC, Gonzalez JD, Messina CR, Pollack BJ. Factors that predict incomplete colonoscopy: thinner is not always better. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2784-2787 [PMID: 11051348 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03186.x]
28 孟令君, 杨幼林. 注水式结肠镜检查的优势. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 26: 1183-1185 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.10.029]
29 韩曼曼, 羊轶驹. 水辅助结肠镜临床应用研究进展. 中华实用诊断与治疗杂志 2017; 31: 200-202 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.02.031]
30 Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1086-1091 [PMID: 22365184 DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.022]
31 Schenck RJ, Jahann DA, Patrie JT, Stelow EB, Cox DG, Uppal DS, Sauer BG, Shami VM, Strand DS, Wang AY. Underwater endoscopic mucosal resection is associated with fewer recurrences and earlier curative resections compared to conventional endoscopic mucosal resection for large colorectal polyps. *Surg Endosc* 2017; 31: 4174-4183 [PMID: 28342125 DOI: 10.1007/s00464-017-5474-4]
32 温必盛, 杨维忠, 崔光锐, 蔡仁颂, 赖雪珍, 陈晓莉. 注水结肠镜下黏膜切除术治疗结直肠无蒂大息肉的临床应用. 现代消化及介入诊疗 2018; 23: 438-440 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.04.002]
33 Yoshii S, Hayashi Y, Matsui T, Aoi K, Tsujii Y, Iijima H, Takehara T. "Underwater" endoscopic submucosal dissection: a novel technique for complete resection of a rectal neuroendocrine tumor. *Endoscopy* 2016; 48 Suppl 1 UCTN: E67-E68 [PMID: 26890547 DOI: 10.1055/s-0042-101855]
34 Yoshii S, Hayashi Y, Tsujii Y, Takehara T. Underwater endoscopic submucosal dissection: a novel resection strategy

for early gastric cancer located on the greater curvature of the gastric body. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 364 [PMID: 28469368 DOI: 10.20524/aog.2017.0123]
35 Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, Kane SD. "Underwater" EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 496-502 [PMID: 23642790 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1330]
36 Binmoeller KF, Hamerski CM, Shah JN, Bhat YM, Kane SD, Garcia-Kennedy R. Attempted underwater en bloc resection for large (2-4 cm) colorectal laterally spreading tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 713-718 [PMID: 25708759 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.044]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

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

• 消息 •

书讯



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

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

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

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

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 2020年11月28日; 28(22): 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:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

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

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

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1009-3079

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.