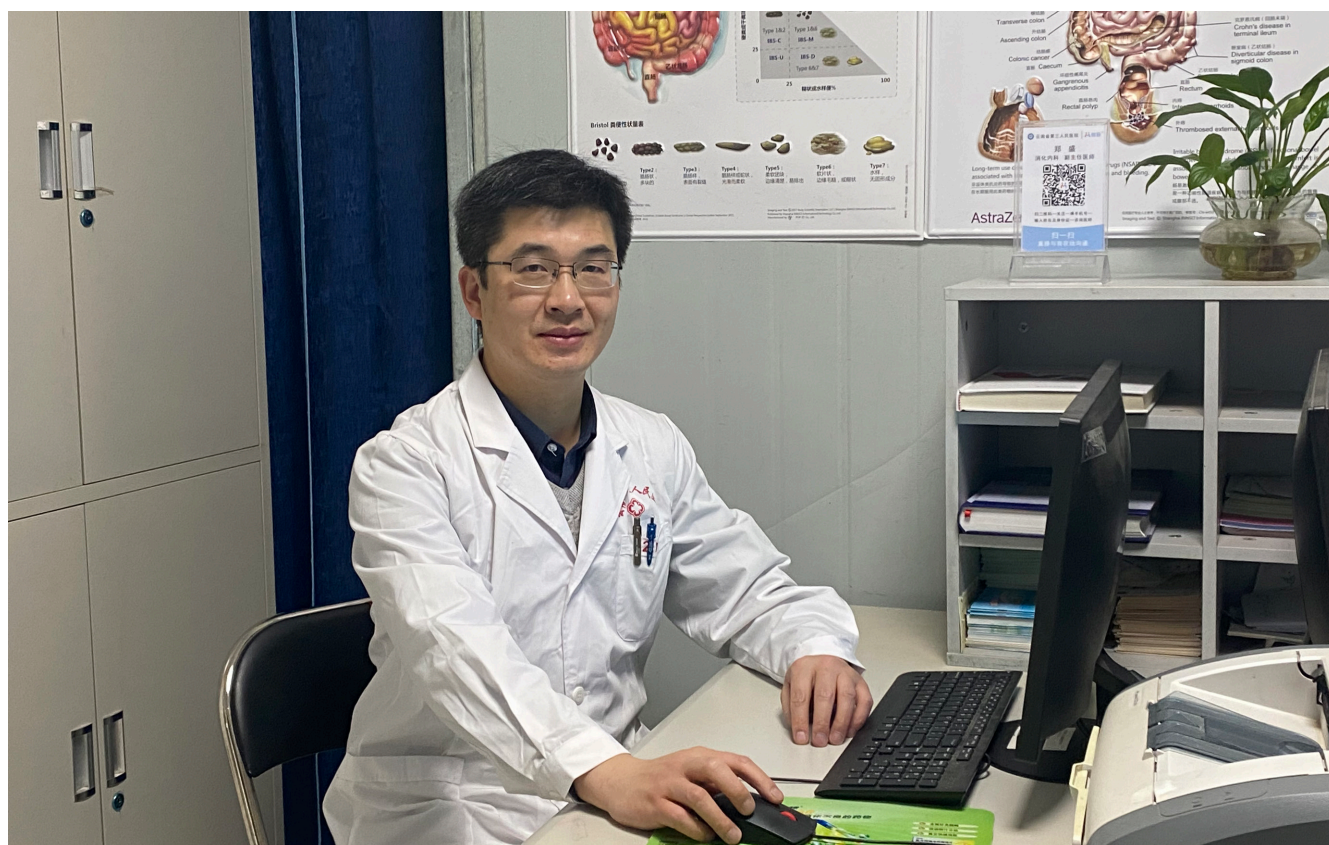


# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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



## 13 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



### 述评

- 677 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展  
白秀梅, 杨薇
- 684 人工智能与炎症性肠病  
陈垒, 李德春

### 基础研究

- 690 LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究  
徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺
- 701 木犀草素对吡啶美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用  
王煦, 张娜, 王婷

### 临床研究

- 707 早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用  
贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王烁
- 715 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析  
杨帆, 徐继宗, 张弦

### 文献综述

- 720 m<sup>6</sup>A甲基化修饰在肝癌中的研究进展  
金松, 朱小年, 谭盛葵
- 726 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展  
杨晨茜, 姚冬梅

### 临床实践

- 733 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除手术治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析  
朱晓佳, 吴璋莹, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力
- 741 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用  
任慧, 顾立强, 陈晶晶

## 消 息

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

## 封面故事

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

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 29 Number 13 July 8, 2021

### EDITORIAL

- 677 Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances  
*Bai XM, Yang W*
- 684 Artificial intelligence and inflammatory bowel disease  
*Chen L, Li DC*

### BASIC RESEARCH

- 690 LINC00963 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through miR-146a-5p/NFE2L1 axis  
*Xu WS, Ke F, Xu Y, Zheng Y*
- 701 Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats  
*Wang X, Zhang N, Wang T*

### CLINICAL RESEARCH

- 707 Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease  
*Jia YA, Huang XY, Zhu JJ, Wang S*
- 715 Comparison of risk factors and treatments for intestinal perforation after colonoscopic treatment  
*Yang F, Xu JZ, Zhang X*

### REVIEW

- 720 Advances in research of m<sup>6</sup>A methylation in hepatocellular carcinoma  
*Jin S, Zhu XN, Tan SK*
- 726 Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury  
*Yang CX, Yao DM*

### CLINICAL PRACTICE

- 733 Efficacy of cold endoscopic mucosal resection vs conventional endoscopic mucosal resection in treatment of nonpedunculated colorectal polyps sized 5-10 mm  
*Zhu XJ, Wu ZX, Dai HM, Leng F, Ye CG, Yang L*
- 741 Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients  
*Ren H, Gu LQ, Chen JJ*



## Contents

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Sheng Zheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, No. 292 Beijing Road, Guandu District, Kunming 650011, Yunnan Province, China. zheng\_sheng523@163.com

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

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

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

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

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展

白秀梅, 杨薇

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

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

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

**作者贡献分布:** 本文由白秀梅进行文献检索、撰写, 杨薇审核、校对完成。

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

**收稿日期:** 2021-02-22

**修回日期:** 2021-03-25

**接受日期:** 2021-05-11

**在线出版日期:** 2021-07-08

### Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances

Xiu-Mei Bai, Wei Yang

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

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

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

**Received:** 2021-02-22

**Revised:** 2021-03-25

**Accepted:** 2021-05-11

**Published online:** 2021-07-08

### Abstract

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

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

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

**Citation:** Bai XM, Yang W. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(13): 677-683

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/677.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.677>

### 摘要

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

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

**关键词:** 原发性肝癌; 射频消融; 预测模型; 预后因素

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

**文献来源:** 白秀梅, 杨薇. 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 677-683

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/677.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.677>

## 0 引言

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

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

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

## 1 总生存期、无瘤生存期及局部肿瘤进展率

据多项临床研究报道<sup>[17,32-34]</sup>, RFA治疗HCC的10年总生

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

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

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

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

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



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

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

## 2 影响预后因素

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

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

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

最近的研究报道了白蛋白(albumin, ALB)/碱性磷酸酶(ALP)比值(albumin-to-alkaline phosphatase ratio, AAPR)可作为肿瘤复发和预后的预测因子<sup>[50]</sup>。在临床上, 肝功能储备是影响HCC预后的一个重要因素。高水平的ALP提示预后不良; ALP与HCC中上皮间质转化表型相关(上皮间质转化是肿瘤侵袭或转移的重要步骤)。白蛋白是血清蛋白的重要成分, 炎症和营养不良是导致ALB水平降低的重要因素, 在肿瘤患者中, 尤其是慢性肝炎感染, 持续的炎症反应会导致ALB的丢失, 进一步

导致肿瘤患者预后不良。低AAPR的患者与高AAPR的患者相比, 无瘤生存期和总生存期显著降低。低AAPR组的5年无瘤生存率分别为7.3%, 而高AAPR组为28.6%; 低AAPR组的5年总体生存率为51.1%, 而高AAPR为76.7%。研究结果认为AAPR是肝癌RFA患者独立的预后指标, 其鉴别效果优于其他肝功能指标。

## 3 预后模型的建立

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

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

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



性, 目前尚无法满足所有类型患者的临床需求, 相关研究仍有待进一步探索。

#### 4 RFA在联合治疗中的应用

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

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

#### 5 展望

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

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

床研究工作中需要关注和解决的重点。

#### 6 结论

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

#### 7 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志* 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.jissn.0253-3766.2019.01.005]
- Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, Xia C, Sun K, Yang Z, Li H, Wang N, Han R, Liu S, Li H, Mu H, He Y, Xu Y, Fu Z, Zhou Y, Jiang J, Yang Y, Chen J, Wei K, Fan D, Wang J, Fu F, Zhao D, Song G, Chen J, Jiang C, Zhou X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Wu T, Yan C, Dong J, Hua Z, Baade P, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e555-e567 [PMID: 29653628 DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X]
- European Association For The Study Of The Liver.; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
- Mukund A, Vats P, Jindal A, Patidar Y, Sarin SK. Early Hepatocellular Carcinoma Treated by Radiofrequency Ablation-Mid- and Long-Term Outcomes. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10: 563-573 [PMID: 33311893 DOI: 10.1016/j.jceh.2020.04.016]
- Lee MW, Kang D, Lim HK, Cho J, Sinn DH, Kang TW, Song KD, Rhim H, Cha DI, Lu DSK. Updated 10-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy for single hepatocellular carcinoma <3 cm: emphasis on association of local tumor progression and overall survival. *Eur Radiol* 2020; 30: 2391-2400 [PMID: 31900708 DOI: 10.1007/s00330-019-06575-0]
- Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology* 2019; 157: 54-64 [PMID: 30986389 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.049]
- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 6 [PMID: 33479224 DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3]
- El Dika I, Makki I, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma, novel therapies on the horizon. *Chin Clin Oncol* 2021; 10: 12 [PMID: 32527116 DOI: 10.21037/cco-20-113]
- Renzulli M, Tovoli F, Clemente A, Ierardi AM, Pettinari I, Peta G, Marasco G, Festi D, Piscaglia F, Cappabianca S, Carrafiello G, Golfieri R. Ablation for hepatocellular carcinoma: beyond the standard indications. *Med Oncol* 2020; 37: 23 [PMID: 32166482 DOI: 10.1007/s12032-020-01348-y]
- Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, Zhang W, Kachura J, Beecroft R, Cleary SP,

- Ghanekar A, Greig PD, McGilvray ID, Selzner M, Cattral MS, Grant DR, Lilly LB, Selzner N, Renner EL, Sherman M, Sapisochin G. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol* 2019; 70: 866-873 [PMID: 30615906 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.027]
- 12 Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol* 2019; 29: 2679-2689 [PMID: 30560364 DOI: 10.1007/s00330-018-5902-4]
- 13 Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Sèror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol* 2018; 68: 783-797 [PMID: 29031662 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.004]
- 14 Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794-802 [PMID: 22634125 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.007]
- 15 Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, Chen MS. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012; 262: 1022-1033 [PMID: 22357902 DOI: 10.1148/radiol.11110817]
- 16 Xia Y, Li J, Liu G, Wang K, Qian G, Lu Z, Yang T, Yan Z, Lei Z, Si A, Wan X, Zhang H, Gao C, Cheng Z, Pawlik TM, Wang H, Lau WY, Wu M, Shen F. Long-term Effects of Repeat Hepatectomy vs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 255-263 [PMID: 31774468 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4477]
- 17 Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, Yuen J, Poon RTP, Fan ST, Lo CM. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1775-1784 [PMID: 29091283 DOI: 10.1002/bjs.10677]
- 18 Lee HW, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Park JW, Park SJ, Kim SH, Yi NJ, Suh KS. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94: 74-82 [PMID: 29441336 DOI: 10.4174/astr.2018.94.2.74]
- 19 Wu CC, Tseng CW, Tseng KC, Chen YC, Wu TW, Chang SY, Chang YJ, Chao YC, Hsu CS. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of solitary hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller: A cohort study in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020 [PMID: 33288401 DOI: 10.1016/j.jfma.2020.11.010]
- 20 Zheng L, Zhang CH, Lin JY, Song CL, Qi XL, Luo M. Comparative Effectiveness of Radiofrequency Ablation vs. Surgical Resection for Patients With Solitary Hepatocellular Carcinoma Smaller Than 5 cm. *Front Oncol* 2020; 10: 399 [PMID: 32296638 DOI: 10.3389/fonc.2020.00399]
- 21 Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kim YS, Lee WJ, Paik YH, Gwak GY, Kim JM, Kwon CH, Joh JW. Repeated Hepatic Resection versus Radiofrequency Ablation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection: A Propensity Score Matching Study. *Radiology* 2015; 275: 599-608 [PMID: 25559235 DOI: 10.1148/radiol.14141568]
- 22 Allaire M, Goumard C, Lim C, Le Cleach A, Wagner M, Scatton O. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020; 2: 100134 [PMID: 32695968 DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100134]
- 23 Wilson GC, Geller DA. Evolving Surgical Options for Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2019; 28: 645-661 [PMID: 31472911 DOI: 10.1016/j.soc.2019.06.006]
- 24 Jin S, Tan S, Peng W, Jiang Y, Luo C. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 199 [PMID: 32787883 DOI: 10.1186/s12957-020-01966-w]
- 25 Pan YX, Long Q, Yi MJ, Chen JB, Chen JC, Zhang YJ, Xu L, Chen MS, Zhou ZG. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A real world single center study. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 548-559 [PMID: 31677940 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.10.026]
- 26 Li X, Wu YS, Chen D, Lin H. Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 5711-5724 [PMID: 31417314 DOI: 10.2147/CMARS189777]
- 27 Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, Thomes RM, Conway PD, Halfdanarson TR, Truty MJ, Kurup AN, Go RS. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol* 2018; 36: 600-608 [PMID: 29328861 DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3228]
- 28 Gui CH, Baey S, D'cruz RT, Shelat VG. Trans-arterial chemoembolization + radiofrequency ablation versus surgical resection in hepatocellular carcinoma - A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 763-771 [PMID: 31937433 DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.004]
- 29 Pan T, Mu LW, Wu C, Wu XQ, Xie QK, Li XS, Lyu N, Li SL, Deng HJ, Jiang ZB, Lin AH, Zhao M. Comparison of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and CT-guided Radiofrequency Ablation with Surgical Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Up-to-seven Criteria: A Multicenter Case-matched Study. *J Cancer* 2017; 8: 3506-3513 [PMID: 29151935 DOI: 10.7150/jca.19964]
- 30 Lee HJ, Kim JW, Hur YH, Shin SS, Heo SH, Cho SB, Kang YJ, Lim HS, Seon HJ, Jeong YY. Combined Therapy of Transcatheter Arterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation versus Surgical Resection for Single 2-3 cm Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Matching Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28: 1240-1247.e3 [PMID: 28688816 DOI: 10.1016/j.jvir.2017.05.015]
- 31 Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J, Shih YL, Huang WY, Kimura T, Lee VHF, Zeng ZC, Zhenggan R, Kay CS, Heo SJ, Won JY, Seong J. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73: 121-129 [PMID: 32165253 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.005]
- 32 Yang W, Yan K, Goldberg SN, Ahmed M, Lee JC, Wu W, Zhang ZY, Wang S, Chen MH. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2993-3005 [PMID: 26973395 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2993]
- 33 Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Sato T, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Yoshida H, Omata M, Koike K. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 569-77; quiz 578 [PMID: 22158026 DOI: 10.1038/ajg.2011.425]
- 34 Min JH, Kang TW, Cha DI, Song KD, Lee MW, Rhim H, Sinn DH, Kim JM, Sohn I. Radiofrequency ablation versus surgical resection for multiple HCCs meeting the Milan criteria: propensity score analyses of 10-year therapeutic outcomes. *Clin Radiol* 2018; 73: 676.e15-676.e24 [PMID: 29709236 DOI: 10.1016/j.crad.2018.02.007]
- 35 Lee S, Kang TW, Cha DI, Song KD, Lee MW, Rhim H, Lim HK, Sinn DH, Kim JM, Kim K. Radiofrequency ablation vs. surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: Propensity score analyses of long-term outcomes. *J Hepatol* 2018; 69: 70-78 [PMID: 29524532 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.026]
- 36 Cho E, Cho HA, Jun CH, Kim HJ, Cho SB, Choi SK. A Review

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



- [PMID: 8780578 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780578]
- 60 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229: 216-222 [PMID: 10024103 DOI: 10.1097/0000658-199902000-00009]
  - 61 Chu HH, Kim JH, Yoon HK, Ko HK, Gwon DI, Kim PN, Sung KB, Ko GY, Kim SY, Park SH. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1533-1543 [PMID: 31471190 DOI: 10.1016/j.jvir.2019.06.006]
  - 62 Peng Z, Chen S, Wei M, Lin M, Jiang C, Mei J, Li B, Wang Y, Li J, Xie X, Chen M, Qian G, Kuang M. Advanced Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Sorafenib Alone or in Combination with Transarterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2018; 287: 705-714 [PMID: 29390197 DOI: 10.1148/radiol.2018171541]
  - 63 Wang WD, Zhang LH, Ni JY, Jiang XY, Chen D, Chen YT, Sun HL, Luo JH, Xu LF. Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Versus Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria: A Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2018; 19: 613-622 [PMID: 29962868 DOI: 10.3348/kjr.2018.19.4.613]
  - 64 Shen S, Peng H, Wang Y, Xu M, Lin M, Xie X, Peng B, Kuang M. Screening for immune-potentiating antigens from hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation by serum proteomic analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 117 [PMID: 29386009 DOI: 10.1186/s12885-018-4011-8]
  - 65 Sugimoto K, Kakimi K, Takeuchi H, Fujieda N, Saito K, Sato E, Sakamaki K, Moriyasu F, Itoi T. Irreversible Electroporation versus Radiofrequency Ablation: Comparison of Systemic Immune Responses in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 845-853.e6 [PMID: 31126596 DOI: 10.1016/j.jvir.2019.03.002]
  - 66 Yuan H, Lan Y, Li X, Tang J, Liu F. Large hepatocellular carcinoma with local remnants after transarterial chemoembolization: treatment by sorafenib combined with radiofrequency ablation or sorafenib alone. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 791-799 [PMID: 31106004]
  - 67 Ding X, Sun W, Chen J, Li W, Shen Y, Guo X, Teng Y, Liu X, Sun S, Wei J, Li W, Chen H, Liu B. Percutaneous Radiofrequency Ablation Combined With Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib for Large Hepatocellular Carcinoma Invading the Portal Venous System: A Prospective Randomized Study. *Front Oncol* 2020; 10: 578633 [PMID: 33194699 DOI: 10.3389/fonc.2020.578633]
  - 68 Fukuda H, Numata K, Moriya S, Shimoyama Y, Ishii T, Nozaki A, Kondo M, Morimoto M, Maeda S, Sakamaki K, Morita S, Tanaka K. Hepatocellular carcinoma: concomitant sorafenib promotes necrosis after radiofrequency ablation—propensity score matching analysis. *Radiology* 2014; 272: 598-604 [PMID: 24689883 DOI: 10.1148/radiol.14131640]
  - 69 Feng X, Xu R, Du X, Dou K, Qin X, Xu J, Jia W, Wang Z, Zhao H, Yang S, Guo C, Liu T, Ma K. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0-B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1891-1899 [PMID: 25403366 DOI: 10.1038/ajg.2014.343]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

## 书 讯

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

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

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



# 人工智能与炎症性肠病

陈垒, 李德春

陈垒, 蚌埠医学院研究生院 安徽省蚌埠市 233030

李德春, 徐州市中心医院放射科 江苏省徐州市 221009

陈垒, 研究生, 研究方向为消化影像学.

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

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

收稿日期: 2021-02-24

修回日期: 2021-03-29

接受日期: 2021-05-11

在线出版日期: 2021-07-08

## Artificial intelligence and inflammatory bowel disease

Lei Chen, De-Chun Li

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

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

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

Received: 2021-02-24

Revised: 2021-03-29

Accepted: 2021-05-11

Published online: 2021-07-08

## Abstract

With the development of artificial intelligence (AI) and its gradual application in the medical field, AI has brought new ideas to the medical development. The research and application of AI in inflammatory bowel disease (IBD), which includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease

(CD), are increasing. Selecting appropriate models and methods through machine learning can help diagnose, treat, and predict the prognosis of IBD. In recent years, AI combined with endoscopy has made an appearance in the diagnosis of IBD and achieved satisfactory results. At the same time, AI plays an important role in the process of disease prediction and treatment evaluation for patients with IBD. However, we should also be aware that there are still some problems with AI. This paper gives a brief review of the practical application value of AI in IBD.

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

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

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

## 摘要

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

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

**关键词:** 人工智能; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病

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

**文献来源:** 陈垒, 李德春. 人工智能与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 684-689

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/684.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.684>

## 0 引言

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

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

由于IBD的诊疗目前存在困难, AI在基于大数据的基础上能够对IBD进行很好的应用, 本文就AI目前在

IBD中的应用及进展进行简要综述, 旨在引起读者对AI在IBD中的应用研究产生兴趣.

## 1 AI模型在IBD中的应用

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

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

## 2 AI结合内窥镜在IBD中的应用

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

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

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

Hwang等<sup>[20]</sup>亦使用CNN算法用于自动检测各种小肠病变, 可提高对小肠病变的诊断敏感性和分类能力. UC的内窥镜疾病活动评分在临床实践中很有用, Gottlieb等<sup>[21]</sup>收集了947份全长内窥镜录像, 分别来自14个国家的249例患者, 共拍摄了1950万幅图像, 研究发现可以训练深度学习算法来预测UC严重程度, 在此项研究中, 他们的数据集是在多国临床试验中前瞻性收集的, 使用了视频而非静态图像, 并且机器学习算法的性能指标达到或超过了先前针对UC严重性评分发布的指

标. Maeda等<sup>[22]</sup>开发并评估了一种CAD系统, 使用内窥镜检查预测组织学炎症, 回顾性获得187例内镜检查后获得活检样本的UC患者的数据, 包括从盲肠, 升结肠, 横结肠, 降结肠, 乙状结肠和直肠的6个结直肠部位收集每位患者的内镜图像和活检样本, 参照活检样本的组织学活性标记所有内镜图像, 对于验证样本, 从100位患者中收集了525个验证集(共525个独立段), 并将其余87位患者的12900张内镜图像用于机器学习以构建CAD, 主要结果指标是CAD预测持续性组织学炎症的诊断能力, 结果表明CAD系统对溃疡性结肠炎患者准确率达91.0%, 可以完全自动识别与UC相关的持续性组织学炎症. Tong等<sup>[23]</sup>通过机器学习算法实现UC和CD之间的自动差异诊断, 纳入2008-01/2018-11在北京协和医院进行结肠镜检查的5128例UC患者, 875例CD患者, 采用RF和CNN方法通过机器学习的人工智能在帮助没有经验的内镜医师区分炎症性肠道疾病方面非常有前途. 在对UC的内镜严重程度进行分级时, 深度学习模型具有良好的性能, 鉴于其可扩展性, 可以改善结肠镜检查在UC研究和常规实践中的使用<sup>[24]</sup>. 最近一项前瞻性研究中验证了用于UC评估的深度神经网络(deep neural network or evaluation of UC, DNUC)算法的准确性, 其识别出内镜缓解和组织学缓解的准确性分别为90.1%和92.9%, DNUC可以识别缓解期患者, 而不需要粘膜活检收集和分析<sup>[25]</sup>.

### 3 AI对IBD患者的预测和治疗评估

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

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



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

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

90%, AUC为0.92, 在验证组上的准确度为100%, AUC为1, 这种ML解决方案可能被证明是帮助临床医生决定增加剂量或改用其他生物制剂的有用工具.

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

#### 4 AI面临的问题和挑战

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

#### 5 结论

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



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

## 6 参考文献

- Wang Y, Ouyang Q: APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x]
- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京). 中华炎症性肠病杂志(中英文) 2018; 2: 173-190 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005]
- Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-1689 [PMID: 17983810 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.001]
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-217 [PMID: 25732745 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34]
- Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, Goh KL, Ling KL, Hilmi I, Lim WC, Kelvin T, Gibson PR, Gearry RB, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, Rerknimitr R, Wei SC, Leung WK, de Silva HJ, Leong RW; Asia Pacific Association of Gastroenterology Working Group on Inflammatory Bowel Disease. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 453-468 [PMID: 20370724 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06241.x]
- Jang HJ, Cho KO. Applications of deep learning for the analysis of medical data. *Arch Pharm Res* 2019; 42: 492-504 [PMID: 31140082 DOI: 10.1007/s12272-019-01162-9]
- Kahn CE Jr. From Images to Actions: Opportunities for Artificial Intelligence in Radiology. *Radiology* 2017; 285: 719-720 [PMID: 29155645 DOI: 10.1148/radiol.2017171734]
- El Hajjar A, Rey JF. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: general overview. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 326-334 [PMID: 31929362 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000623]
- Salto-Tellez M, Maxwell P, Hamilton P. Artificial intelligence-the third revolution in pathology. *Histopathology* 2019; 74: 372-376 [PMID: 30270453 DOI: 10.1111/his.13760]
- Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP, Karamouzis MV, Fotiadis DI. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J* 2015; 13: 8-17 [PMID: 25750696 DOI: 10.1016/j.csbj.2014.11.005]
- Dorman SN, Baranova K, Knoll JH, Urquhart BL, Mariani G, Carcangiu ML, Rogan PK. Genomic signatures for paclitaxel and gemcitabine resistance in breast cancer derived by machine learning. *Mol Oncol* 2016; 10: 85-100 [PMID: 26372358 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.07.006]
- Han L, Maciejewski M, Brockel C, Gordon W, Snapper SB, Korzenik JR, Afzelius L, Altman RB. A probabilistic pathway score (PROPS) for classification with applications to inflammatory bowel disease. *Bioinformatics* 2018; 34: 985-993 [PMID: 29048458 DOI: 10.1093/bioinformatics/btx651]
- Mahapatra D, Vos FM, Buhmann JM. Active learning based segmentation of Crohns disease from abdominal MRI. *Comput Methods Programs Biomed* 2016; 128: 75-85 [PMID: 27040833 DOI: 10.1016/j.cmpb.2016.01.014]
- Khorasani HM, Usefi H, Peña-Castillo L. Detecting ulcerative colitis from colon samples using efficient feature selection and machine learning. *Sci Rep* 2020; 10: 13744 [PMID: 32792678 DOI: 10.1038/s41598-020-70583-0]
- Gottlieb K, Travis S, Feagan B, Hussain F, Sandborn WJ, Rutgeerts P. Central Reading of Endoscopy Endpoints in Inflammatory Bowel Disease Trials. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2475-2482 [PMID: 26086596 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000470]
- Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Tanaka S, Koike K, Tada T. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 357-363.e2 [PMID: 30670179 DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.027]
- Charisis VS, Hadjileontiadis LJ. Potential of hybrid adaptive filtering in inflammatory lesion detection from capsule endoscopy images. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8641-8657 [PMID: 27818583 DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8641]
- Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Saito H, Kumagai Y, Shichijo S, Aoyama K, Tada T. Novel computer-assisted diagnosis system for endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 416-421.e1 [PMID: 30367878 DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.020]
- Hwang Y, Lee HH, Park C, Tama BA, Kim JS, Cheung DY, Chung WC, Cho YS, Lee KM, Choi MG, Lee S, Lee BI. Improved classification and localization approach to small bowel capsule endoscopy using convolutional neural network. *Dig Endosc* 2020 [PMID: 32640059 DOI: 10.1111/den.13787]
- Gottlieb K, Requa J, Karnes W, Chandra Gudivada R, Shen J, Rael E, Arora V, Dao T, Ninh A, McGill J. Central Reading of Ulcerative Colitis Clinical Trial Videos Using Neural Networks. *Gastroenterology* 2021; 160: 710-719.e2 [PMID: 33098883 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.024]
- Maeda Y, Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Ogata N, Sasanuma S, Wakamura K, Oda M, Mori K, Ohtsuka K. Fully automated diagnostic system with artificial intelligence using endocytoscopy to identify the presence of histologic inflammation associated with ulcerative colitis (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 408-415 [PMID: 30268542 DOI: 10.1016/j.gie.2018.09.024]
- Tong Y, Lu K, Yang Y, Li J, Lin Y, Wu D, Yang A, Li Y, Yu S, Qian J. Can natural language processing help differentiate inflammatory intestinal diseases in China? Models applying random forest and convolutional neural network approaches. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020; 20: 248 [PMID: 32993636 DOI: 10.1186/s12911-020-01277-w]
- Stidham RW, Liu W, Bishu S, Rice MD, Higgins PDR, Zhu J, Nallamothu BK, Waljee AK. Performance of a Deep Learning Model vs Human Reviewers in Grading Endoscopic Disease Severity of Patients With Ulcerative Colitis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e193963 [PMID: 31099869 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3963]
- Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Negi M, Suzuki K, Shimizu H, Oshima S, Akiyama S, Motobayashi M, Nagahori M, Saito E, Matsuoka K, Watanabe M. Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 2150-2157 [PMID: 32060000 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.012]
- Ruffle JK, Farmer AD, Aziz Q. Artificial Intelligence-Assisted Gastroenterology- Promises and Pitfalls. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 422-428 [PMID: 30315284 DOI: 10.1038/s41395-018-0268-4]
- Mossotto E, Ashton JJ, Coelho T, Beattie RM, MacArthur BD, Ennis S. Classification of Paediatric Inflammatory Bowel Disease using Machine Learning. *Sci Rep* 2017; 7: 2427 [PMID: 28546534 DOI: 10.1038/s41598-017-02606-2]
- Waljee AK, Lipson R, Wiitala WL, Zhang Y, Liu B, Zhu J, Wallace B, Govani SM, Stidham RW, Hayward R, Higgins PDR. Predicting Hospitalization and Outpatient Corticosteroid Use in Inflammatory Bowel Disease Patients Using Machine Learning.

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

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺

徐万苏, 衢州市人民医院肿瘤放疗科 浙江省衢州市 324000

柯飞, 衢州市人民医院病理科 浙江省衢州市 324000

许怡, 郑艺, 衢州市人民医院消毒供应中心 浙江省衢州市 324000

徐万苏, 主治医师, 研究方向为肿瘤学.

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

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

收稿日期: 2021-04-06

修回日期: 2021-05-07

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-08

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

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

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

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

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

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

Received: 2021-04-06

Revised: 2021-05-07

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-08

## Abstract

### BACKGROUND

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

### AIM

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

### METHODS

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

### RESULTS

The expression level of LINC00963 in gastric cancer tissues



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

## CONCLUSION

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

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

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

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

## 摘要

### 背景

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

### 目的

探讨LINC00963对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及分子机制。

### 方法

选取42例胃癌患者的癌组织及癌旁组织, 实时定量PCR(RT-qPCR)检测胃癌组织中LINC00963表达水平; RT-qPCR检测胃癌细胞系SNU-1、AGS、HS-746T中LINC00963、miR-146a-5p和NFE2L1 mRNA的表达水平; 将胃癌细胞SNU-1分为正常对照(NC)组、si-LINC00963组、si-NFE2L1组、si-NC组、miR-146a-5p组、miR-NC组、si-LINC00963+pcDNA-NC组、si-LINC00963+pcDNA-NFE2L1组; CCK-8检测细胞活性;

Transwell检测细胞迁移和侵袭; 双荧光素酶报告实验检测LINC00963、miR-146a-5p、NFE2L1之间的靶向关系。

## 结果

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

## 结论

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

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

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

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

**文献来源:** 徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺. LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究. *世界华人消化杂志* 2021; 29(13): 690-700

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/690.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.690>

## 0 引言

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



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

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

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

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

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

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

### 1.2 方法

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

组别	相对荧光素酶活性	
	WT	MUT
miR-NC	1.00 $\pm$ 0.07	1.00 $\pm$ 0.13
miR-146a-5p	0.46 $\pm$ 0.02 <sup>b</sup>	1.03 $\pm$ 0.07
<i>t</i>	22.252	0.610
<i>P</i>	0.000	0.551

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

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

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

## 2 结果

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

**2.2 在胃癌细胞系中LINC00963表达上调, miR-146a-5p表达下调, NFE2L1上调** 与GES1细胞比较, 胃癌细胞

系SNU-1、AGS、HS-746T中LINC00963表达水平升高, miR-146a-5p表达水平降低, NFE2L1 mRNA和蛋白表达水平升高( $P < 0.05$ )(图2, 表1).

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

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

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

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

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

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

组别	miR-146a-5p
pcDNA-NC	1.00 ± 0.12
pcDNA-LINC00963	0.43 ± 0.02 <sup>b</sup>
si-NC	1.02 ± 0.08
si-LINC00963	1.79 ± 0.14 <sup>d</sup>
<i>F</i>	275.000
<i>P</i>	0.000

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

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

组别	LINC00963	A值
NC	1.00 ± 0.08	1.136 ± 0.07
si-NC	1.02 ± 0.12	1.153 ± 0.08
si-LINC00963	0.46 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.613 ± 0.03 <sup>b</sup>
<i>F</i>	128.547	208.556
<i>P</i>	0.000	0.000

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

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

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

2.7 高表达NFE2L1可以逆转LINC00963低表达对SNU-1增殖, 迁移和侵袭的抑制作用 与si-LINC00963+pcDNA-NC组比较, si-LINC00963+pcDNA-NFE2L1组NFE2L1表达水平升高, 细胞活性以及增殖、迁移相关蛋白

CyclinD1、MMP2、MMP9的表达水平升高, 且迁移和侵袭细胞数量增加(*P*<0.05)(图7, 表8).

### 3 讨论

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



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

组别	miR-146a-5p	A值
miR-NC	1.00 ± 0.07	1.148 ± 0.06
miR-146a-5p	2.02 ± 0.16 <sup>b</sup>	0.576 ± 0.04 <sup>b</sup>
<i>t</i>	17.522	23.797
<i>P</i>	0.000	0.000

<sup>b</sup>*P* < 0.05与对照组miR-NC比较; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p.

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

组别	A值
si-NC	1.136 ± 0.09
si-NFE2L1	0.602 ± 0.04 <sup>b</sup>
<i>t</i>	16.266
<i>P</i>	0.000

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

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

组别	A值
si-LINC00963+pcDNA-NC	0.616 ± 0.05
si-LINC00963+pcDNA-NFE2L1	1.125 ± 0.10 <sup>b</sup>
<i>t</i>	13.658
<i>P</i>	0.000

<sup>b</sup>*P* < 0.05与对照组si-LINC00963+pcDNA-NC比较; LINC00963: 长基团非编码RNA 00963; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

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

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

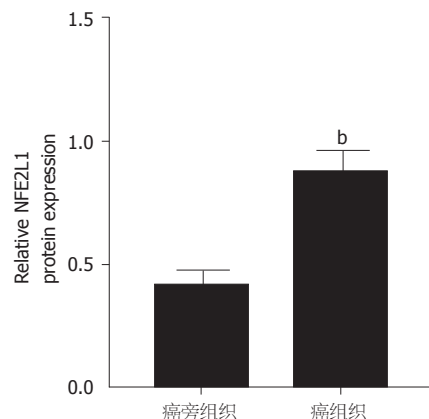
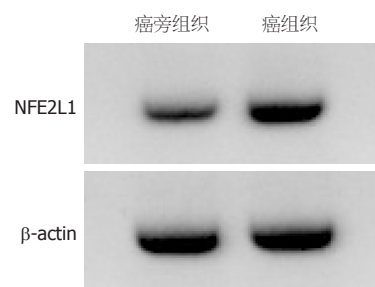


图 1 Western Blot检测NFE2L1蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1.

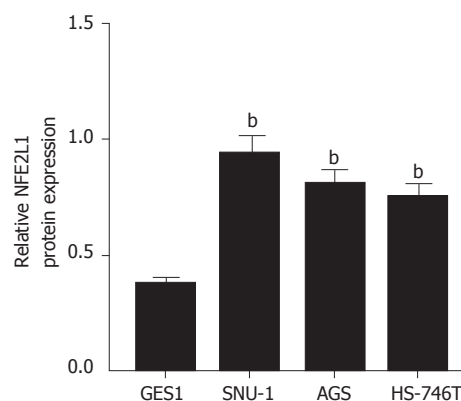
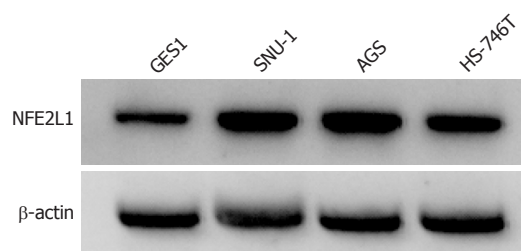


图 2 Western Blot检测NFE2L1蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1; β-actin: β肌动蛋白.

降低; 与文献<sup>[9,10]</sup>中结果一致. 为进一步研究miR-146a-5p对胃癌细胞的影响, 本实验高表达miR-146a-5p, 结果发现高表达miR-146a-5p可抑制胃癌细胞SNU-1的增殖、迁移和侵袭. 研究报道LncRNA钾电压门控通道亚家族Q成员1重叠转录本(KCNQ1oppositstrand/antisensetranscript1, KCNQ1OT1)通过miR-146a-5p抑制

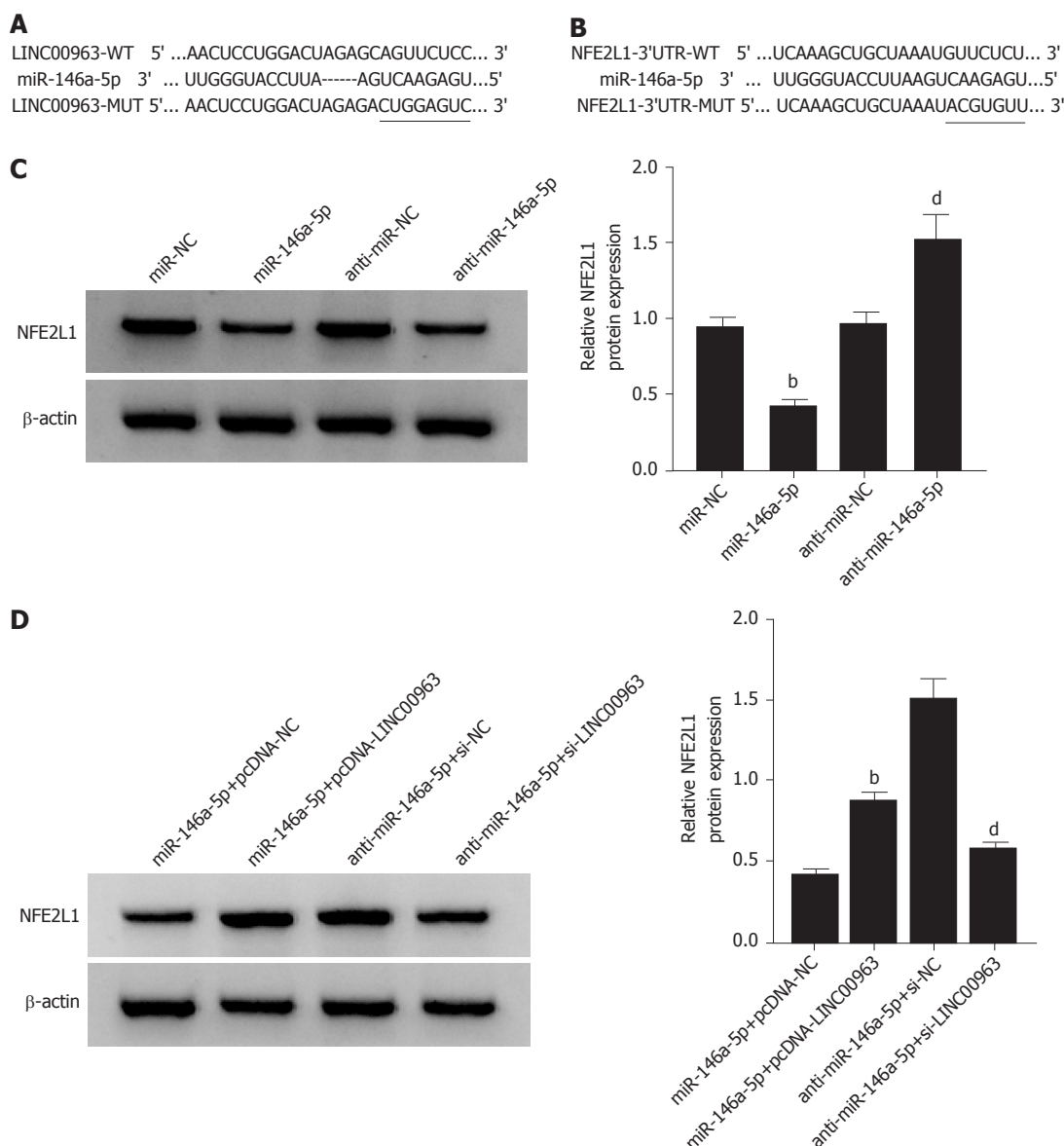


图 3 LINC00963、miR-146a-5p、NFE2L1三者之间的靶向调控关系。A: Starbase对miR-146a-5p和LINC00963结合进行预测示意图; B: Starbase对NFE2L1和miR-146a-5p结合进行预测示意图; C: Western Blot检测NFE2L1蛋白表达; D: LINC00963通过miR-146a-5p调控NFE2L1的表达。LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p; NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1。

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

本实验通过在线软件预测发现miR-146a-5p与NFE2L1有结合位点; 研究报道NFE2L1在食管鳞癌中高表达, 与食管鳞癌肿瘤分化程度和淋巴转移相关<sup>[23]</sup>。肺泡II型上皮细胞中NFE2L1在乌拉坦所致的小鼠肺腺癌中发挥肿瘤抑制作用<sup>[24]</sup>。本实验结果显示, 胃癌细胞

系中NFE2L1 mRNA和蛋白表达水平升高。抑制NFE2L1表达可降低细胞活性降低, 减少迁移和侵袭数量; 表明NFE2L1低表达可抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。且本实验表明miR-146a-5p靶向调控NFE2L1; 还发现LINC00963通过miR-146a-5p调控NFE2L1的表达, 高表达NFE2L1逆转了LINC00963低表达对SNU-1增殖, 迁移和侵袭的抑制作用。

#### 4 结论

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

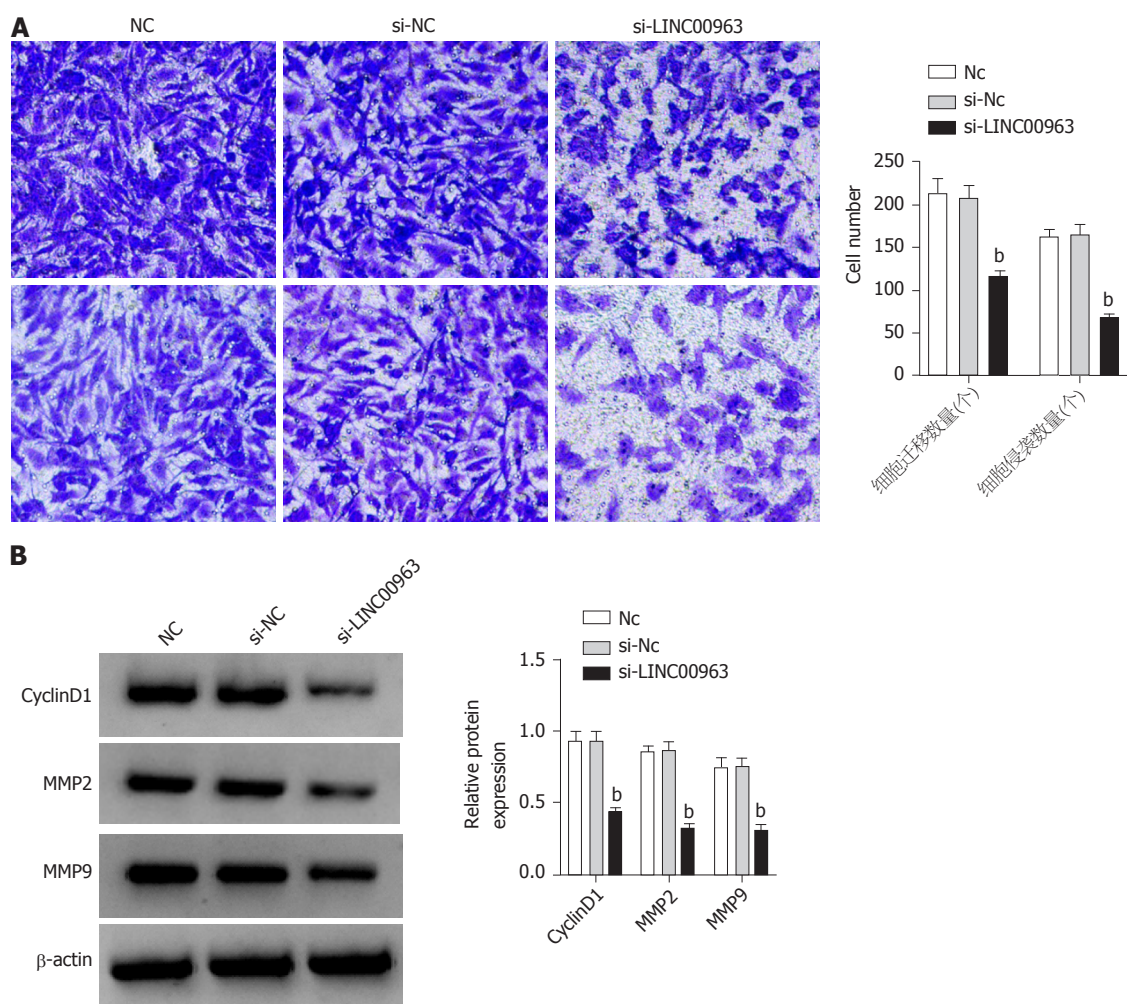


图 4 低表达LINC00963抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

## 文章亮点

### 实验背景

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

### 实验动机

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

### 实验目标

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

### 实验方法

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

### 实验结果

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



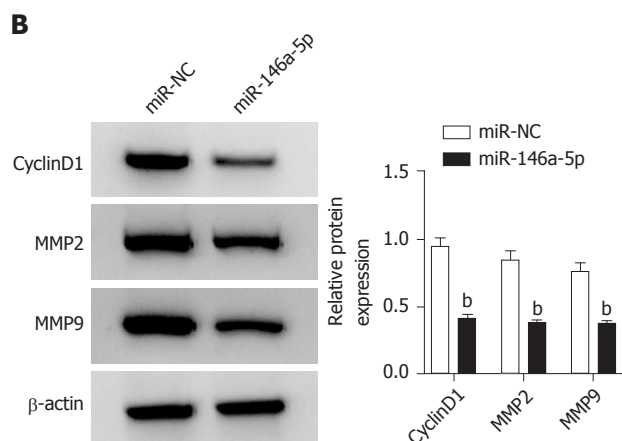
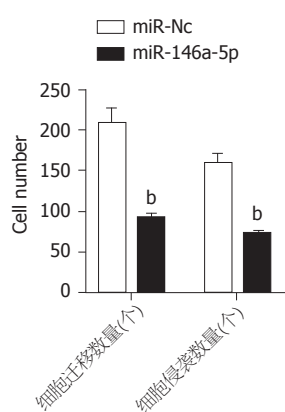
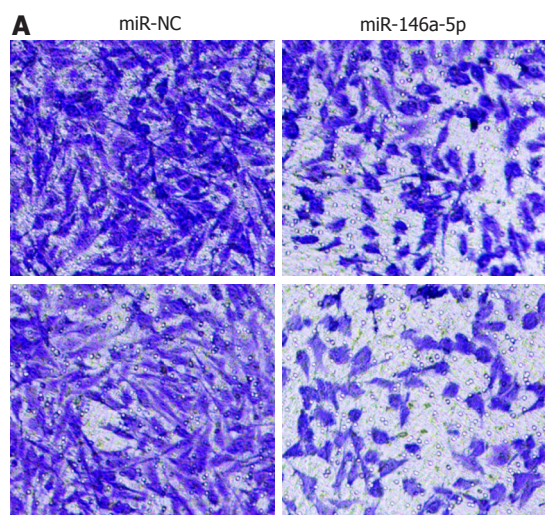


图 5 高表达miR-146a-5p抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. miR-146a-5p: 微小RNA-146a-5p; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

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

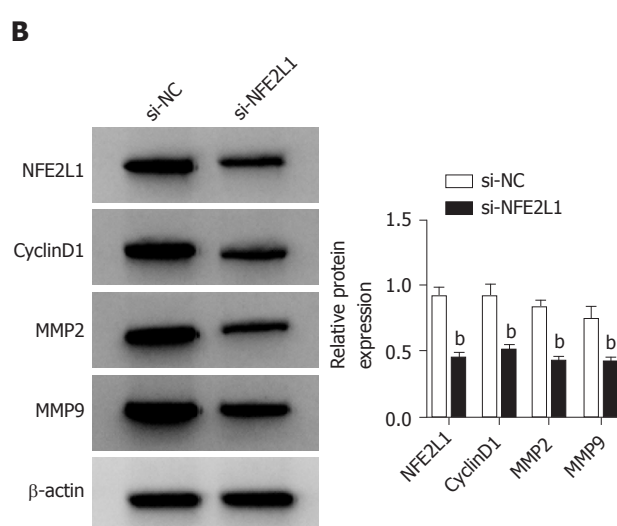
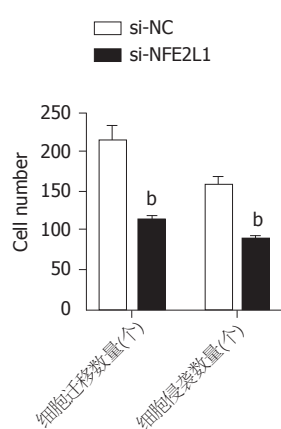
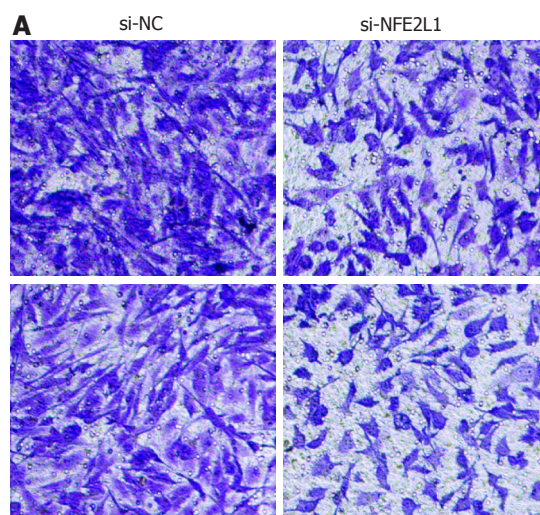


图 6 低表达NFE2L1抑制胃癌细胞SNU-1增殖, 迁移和侵袭. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测NFE2L1、CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

### 实验结论

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

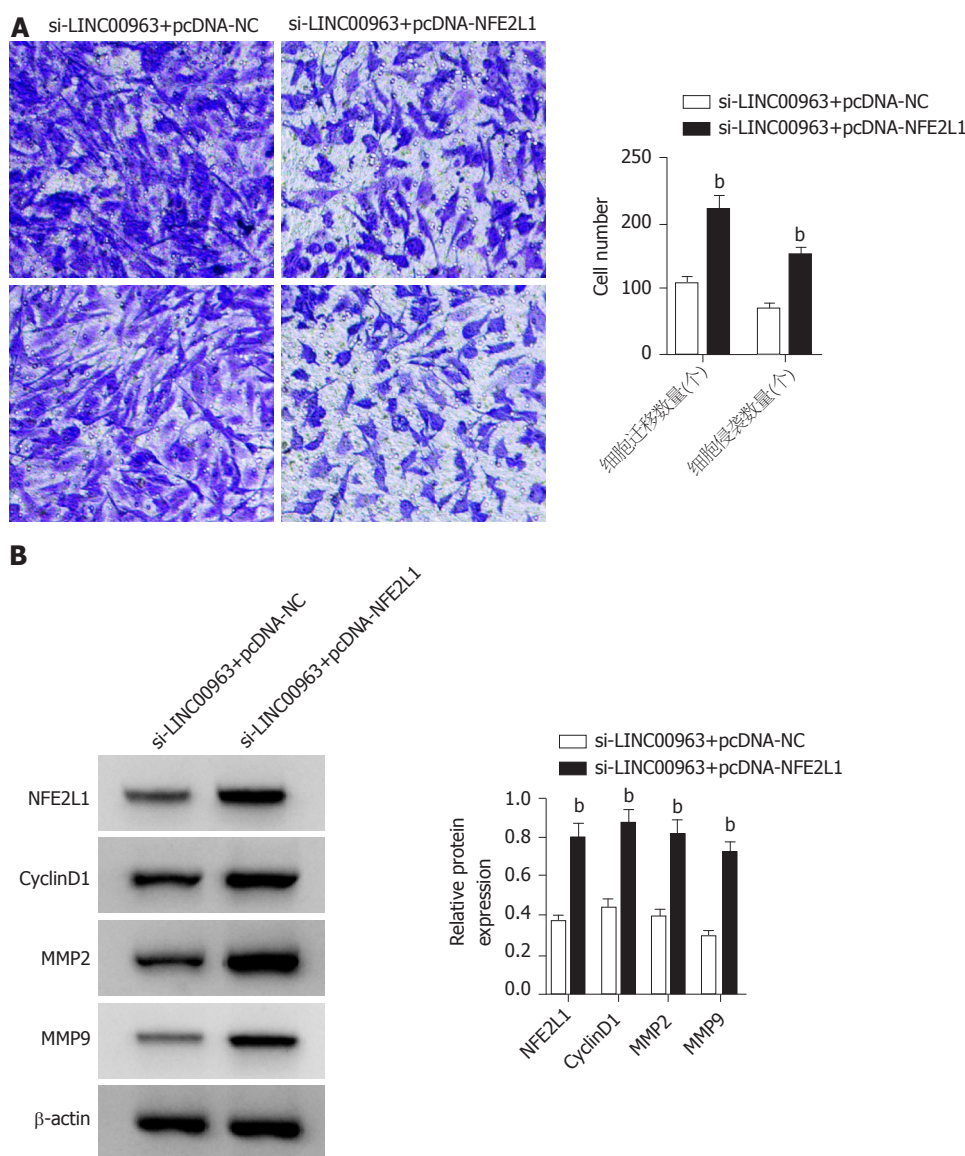


图 7 高表达NFE2L1可以逆转LINC00963低表达对SNU-1增殖、迁移和侵袭的抑制作用. A: Transwell检测细胞迁移和侵袭; B: Western Blot检测NFE2L1、CyclinD1、MMP2、MMP9蛋白表达. NFE2L1: 核因子类红细胞2相关因子1; LINC00963: 长基因间非编码RNA 00963; CyclinD1: 细胞周期素D1; MMP2: 基质金属蛋白酶2; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

迁移和侵袭能力.

## 展望前景

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

## 5 参考文献

- 1 Zhao TT, Xu H, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Song YX, Yin SC, Liu XY, Miao ZF. The efficacy and safety of targeted therapy with or without chemotherapy in advanced gastric cancer treatment: a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials. *Gastric Cancer* 2018; 21: 361-371 [PMID: 29455269 DOI: 10.1007/s10120-018-0813-2]
- 2 Pellino A, Riello E, Nappo F, Brignola S, Murgioni S, Djaballah SA, Lonardi S, Zagonel V, Rugge M, Loupakakis F, Fassan M. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5773-5788 [PMID: 31636471 DOI: 10.3748/wjg.v25.i38.5773]
- 3 Raimondi A, Nichetti F, Peverelli G, Di Bartolomeo M, De Braud F, Pietrantonio F. Genomic markers of resistance to targeted treatments in gastric cancer: potential new treatment strategies. *Pharmacogenomics* 2018; 19: 1047-1068 [PMID: 30041572 DOI: 10.2217/pgs-2018-0077]
- 4 Ghafouri-Fard S, Taheri M. Long non-coding RNA signature in gastric cancer. *Exp Mol Pathol* 2020; 113: 104365 [PMID: 31899194 DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104365]
- 5 Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic

- biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3313-3329 [PMID: 30122873 DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3313]
- 6 Jiao H, Jiang S, Wang H, Li Y, Zhang W. Upregulation of LINC00963 facilitates melanoma progression through miR-608/ NACC1 pathway and predicts poor prognosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 504: 34-39 [PMID: 30180950 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.115]
- 7 Liu W, Yang YJ, An Q. LINC00963 Promotes Ovarian Cancer Proliferation, Migration and EMT via the miR-378g /CHI3L1 Axis. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 463-473 [PMID: 32021459 DOI: 10.2147/CMARS229083]
- 8 Wu Z, Wang W, Wang Y, Wang X, Sun S, Yao Y, Zhang Y, Ren Z. Long noncoding RNA LINC00963 promotes breast cancer progression by functioning as a molecular sponge for microRNA-625 and thereby upregulating HMGA1. *Cell Cycle* 2020; 19: 610-624 [PMID: 32052688 DOI: 10.1080/15384101.2020.1728024]
- 9 李海龙. 胃癌中差异表达microRNA的筛选及miR-155-5p调控胃癌生物学行为的机制研究. 兰州大学 2014
- 10 Li H, Xie S, Liu M, Chen Z, Liu X, Wang L, Li D, Zhou Y. The clinical significance of downregulation of mir-124-3p, mir-146a-5p, mir-155-5p and mir-335-5p in gastric cancer tumorigenesis. *Int J Oncol* 2014; 45: 197-208 [PMID: 24805774 DOI: 10.3892/ijo.2014.2415]
- 11 Feng Y, Bai F, You Y, Bai F, Wu C, Xin R, Li X, Nie Y. Dysregulated microRNA expression profiles in gastric cancer cells with high peritoneal metastatic potential. *Exp Ther Med* 2018; 16: 4602-4608 [PMID: 30546395 DOI: 10.3892/etm.2018.6783]
- 12 Kim HM, Han JW, Chan JY. Nuclear Factor Erythroid-2 Like 1 (NFE2L1): Structure, function and regulation. *Gene* 2016; 584: 17-25 [PMID: 26947393 DOI: 10.1016/j.gene.2016.03.002]
- 13 Lee YK, Kwon SM, Lee EB, Kim GH, Min S, Hong SM, Wang HJ, Lee DM, Choi KS, Park TJ, Yoon G. Mitochondrial Respiratory Defect Enhances Hepatoma Cell Invasiveness via STAT3/NFE2L1/STX12 Axis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32942643 DOI: 10.3390/cancers12092632]
- 14 Wei Y, Wei L, Li J, Ma Z, Zhang Q, Han Z, Li S. SLCO4A1-AS1 promotes cell growth and induces resistance in lung adenocarcinoma by modulating miR-4701-5p/NFE2L1 axis to activate WNT pathway. *Cancer Med* 2020; 9: 7205-7217 [PMID: 32762035 DOI: 10.1002/cam4.3270]
- 15 潘婷婷, 陈威佐, 关泉林. 胃癌靶向治疗的研究进展. 中国肿瘤临床 2018; 45: 209-213 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.04.546]
- 16 Zhou Y, Yin L, Li H, Liu LH, Xiao T. The LncRNA LINC00963 facilitates osteosarcoma proliferation and invasion by suppressing miR-204-3p/FN1 axis. *Cancer Biol Ther* 2019; 20: 1141-1148 [PMID: 30975024 DOI: 10.1080/15384047.2019.1598766]
- 17 Ye F, Xu R, Ge Y, Zheng Y, Liu X, Deng P, Xu X. LINC00963 Confers Oncogenic Properties in Glioma by Regulating the miR-506/BCAT1 Axis. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 2339-2351 [PMID: 32273770 DOI: 10.2147/CMARS246332]
- 18 Zheng K, Zhang TK. LncRNA LINC00963 promotes proliferation and migration through the miR-124-3p/FZD4 pathway in colorectal cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 7634-7644 [PMID: 32744689 DOI: 10.26355/eurrev\_202007\_22264]
- 19 Iacona JR, Lutz CS. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019; 10: e1533 [PMID: 30895717 DOI: 10.1002/wrna.1533]
- 20 Long JP, Dong LF, Chen FF, Fan YF. miR-146a-5p targets interleukin-1 receptor-associated kinase 1 to inhibit the growth, migration, and invasion of breast cancer cells. *Oncol Lett* 2019; 17: 1573-1580 [PMID: 30675215 DOI: 10.3892/ol.2018.9769]
- 21 Si C, Yu Q, Yao Y. Effect of miR-146a-5p on proliferation and metastasis of triple-negative breast cancer via regulation of SOX5. *Exp Ther Med* 2018; 15: 4515-4521 [PMID: 29731835 DOI: 10.3892/etm.2018.5945]
- 22 Yang G, Zhou L, Xu Q, Meng F, Wan Y, Meng X, Wang L, Zhang L. LncRNA KCNQ1OT1 inhibits the radiosensitivity and promotes the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma via the miR-146a-5p/ACER3 axis. *Cell Cycle* 2020; 19: 2519-2529 [PMID: 32936716 DOI: 10.1080/15384101.2020.1809259]
- 23 周琳, 卫秦川, 王豫椒, 徐美翔, 熊文东, 刘霞, 任勇刚. NFE2L1在食管鳞癌中的表达及临床意义. 现代生物医学进展 2018; 18: 116-121 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.19.024]
- 24 房昕. NFE2L1和NFE2L2在乌拉坦所致小鼠肺腺癌发生中的作用. 中国医科大学 2019

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





# 木犀草素对吡哌美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用

王煦, 张娜, 王婷

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

王煦, 药师, 主要从事临床药学方面研究.

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

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

**收稿日期:** 2021-03-31

**修回日期:** 2021-04-30

**接受日期:** 2021-05-25

**在线出版日期:** 2021-07-08

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

Xu Wang, Na Zhang, Ting Wang

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

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

**Received:** 2021-03-31

**Revised:** 2021-04-30

**Accepted:** 2021-05-25

**Published online:** 2021-07-08

## Abstract

### BACKGROUND

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

### AIM

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

### METHODS

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

### RESULTS

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

### CONCLUSION

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

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

**Key Words:** Luteolin; Indomethacin; Gastric ulcer

**Citation:** Wang X, Zhang N, Wang T. Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(13): 701-706

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/701.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.701>

## 摘要

### 背景

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

### 目的

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

### 方法

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

### 结果

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

### 结论

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

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

**关键词:** 木犀草素; 吲哚美辛; 胃溃疡

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

**文献来源:** 王煦, 张娜, 王婷. 木犀草素对吲哚美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(13): 701-706

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/701.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.701>

## 0 引言

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

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

## 1 材料和方法

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2 结果

### 2.1 各组胃黏膜的大体形态与胃溃疡指数的比较 宏观

表 1 各组胃溃疡指数的比较(mean $\pm$ SD, n=8)

组别	胃溃疡指数
Control	0
Model	6.35 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>
Low-dose Lut	5.28 $\pm$ 0.73 <sup>ab</sup>
Medium-dose Lut	3.24 $\pm$ 0.52 <sup>ac</sup>
High-dose Lut	1.42 $\pm$ 0.28 <sup>ac</sup>

与对照组比较: <sup>a</sup>P<0.01; 与模型组比较: <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01. Lut: 木犀草素。

表 2 各组胃粘膜病变总积分的比较(mean $\pm$ SD, n=8)

组别	胃粘膜病变总积分
Control	0
Model	21.35 $\pm$ 4.16 <sup>a</sup>
Low-dose Lut	16.75 $\pm$ 3.25 <sup>ab</sup>
Medium-dose Lut	9.86 $\pm$ 2.34 <sup>ac</sup>
High-dose Lut	4.25 $\pm$ 1.06 <sup>ac</sup>

与对照组比较: <sup>a</sup>P<0.01; 与模型组比较: <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01. Lut: 木犀草素。

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

组别	胃粘膜凋亡阳性染色面积
Control	3.52 $\pm$ 1.48
Model	51.26 $\pm$ 6.34 <sup>a</sup>
Low-dose Lut	21.34 $\pm$ 5.13 <sup>ab</sup>
Medium-dose Lut	14.51 $\pm$ 2.16 <sup>ab</sup>
High-dose Lut	9.35 $\pm$ 2.37 <sup>ab</sup>

与对照组比较: <sup>a</sup>P<0.01; 与模型组比较: <sup>b</sup>P<0.01. Lut: 木犀草素。

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

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



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

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

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

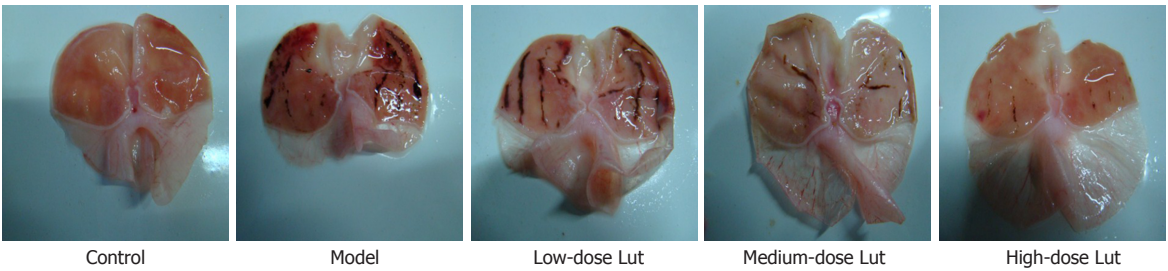


图 1 各组大鼠的胃黏膜代表性的大体肉眼外观形态. Lut: 木犀草素.

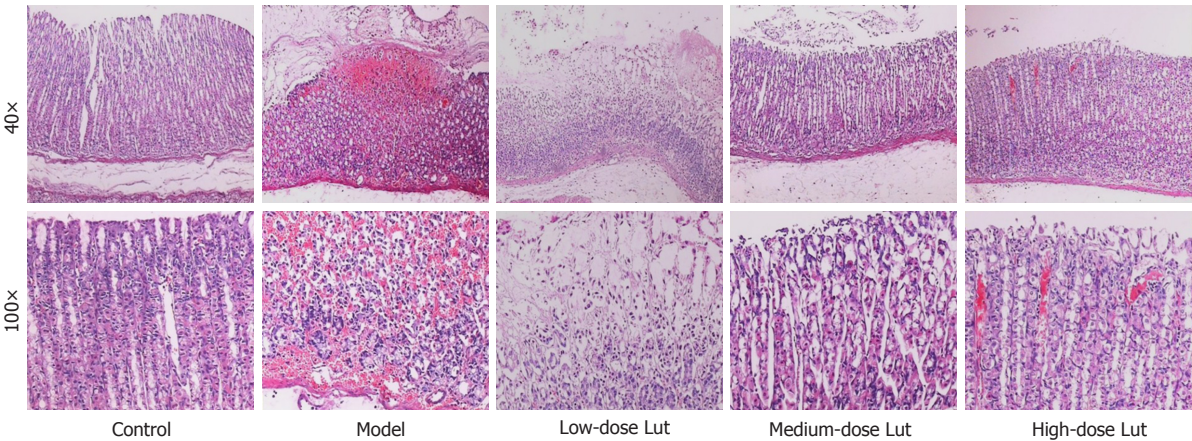


图 2 各组胃黏膜组织代表性的HE染色图像. Lut: 木犀草素.



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

层上皮呈片状脱落, 组织间有水肿和出血情况, 粘膜腺上皮部分破坏、腺体结构边界模糊和排列不整齐, 但上述情况较模型组有所减轻; 中剂量Lut组胃粘膜表层上皮和腺上皮部分破坏, 组织间水肿和出血情况明显减少, 粘膜腺体结构边界趋向清晰且排列趋向整齐; 高剂量

Lut组胃粘膜腺上皮基本完整, 但组织间有少量出血点, 粘膜腺体结构完整且排列整齐. 胃粘膜病变总积分统计结果(表2)显示, 与对照组比较, 模型组胃粘膜病变总积分明显增加; 与模型组比较, Lut能剂量依赖性地降低IND诱导的胃粘膜病变总积分. 以上结果显示, Lut给药

能改善IND所致的胃黏膜组织的病理形态。

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

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

### 3 讨论

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

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

氧化应激在各种因素导致的胃溃疡的发病和进展中均起着重大作用。氧自由基是胃溃疡的关键致病因子之一, 氧自由基过高不仅不利于胃黏膜创面的愈合, 其还能加剧溃疡创面的扩大<sup>[14]</sup>。胃溃疡的机体氧化应激状态体现在促氧化系统的氧自由基和MDA水平急剧升高以及抑氧化系统的SOD和GSH水平急剧降低<sup>[14,15]</sup>。SOD是机体内清除氧自由基关键因素, 在胃溃疡疾病中发挥胃黏膜保护作用<sup>[14-16]</sup>。GSH可维持机体内氧化还原状态, 保护机体组织和细胞免受氧化应激损伤, 其同样也是重要的氧自由基清除的主要分子之一<sup>[15,16]</sup>。MDA是脂质过氧化的产物, 在胃溃疡疾病中其含量可反应胃黏膜受氧

化损伤的程度<sup>[14,15]</sup>。本研究显示, Lut组的胃黏膜组织中SOD和GSH水平明显提高而MDA水平明显降低, 说明Lut可能通过清除IND诱导的大鼠胃黏膜组织的氧自由基, 从而抑制氧化应激反应对胃黏膜的损伤, 达到对胃黏膜的保护作用。

### 4 结论

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

### 文章亮点

#### 实验背景

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

#### 实验动机

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

#### 实验目标

探索Lut对IND引起的胃溃疡是否具有防护作用, 并分析其机制。

#### 实验方法

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

#### 实验结果

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

#### 实验结论

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

#### 展望前景

Lut是潜在的用于IND诱导的胃溃疡的防护剂或治疗剂。

### 5 参考文献

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

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

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





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

贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王 烁

贾义安, 义乌市中心医院急诊重症监护室 浙江省义乌市 322000

黄小英, 朱锦江, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

王烁, 义乌市中心医院重症医学科 浙江省义乌市 322000

贾义安, 住院医师, 本科, 研究方向为急诊重症监护.

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

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

收稿日期: 2021-03-12

修回日期: 2021-04-09

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-08

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

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

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

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

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

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

**Received:** 2021-03-12

**Revised:** 2021-04-09

**Accepted:** 2021-05-25

**Published online:** 2021-07-08

## Abstract

### BACKGROUND

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

### AIM

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

### METHODS

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

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

## RESULTS

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

## CONCLUSION

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

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

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

**Citation:** Jia YA, Huang XY, Zhu JJ, Wang S. Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(13): 707-714

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/707.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.707>

## 摘要

### 背景

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

### 目的

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

一定支持。

## 方法

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

## 结果

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

## 结论

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

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

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

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

**文献来源:** 贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王烁. 早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(13): 707-714

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/707.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.707>

## 0 引言

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

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

## 1 材料和方法

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

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

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

**1.2 方法** 两组均予以心脏瓣膜置换术,术后进入ICU麻醉清醒后3-4 h予以营养支持。(1)肠外组予以肠外营养支持,即根据患者基础能耗、总热量目标30 kcal/(kg·d),通过静脉通道缓慢输入脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液; (2)肠内结合肠外组在肠外组基础上应用长110 cm、直径0.46 cm的鼻胃管(购自荷兰纽迪西亚公司)进行早期肠内营养支持,根据总热量目标30 kcal/(kg·d)予以能量供应。使用营养泵24 h内经鼻胃管匀速持续滴入能全力(购

自华瑞制药有限公司),温度控制在37-42 ℃,第1 d剂量为500 mL/d,第2 d增至1000 mL,第3-7 d均为1500 mL;第1 d滴入速度为20 mL/h,后根据患者肠道耐受度对滴入速度进行调整,逐步升高至肠内营养目标30 kcal/(kg·d)。两组均连续治疗1周,1周后改为完全经口进食,每日定时监测血糖,控制血糖浓度。

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

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



表 1 两组基线资料比较

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

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

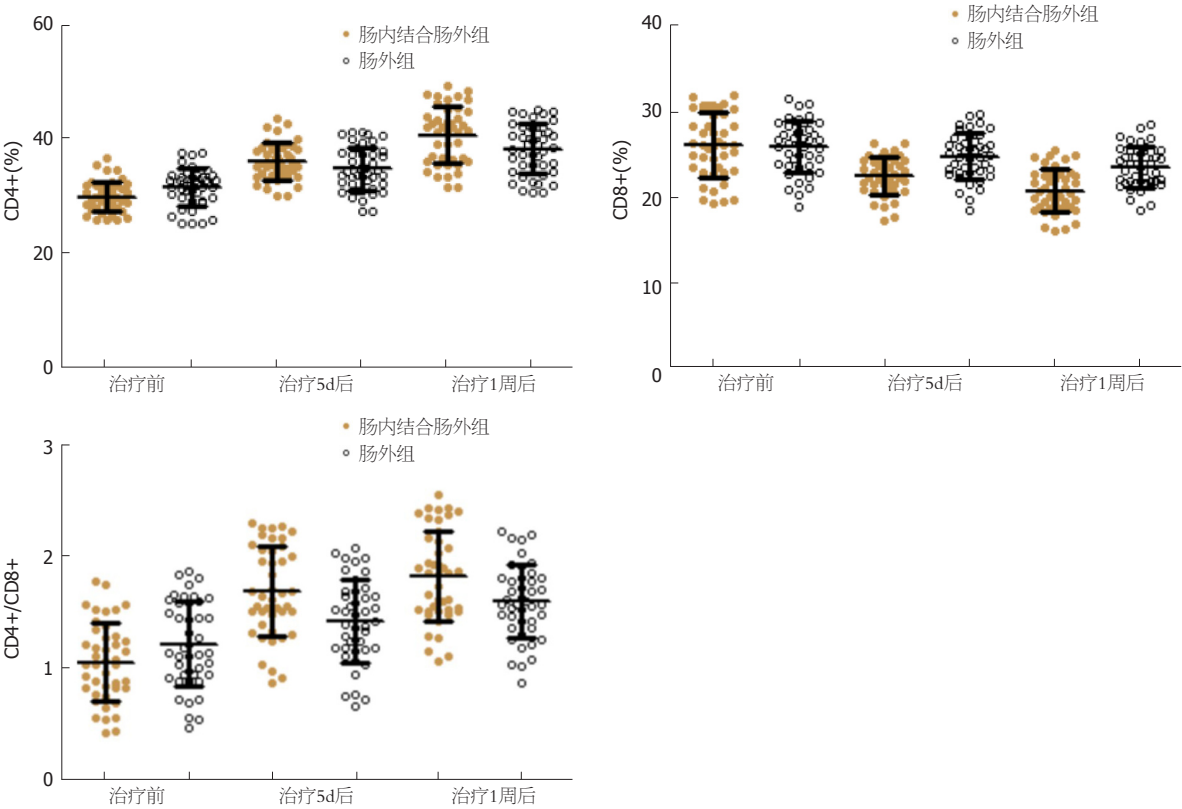


图 1 两组各时间点免疫功能指标水平比较.

## 2 结果

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

**2.2 炎症反应指标** 组内比较, 两组治疗5 d、1周后血清

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

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

表 2 两组各时间点营养参数水平比较(mean ± SD)

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

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

表 3 两组各时间点炎症反应指标水平比较(mean ± SD)

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

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

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

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

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

表6。

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

### 3 讨论

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

表 4 两组各时间点免疫功能指标水平比较(mean ± SD)

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

与同组治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05.

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

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

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

表 6 两组并发症发生率比较*n*(%)

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

“—”表示确切概率计算, 无 $\chi^2$ 值。

表 7 两组ICU住院时间、总住院时间、住院病死情况比较

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

ICU: 重症监护室。



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

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

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

此外, 有文献指出<sup>[21,22]</sup>, 受体外循环支持、异体瓣膜植入、心功能差、营养不良等因素作用, HVD患者术后肺部感染发生率较高. 同时, 由于重症HVD患者心功能差, 蛋白合成减少, 组织愈合能力较差, 患者术后可能发生切口感染情况. 本研究通过对比发现, 早期肠内结合肠外营养支持在降低重症HVD患者术后呕吐、腹

泻、肺部感染发生率、加快康复进程方面优于早期肠外营养支持, 可能与二者结合可为机体细胞代谢提供所需营养与能量, 促进肠胃蠕动, 增强机体免疫功能有关. 但两组住院病死率比较无显著差异, 与梁微波等研究存在一定差异, 可能与样本量较少有关.

## 4 结论

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

## 文章亮点

### 实验背景

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

### 实验动机

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

### 实验目标

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

### 实验方法

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

### 实验结果

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

## 实验结论

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

## 展望前景

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

## 5 参考文献

- 1 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159-e1195 [PMID: 28298458 DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503]
- 2 朱文明, 邓伟伟, 雷静, 王敏, 高洪峰. 左西孟旦对重症心脏瓣膜病患者术后血流动力学的影响. *中国心血管杂志* 2019; 24: 333-338 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.04.008]
- 3 袁从虎, 钱静, 郭震, 于广东, 纪月琬. 重症心脏瓣膜病患者术中应用改良超滤技术处理剩余机血对凝血功能和液体负荷的影响. *中国体外循环杂志* 2020; 18: 345-349 [DOI: 10.13498/j.cnki.chin.jecc.2020.06.07]
- 4 曲虹. 重症心脏瓣膜病患者营养状况评价及术前营养支持的临床观察研究. 第四军医大学 2011
- 5 De Waele E, Nguyen D, De Bondt K, La Meir M, Diltor M, Honoré PM, Spapen H, Pen JJ. The CoCoS trial: Caloric Control in Cardiac Surgery patients promotes survival, an interventional trial with retrospective control. *Clin Nutr* 2018; 37: 864-869 [PMID: 28365080 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.007]
- 6 郑永明. 重症心脏瓣膜病术后早期肠内营养的临床研究. 南昌大学 2015: 1-45
- 7 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57-185 [PMID: 24603191 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536]
- 8 Bahtouee M, Eghbali SS, Maleki N, Rastgou V, Motamed N. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score for the assessment of mortality prediction in the intensive care unit: a single-centre study from Iran. *Nurs Crit Care* 2019; 24: 375-380 [PMID: 30924584 DOI: 10.1111/nicc.12401]
- 9 Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and

- Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172352 [PMID: 28783810 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352]
- 10 陈岳威, 付兵, 曹怡. 早期肠内营养支持对高龄重症心脏瓣膜病患者术后康复的影响. *中华心脏与心律电子杂志* 2018; 6: 37-39 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2018.01.013]
  - 11 马艳梅, 常箫匀. 结直肠癌患者围手术期肠内外联合营养支持与预后的关系. *中国医科大学学报* 2018; 47: 604-608 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2018.07.008]
  - 12 单廷, 陈义钢, 洪波, 顾琛, 周宏, 夏加增.  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳在胃癌根治术后肠外营养支持治疗中的应用价值. *中华消化外科杂志* 2019; 18: 960-965 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.012]
  - 13 Lee K, Ahn JM, Kang DY, Ko E, Kwon O, Lee PH, Lee SW, Kim DH, Kim HJ, Kim JB, Choo SJ, Park DW, Park SJ. Nutritional status and risk of all-cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement assessment using the geriatric nutritional risk index and the controlling nutritional status score. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 161-171 [PMID: 31129801 DOI: 10.1007/s00392-019-01497-9]
  - 14 王艺萍, 肖菲, 潘灵爱, 黄晓波. 早期肠内营养对重症心脏瓣膜病患者术后营养状态和免疫功能的研究. *肠外与肠内营养* 2015; 22: 136-139 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2015.03.003]
  - 15 Stoppe C, Ney J, Lomivorotov VV, Efremov SM, Benstoem C, Hill A, Nesterova E, Laaf E, Goetzenich A, McDonald B, Peine A, Marx G, Fehnle K, Heyland DK. Prediction of Prolonged ICU Stay in Cardiac Surgery Patients as a Useful Method to Identify Nutrition Risk in Cardiac Surgery Patients: A Post Hoc Analysis of a Prospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43: 768-779 [PMID: 30506711 DOI: 10.1002/jpen.1486]
  - 16 梁微波, 潘洁仪, 余裕恒, 何为群. 早期肠内营养治疗对ICU心脏术后患者预后的影响. *广东医学* 2019; 40: 2391-2394 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20191059]
  - 17 张秀萍, 杜占慧, 曹倩, 纪志娴, 蒋玉红, 全贤洲. 早期肠内营养对先天性室间隔缺损修补术后患儿预后的影响. *肠外与肠内营养* 2019; 26: 99-103 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.02.009]
  - 18 康澍, 戚继荣, 徐诚, 寸跃爽, 束亚琴, 郁迪, 王龙, 莫绪明. 早期肠内营养支持对先天性心脏病术后患儿营养状况和临床预后的影响. *中华胸心血管外科杂志* 2017; 33: 712-715 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2017.12.003]
  - 19 中国医疗保健国际交流促进会心脏重症专业委员会, 中国心脏重症营养支持专家委员会. 中国成人心脏外科围手术期营养支持治疗专家共识(2019). *中华危重病急救医学* 2019; 31: 801-810 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.002]
  - 20 吴春涛, 刘苏, 唐闻, 李倩, 刘钰, 王凤安, 阎庆辉. 心脏瓣膜病患者营养风险筛查及营养支持与术后临床结局的相关性分析. *肠外与肠内营养* 2019; 26: 104-108 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.02.010]
  - 21 刘建民, 刘建斌, 叶蕾, 梁贵友. 先天性心脏病和心脏瓣膜病术后肺部感染的相关因素分析. *安徽医药* 2019; 23: 707-709 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.019]
  - 22 张文婷, 马青华, 焦亮, 郑娜, 陆蓉, 杨琴. 心脏瓣膜置换术后肺部感染病原菌与耐药性研究. *中华医院感染学杂志* 2019; 29: 2318-2321 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-182010]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析

杨帆, 徐继宗, 张弦

杨帆, 华中科技大学医院普外科微创外科中心 湖北省武汉市 430000

徐继宗, 宜昌市第二人民医院普外科 湖北省宜昌市 443000

张弦, 华润武钢总医院胃肠外科 湖北省武汉市 430080

杨帆, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

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

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

收稿日期: 2021-03-03

修回日期: 2021-03-30

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-08

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

Fan Yang, Ji-Zong Xu, Xian Zhang

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

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

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

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

Received: 2021-03-03

Revised: 2021-03-30

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-08

## Abstract

### BACKGROUND

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

### AIM

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

### METHODS

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

### RESULTS

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



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

## CONCLUSION

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

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

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

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

## 摘要

### 背景

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

### 目的

分析可能导致结肠镜穿孔的危险因素, 探索穿孔患者的合理治疗方案。

### 方法

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

## 结果

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

## 结论

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

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

**关键词:** 结肠镜; 肠穿孔; 因素分析; 诊疗策略

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

**文献来源:** 杨帆, 徐继宗, 张弦. 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(13): 715-719

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/715.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.715>

## 0 引言

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

表 1 穿孔患者资料

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

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

## 1 材料和方法

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

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

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

## 2 结果

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

表 2 2组术中、术后情况比较

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

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

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

### 3 讨论

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

张昇瑜等<sup>[7]</sup>研究报道肠梗阻患者在行肠镜检查时易出现穿孔,但在本院做肠镜的肠梗阻患者中未出现穿孔的现象。究其原因,我们认为经验丰富的内镜医生进镜至梗阻部位即可明确诊断,无需在肠道准备欠佳的情况下为了勉强通过梗阻部位而造成穿孔等损伤。此外,我们研究发现肠镜检查与治疗的穿孔率并无统计学差异,分析认为治疗导致穿孔的主要原因操作不熟练导致套扎息肉过深或电凝止血时功率大引起迟发性穿孔,本研究中有创操作并没有增加穿孔的发生率,精细和熟练的操作才是避免肠镜治疗穿孔的关键。在我们的研究中,无痛结肠镜穿孔率较普通结肠镜高,可能与麻醉中不能准确观察患者对肠镜操作的反应有关。而普通肠镜中一旦出现患者腹痛加剧,则提示肠管过度牵拉或进镜角度不当,引起操作者注意后温柔操作或调整进镜角度,从而避免了穿孔的发生<sup>[8]</sup>。但也有学者<sup>[9]</sup>研究认为麻醉的肠镜和一般的检查相比,并不会显著增加大肠穿孔

的风险,文章提出非治疗性全麻下结肠镜的穿孔率与普通结肠镜相近,有经验的肠镜医师即便在麻醉下,也能根据解剖结构熟练的进行操作,并不一定需要患者喊痛才行。因此,关于麻醉对肠镜穿孔的影响仍需进一步多中心大样本的统计数据来佐证。本研究中多数穿孔发生于乙状结肠(47.6%)及直肠(28.6%),尤其是乙状结肠与直肠、降结肠交界处。分析其原因可能是乙状结肠为腹膜外位器官,且部分患者合并结肠冗长、肠粘连等导致该处肠管迂曲、狭窄、游离性较大,在充气状态下肠管扩张肠壁菲薄,稍有不慎极易顶破肠壁引起穿孔。尤其是既往有腹部手术史者,可因肠管粘连、扭曲、牵拉导致穿孔风险显著升高,在部分穿孔患者随后的腹腔探查手术中也充分证实了粘连的存在。

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

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



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

## 4 结论

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

## 文章亮点

### 实验背景

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

### 实验动机

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

### 实验目标

分析可能导致结肠镜穿孔的危险因素, 探索穿孔患者的合理治疗方案

### 实验方法

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

### 实验结果

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

造瘘。

## 实验结论

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

## 展望前景

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

## 5 参考文献

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

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



## m<sup>6</sup>A甲基化修饰在肝癌中的研究进展

金松, 朱小年, 谭盛葵

金松, 朱小年, 谭盛葵, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541100

金松, 硕士研究生, 主要研究方向为流行病学与卫生统计学.

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

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

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

**收稿日期:** 2021-03-31

**修回日期:** 2021-04-27

**接受日期:** 2021-05-25

**在线出版日期:** 2021-07-08

### Advances in research of m<sup>6</sup>A methylation in hepatocellular carcinoma

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

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

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

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

**Received:** 2021-03-31

**Revised:** 2021-04-27

**Accepted:** 2021-05-25

**Published online:** 2021-07-08

### Abstract

RNA modification plays a vital role in many biological processes, and its abnormalities are associated with the

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

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

**Key Words:** RNA modification; m<sup>6</sup>A methylation; Hepatocellular carcinoma

**Citation:** Jin S, Zhu XN, Tan SK. Advances in research of m<sup>6</sup>A methylation in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 720-725

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/720.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.720>

### 摘要

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

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

**关键词:** RNA修饰; m<sup>6</sup>A甲基化; 肝细胞肝癌

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

**文献来源:** 金松, 朱小年, 谭盛葵. m<sup>6</sup>A甲基化修饰在肝癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 720–725

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/720.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.720>

## 0 引言

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

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

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

## 1 m<sup>6</sup>A甲基化的调控因子

**1.1 m<sup>6</sup>A writers** m<sup>6</sup>A甲基转移酶是调控m<sup>6</sup>A甲基化修饰的重要酶类, 由多种m<sup>6</sup>A甲基转移酶复合物组成, 包括甲基转移酶3(methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶14(methyltransferase-like 14, METTL14)、Wilms肿瘤结合蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)

等<sup>[7]</sup>. 其中METTL3是可以将甲基从S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)转移至受体腺嘌呤部分的催化亚基, METTL14作为一种伪甲基转移酶来支持METTL3并识别目的RNA, 而WTAP具有确保METTL3-METTL14异源二聚体的定位并促进其催化活性的功能<sup>[7]</sup>. 还有一些其他的调控蛋白包括RNA调控结合蛋白15(wilms tumor 1-associating protein, RBM15)、类病毒m<sup>6</sup>A相关甲基转移酶(vir-like m<sup>6</sup>A methyltransferase associated, VIRMA)等也起到甲基转移酶的作用<sup>[8]</sup>.

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

## 2 m<sup>6</sup>A在肝癌中的作用及其机制

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

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

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

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

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

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

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

### 3 结论

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

### 4 参考文献

- 1 Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. Dynamic RNA Modifications in Gene Expression Regulation. *Cell* 2017; 169: 1187-1200 [PMID: 28622506 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.045]
- 2 陈俊文, 王侠, 王科峰. RNA m<sup>6</sup>A修饰与肿瘤. *现代肿瘤医学* 2020; 28: 3248-3254 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.18.035]
- 3 Pan XY, Huang C, Li J. The emerging roles of m<sup>6</sup>A modification in liver carcinogenesis. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 271-284 [PMID: 33390849 DOI: 10.7150/ijbs.50003]
- 4 Wang Y, Zhang Y, Du Y, Zhou M, Hu Y, Zhang S. Emerging roles of N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification in breast cancer. *Cell Biosci* 2020; 10: 136 [PMID: 33292526 DOI: 10.1186/s13578-020-00502-3]
- 5 Liang Y, Zhan G, Chang KJ, Yang YP, Wang L, Lin J, Hsu CH. The roles of m<sup>6</sup>A RNA modifiers in human cancer. *J Chin Med Assoc* 2020; 83: 221-226 [PMID: 31904662 DOI: 10.1097/jcma.0000000000000251]
- 6 Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 2012; 149: 1635-1646 [PMID: 22608085 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003]
- 7 Wang Q, Geng W, Guo H, Wang Z, Xu K, Chen C, Wang S. Emerging role of RNA methyltransferase METTL3 in gastrointestinal cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 57 [PMID: 32429972 DOI: 10.1186/s13045-020-00895-1]
- 8 Shi H, Wei J, He C. Where, When, and How: Context-Dependent Functions of RNA Methylation Writers, Readers, and Erasers. *Mol Cell* 2019; 74: 640-650 [PMID: 31100245 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.04.025]
- 9 Bokar JA, Shambaugh ME, Polayes D, Matera AG, Rottman FM. Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N<sup>6</sup>-adenosine)-methyltransferase. *RNA* 1997; 3: 1233-1247 [PMID: 9409616]
- 10 Zhang Y, Geng X, Li Q, Xu J, Tan Y, Xiao M, Song J, Liu F, Fang C, Wang H. m<sup>6</sup>A modification in RNA: biogenesis, functions and roles in gliomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 192 [PMID: 32943100 DOI: 10.1186/s13046-020-01706-8]
- 11 Chen M, Wong CM. The emerging roles of N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) deregulation in liver carcinogenesis. *Mol Cancer* 2020; 19: 44 [PMID: 32111216 DOI: 10.1186/s12943-020-01172-y]

- 12 Wu L, Wu D, Ning J, Liu W, Zhang D. Changes of N6-methyladenosine modulators promote breast cancer progression. *BMC Cancer* 2019; 19: 326 [PMID: 30953473 DOI: 10.1186/s12885-019-5538-z]
- 13 Wu Y, Zhang S, Yuan Q. N(6)-Methyladenosine Methyltransferases and Demethylases: New Regulators of Stem Cell Pluripotency and Differentiation. *Stem Cells Dev* 2016; 25: 1050-1059 [PMID: 27216987 DOI: 10.1089/scd.2016.0062]
- 14 Sun T, Wu Z, Wang X, Wang Y, Hu X, Qin W, Lu S, Xu D, Wu Y, Chen Q, Ding X, Guo H, Li Y, Wang Y, Fu B, Yao W, Wei M, Wu H. LNC942 promoting METTL14-mediated m<sup>6</sup>A methylation in breast cancer cell proliferation and progression. *Oncogene* 2020; 39: 5358-5372 [PMID: 32576970 DOI: 10.1038/s41388-020-1338-9]
- 15 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Sun L, Pan B, He B, Pan Y, Sun H, Xia X, Wang S. METTL14 Suppresses CRC Progression via Regulating N6-Methyladenosine-Dependent Primary miR-375 Processing. *Mol Ther* 2020; 28: 599-612 [PMID: 31839484 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.016.]
- 16 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N<sup>6</sup>-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]
- 17 Yu H, Zhao K, Zeng H, Li Z, Chen K, Zhang Z, Li E, Wu Z. N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) methyltransferase WTAP accelerates the Warburg effect of gastric cancer through regulating HK2 stability. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 111075 [PMID: 33378974 DOI: 10.1016/j.biopha.]
- 18 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.]
- 19 Zheng G, Dahl JA, Niu Y, Fedorcsak P, Huang CM, Li CJ, Vågbo CB, Shi Y, Wang WL, Song SH, Lu Z, Bosmans RP, Dai Q, Hao YJ, Yang X, Zhao WM, Tong WM, Wang XJ, Bogdan F, Furu K, Fu Y, Jia G, Zhao X, Liu J, Krokan HE, Klungland A, Yang YG, He C. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell* 2013; 49: 18-29 [PMID: 23177736 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.015]
- 20 Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887 [PMID: 22002720 DOI: 10.1038/nchembio.687]
- 21 Wei J, Liu F, Lu Z, Fei Q, Ai Y, He PC, Shi H, Cui X, Su R, Klungland A, Jia G, Chen J, He C. Differential m<sup>6</sup>A, m<sup>6</sup>A<sub>int</sub>, and m<sup>1</sup>A Demethylation Mediated by FTO in the Cell Nucleus and Cytoplasm. *Mol Cell* 2018; 71: 973-985.e5 [PMID: 30197295 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.011]
- 22 Li J, Zhu L, Shi Y, Liu J, Lin L, Chen X. m6A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6084-6092 [PMID: 31632576]
- 23 Zhang C, Samanta D, Lu H, Bullen JW, Zhang H, Chen I, He X, Semenza GL. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m6A-demethylation of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E2047-E2056 [PMID: 27001847 DOI: 10.1073/pnas.]
- 24 Zhu Z, Qian Q, Zhao X, Ma L, Chen P. N<sup>6</sup>-methyladenosine ALKBH5 promotes non-small cell lung cancer progress by regulating TIMP3 stability. *Gene* 2020; 731: 144348 [PMID: 31927006 DOI: 10.1016/j.gene.2020.144348]
- 25 Zhao YL, Liu YH, Wu RF, Bi Z, Yao YX, Liu Q, Wang YZ, Wang XX. Understanding m<sup>6</sup>A Function Through Uncovering the Diversity Roles of YTH Domain-Containing Proteins. *Mol Biotechnol* 2019; 61: 355-364 [PMID: 30637606 DOI: 10.1007/s12033-018-00149-z]
- 26 Arguello AE, DeLiberto AN, Kleiner RE. RNA Chemical Proteomics Reveals the N<sup>6</sup>-Methyladenosine (m<sup>6</sup>A)-Regulated Protein-RNA Interactome. *J Am Chem Soc* 2017; 139: 17249-17252 [PMID: 29140688 DOI: 10.1021/jacs.7b09213]
- 27 Zhao X, Chen Y, Mao Q, Jiang X, Jiang W, Chen J, Xu W, Zhong L, Sun X. Overexpression of YTHDF1 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2018; 21: 859-868 [PMID: 29439311 DOI: 10.3233/CBM-170791]
- 28 Zhong L, Liao D, Zhang M, Zeng C, Li X, Zhang R, Ma H, Kang T. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2019; 442: 252-261 [PMID: 30423408 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.11.006]
- 29 Zhang C, Huang S, Zhuang H, Ruan S, Zhou Z, Huang K, Ji F, Ma Z, Hou B, He X. YTHDF2 promotes the liver cancer stem cell phenotype and cancer metastasis by regulating OCT4 expression via m6A RNA methylation. *Oncogene* 2020; 39: 4507-4518 [PMID: 32366907 DOI: 10.1038/s41388-020-1303-7]
- 30 Xu C, Wang X, Liu K, Roundtree IA, Tempel W, Li Y, Lu Z, He C, Min J. Structural basis for selective binding of m6A RNA by the YTHDC1 YTH domain. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 927-929 [PMID: 25242552 DOI: 10.1038/nchembio.1654]
- 31 Xu Y, Zhang W, Shen F, Yang X, Liu H, Dai S, Sun X, Huang J, Guo Q. YTH Domain Proteins: A Family of m<sup>6</sup>A Readers in Cancer Progression. *Front Oncol* 2021; 11: 629560 [PMID: 33692959 DOI: 10.3389/fonc.2021.629560]
- 32 Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology* 2018; 67: 2254-2270 [PMID: 29171881 DOI: 10.1002/hep.29683]
- 33 Lin X, Chai G, Wu Y, Li J, Chen F, Liu J, Luo G, Tauler J, Du J, Lin S, He C, Wang H. RNA m<sup>6</sup>A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail. *Nat Commun* 2019; 10: 2065 [PMID: 31061416 DOI: 10.1038/s41467-019-09865-9]
- 34 Zuo X, Chen Z, Gao W, Zhang Y, Wang J, Wang J, Cao M, Cai J, Wu J, Wang X. M6A-mediated upregulation of LINC00958 increases lipogenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma. *J Hemtol Oncol* 2020; 13: 5 [PMID: 31915027 DOI: 10.1186/s13045-019-0839-x]
- 35 Lin Y, Wei X, Jian Z, Zhang X. METTL3 expression is associated with glycolysis metabolism and sensitivity to glycolytic stress in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2020; 9: 2859-2867 [PMID: 32068977 DOI: 10.1002/cam4.2918]
- 36 Li Y, Qi D, Zhu B, Ye X. Analysis of m6A RNA Methylation-Related Genes in Liver Hepatocellular Carcinoma and Their Correlation with Survival. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33540684 DOI: 10.3390/ijms22031474]
- 37 Chen Y, Zhao Y, Chen J, Peng C, Zhang Y, Tong R, Cheng Q, Yang B, Feng X, Lu Y, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. ALKBH5 suppresses malignancy of hepatocellular carcinoma via m<sup>6</sup>A-guided epigenetic inhibition of LYPD1. *Mol Cancer* 2020; 19: 123 [PMID: 32772918 DOI: 10.1186/s12943-020-01239-w]
- 38 Lan T, Li H, Zhang D, Xu L, Liu H, Hao X, Yan X, Liao H, Chen X, Xie K, Li J, Liao M, Huang J, Yuan K, Zeng Y, Wu H. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3. *Mol Cancer* 2019; 18: 186 [PMID: 31856849 DOI: 10.1186/s12943-019-1106-z]
- 39 Mittenbühler MJ, Saedler K, Nolte H, Kern L, Zhou J, Qian SB, Meder L, Ullrich RT, Brüning JC, Wunderlich FT. Hepatic FTO is dispensable for the regulation of metabolism but counteracts



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

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

#### 1 修回稿件件

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

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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

## 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展

杨晨茜, 姚冬梅

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

杨晨茜, 在读硕士研究生, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 河北省科技支撑计划项目, NO.132077122D.

作者贡献分布: 本文综述由杨晨茜完成; 姚冬梅负责审核。

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

收稿日期: 2021-01-27

修回日期: 2021-03-16

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-08

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

Chen-Xi Yang, Dong-Mei Yao

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

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

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

Received: 2021-01-27

Revised: 2021-03-16

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-08

### Abstract

The pathogenesis of drug-induced liver injury (DILI) is

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

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

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

Citation: Yang CX, Yao DM. Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 726-732

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/726.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.726>

### 摘要

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

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

关键词: 药物性肝损伤; 发病机制; 生物标志物

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

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

**文献来源:** 杨晨茜, 姚冬梅. 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 726-732

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/726.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.726>

## 0 引言

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

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

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

## 1 发病机制

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

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

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



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

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

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

干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )是在先天性和获得性免疫反应中产生的, IFN- $\gamma$ 可能通过促进TNF- $\alpha$ 等细胞因子的产生, 促进肝细胞死亡和/或抑制肝细胞的增殖修复从而参与IDILI的发病。在基于人肝细胞与已知肝毒药物氟氯西林、阿莫西林和异烟肼的模型中观察到DILI上调了细胞因子, 特别是IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 。基于这些体外研究推测IFN- $\gamma$ 可能诱导TNF- $\alpha$ 的形成导致一连串的细胞损伤, 最终导致细胞死亡。同时结果表明, 有可能是一种或多

种具有生物活性的细胞因子与药物直接协同作用而导致IDILI, 但需要更多的研究来阐明体内细胞因子与药物相互作用的具体机制<sup>[28]</sup>。

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

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

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

## 2 诊断标志物

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

用连续的血清丙氨酸氨基转移酶值以及凋亡与坏死的血清生物标志物, 来估计由于总体肝功能丧失而导致的肝细胞损失百分比和总胆红素升高. 临床试验中越来越多地采用此方法以更精确地评估肝细胞损伤的程度及其功能影响, 该方法有望在小规模的临床试验中更准确地定义DILI风险.

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

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

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

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

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



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

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

### 3 结论

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

### 4 参考文献

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



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

- Epub]
- 58 Srungaram P, Rule JA, Yuan HJ, Reimold A, Dahl B, Sanders C, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Plasma osteopontin in acute liver failure. *Cytokine* 2015; 73: 270-276 [PMID: 25802196 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.02.021.Epub]
- 59 Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, González-Jimenez A, Sanabria-Cabrera JA, Moreno I, Fernandez MC, Romero-

Gomez M, Navarro JM, Barriocanal AM, Montane E, Hallal H, Blanco S, Soriano G, Roman EM, Gómez-Domínguez E, Castiella A, Zapata EM, Jimenez-Perez M, Moreno JM, Aldea-Perona A, Hernández-Guerra M, Prieto M, Zoubek ME, Kaplowitz N, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish DILI registry. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016; 65: 532-542 [PMID: 27184533 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.003.Epub]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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

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

朱晓佳, 吴璋萱, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力

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

朱晓佳, 研究方向为消化系统疾病及内镜下诊断与治疗.

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

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

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

收稿日期: 2021-03-31

修回日期: 2021-04-13

接受日期: 2021-05-24

在线出版日期: 2021-07-08

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

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

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

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

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

China. yanglijdz@sina.com

Received: 2021-03-31

Revised: 2021-04-13

Accepted: 2021-05-24

Published online: 2021-07-08

## Abstract BACKGROUND

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

## AIM

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

## METHODS

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

## RESULTS

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



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

## CONCLUSION

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

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

**Key Words:** Cold endoscopic mucosal resection; Colorectal; Adenoma

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

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

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.733>

## 摘要

### 背景

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

### 目的

比较冷EMR与常规EMR治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效与安全性。

### 方法

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

## 结果

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

## 结论

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

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

**关键词:** 冷内镜黏膜切除术; 结直肠; 腺瘤

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

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

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

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.733>

## 0 引言

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

## 1 材料和方法

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

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

## 1.2 方法

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

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

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

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

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

统计学处理 所有数据使用SPSS 25.0软件进行统计学处理. 符合正态分布的计量资料采用mean $\pm$ SD表

示, 组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用率(%)表示, 组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 两样本率差的95%置信区间(CI)使用VassarStats软件计算. 通过推导两组率差的95%CI来比较非劣效性, 如差异的95%CI的下限大于界值-10%, 则可以得出非劣效性结论.

## 2 结果

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

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

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

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

## 3 讨论

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

表 1 两组患者的基线资料

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

EMR: 内镜黏膜切除术.

表 2 两组患者组织学完全切除率比较

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

EMR: 内镜黏膜切除术.

表 3 两组患者出血指标比较

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

EMR: 内镜黏膜切除术.



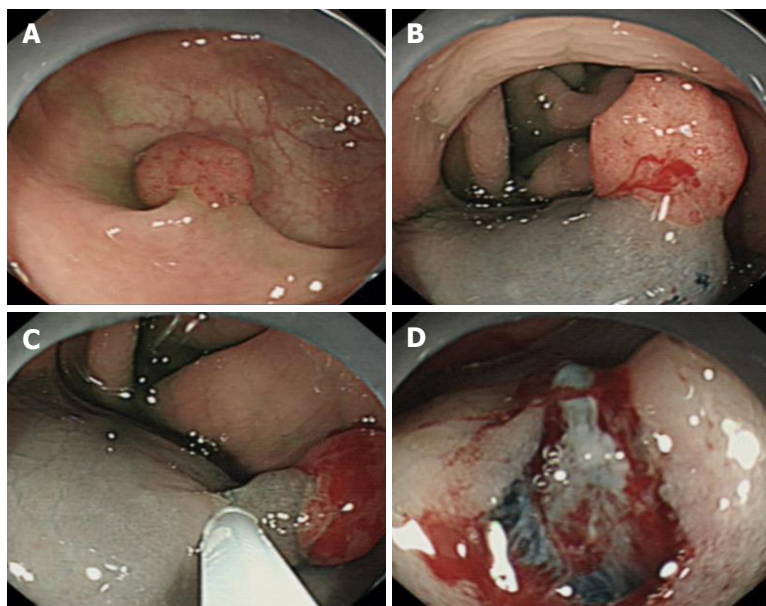


图 1 冷内镜黏膜切除术. A: 横结肠0-Is息肉; B: 黏膜下注射生理盐水+靛胭脂液抬举病灶; C: 圈套器套取息肉及周边2-3 mm正常黏膜; D: 切除术后创面.

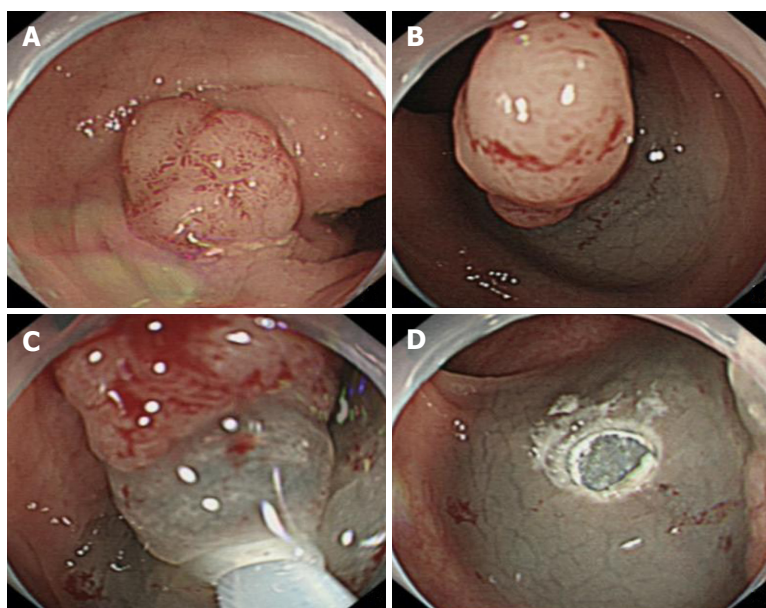


图 2 常规EMR. A: 乙状结肠0-Is息肉; B: 黏膜下注射生理盐水+靛胭脂液抬举病灶; C: 圈套器套取息肉及周边2-3 mm正常黏膜; D: 切除术后创面.

按息肉大小(5-7 mm、8-10 mm)进行亚组分析同样支持上述结论, 与Papastergiou等<sup>[8]</sup>报道结果相似, 所有的不完全切除者均位于术后创面边缘. 应注意的是, 本研究评估组织学完全切除率并未采用术后息肉标本, 这是由于已有多项研究显示冷切除术后标本切缘缺乏热凝标记, 致使23%-67.1%的侧切缘不清楚, 进而影响标本的组织学评估<sup>[12-14]</sup>. 精确的评估方法可能是再次使用EMR切除术后创面边缘及底部组织, 整体送检以减少活检取样的误差, 但这明显增加了技术难度, 以及再次EMR术

后出血或穿孔的风险<sup>[12]</sup>. 来自日本和美国的两项前瞻性多中心研究仅从术后创面边缘活检取材, 以评估CSP或HSP的组织学完全切除率<sup>[7,9]</sup>. Matsuura等<sup>[12]</sup>的研究亦进一步证实冷切除术后残留均位于创面边缘, 创面底部无一例残留. 但是, 也有研究报道冷EMR术后创面底部活检见残留息肉组织<sup>[8]</sup>, 尽管对此有学者认为这可能实际上是创面边缘残留, 由于底部活检取样误差所致<sup>[15]</sup>. 因而, 本组资料仍然采用了术后创面边缘及底部活检用于评估组织学完全切除, 结果发现创面底部未见残留, 与

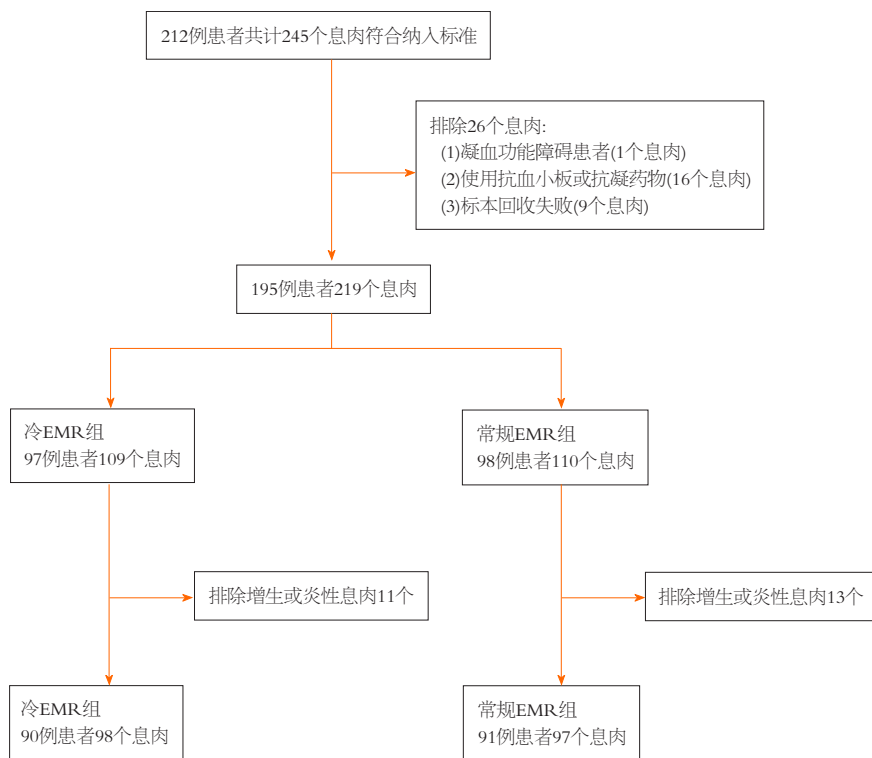


图3 患者入组流程图。

Matsuura等<sup>[12]</sup>报道结果相一致。

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

本研究也存在一些不足之处:(1)本组资料仅评估了切除术后息肉残留,并未进行内镜随访评估息肉复发情况,进而了解其长期预后;(2)排除了使用抗血小板或

抗凝药物的患者,故本研究结果可能并不适用于此类患者;(3)本研究并未使用同一种规格型号的圈套器,而是使用了两种不同型号的常规热圈套器,并根据医生的个人习惯选用;(4)操作均由经验丰富的内镜医师实施,其结果是否适用于所有的内镜操作医师还有待证实。

#### 4 结论

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

#### 文章亮点

##### 实验背景

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

##### 实验动机

比较冷EMR与常规EMR治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的

疗效与安全性。

## 实验目标

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

## 实验方法

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

## 实验结果

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

## 实验结论

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

## 展望前景

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

## 5 参考文献

- 1 Kaltanbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, Robertson DJ, Shaikat A, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 486-519 [PMID: 32067745 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.029]
- 2 Qu J, Jian H, Li L, Zhang Y, Feng B, Li Z, Zuo X. Effectiveness and safety of cold versus hot snare polypectomy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 49-58 [PMID: 30176072 DOI: 10.1111/jgh.14464]
- 3 Kawamura T, Takeuchi Y, Yokota I, Takagaki N. Indications for Cold Polypectomy Stratified by the Colorectal Polyp Size: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Anus Rectum Colon* 2020; 4: 67-78 [PMID: 32346645 DOI: 10.23922/jarc.2019-039]
- 4 Zhang Q, Gao P, Han B, Xu J, Shen Y. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 733-740 [PMID: 28647136 DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.010]
- 5 Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, Ye Z, Xu B, He

- X, Hong D. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 362-370 [PMID: 32150478 DOI: 10.1080/00365521.2020.1732456]
- 6 Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625-632 [PMID: 23910062 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.185]
- 7 Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, Yokota I, Akamine E, Kato M, Akamatsu T, Tada K, Komeda Y, Iwatate M, Kawakami K, Nishikawa M, Watanabe D, Yamauchi A, Fukata N, Shimatani M, Ooi M, Fujita K, Sano Y, Kashida H, Hirose S, Iwagami H, Uedo N, Teramukai S, Tanaka K. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut* 2018; 67: 1950-1957 [PMID: 28970290 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314215]
- 8 Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, Dimas I, Vardas E, Theodoropoulou A, Mathou N, Giannakopoulos A, Karmiris K, Mpitouli A, Apessou D, Giannikaki L, Karagiannis JA, Chlouverakis G, Paspatis GA. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: a randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50: 403-411 [PMID: 28898922 DOI: 10.1055/s-0043-118594]
- 9 Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy: results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74-80.e1 [PMID: 23022496 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.043]
- 10 Hewett DG. Cold snare polypectomy: optimizing technique and technology (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 693-696 [PMID: 26385278 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.028]
- 11 Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 417-423 [PMID: 24125514 DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.040]
- 12 Matsuura N, Takeuchi Y, Yamashina T, Ito T, Aoi K, Nagai K, Kanesaka T, Matsui F, Fujii M, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Tomita Y, Ito Y, Ishihara R, Iishi H, Uedo N. Incomplete resection rate of cold snare polypectomy: a prospective single-arm observational study. *Endoscopy* 2017; 49: 251-257 [PMID: 28192823 DOI: 10.1055/s-0043-100215]
- 13 Takeuchi Y, Yamashina T, Matsuura N, Ito T, Fujii M, Nagai K, Matsui F, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Iishi H, Ishihara R, Thorlacius H, Uedo N. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: A pilot study. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1250-1256 [PMID: 26634041 DOI: 10.4253/wjge.v7.i17.1250]
- 14 Yamashina T, Fukuhara M, Maruo T, Tanke G, Marui S, Sada R, Taki M, Ohara Y, Sakamoto A, Henmi S, Sawai Y, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Sekikawa A, Asada M, Tumura T, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis. *Endosc Int Open* 2017; 5: E587-E594 [PMID: 28670615 DOI: 10.1055/s-0043-105578]
- 15 Shichijo S, Takeuchi Y, Kitamura M, Kono M, Shimamoto Y, Fukuda H, Nakagawa K, Ohmori M, Arao M, Iwatsubo T, Iwagami H, Matsuno K, Inoue S, Matsuura N, Nakahira H, Maekawa A, Kanesaka T, Higashino K, Uedo N, Fukui K, Ito Y, Nakatsuka SI, Ishihara R. Does cold snare polypectomy completely resect the mucosal layer? A prospective single-center observational trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 241-248 [PMID: 32150478 DOI: 10.1080/00365521.2020.1732456]



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

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

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

任慧, 顾立强, 陈晶晶

任慧, 陈晶晶, 天津市宁河区医院外科 天津市 300000

顾立强, 天津市人民医院肛肠诊疗中心 天津市 300121

任慧, 研究方向: 结肠直肠癌恶性肿瘤。

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

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

收稿日期: 2021-03-16

修回日期: 2021-04-22

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-08

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

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

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

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

**Corresponding author:** Li-Qiang Gu, Postgraduate, Attending Physician, Anorectal Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Unit 6, Western Anorectal Surgery Department, 11<sup>th</sup> Floor, Building A, Tianjin 300121, China. [xie40710668@163.com](mailto:xie40710668@163.com)

Received: 2021-03-16

Revised: 2021-04-22

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-08

## Abstract BACKGROUND

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

## AIM

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

## METHODS

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

groups.

## RESULTS

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

## CONCLUSION

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

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

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

**Citation:** Ren H, Gu LQ, Chen JJ. Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(13): 741-746

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/741.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.741>

## 摘要

### 背景

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

### 目的

评估经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上

老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用效果。

## 方法

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

## 结果

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

## 结论

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

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

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

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

**文献来源:** 任慧, 顾立强, 陈晶晶. 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(13): 741-746

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/741.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.741>

## 0 引言

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



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

## 1 材料和方法

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

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

**1.2 方法** 试验组接受经骶前间隙双套管持续负压冲洗法: (1)双套管制作: 橡皮引流管(型号: F20-F38, 厂

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

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

表 1 两组疗效对比( $n = 59$ , 例(%))

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	13 (22.03)	37 (62.71)	9 (15.25)	50 (84.75)
试验组	26 (44.07)	32 (54.24)	1 (1.69)	58 (98.31)
$\chi^2$ 值				6.993
$P$ 值				0.017 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>采用Fisher精确检验。表 2 两组各项指征恢复时间对比( $n = 59$ , mean  $\pm$  SD, d)

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

表 3 两组视觉模拟评估量表评分、肉芽生长情况及生命质量测定量表评分对比( $n = 59$ , mean  $\pm$  SD)

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

VAS: 视觉模拟评估量表; QLQ-C30: 生命质量测定量表。

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

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

## 2 结果

**2.1 疗效** 试验组治疗总有效率(98.31%)比对照组

(84.75%)高( $P < 0.05$ )。见表1。

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

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

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

## 3 讨论

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

表 4 两组炎症因子水平对比( $n = 59$ , mean  $\pm$  SD)

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

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

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

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

吻合口瘘可导致机体出现氧化应激反应, 促进炎症因子释放, 分泌诸多氧自由基, 不利于组织愈合<sup>[16]</sup>。本研究中, 试验组治疗2 wk后WBC、ESR、CRP、PCT水平比对照组低, VEGF水平比对照组高, 可见经骶前间隙双套管持续负压冲洗法有助于抑制炎症因子释放, 减轻炎症反应。为进一步提升双套管持续负压冲洗的效果, 我们在操作中应注意以下几点: (1)保持引流管冲洗吸引两端进出量的平衡, 选择适宜大小的负压引器; (2)密切观察双套管是否出现脱落、扭曲、堵塞、受压等现象,

若出现扭曲、脱落等, 需及时对位置进行调整, 重新置管; 若出现堵塞, 则需使用针筒抽取生理盐水进行冲洗, 以保障双套管时刻通畅; (3)无菌操作, 预防外源性感染; (4)针对引流液的量、性质、颜色等变化, 不断对冲洗速度进行调整; (5)将负压控制在0.02 MPa左右, 以防因负压吸引压力过大而造成肠壁、腹腔内组织受损或加重瘘口周围细菌污染; (6)双套管应置于吻合口后位最低位, 以降低积液滞留等发生率, 进而预防因负压过大或积液滞留而导致盆腔内组织受损及套管堵塞<sup>[17,18]</sup>。虽然双套管持续负压冲洗具有诸多优势, 但仍有一定不足, 如所需设备相对复杂, 床边需设置负压吸引器等, 限制其在基层医院的推广使用; 国内外缺少该疗法的动物实验研究、机制研究等, 这也是我们日后将进一步细化研究的方向及重点。

## 4 结论

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

## 文章亮点

### 实验背景

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

### 实验动机

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

### 实验目标

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



用效果, 为临床有效防治术后吻合口瘘提供参考。

## 实验方法

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

## 实验结果

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

## 实验结论

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

## 展望前景

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

## 参考文献

- 1 叶颖江, 刘凡. 直肠癌保肛术后吻合口漏的定义及诊断标准. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 361-364 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.04.001]
- 2 陈竟文, 常文举, 张之远, 何国栋, 冯青阳, 朱德祥, 易拓, 林奇, 韦烨. 机器人中低位直肠癌保肛术后吻合口漏发生的影响因素分析. 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 364-369 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200212-00052]
- 3 Palumbo P, Usai S, Pansa A, Lucchese S, Caronna R, Bona S. Anastomotic Leakage in Rectal Surgery: Role of the Ghost Ileostomy. *Anticancer Res* 2019; 39: 2975-2983 [PMID: 31177138 DOI: 10.21873/anticancer.13429]
- 4 Schaible A, Schmidt T, Diener M, Hinz U, Sauer P, Wichmann D,

- Königsrainer A. [Intrathoracic anastomotic leakage following esophageal and cardiac resection: Definition and validation of a new severity grading classification]. *Chirurg* 2018; 89: 945-951 [PMID: 30306234 DOI: 10.1007/s00104-018-0738-7]
- 5 Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 2017; 41: 277-284 [PMID: 27743072 DOI: 10.1007/s00268-016-3761-1]
- 6 王仕琛, 张明金, 赵成功, 李洋, 李业云, 陈尚传, 陈亮, 魏晓明, 刘波, 叶英. 持续冲洗联合胸腔闭式引流用于食管空肠吻合口瘘合并纵隔和胸腔及腹腔感染的治疗效果. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 1380 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.009]
- 7 郭贞. 微创腹腔镜低位直肠癌保肛术后导致吻合口瘘的原因分析与预防措施. 实用癌症杂志 2019; 34: 143-146 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2019.04.041]
- 8 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌早诊早治专家共识. 中华医学杂志 2020; 100: 1691-1698 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.112137-20190924-02103]
- 9 中华医学会外科学分会. 中国直肠癌手术吻合口瘘诊断、预防及处理专家共识(2019版). 中华胃肠外科杂志 2019; 22: 201-206
- 10 Bakker IS, Snijders HS, Wouters MW, Havenga K, Tollenaar RA, Wiggers T, Dekker JW. High complication rate after low anterior resection for mid and high rectal cancer; results of a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 692-698 [PMID: 24655803 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.234]
- 11 袁德武, 余忠林. 低负压引流管在食管癌食管胃胸内吻合术后的应用效果. 海南医学 2019; 30: 3060-3062 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.23.020]
- 12 张渝科, 谭云火, 吴国庆, 杨日高, 穆宇, 陈晓颖. 自制双套管持续冲洗负压吸引治疗结直肠癌术后肠瘘. 局解手术学杂志 2016; 25: 460-461 [DOI: 10.11659/j.jssx.07E015126]
- 13 Zheng ZF, Lu J, Zhang PY, Xu BB, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Huang CM. Novel abdominal negative pressure lavage-drainage system for anastomotic leakage after R0 resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 258-268 [PMID: 30670914 DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.258]
- 14 袁海亮, 崔庆, 薛令凯, 袁梦, 周成富. 自制滴水双套管持续冲洗负压引流联合营养支持、生长抑素治疗结直肠癌术后吻合口瘘效果分析. 中国现代普通外科进展 2020; 23: 296-298 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.04.011]
- 15 Meyer J, Naiken S, Christou N, Liot E, Toso C, Buchs NC, Ris F. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5017-5025 [PMID: 31558854 DOI: 10.3748/wjg.v25.i34.5017]
- 16 张正宝, 沈晓菲, 汪灏, 傅双, 管文贤. C反应蛋白在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1017-1021 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i6.1017]
- 17 车梦昕, 朱莉思, 黄弘. 双套管持续冲洗负压吸引法治疗术后急性肠瘘的效果及护理. 中华现代护理杂志 2014; 20: 1091-1093
- 18 梅龙俊. 肠内营养与双套管持续冲洗低负压引流联合在直肠癌术后吻合口漏治疗中的应用. 中国肿瘤外科杂志 2018; 10: 39-40. Available from: <http://www.zgzlwkzz.com/CN/Y2018/V10/I1/39>

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto:wcjd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [j.l.wang@wjgnet.com](mailto:j.l.wang@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

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

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

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



周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  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<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01等.

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

1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

#### 4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

