

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022年6月8日 第30卷 第11期 (Volume 30 Number 11)



11 / 2022

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

述评

- 465 代谢相关脂肪性肝病是交感神经系统激活相关性疾病的研究进展
池肇春

临床研究

- 477 不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析
吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民
- 484 超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响
丁雯, 胡壮文

文献综述

- 491 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展
王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞
- 498 胆胰汇合异常与胆管扩张症的研究进展
蔡强, 喻诗哲, 喻智勇

临床实践

- 504 晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗效果分析及对VEGF、TGF-β1、bFGF的影响
郑志勇, 何晓乐

消 息

- 476 《世界华人消化杂志》栏目设置
490 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
510 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

谭周进, 二级教授, 博士生导师, 博士后合作导师, 任职于湖南中医药大学. 中国中药协会中药发酵药物专业委员会副主任委员、湖南省预防医学会微生物生态学专业委员会副主任委员、中华预防医学会微生物学分会委员、湖南省重点学科“方剂学”学术带头人、湖南省高层次卫生人才“225”工程首批学科带头人、湖南省高校学科带头人、《中国微生物学杂志》及《世界华人消化杂志》编委、国内外30多本专业期刊审稿人. 主持承担国家自然科学基金面上项目3项、科技部支撑计划子课题2项、其他课题20余项. 获省部级科技成果奖4项, 授权国家发明专利10项, 主编专著4部, 发表论文350余篇, 其中SCI收录30余篇. 培养博士研究生、硕士研究生等50多人. 主攻微生物工程及其制剂.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2022-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

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

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

- 465 Metabolic associated fatty liver disease is a disease related to sympathetic nervous system activation
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

- 477 Prognostic factors for gastric cancer patients with different serosal types
Wu C, Wei YH, Shen XY, Yin L, Wang WM
- 484 Effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on brain functional state indexes and circulatory function in patients with liver cancer
Ding W, Hu ZW

REVIEW

- 491 Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis
Wang P, Gao XS, Zhang YN, Duan XF
- 498 Progress in research of pancreatico-biliary maljunction and biliary dilatation
Cai Q, Yu SZ, Yu ZY

CLINICAL PRACTICE

- 504 Pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Clinical efficacy and impact on serum levels of VEGF, TGF- β 1, and bFGF
Zheng ZY, He XL

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

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 June 8, 2022

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

100021, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

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

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
 Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

代谢相关脂肪性肝病是交感神经系统激活相关性疾病的研究进展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春独立完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2022-03-10

修回日期: 2022-04-24

接受日期: 2022-05-25

在线出版日期: 2022-06-08

Metabolic associated fatty liver disease is a disease related to sympathetic nervous system activation

Zhao-Chun Chi

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

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

Received: 2022-03-10

Revised: 2022-04-24

Accepted: 2022-05-25

Published online: 2022-06-08

Abstract

Strong evidence from animal and human studies shows that sympathetic nervous system (SNS) activation is a key factor in the development of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). Activation of the sympathetic nervous system plays an important role in the pathogenesis of

obesity, metabolic syndrome, diabetes, hypertension, and MAFLD. When genetically susceptible subjects are exposed to a variety of epigenetic changes, their liver damage may develop into MAFLD. Thus, the pathogenesis of MAFLD is complex, involving the complex interaction of insulin resistance, abnormal hormone secretion, obesity, diet, genetic factors, immune activation, gut microbiota, and other factors. In these processes, the role of sympathetic nerves cannot be underestimated. Notably, SNS has been proposed as a therapeutic target for MAFLD by inhibiting sympathetic nerves. It is worthy of further discussion and research.

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

Key Words: Metabolic associated fatty liver disease; Sympathetic nervous system; Pathogenesis; Therapeutic target

Citation: Chi ZC. Metabolic associated fatty liver disease is a disease related to sympathetic nervous system activation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(11): 465-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/465.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.465>

摘要

动物和人类研究的有力证据表明, 交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的高度激活是代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)发展的关键因素. SNS的激活在包括肥胖、代谢综合征(metabolic syndrome, Mets)、糖尿病、高血压和MAFLD等在内的发病机制中起着重要作用. 当遗传易感对象暴露于多种表观遗传改变时, 其肝脏损伤可能会发展为MAFLD. 由此可见MAFLD的发病机制错综复杂, 涉及胰岛素抵抗、激

素分泌异常、肥胖、饮食、遗传因素、免疫激活、肠道微生物等多种因素的复杂相互作用,在上述这些过程中交感神经起到不可低估的作用.值得注意的是通过抑制交感神经后对MAFLD的有益作用,提出SNS作为MAFLD的治疗靶点,值得进一步探讨与研究.

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

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 交感神经系统; 发病机制; 治疗靶

核心提要: 中枢交感神经过度活动在多种代谢状态的病因和并发症中包括代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、肥胖、代谢综合征、糖尿病、高血压和冠心病中起着关键作用. 近年的研究发现, 抑制交感神经活性在MAFLD治疗上的有益作用, 直接针对交感神经系统作为治疗靶点.

文献来源: 池肇春. 代谢相关脂肪性肝病是交感神经系统激活相关性疾病的研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(11): 465-476

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/465.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.465>

0 引言

脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是影响全球1/4-1/3人口的最常见肝病,我国最新的一份流行病学调查显示在139170人中, MAFLD患病率为26.1%(男性为35.4%, 女性为14.1%). MAFLD组代谢异常率明显高于非MAFLD组, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高组为42.5%, 高于非MAFLD组11%($P<0.001$). 代谢综合征(metabolic syndrome, Mets)、血脂异常和高尿酸血症发生率, MAFLD组分别为53.2%、80.0%和45.0%, 明显高于非MAFLD组(10.1%、41.7%和16.8%)^[1]. MAFLD的发病率增加与Mets和肥胖常同时发生, 这一点也说明了MetS和肥胖在MAFLD发病上的重要性. 然而, MAFLD的发病机制至今尚不完全清楚. 动物和人类研究的有力证据表明, 交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的高度激活是MAFLD发展的关键因素. 事实上, 对代谢疾病的常见治疗策略, 如饮食和运动诱导体重减轻, 已经被证明至少部分通过相关的交感神经抑制发挥了有益的作用. 此外, 以药物和设备为基础的减少交感神经激活的方法已经被证明可以改善肥胖症、糖尿病患者经常出现的代谢改变. 目前仍有证据表明^[2], 交感神经激活在MAFLD的发病机制中起着特殊的作用, 因此可能为减轻MAFLD相关的不良结果提供一个有吸引力的治疗靶点.

有强有力的证据表明, SNS的激活在包括肥胖、Mets、糖尿病、高血压(hypertension, HTN)和MAFLD在内的肝脏代谢疾病的发病机制中起着重要作用. 内分泌机制、免疫激活、微生物失调等的复杂相互作用可使SNS在代谢性疾病连续体中长期存在^[3], 导致严重的后果, 如胰岛素抵抗和全身炎症发生^[4].

MAFLD的发病始于肝细胞内三酰甘油(triglyceride, TG)的积聚, 肝细胞TG的积累, 如不能逆转, 则可发展为代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis, MASH)^[5].

研究表明^[5,6], 在MAFLD患者中, 60%的肝脏TG积累来自循环游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 25%来自新生脂肪, 15%来自饮食. 脂肪性肝炎的特点是小叶性炎症, 肝细胞膨胀, 纤维化和肝硬化. 大约1/3的MAFLD患者进展为脂肪性肝炎, 少数患者发展为肝硬化, 肝硬化可能转化为肝细胞癌^[7].

由于只有一部分患者进展为脂肪性肝炎、纤维化和肝硬化, 因此导致MAFLD发展的因素尚未完全确定^[8]. 传统的MAFLD进展理论是Day和他的同事提出的“双击理论”. 然而, “两击”假说现在已经过时, 因为它无法解释MAFLD中发生的大量分子和代谢变化. 因此, 提出了“多重打击”假说, 即当遗传易感对象暴露于多种表观遗传改变时, 其肝脏损伤可能会发展为MAFLD. 这一假说强调MAFLD的发病机制和进展非常复杂, 涉及胰岛素抵抗、激素分泌异常、肥胖、饮食、遗传因素、免疫激活等多种因素的相互作用, 最近提出肠道微生物引起肠道炎症和肠黏膜屏障功能障碍, 通过小肠细菌过度生长、内毒素血症、肠道与肝的炎症、肠道免疫异常等机制发生MAFLD^[9,10].

1 SNS激活、代谢紊乱和MAFLD

交感神经介导的代谢效应(图1)使人类有机体在需要增加能量时, 能够应付短期紧急情况.

然而, 持续的交感神经过度运动往往会导致心血管和代谢方面的不良后果, 包括MAFLD. 交感神经刺激肝神经可引起肝脏快速而明显的葡萄糖输出, 而胰腺交感神经的刺激则与减少胰岛素和增加胰高血糖素分泌到门静脉循环有关^[11]. 此外, 交感神经激活的增强导致骨骼肌神经介导的外周血管收缩, 这与葡萄糖摄取和胰岛素抵抗受损以及脂肪细胞的脂解增强有关. 交感神经过度活动引起的这种脂肪状态导致循环和内脏沉积中游离脂肪酸和三酰甘油的增加, 可加重MAFLD^[12].

Mets是一种交感神经疾病^[11], 并被发现是MAFLD的一个强有力的预测因子. MAFLD的内分泌和生化紊乱与交感神经活动增加有关^[13]. SNS介导的胰岛素抵抗,

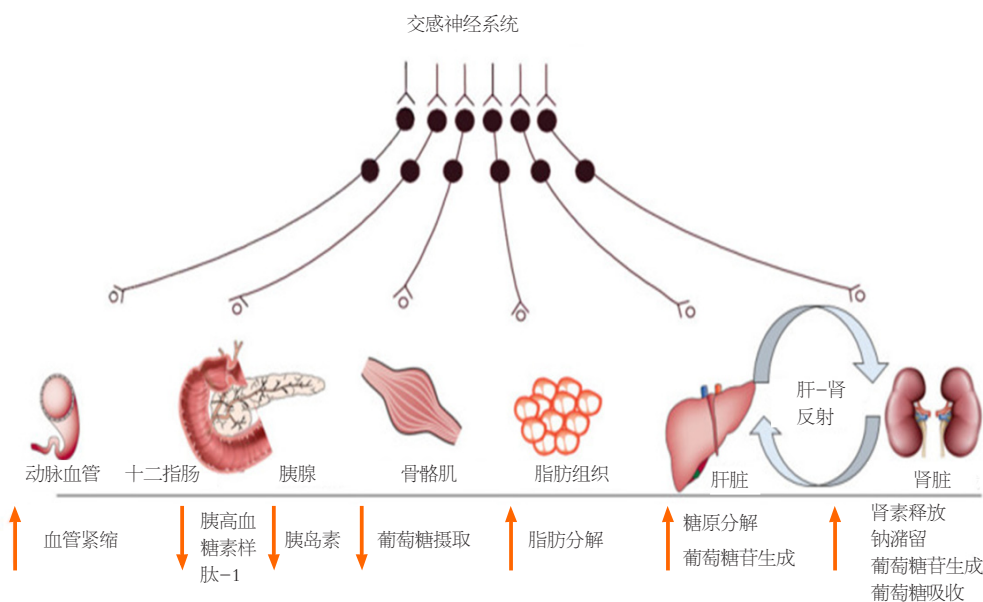


图 1 交感神经激活对代谢途径和交感神经张力通过肾反射的维持的影响以及对心脏代谢调节的不利影响的概述。Citation: Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG, Marisol Lugo Gavidia L, Lambert GW, Lambert EA, Herat LY, Schlaich MP. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (maflD)—a condition associated with heightened sympathetic activation. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4241.

受下丘脑神经肽Y等因素的影响, 导致代偿性高胰岛素血症和代谢疾病状态下的高血糖, 从而导致MAFLD的进展^[14]。在肝硬化和代谢性疾病患者中, 使用金标技术, 如全身和个别器官的微量描记和去甲肾上腺素溢出, 已经证明了交感神经激活的增强^[15]。糖代谢紊乱和肥胖患者伴有肝硬化, 其进展导致心血管和代谢稳态紊乱所介导的进行性交感神经激活, 反之亦然^[16]。此外, 各种脂肪因子如瘦素和脂联素也影响MAFLD的进展。瘦素在动物模型中被证明能引起纤维化, 并且已知它能防止脂质的积累, 这可能是导致肥胖患者出现代偿性高瘦素血症的原因之一。脂联素具有抗炎作用, 通过阻断抑制核因子 κ B激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK-NF- κ B)的炎症通路来改善胰岛素抵抗和预防肝损伤, 而肥胖时这种途径常常被下调。此外, 在脂联素缺乏的动物模型中已经证实了增强的成纤维作用。肥胖合并低脂联素血症和高瘦素血症促进了MAFLD的恶化。此外, 高瘦素血症是一种交感神经兴奋症, 因为它能够通过瘦素受体跨越血脑屏障并调节交感神经脑中枢, 并与肥胖和Mets中的高血压有关^[2]。

此外, Mets和肥胖的营养过剩需要扩大肠系膜的氧气的需求, 减少门静脉氧和肝氧的输送。肝动脉缓冲反应, 通过腺苷诱导的动脉血管舒张反应, 维持稳定的肝静脉流出。最终, 腺苷会被餐后门脉流量的增加冲走, 从而恢复动脉阻力。慢性门脉氧缺乏限制了三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生, 并诱导腺苷释放, 从而进一步增加肝脏交感神经张力, 触发“肝-肾反射”。肝脏交感神经激活增加导致血流减少, 肝小动脉阻力

增加, 引起反射性肾交感神经激活, 引起肾小动脉血管收缩和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活^[17]。肾反射介导的RAAS激活进一步降低了肾血流量, 肾小球滤过, 增加了全身性钠潴留。肝脏交感神经传入活动的增加是由低压肝压力感受器介导的, 激活后的压力感受器会增加心肺和肾输出交感神经放电, 尽管心率没有大的变化。

MAFLD静脉周围肝细胞脂质积聚, 使供氧进入肝细胞^[17]。此外, Mets的低ATP状态还可能导致代谢的僵化和 β -氧化的减弱, 因而进一步加重了MAFLD肝脏脂质的积累。同样, MAFLD中代谢相关性肝炎的发生也进一步阻碍了肝脏微循环持续低氧, 诱导了ATP/AMP去磷酸化机制, 触发了肝-肾反射。在高果糖诱导的Mets动物中也有类似的观察, ATP耗竭丰富了腺苷的产生。肝细胞果糖代谢完全由果糖激酶介导, 果糖激酶从ATP中摄取无机磷酸盐, 形成果糖-1-磷酸、腺嘌呤核苷酸和尿酸, 这是肝ATP耗竭的一个非常敏感的指标。在临床情况下, 因为ATP恢复受损使糖尿病患者不能忍受大剂量的静脉注射果糖的挑战^[18]。此外, 在病态肥胖症中进行的代谢手术要么绕过营养接触, 要么减少营养接触, 以降低内脏需氧量, 提高门脉供氧率。这将导致ATP的增加和尿酸的减少, 从而削弱了减肥手术后的肾反射和交感神经活动。

2 交感神经系统激活与Mets的相关性

交感神经系统的激活在能量平衡中是不可或缺的, 并能产生深远的代谢效应, 这一点还不太容易被人们所认识。从动物和人类研究中积累的数据表明, 中枢交感神

经过度活动在多种代谢状态的病因和并发症中起着关键作用, 这些代谢条件可聚在一起形成Mets. 许多因素被认为是导致代谢异常交感神经活动增加的原因, 包括肥胖、压力感受器敏感性受损、高胰岛素血症和脂肪因子水平升高. 此外, 有越来越多的证据表明, 慢性交感神经过度活动可以增强Mets的两项关键代谢改变, 即中枢肥胖和胰岛素抵抗^[19].

从动物和人类研究中积累的数据表明, 中枢交感神经活动在Mets的病因和并发症及其相关情况中起着关键作用. Mets患者表现出明显的慢性交感神经兴奋症状, 如尿去甲肾上腺素水平升高, 骨骼肌的交感神经活动增加, 血浆去甲肾上腺素溢出率升高^[20], 即使在没有高血压的情况下, 也证明了这一点.

2.1 中枢交感神经调控及其在代谢调控中的作用 中枢交感神经输出主要由位于延髓腹外侧端的神经网络驱动. 这些神经元向位于脊髓中间外侧细胞柱的节前神经元提供兴奋性输出, 这些神经元通过神经节后交感神经纤维支配多个靶器官. 兴奋性驱动可以通过中枢神经系统的皮层、边缘和中脑区域产生、化学介导或差异控制. 外周反射的许多传入输入(即动脉压力反射、趋化受体和激素介质)可通过延髓孤束核的终末神经元刺激延髓端腹外侧区, 改变交感神经活动. 此外, 能够通过脑室穿过血脑屏障的循环因素也会影响中心交感神经的输出.

虽然支配交感神经系统的神经解剖相互作用尚未完全阐明, 交感神经张力被认为是心血管功能的重要介质. 在代谢方面, 交感神经系统是控制日常能量消耗的基础, 它通过调节静止代谢率和根据生理相关刺激(即能量状态变化、食物摄入、碳水化合物消耗、高胰岛素血症和寒冷暴露)而启动热发生. 激活支配肝脏、胰腺、骨骼肌和脂肪组织的交感神经也可引起急性分解反应(即糖原溶解和脂解). 值得注意的是, 并不是所有器官都是交感神经系统的目标, 中枢交感神经输出增加所产生的代谢效应取决于靶器官中的肾上腺素受体、吸收的神经元数量以及个体是否处于禁食状态或餐后状态^[19].

急性激活支配肝脏实质细胞的内脏交感神经可在餐后产生快速和显著的葡萄糖生成, 但在禁食时促进糖异生. 肾上腺髓质的激活也能刺激儿茶酚胺的释放, 进一步促进肝脏葡萄糖的产生. 在胰腺中, 内脏交感神经的激活通过胰岛细胞的 β -肾上腺素能受体促进胰高血糖素的分泌, 这是通过 α -肾上腺素能受体激活抑制胰岛素分泌的次要机制. 支配骨骼肌的交感神经通过激活 β -肾上腺素能受体(cAMP)作为第二信使, 独立于血浆胰岛素水平的同时调节葡萄糖摄取. 相反, 神经元对小动脉 α -肾上腺素能受体的刺激会引起血管收缩, 从而影响骨

骼肌的葡萄糖摄取^[21].

2.2 交感神经过度活动像是代谢功能障碍的结果 25年前, Landsberg首次提出代谢异常的发展与交感神经系统之间的联系, 当时他假设, 肥胖引起的胰岛素抵抗导致循环胰岛素水平升高, 导致中枢交感神经活性升高, 从而导致高血压的发展. 他的假设是基于对啮齿类动物的观察, 这些观察表明, 喂食过量会导致交感神经活动增加, 血压升高. 随后对健康成人的研究证实, 在葡萄糖水平稳定的情况下, 注射胰岛素可增加肌交感神经活动, 而不依赖于胰岛素的血管舒张作用^[22].

有关促进交感神经过度活动的神经体液通路, 包括在喂食过量和下丘脑胰岛素信号中断时, 更高的脑核可直接激活交感神经系统. 其他间接机制(在肥胖的情况下)包括高胰岛素血症, 增加瘦素和非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFAs)从多余的内脏脂肪释放, 降低压力感受器敏感性和激活下丘脑-垂体-肾上腺轴.

2.2.1 饮食过量: 动物和人类研究清楚地表明, 过量和过低喂养可以调节交感神经活动. 有人认为肥胖患者的慢性交感神经活动是一种适应性的生理反应, 用于刺激肥胖期间的发热量和稳定体重^[23]. 自主神经系统对抗体重变化的观点得到了正常体重和肥胖受试者的证据的支持, 这些证据表明体重的适度增加与交感神经活动的增加和副交感神经活动的减少有关. 然而, 由于喂食过多而导致的慢性中枢热的产生, 是以外周血管和肾脏中持续的 β -肾上腺素能激活为代价的, 后者可通过钠潴留和导致肥胖相关高血压的血压下降而导致血压的二次升高.

2.2.2 高胰岛素血症: 胰岛素与交感神经调节之间的生理联系是复杂的. 在体内, 胰岛素通过直接抑制肝糖原溶解或间接抑制脂肪组织中的脂解、胰高血糖素的产生或刺激下丘脑胰岛素依赖的信号通路来减少内源性葡萄糖的产生.

有证据表明, 胰岛素通过中枢神经系统的作用发挥交感神经兴奋作用. 的确, 动物研究清楚地表明, 脑室内注射胰岛素可以增强中枢交感神经活动. 虽然胰岛素在中枢神经系统中没有大量产生, 但循环胰岛素可以通过饱和和运输介导的跨越血脑屏障的摄取而获得. Cassaglia等^[24]最近发现下丘脑弓状核是胰岛素增加交感神经活动和交感神经压力反射的关键部位之一. 推测胰岛素的交感神经兴奋作用是由于抑制了从弓状核投射到室旁核的神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)神经所致.

在人类中, 全身而不是局部注射胰岛素会刺激交感神经活动的增加, 从而支持胰岛素的交感神经兴奋效应不是由局部机制介导的. 值得注意的是, 胰岛素在人类体内引起的交感神经反应远比动物体内的交感神经反

应更加复杂. 在健康的年轻人中, 在恒定的血糖浓度下注射胰岛素会导致骨骼肌交感神经活动的区域性升高, 而不是肾脏. 此外, 急性高胰岛素血症对肌肉交感神经活动的影响在瘦成人中比肥胖者更明显^[22]. 在循环胰岛素水平长期升高的高胰岛素血症肥胖人群中, 胰岛素的正常中枢效应减弱, 导致内源性葡萄糖生成增加(通过激活交感神经向肝脏流出), 并通过胰岛素反馈回路持续激活交感神经.

由于观察到高胰岛素血症只引起局部交感神经活动(特别是骨骼肌), 并且肥胖和高血压患者肾去甲肾上腺素溢出到血浆中, 高胰岛素血症是否是Mets观察到的中央交感神经过度活动的主要介质是值得怀疑的.

2.2.3 内脏脂肪增多: 动物和人类数据显示, 白色脂肪组织表达的某些脂肪因子, 即瘦素和非酯化脂肪酸, 可间接促进交感神经活动. 瘦素存在于与脂肪组织质量成正比的血清浓度中, 并且在人类肥胖中被证明是升高的. 它可以直接作用于骨骼肌, 损害葡萄糖转运蛋白-4(glucose transporter type 4, Glut-4)的易位, 导致高胰岛素血症, 引起交感神经系统的协同激活. 或者, 瘦素可以集中作用于几个大脑区域(主要是下丘脑和脑干), 这些区域通过黑素皮质激素系统依赖的途径控制多种代谢功能, 从而增加交感神经活动^[24]. 最近的数据表明, 瘦素也作用于孤束核的水平, 可改变参与压力反射敏感性的神经元^[25].

瘦素的主要中枢作用是通过交感神经激活减少食欲和增加能量消耗. 据推测, 在肥胖时, 位于下丘脑腹内侧核表达瘦素受体的神经元对长期升高的瘦素(高瘦素血症)失去敏感, 同时有选择地保持交感神经兴奋(称为“选择性瘦素抵抗”). 肥胖的动物模型支持这一观点, 下丘脑瘦素抵抗可以降低饱腹感, 但保持交感神经活动. 虽然急性注射瘦素会导致健康瘦弱男性肌肉交感神经活动显著增加^[26], 但对于瘦素是否是慢性交感神经激活的主要驱动因素仍有一些疑问. 对年轻成年人的纵向研究表明^[27], 血浆去甲肾上腺素水平的升高会先于体重增加和血浆瘦素水平的升高, 这表明高瘦素血症是与肥胖相关的交感神经刺激的辅助因素.

在人类的一些研究表明^[28], 循环血浆非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFAs), 肥胖和胰岛素抵抗之间的正相关. 与瘦素一样, NEFAs能够在外周组织局部作用, 破坏胰岛素信号, 抑制葡萄糖摄取. 虽然目前尚不清楚NEFA如何激活中枢交感神经活动, 但注射NEFA可提高瘦健康成人的肌肉交感神经活动. 也有证据表明, 中枢交感神经激活有助于增加 α -肾上腺素受体介导的升压敏感性, 可观察到NEFA的急性升高.

2.2.4 下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活: 应激引起的糖皮

质激素升高与严重的代谢异常有关, 包括胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受、血脂异常、中央脂肪增多和高血压, 提示慢性应激可能在一定程度上促进代谢紊乱的发生. 一项嵌套的病例对照研究的结果显示, Mets受试者下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴和交感神经活动都有升高^[29], 提供了慢性应激与交感神经激活之间的可能因果联系. 动物和人类研究的实验结果进一步支持在代谢异常(即肥胖引起的高胰岛素血症)期间这些大脑中心的共同激活. 在交感神经活动增加的肥胖成年人中, 慢性使用地塞米松可以降低血浆皮质醇和肌肉交感神经活动的升高, 但在瘦成人中没有降低.

2.3 交感神经过度活动是代谢功能障碍的原因之一 为了支持交感神经系统在代谢异常中的主要作用, 这些代谢改变聚集形成了代谢异常, 一些前瞻性研究清楚地表明, 升高的去甲肾上腺素水平可以在肥胖和高血压的临床表现之前出现.

2.3.1 肥胖: Julius等^[30]首先提出, 增加交感神经活性是导致肥胖成年人胰岛素抵抗和体重增加的主要原因. 交感神经活性的增加在食物消耗后通过激活 β 受体而消耗能量是至关重要的, 并认为慢性交感神经活动可以增加体重, 导致肥胖, 这是 β -肾上腺素受体敏感性降低的结果. 在体外和体内的研究清楚地表明, 延长肾上腺素能刺激导致 β 受体介导的反应脱敏. β -肾上腺素受体的下调导致对食物产生温和的热原反应, 这会增强胰岛素抵抗, 并使胰岛素之间的负反馈循环永久化, 从而调节交感神经传出. 研究确立支持体重增加与 β -肾上腺素能反应性降低直接相关, 证据表明^[31], 短期和慢性药物阻断 β -受体都会导致体重增加.

2.3.2 胰岛素抵抗: 由于交感神经系统、高血糖、高胰岛素血症、代谢和胰岛素抵抗之间的复杂相互作用, 很难界定导致代谢功能障碍的主要原因. 如前所述, 有证据支持高胰岛素血症促进交感神经活动. 也有人认为胰岛素抵抗是交感神经张力增加而引起的次要现象. 有关交感神经过度活动先于胰岛素抵抗和糖尿病前期发展的证据得到了研究结果的支持, 研究表明^[32], 在寒冷的升压试验中血浆去甲肾上腺素的升高可以预测18年随访时的高血糖和胰岛素敏感性受损(用HOMA-IR指数来衡量).

增加交感神经向骨骼肌的传出在糖代谢中起着重要的作用, 主要是通过引起骨骼肌血流量的减少. 事实上, 交感神经活动的急性增加已被证明会引起健康成年人胰岛素抵抗. 慢性交感神经活动引起的 α -肾上腺素能收缩可抑制骨骼肌餐后血流量的增加, 损害葡萄糖摄取, 刺激胰腺产生额外的胰岛素, 导致胰岛素抵抗发生^[33].

3 交感神经系统与肥胖

肥胖症正在全球范围内流行, 并且是导致共同疾病的一个主要原因, 主要与心血管疾病有关. 自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 功能障碍与肥胖有双向关系. 事实上, ANS 的改变可能参与了肥胖的发病机制, 显示作用于不同的途径. 另一方面, 超重会导致 ANS 功能障碍, 这可能与血液动力学和代谢改变有关, 从而增加肥胖人群的心血管风险, 即高血压、胰岛素抵抗和血脂异常^[34].

在体重的短期或长期调节中, ANS 起着核心作用. 特别是由于迷走神经的激活和肠道激素的释放, 体重的短期调节主要是通过胃胀引起的饱腹感. 然而, 迷走神经活动也参与了后一种途径, 因为现在已经认识到迷走神经传入的激活是肠激素通过调节食物摄入和胃排空来控制肠内营养供应的一个早期步骤(图2)^[34]. 因此, 肠激素和迷走神经传入神经元被认为在肥胖的发病机制中起着重要的作用.

更复杂的是肥胖和交感神经活动之间的双向关系. 在胰岛素抵抗状态下, 如肥胖时, 基础交感神经活性的增加与 IR 的程度有关^[35], 提示肥胖患者体温降低和代谢率低最终会导致 IR 和代偿性高胰岛素血症.

胰岛素对 SNS 活性的刺激作用直接作用于大脑: 在禁食状态下, 低水平的血浆胰岛素降低下丘脑神经元的胰岛素介导的葡萄糖代谢, 从而激活抑制通路, 抑制脑干交感神经中枢的慢性活动. 摄入碳水化合物后, 胰岛素浓度增加会刺激同一神经元中胰岛素介导的葡萄糖代谢, 导致胰岛素介导的葡萄糖代谢增强, 抑制途径减少, 最终刺激脑干交感神经中心, 从而增加中枢交感神经的传出^[36]. 这一机制被认为是为了解释胰岛素在易感人群中的“亲高血压”效应^[37], 在这种情况下, 高血压可能代表肥胖者为恢复能量平衡和限制进一步体重增长而招募的代偿机制所造成的后果. 换句话说, 肥胖受试者虽然抵抗胰岛素对外周葡萄糖摄取的影响, 但不应对胰岛素对 SNS 的影响产生抵抗力, 尽管这并不一定与血管代偿机制的平衡导致血压升高有关^[38]. 研究显示^[39], 肥胖受试者对胰岛素对交感神经活动的影响很敏感, 尽管胰岛素对葡萄糖摄取有抵抗力, 但 24 h 尿去甲肾上腺素排泄量增加, 排出的去甲肾上腺素量与肥胖程度有关. 然而, 最近, 在成年肥胖患者中, 交感神经的餐后增强已经被证实. 这一有趣的发现, 可能代表了一种抑制餐后热发生的机制, 从而有利于体重增加.

3.1 ANS 与体重的短期调控 胃肠道除了在消化和吸收营养物质方面起主要作用外, 还通过肠道激素调节食物的摄入. 有趣的是, 他们的部分行为是由迷走神经介导的. 肠激素对迷走神经传入神经元的作用现在被认为是

通过调节食物摄入和胃排空来控制营养物质进入肠道的早期步骤. 因此, 肠道激素和迷走神经传入神经元被认为在肥胖的发病机制中起着重要作用^[40].

饱腹感是在进食过程中产生的神经体液刺激的结果, 导致控制食物的大小和终止, 因此, 肥胖的发病机制中涉及到的饱腹感的改变. 控制饥饿和饱足的主要下丘脑区域是弓状核(arcuate nucleus, ARC)、室旁核、下丘脑背内侧区和腹内侧区以及下丘脑外侧区. 这些区域受来自肝脏和肠道、内分泌腺和脂肪细胞的不同外周信号的影响, 这些信号可以直接作用于中枢神经系统中的神经元或通过传入神经元. 的确, 迷走神经传入通路可能是肠道和大脑之间最重要的联系, 以达到满足信号调节的目的. 迷走神经传入神经元通过机械感受器刺激从胃肠道接收摄食后的信息^[41], 以响应胃扩张、肠道激素释放以响应所消耗的食物营养成分以及某些营养物质的直接作用, 例如短链脂肪酸. 最后, 迷走神经通过位于肝门脉系统中的化学感受器接收代谢信息^[42](图 2). 外周感受器的信号通过迷走神经传入脑干的孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)/后区复合体(NTS/AP), 它整合了来自胃肠道和腹部内脏的感觉信息和来自口腔的味觉信息. NTS 通过 Vago-迷走神经自主神经反射通过背侧运动核投射到肠道. 这一途径的刺激导致肠道反应, 包括控制肠道转运时间和运动(即胃排空延迟), 肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECS)对营养的吸收和暴露, 胃肠激素和胰腺分泌的变化与饱腹感有关.

3.2 ANS 与长期体重的调节 虽然还不完全清楚, 但在能源消耗和储存方面, ANS 似乎起到了一定的作用. 在人体中, 能量主要储存在胰岛素作用下的 WAT 中, SNS 的激活主要是从 WAT 中调动能量. 此外, SNS 还可能通过作用于棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的热发生或心血管系统来增加能量消耗: 这种神经元通路受瘦素的调节^[43].

3.2.1 SNS 在脂解中的作用: 众所周知, WAT 中的脂解受 SNS 和胰岛素的调节, 胰岛素分别是脂解的主要引发剂和有效的脂解抑制剂. 的确, 交感神经刺激会导致脂肪酸的释放, 而交感神经或神经节阻滞则会抑制脂质动员. 另一方面, 肾上腺髓质儿茶酚胺对脂质动员没有影响, 证实 SNS 向 WAT 的流出量增加会引起脂解. Kreier 等^[44]在动物模型中也假设 WAT 的副交感神经支配, 可能是以合成的方式调节胰岛素介导的葡萄糖摄取和游离脂肪酸代谢, 从而促进脂质的积累. 根据这一假设, 肥胖中的脂质积累可能是由于 SNS 活动减少或副交感神经活动增加所致^[45].

3.2.2 SNS 在能量消耗中的作用: 包括静止代谢率(包括心脏呼吸功和静息时跨膜离子梯度的维持)、体力活

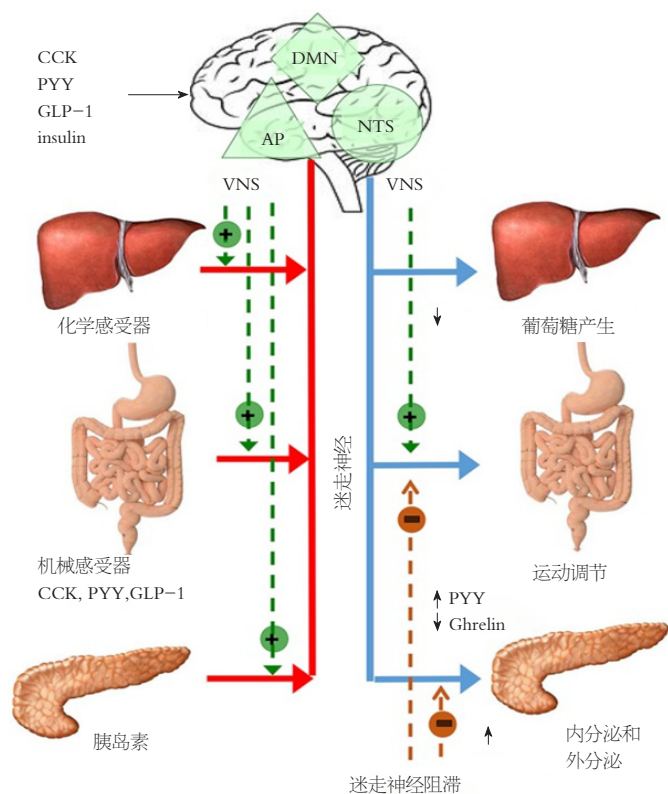


图 2 胃胀后, 经迷走神经传入迷走神经(绿线)到达NTS/AP的外周感觉信号. NTS向DMN投射. 该通路通过迷走神经(浅蓝线)调节葡萄糖产生、胃肠动力和激素释放(CCK; PYY; GLP-1)和胰腺分泌. VNS的作用部位由点紫线指示, 而减轻体重假想VBLOC的机制包括胃排空减少和胰腺外分泌抑制(虚红线). NTS: 孤束核; AP: 区前突复合体; DMN: 背侧运动核; CCK: 胆囊收缩素; PYY: 肽YY; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; VNS: 迷走神经刺激; VBLOC: 迷走神经阻滞. Citation: Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol* 2017; 8: 665.

动和热发生(颤抖和非颤抖)以及食物的热效应. SNS激活可引起总能量消耗, 增加心肺功或增加热发生.

众所周知, SNS通过调节心输出量、外周血管阻力和热产生而在血压和代谢稳态控制中发挥着关键作用, 这些因素占静止代谢率的很大一部分. 事实上, 药物肾上腺素能封锁能够减少静息能量消耗^[46].

与以前的想法不同的是, BAT不仅存在于儿童中, 而且还存在于瘦弱和肥胖的成年人中. 其主要功能是通过诱导冷或饮食刺激的热量产生来增加能源消耗, 以及通过BAT线粒体解偶联蛋白-1解除ATP合成的氧化磷酸化^[47]. BAT热发生受交感神经的调节. 如前所述, 交感神经激活会导致脂肪酸的动员, 这些脂肪酸随后被BAT用来散热. 就交感神经控制而言, 行单侧交感神经切除术的患者显示, 未受影响侧正电子发射断层扫描可检测到18F-氟代脱氧葡萄糖(flurordeoxyglucose, 18F-FDG)在BAT中的摄取, 但未发现在手术交感神经切除术一侧. 使用 β -肾上腺素能受体阻断剂可降低已知或疑似癌症患者和副神经节瘤患者的BAT 18F-FDG摄取, 这种情况的特点是过度循环儿茶酚胺引起代谢BAT活性大幅度增加^[48]. α 受体和 α 阻断剂的作用尚不清楚, 1例儿茶

酚胺分泌副神经节瘤患者, α 阻断后BAT 18F-FDG摄取被抑制^[49]. 模拟交感神经药物麻黄碱能激活瘦弱而非肥胖受试者中的BAT, 尽管其激活程度远低于冷暴露后观察到的水平^[50]. 相反, 副交感神经系统对BAT的作用似乎是间接的. 事实上, 在动物模型中, 在迷走神经切断术后, 胃动素输注所引起的抑制BAT去甲基肾上腺素(norepinephrine, NE)释放的现象已被取消, 推测迷走神经介导了生长激素释放肽(ghrelin)的外周作用, 从而抑制了交感神经向BAT方向的交通.

4 自主神经系统与肝纤维化

肝脏中的自主神经纤维分布于门脉, 参与调节血流、胆汁分泌和肝脏代谢, 从而促进系统的稳态. 慢性肝炎(尤其是病毒性肝炎)的总神经纤维和交感神经纤维的神经纤维面积比(nerve fiber area ratio, NFAR)明显降低, 晚期肝纤维化也是如此. 然而, 炎症活动的程度不影响NFAR的整个神经或交感神经. 对HCV抗病毒治疗前后的标本进行比较, 结果显示NFAR的恢复与肝纤维化的改善有关^[51].

肝纤维化是肝细胞损伤和修复反复循环的结果, 肝

纤维化使静止的HSCs转化为肌成纤维细胞表型,其特征是胶原等细胞外基质蛋白的分泌增加^[52]. HSCs是胶原产生的主要来源,位于靠近人肝脏交感神经纤维的位置. HSCs是一种肝神经胶质细胞,表达 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 2B$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素能受体和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)受体^[53,54],是去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)合成和释放的关键酶,即多巴胺- β -羟化酶和酪氨酸羟化酶.此外,在不同的动物实验中, α -和 β -受体拮抗剂对HSC的生长有抑制作用^[54].这些结果提示交感神经通过自分泌和旁分泌机制调节HSCs.

胃肠道与自主神经系统的关系已经得到了广泛的研究,特别是在消化道运动、液体输送和内分泌系统等方面.肝脏由交感神经和副交感神经支配.交感神经纤维是与腹腔神经节和肠系膜上神经节相连的交感神经纤维,其来源于T7-T12处的节前神经纤维,而副交感神经纤维从迷走神经分支而来,被认为直接支配着脑干背侧运动核的节前神经纤维或肝门神经节内的突触^[55].然而,肝神经节的位置仍不清楚.这些神经纤维从肝门进入肝脏,并分布在门脉三位一体.在人的肝脏中,交感神经纤维延伸到肝小叶,而副交感神经只分布在门脉.虽然动物种类之间存在一定的差异,但据报道,肝内神经纤维在大多数情况下围绕着肝动脉、门静脉和胆管.

在肝神经纤维中,传入神经纤维负责向大脑报告渗透压和肝脏葡萄糖和脂质浓度等信息^[55,56,57],而传出纤维则传递来自大脑的调节血流、胆汁分泌、脂类合成和糖化的命令,以维持机体内环境平衡^[55,58,59].在肝移植中,虽然血管和胆管都是解剖重建的,但神经仍然不连接.据报道,肝移植受者经常出现各种系统性疾病,如肥胖、血脂异常、高血压和糖尿病^[60],推测这种系统失调可能与肝失神经有关.

据报道,肝内神经纤维参与肝纤维化和肝再生.肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)在肝损伤期间被激活,并转化为肌成纤维细胞样细胞,产生胶原纤维. HSCs具有肾上腺素受体,交感神经刺激促进了HSCs的生长,而交感神经刺激也参与了肝纤维化的进展.虽然肝前体细胞在严重肝损伤后被激活并分化为肝细胞,但其增殖可通过抑制交感神经系统而增强,从而减轻肝损伤^[61].相反,迷走神经切断术损害肝脏再生^[62].

慢性肝病患者肝内神经纤维较正常肝脏明显减少. HSCs在肝脏损伤后被激活并转化为成纤维细胞,产生胶原纤维. HSCs被认为是受交感神经调节的, HSCs本身能够合成和释放儿茶酚胺,如去甲肾上腺素.提示神经纤维在肝纤维化中起着重要作用.研究中比较了轻度纤维化和晚期纤维化之间的神经纤维面积比(nerve fiber area ratios, NFARs),发现NFARs随着肝纤维化程度的增加而

降低.这似乎与交感神经刺激后胶原纤维释放的增加相矛盾.因此,假设神经纤维在肝纤维化的发展中起着重要的作用.随着慢性肝炎所致纤维化的进展,神经纤维也会受到物理损伤的影响,导致纤维退化性变.为了澄清这种可能性,需要进一步的研究,包括对神经递质的分析.

虽然晚期纤维化组NFAR较轻度纤维化组显著降低,但无论是病理分级还是血清ALT水平,肝脏炎症程度与NFAR均无显著性关系.这是第一个评估神经纤维分布与炎症和纤维化的关系的研究^[51].此外已经得到证明是纤维化,而不是炎症,是与神经纤维减少有关.

在严重纤维化时,门脉区的神经分布相对于轻度纤维化更为稀疏.随着肝病的发展,少量的神经纤维需要调节更广泛的区域.这可能是肝再生失败的原因之一.提示慢性肝炎肝内神经纤维减少,损害程度可能与疾病病因有关.神经纤维也随着纤维化的进展而明显减少.改善纤维化后,神经纤维数量得到恢复.肝纤维化而非炎症活动似乎与病变肝脏中神经纤维的数量有关^[51].因此为了阐明肝脏代谢与神经纤维分布之间的关系,有必要进行深入的研究.

5 SNS作为MAFLD与肥胖治疗的靶

交感神经系统作为目前治疗的靶点, MAFLD患者的主要治疗目标是控制肥胖、血压、葡萄糖、脂肪代谢障碍等个体危险因素.随着MAFLD和相关代谢疾病发病率的增加,减肥和运动,开发有效的治疗方法是当务之急.目前的方法包括改变生活方式;具体来说, MAFLD的首选治疗形式是通过持续的运动方案或饮食限制和认知行为疗法来减轻体重.许多研究探讨了涉及运动或热量限制或两者均可导致体重减轻、腹部和肝脏脂肪减少和胰岛素敏感性改善的生活方式干预措施,这些措施均可使MAFLD获得改善^[63,64].相反,身体素质下降与MAFLD的严重程度增加有关.有氧训练和阻力训练都被证明是有效的,但可能取决于患者的喜好,以确保对锻炼制度的承诺,使其达到有效的目的^[64].解决“心理社会需求和行为支持”的多学科方法可能是有效的^[65],但往往受到人格因素和精神健康问题的影响,例如抑郁症、低意识和神经质.

除减肥和运动外,对交感神经系统的药物抑制可能是治疗MAFLD及相关代谢紊乱的合理方法^[66].以减轻体重为靶点的交感神经过度驱动已被证明可以改善高血压患者心脏代谢异常和肝脏损害的标志. α -肾上腺素能阻滞剂可降低交感神经活性,降低血糖、血脂水平和血压.然而, β 阻滞剂在肥胖人群中的使用可能存在问题.研究清楚地表明,美托洛尔、阿替洛尔和普萘洛尔等 β

阻滞剂与体重增加、胰岛素抵抗和血脂状况恶化有关,从而使Mets患者发展为糖尿病^[67],因此,在治疗中应严格权衡利弊。

相比之下,双子座试验显示,卡维地洛(Carvedilol)的使用并没有导致体重大幅增加,实际上与改善胰岛素抵抗、血脂状况和大量减少微量白蛋白尿等有益影响有关^[68]。此外,与传统的 β 受体阻滞剂相比,高心脏选择性的第三代 β 阻滞剂奈维洛尔(Nevibolol)与传统的 β 受体阻滞剂相比,在炎症、血脂和血糖方面有明显的降低^[69]。

咪唑啉II(Imidazoline II)受体激动剂是一种抗高血压药物,主要作用于延髓头端腹外侧,抑制交感神经的激活。除了可以与其他类别的抗高血压药物相媲美的降血压外,莫索尼定等药物在胰岛素敏感性、糖代谢和血脂异常方面也有改善,并与靶器官损害的消退有关,如内皮功能改善所证明的,可减少左室肥厚,改善肾功能和减少微量白蛋白尿。联合使用莫索尼定和减肥计划对年轻超重男性的代谢状况和末梢器官损伤有着有益的影响^[70]。在对超重/肥胖相关血压升高和代谢紊乱患者的实际初级护理环境中(Mersy研究),在治疗方案中加入莫索尼定不仅可以降低血压,而且还能改善体重和代谢状况^[71]。尽管如此,这些药物对MAFLD, Mets和肥胖相关高血压患者是否应该优先使用于其他药物类别之前仍有待证实。

除生活方式干预和药物治疗外,基于装置的方法不仅用于高血压及其心血管并发症的治疗,而且也用于与交感神经过度驱动相关的代谢状况,如2型糖尿病和Mets^[72]。导管为基础的肾脏和最近的肝去神经被证明是安全的,并显示了心脏代谢剖面的显著改善,符合前面描述的病理生理学考虑,如肾脏反射和SNS与葡萄糖代谢之间的密切相互作用^[72,73]。骨骼肌血管中交感神经张力的增加在糖代谢中起着重要作用,主要是通过减少流向骨骼肌的血流量,从而减少葡萄糖摄取,这是胰岛素抵抗的一个标志^[66]。抗高血压患者肾交感神经失神经可显著降低交感神经活性^[74],改善糖代谢,降低血压。多囊卵巢综合征患者肾失神经,通常以超重/肥胖、胰岛素抵抗、交感神经过度驱动和血压升高为特征,在3个月无任何体重变化并伴有肾损害消退的情况下,胰岛素敏感性提高17.5%^[75]。

此外,肝、胰和十二指肠交感神经张力的衰减通过肝失神经来调节心脏和肾交感神经活动,并可能提供深远的心血管和代谢益处^[76-78]。肝失神经可通过肝到脑的传入神经途径减少交感神经中央传出,从而影响其他自主神经的控制,从而促进血压和代谢的改善^[72]。其他介入性交感神经溶解技术包括压力反射激活疗法,这种疗法在耐受性高血压中显示了适度的代谢益处^[79]。

为了减少肝交感神经的活动,目前采用了两种方法:一是药物消融交感神经,另一种是酚基肝交感神经去神经。饮食诱导的MAFLD与肝交感神经的近双倍放电率有关,这主要是由于传出神经的增加所致。此外,建立的高脂饮食诱导的肝脂肪变性可以有效地减少药物或苯酚为基础的肝交感神经切除,而不依赖于体重、热量摄入或脂肪的变化。肝交感神经的消融也与改善肝脏三酰甘油积累途径有关,包括游离脂肪酸摄取和新生脂肪形成。这些发现突出了肝交感神经传出与肝脂肪变性之间的一种未知的致病联系,提示对肝交感神经的操纵可能是NAFLD的一种新的治疗策略^[78]。

6 总结

总之,目前研究显示交感神经系统在MAFLD、Mets、心血管疾病等的发病机制中发挥重要作用,随着发病率和死亡率的增加,已成为全球卫生保健的一个主要问题。因此,研究其发病机制对于寻找新的治疗靶点至关重要。人工神经网络在综合短期调节体重、调节满足信号和能量消耗等方面起着重要作用。SNS通过白色和棕色脂肪组织的交感神经支配,具有增加脂肪分解和能量消耗的生理功能,因此在肥胖患者中具有代偿性但无效的异常激活作用。

从动物和临床研究中积累的证据证实了交感神经系统在心血管和代谢稳态紊乱中的重要作用。通过使用最先进的方法,在动物和肥胖患者、Mets和MAFLD患者身上,交感神经活动得到了明显的增强。此外,与代谢疾病谱有关的心血管和代谢紊乱,如血压升高、舒张功能障碍和肾损害,也受到交感神经系统的调节。交感神经激活会影响MAFLD的代谢紊乱的相关方面和代谢效应,这是由于肝脏交感神经张力增加而发生的。虽然交感神经激活与MAFLD的确切联系仍有待确定,但有证据表明交感神经系统在MAFLD的发生和发展中起着重要作用。Mets的共同管理策略,如减肥和运动,均与交感神经活化显著减少有关。随着肥胖症和Mets的发病率不断上升,直接针对交感神经系统,无论是药物治疗还是新的基于设备的策略似乎是一个合理且有吸引力的治疗策略,值得今后进一步全面和深入的研究,在MAFLD目前尚无特效治疗的情况下,寻求在MAFLD治疗上获得新的有效治疗途径,是今后研究的重点课题之一。

7 参考文献

- Chen YL, Li H, Li S, Xu Z, Tian S, Wu J, Liang XY, Li X, Liu ZL, Xiao J, Wei JY, Ma CY, Wu KN, Ran L, Kong LQ. Prevalence of and risk factors for metabolic associated fatty liver disease in an urban population in China: a cross-sectional comparative study. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 212 [PMID: 33971822 DOI: 10.1186/s12876-021-01782-w]
- Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG,

- Marisol Lugo Gavidia L, Lambert GW, Lambert EA, Herat LY, Schlaich MP. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Condition Associated with Heightened Sympathetic Activation. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33921881 DOI: 10.3390/ijms22084241]
- 3 Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 1839-1852 [PMID: 30129037 DOI: 10.1111/bph.1448]
- 4 Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 341583 [PMID: 26064978 DOI: 10.1155/2015/341583]
- 5 Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8591-8638 [PMID: 24830559 DOI: 10.3390/ijms15058591]
- 6 Sakamoto M, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, Harada K, Zen Y, Kondo F, Nakano M, Kage M, Sumida Y, Hashimoto E, Yamada G, Okanoue T, Koike K. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int* 2017; 67: 1-7 [PMID: 27995687 DOI: 10.1111/pin.12485]
- 7 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
- 8 Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239: 192-202 [PMID: 25617860 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001]
- 9 Jasiwan COM, Lesmana CRA, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Biosci Microbiota Food Health* 2019; 38: 81-88 [PMID: 31384519 DOI: 10.12938/bmfh.18-032]
- 10 池肇春, 段钟平(主编). 肠道微生物与消化系统疾病. 上海: 上海科学技术出版社 2020: 157-168
- 11 Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 148-157 [PMID: 24731670 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70033-6]
- 12 Bruinstroop E, Pei L, Ackermans MT, Foppen E, Borgeers AJ, Kwakkel J, Alkemade A, Fliers E, Kalsbeek A. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) controls hepatic VLDL-triglyceride secretion in rats via the sympathetic nervous system. *Diabetes* 2012; 61: 1043-1050 [PMID: 22461566 DOI: 10.2337/db11-1142]
- 13 Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 664-670 [PMID: 23286209 DOI: 10.1111/jgh.12106]
- 14 Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-1560 [PMID: 23666091 DOI: 10.3390/nu5051544]
- 15 Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 341583 [PMID: 26064978 DOI: 10.1155/2015/341583]
- 16 Carnagarin R, Gregory C, Azzam O, Hillis GS, Schultz C, Watts GF, Bell D, Matthews V, Schlaich MP. The Role of Sympatho-Inhibition in Combination Treatment of Obesity-Related Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 99 [PMID: 29080925 DOI: 10.1007/s11906-017-0795-1]
- 17 Wider MD. Metabolic syndrome and the hepatorenal reflex. *Surg Neurol Int* 2016; 7: 99 [PMID: 28168086 DOI: 10.4103/2152-7806.194147]
- 18 Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 379: 35-42 [PMID: 23770462 DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.002]
- 19 Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 341583 [PMID: 26064978 DOI: 10.1155/2015/341583]
- 20 Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 148-157 [PMID: 24731670 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70033-6]
- 21 Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Ho JK, Schlaich MP. Autonomic Regulation of Glucose Homeostasis: a Specific Role for Sympathetic Nervous System Activation. *Curr Diab Rep* 2018; 18: 107 [PMID: 30232652 DOI: 10.1007/s11892-018-1069-2]
- 22 Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 147-154 [PMID: 8325979 DOI: 10.1172/jci116542]
- 23 Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001; 19: 523-528 [PMID: 11327624 DOI: 10.1097/00004872-200103001-00001]
- 24 Cassaglia PA, Hermes SM, Aicher SA, Brooks VL. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol* 2011; 589: 1643-1662 [PMID: 21300750 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.205575]
- 25 Ciriello J. Leptin in nucleus of the solitary tract alters the cardiovascular responses to aortic baroreceptor activation. *Peptides* 2013; 44: 1-7 [PMID: 23535030 DOI: 10.1016/j.peptides.2013.03.021]
- 26 Machleidt F, Simon P, Krapalis AF, Hallschmid M, Lehnert H, Sayk F. Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E491-E496 [PMID: 23393176 DOI: 10.1210/jc.2012-3009]
- 27 Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000; 35: 1135-1140 [PMID: 10818077 DOI: 10.1161/01.HYP.35.5.1135]
- 28 Florian JP, Pawelczyk JA. Sympathetic and haemodynamic responses to lipids in healthy human ageing. *Exp Physiol* 2010; 95: 486-497 [PMID: 20061355 DOI: 10.1113/expphysiol.2009.050997]
- 29 Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002; 106: 2659-2665 [PMID: 12438290 DOI: 10.1161/01.cir.0000038364.26310.bd]
- 30 Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000; 35: 807-813 [PMID: 10720599 DOI: 10.1161/01.hyp.35.3.807]
- 31 Lithell H, Pollare T, Berne C, Saltin B. The metabolic and circulatory response to beta-blockade in hypertensive men is correlated to muscle capillary density. *Blood Press* 1992; 1: 20-26 [PMID: 1364276 DOI: 10.3109/08037059209065120]
- 32 Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism* 2008; 57: 1422-1427 [PMID: 18803948 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.05.012]
- 33 Julius S, Valentini M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes. *Blood Press Suppl* 1998; 3: 5-13 [PMID: 10321448 DOI: 10.1080/080370598438410-1]
- 34 Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The

- Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front Physiol* 2017; 8: 665 [PMID: 28966594 DOI: 10.3389/fphys.2017.00665]
- 35 Feldstein C, Julius S. The complex interaction between overweight, hypertension, and sympathetic overactivity. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 353-365 [PMID: 20409978 DOI: 10.1016/j.jash.2009.10.001]
- 36 Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 441-449 [PMID: 16314230]
- 37 Chen W, Leo S, Weng C, Yang X, Wu Y, Tang X. Mechanisms mediating renal sympathetic nerve activation in obesity-related hypertension. *Herz* 2015; 40 Suppl 2: 190-196 [PMID: 24609799 DOI: 10.1007/s00059-014-4072-7]
- 38 Battault S, Meziat C, Nascimento A, Braud L, Gayraud S, Legros C, De Nardi F, Draï J, Cazorla O, Thireau J, Meyer G, Reboul C. Vascular endothelial function masks increased sympathetic vasopressor activity in rats with metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314: H497-H507 [PMID: 29127233 DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2017]
- 39 Xu X, Chen DD, Yin J, Chen JD. Altered postprandial responses in gastric myoelectrical activity and cardiac autonomic functions in healthy obese subjects. *Obes Surg* 2014; 24: 554-560 [PMID: 24222533 DOI: 10.1007/s11695-013-1109-6]
- 40 Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J Physiol* 2014; 592: 2927-2941 [PMID: 24566540 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.270850]
- 41 Ikramuddin S, Blackstone RP, Brancatisano A, Toouli J, Shah SN, Wolfe BM, Fujioka K, Maher JW, Swain J, Que FG, Morton JM, Leslie DB, Brancatisano R, Kow L, O'Rourke RW, Deveney C, Takata M, Miller CJ, Knudson MB, Tweden KS, Shikora SA, Sarr MG, Billington CJ. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 915-922 [PMID: 25182100 DOI: 10.1001/jama.2014.10540]
- 42 Yi CX, la Fleur SE, Fliers E, Kalsbeek A. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 416-431 [PMID: 20060897 DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.01.006]
- 43 Pandit R, Beerens S, Adan RAH. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 312: R938-R947 [PMID: 28356295 DOI: 10.1152/ajpregu.00045.2016]
- 44 Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A, Van Heijningen CL, Sluiter AA, Mettenleiter TC, Romijn JA, Sauerwein HP, Buijs RM. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat—functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243-1250 [PMID: 12417562 DOI: 10.1172/JCI0215736]
- 45 Bartness TJ. Dual innervation of white adipose tissue: some evidence for parasympathetic nervous system involvement. *J Clin Invest* 2002; 110: 1235-1237 [PMID: 12417560 DOI: 10.1172/JCI0217047]
- 46 Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, Farley G, Paranjape SY, Davis SN, Biaggioni I. Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity. *Hypertension* 2007; 49: 27-33 [PMID: 17116758 DOI: 10.1161/01.HYP.0000251679.87348.05]
- 47 Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 22-29 [PMID: 23441053 DOI: 10.4093/dmj.2013.37.1.22]
- 48 Cheng W, Zhu Z, Jin X, Chen L, Zhuang H, Li F. Intense FDG activity in the brown adipose tissue in omental and mesenteric regions in a patient with malignant pheochromocytoma. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 514-515 [PMID: 22475909 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31824d2121]
- 49 Søndergaard E, Gormsen LC, Christensen MH, Pedersen SB, Christiansen P, Nielsen S, Poulsen PL, Jessen N. Chronic adrenergic stimulation induces brown adipose tissue differentiation in visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2015; 32: e4-e8 [PMID: 25252000 DOI: 10.1111/dme.12595]
- 50 Carey AL, Formosa MF, Van Every B, Bertovic D, Eikelis N, Lambert GW, Kalf V, Duffy SJ, Cherk MH, Kingwell BA. Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. *Diabetologia* 2013; 56: 147-155 [PMID: 23064293 DOI: 10.1007/s00125-012-2748-1]
- 51 Mizuno K, Haga H, Okumoto K, Hoshikawa K, Katsumi T, Nishina T, Saito T, Katagiri H, Ueno Y. Intrahepatic distribution of nerve fibers and alterations due to fibrosis in diseased liver. *PLoS One* 2021; 16: e0249556 [PMID: 33852613 DOI: 10.1371/journal.pone.0249556]
- 52 Oben JA, Diehl AM. Sympathetic nervous system regulation of liver repair. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 874-883 [PMID: 15382023 DOI: 10.1002/ar.a.20081]
- 53 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445 [PMID: 14960531 DOI: 10.1136/gut.2003.026658]
- 54 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Huang J, Guarino P, Kafrouni M, Diehl AM. Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury. *Hepatology* 2003; 38: 664-673 [PMID: 12939593 DOI: 10.1053/jhep.2003.50371]
- 55 Jensen KJ, Alpini G, Glaser S. Hepatic nervous system and neurobiology of the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 655-665 [PMID: 23720325 DOI: 10.1002/cphy.c120018]
- 56 Kandilis AN, Papadopoulou IP, Koskinas J, Sotiropoulos G, Tiniakos DG. Liver innervation and hepatic function: new insights. *J Surg Res* 2015; 194: 511-519 [PMID: 25555404 DOI: 10.1016/j.jss.2014.12.006]
- 57 Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Kaneko K, Ono H, Asano T, Oka Y, Katagiri H. A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. *Nat Commun* 2015; 6: 7940 [PMID: 26268630 DOI: 10.1038/ncomms8940]
- 58 Mizuno K, Ueno Y. Autonomic Nervous System and the Liver. *Hepatol Res* 2017; 47: 160-165 [PMID: 27272272 DOI: 10.1111/hepr.12760]
- 59 Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Izumida Y, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Kimura A, Suzuki M, Yamanaka S, Shioda S. Autonomic nervous system-mediated effects of galanin-like peptide on lipid metabolism in liver and adipose tissue. *Sci Rep* 2016; 6: 21481 [PMID: 26892462 DOI: 10.1038/srep21481]
- 60 Munshi VN, Saghaifan S, Cook CB, Werner KT, Chakkera HA. Comparison of post-transplantation diabetes mellitus incidence and risk factors between kidney and liver transplantation patients. *PLoS One* 2020; 15: e0226873 [PMID: 31923179 DOI: 10.1371/journal.pone.0226873]
- 61 Zanchi A, Reidy J, Feldman HJ, Qualter J, Gouw AS, Osbeck J, Kofman A, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Tiniakos DG, Theise ND. Innervation of the proximal human biliary tree. *Virchows Arch* 2020; 477: 385-392 [PMID: 31993770 DOI: 10.1007/s00428-020-02761-4]
- 62 Izumi T, Imai J, Yamamoto J, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Kohata M, Asai Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Kalinichenko VV, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nat Commun* 2018; 9: 5300 [PMID: 30546054 DOI: 10.1038/s41467-018-07747-0]
- 63 Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, Chen Z, Huang ZF, Sun Q, Lu Y, Han CK, Lin MZ, Li XJ, Yang SY, Li XY. Long-term effect of exercise

- on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 284-289 [PMID: 27761987 DOI: 10.1111/dom.12809]
- 64 Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, Takano Y, Ueno T, Koga H, George J, Shiba N, Torimura T. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66: 142-152 [PMID: 27639843 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023]
- 65 Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. *Life Sci* 2013; 92: 114-118 [PMID: 23159641 DOI: 10.1016/j.lfs.2012.11.004]
- 66 Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 148-157 [PMID: 24731670 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70033-6]
- 67 Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-254 [PMID: 11230280 DOI: 10.1161/01.HYP.37.2.250]
- 68 Bell DS, Bakris GL, McGill JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 234-238 [PMID: 18564334 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00927.x]
- 69 Hussain M, Saeed M, Babar MZM, Atif MA, Akhtar L. Nebivolol Attenuates Neutrophil Lymphocyte Ratio: A Marker of Subclinical Inflammation in Hypertensive Patients. *Int J Hypertens* 2017; 2017: 7643628 [PMID: 28819568 DOI: 10.1155/2017/7643628]
- 70 Lambert EA, Sari CI, Eikelis N, Phillips SE, Grima M, Straznicky NE, Dixon JB, Esler M, Schlaich MP, Head GA, Lambert GW. Effects of Moxonidine and Low-Calorie Diet: Cardiometabolic Benefits from Combination of Both Therapies. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 1894-1902 [PMID: 28865109 DOI: 10.1002/oby.21962]
- 71 Vonend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003; 21: 1709-1717 [PMID: 12923404 DOI: 10.1097/00004872-200309000-00021]
- 72 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128 [PMID: 26378978 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720]
- 73 Carnagarin R, Kiuchi MG, Goh G, Adams L, Cohen N, Kavnoudias H, Gan SK, Van Schie G, Esler MD, Matthews VB, Schlaich MP. Role of the sympathetic nervous system in cardiometabolic control: implications for targeted multiorgan neuromodulation approaches. *J Hypertens* 2021; 39: 1478-1489 [PMID: 33657580 DOI: 10.1097/HJH.0000000000002839]
- 74 Kiuchi MG, Ganesan K, Keating J, Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Goh G, Adams L, Schlaich MP. Combined renal and common hepatic artery denervation as a novel approach to reduce cardiometabolic risk: technical approach, feasibility and safety in a pre-clinical model. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 740-753 [PMID: 33635438 DOI: 10.1007/s00392-021-01814-1]
- 75 Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, Krum H, Lambert GW, Lambert E, Esler MD. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol* 2012; 3: 10 [PMID: 22347190 DOI: 10.3389/fphys.2012.00010]
- 76 Kraft G, Vrba A, Scott M, Allen E, Edgerton DS, Williams PE, Vafai SB, Azamian BR, Cherrington AD. Sympathetic Denervation of the Common Hepatic Artery Lessens Glucose Intolerance in the Fat- and Fructose-Fed Dog. *Diabetes* 2019; 68: 1143-1155 [PMID: 30936143 DOI: 10.2337/db18-1209]
- 77 Bruinstroop E, Eliveld J, Foppen E, Busker S, Ackermans MT, Fliers E, Kalsbeek A. Hepatic denervation and dyslipidemia in obese Zucker (fa/fa) rats. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 1655-1658 [PMID: 26134416 DOI: 10.1038/ijo.2015.122]
- 78 Hurr C, Simonyan H, Morgan DA, Rahmouni K, Young CN. Liver sympathetic denervation reverses obesity-induced hepatic steatosis. *J Physiol* 2019; 597: 4565-4580 [PMID: 31278754 DOI: 10.1113/JP277994]
- 79 Wallbach M, Lehnig LY, Helms HJ, Schroer C, Müller GA, Wachter R, Koziolk MJ. Long-term effects of baroreflex activation therapy on glucose metabolism. *Acta Diabetol* 2015; 52: 829-835 [PMID: 25539879 DOI: 10.1007/s00592-014-0679-7]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析

吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民

吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民, 湖州市中心医院, 湖州师范学院附属中心医院胃肠外科 浙江省湖州市 313000

吴辰, 主管护师, 长期从事胃肠外科临床及科研工作.

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2019ZD050; 湖州市科学技术局, No. 2019GYB56.

作者贡献分布: 本文由吴辰设计; 研究过程及文章初稿写作由沈小英、尹磊、汪伟民、魏云海完成; 文章修订由吴辰完成.

通讯作者: 吴辰, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市三环北路1558号, 湖州市中心医院胃肠外科. clfjz1214@126.com

收稿日期: 2022-03-28

修回日期: 2022-04-15

接受日期: 2022-05-25

在线出版日期: 2022-06-08

Prognostic factors for gastric cancer patients with different serosal types

Chen Wu, Yun-Hai Wei, Xiao-Ying Shen, Lei Yin, Wei-Min Wang

Chen Wu, Yun-Hai Wei, Xiao-Ying Shen, Lei Yin, Wei-Min Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Huzhou Central Hospital, Huzhou Normal University, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Medical and Health Science and Technology Plan Project, No. 2019ZD050; Huzhou Science and Technology Bureau, No. 2019GYB56.

Corresponding author: Chen Wu, Nurse in Charge, Department of Gastrointestinal Surgery, Huzhou Central Hospital, No. 1558 North Sanhuan Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. clfjz1214@126.com

Received: 2022-03-28

Revised: 2022-04-15

Accepted: 2022-05-25

Published online: 2022-06-08

Abstract

BACKGROUND

Serosal type of gastric cancer refers to the changes caused by the infiltration of cancer tissue into the serosal layer. The serosal type observed during operation directly affects the prognosis of patients with gastric cancer. There are significant differences in the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer, but there is no unified standard for its risk factors in the clinic. Controlling nutritional status (CONUT) score is a risk factor for the prognosis of gastric cancer, but its impact on the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer is unknown.

AIM

To identify the risk factors affecting the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer, and to control the effect of CONUT score on the prognosis.

METHODS

A total of 326 patients who underwent radical gastrectomy at the Department of Gastrointestinal Surgery of our hospital from January 2015 to January 2017 were included in this study. According to the classification and observation of serous shape, all patients were divided into four groups: Normal and reactive type (86 cases), nodular type (88 cases), tendon type (67 cases), and colorful diffuse type (85 cases). The patients were followed until death or January 2022. The clinical and pathological indexes were recorded and Cox model prognostic survival analysis was performed to explore the prognostic risk factors for patients with different serous types of gastric cancer.

RESULTS

Cox prognostic survival analysis showed that the survival

factors for normal, reactive, and nodular patients were TNM stage and CONUT ($P < 0.05$); those for tendon type were tumor differentiation and TNM stage ($P < 0.05$); and those for colorful diffuse type were tumor differentiation, TNM stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). In patients with normal and reactive type, and nodular type, the 5-year survival rate was statistically significant between patients with low and high CONUT score ($P < 0.05$), while in patients with tendon type and colorful diffuse type, the 5-year survival rate did not differ significantly between patients with low score and high CONUT score ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Patients with different serosal types of gastric cancer have different survival influencing factors. Clinically, the prognosis of patients with different serosal types can be predicted according to their different influencing factors. Preoperative CONUT score, as one of the indicators to evaluate the prognosis of patients with different serosal types of gastric cancer, indicates a slightly worse prognosis.

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

Key Words: Gastric cancer; Prognosis; Influence factor

Citation: Wu C, Wei YH, Shen XY, Yin L, Wang WM. Prognostic factors for gastric cancer patients with different serosal types. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(11): 477-483
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/477.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.477>

摘要 背景

胃癌浆膜类型是指癌组织浸润到浆膜层引起的变化类型, 术中观察到的浆膜类型直接影响胃癌患者预后. 不同浆膜类型胃癌患者预后存在明显的差异性, 但是临床上对于其危险因素缺乏统一标准. 同时, 控制营养状态评分(control nutritional status, CONUT)作为胃癌预后的风险因素, 但对不同浆膜类型患者预后的影响尚不可知.

目的

研究影响不同浆膜类型胃癌患者预后的危险因素, 控制营养状态评分对预后的影响.

方法

将2015-01/2017-01在我院胃肠外科进行胃癌根治术的326例患者纳入本次研究. 参照分型和观察浆膜形状将所有纳入患者分为4组, 分别为正常型和反应型(86例)、结节型(88例)、腱状型(67例)、多彩弥漫型(85例), 随访至患者死亡或随访至2022-01, 记录患者临床和病理指标, 采用Cox模型预后生存分析探究影响不同浆膜类型胃癌患者的预后危险因素.

结果

Cox模型预后生存分析结果显示正常型和反应型、结节型患者其生存因素为TNM分期、CONUT($P < 0.05$); 腱状型生存因素为肿瘤分化和TNM分期($P < 0.05$); 多彩弥漫型生存因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移($P < 0.05$). 正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义($P < 0.05$), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率均无统计学意义.

结论

不同浆膜类型胃癌患者具有不同的生存影响因素, 在临床上可根据患者的不同影响因素预测不同浆膜类型患者的预后; 术前控制营养状态评分作为评估不同浆膜类型胃癌患者预后的指标之一, 可提示该患者预后稍差.

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

关键词: 胃癌; 预后; 影响因素

核心提要: 胃癌是我国发病率较高的恶性肿瘤之一, 早期症状不明显, 多数患者确诊时已经是进展期胃癌, 患者术后5年生存率为90.0%, 但是进展期胃癌5年生存率 $< 30.0%$. 胃癌的预后与浆膜类型、营养状态存在紧密联系, 分析不同浆膜类型胃癌患者生存影响因素, 阐述营养状态对预后的影响, 可为临床治疗提供参考依据.

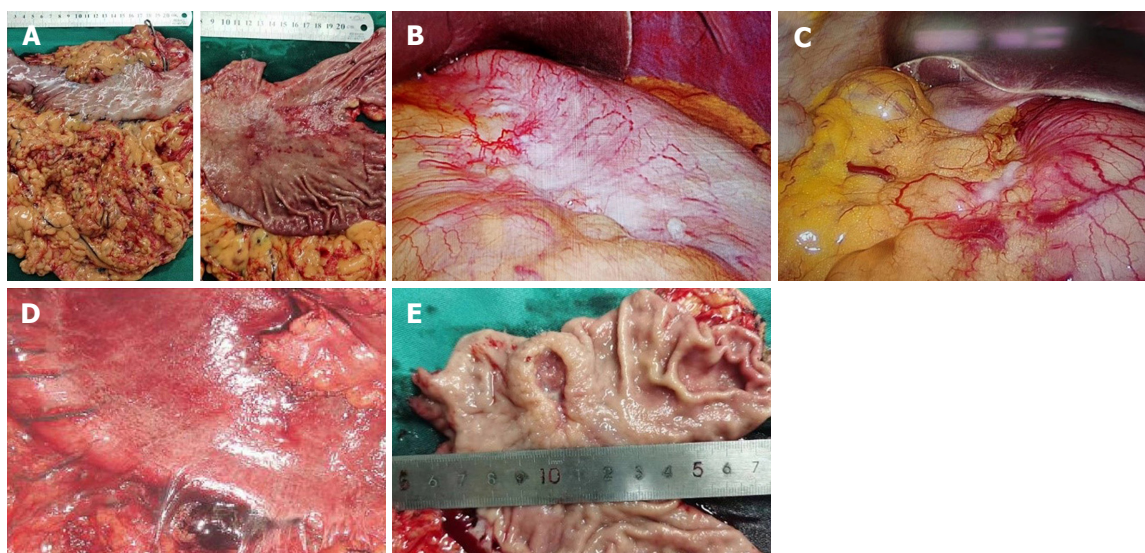
文献来源: 吴辰, 魏云海, 沈小英, 尹磊, 汪伟民. 不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及CONUT的评估分析. *世界华人消化杂志* 2022; 30(11): 477-483

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/477.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.477>

0 引言

胃癌是临床上十分常见的肿瘤疾病, 胃癌死亡率位居我国消化道恶性肿瘤的首位, 每年约有20万人死于胃癌, 在全部恶性肿瘤死亡率中占1/4, 且每年新增胃癌人数达两万人^[1]. 胃癌的早期症状不明显, 随着病情的不断发展会出现消化不良及胃痛等胃部症状^[2]. 防止癌细胞扩散的最后一道屏障是胃壁的浆膜层, 临床上判断进展期胃部肿瘤患者手术治疗后的重要指标是胃壁浆膜面是否受到侵袭. 浆膜类型对胃癌的分期有直接影响, 对胃癌的预后效果也有一定的作用^[3]. 控制营养状态评分主要对血清总胆固醇水平、外周血管淋巴细胞总数和血清蛋白水平进行计算, 是一种简单、便捷、全面评估机体营养状态, 在多种临床疾病的预后均有很好的预测作用^[4]. 但我国尚无不同浆膜型胃癌患者的生存预后分



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i11.477 Copyright ©The Author(s) 2022.

图1 浆膜分型示意图. A: 正常型图片; B: 反应型图片; C: 结节型图片; D: 腱状型图片; E: 多彩弥漫型图片.

析及在不同控制营养状态评分(control nutritional status, CONUT)的生存状况研究. 本文旨在研究不同浆膜类型胃癌患者预后的危险因素及分析在不同CONUT评分的生存状况.

1 材料和方法

1.1 材料 将2015-01/2017-01在我院胃肠外科进行胃癌根治术的326例患者纳入本次研究. 入组标准: (1)术中观察浆膜类型清晰可见^[5]; (2)经病理确诊为原发性胃癌, 且癌细胞无病灶转移患者; (3)无血液系统疾病和肝肾方面的疾病; (4)患者及家属知情同意并配合治疗者. 排除标准: (1)心肺功能异常患者; (2)有术前辅助化疗史病人; (3)病理显示有合并其他肿瘤患者; (4)依从性较差, 严重精神疾病, 不配合治疗者. 其中男154例, 女172例, 年龄(42-69)岁, 平均(67.56±9.56)岁. 将所有纳入标准患者分为4组, 分别为正常型和反应型(86例)、结节型(88例)、腱状型(67例)、多彩弥漫型(85例). 本次研究已取得我院伦理委员会的批准, 并获取所选患者及家属同意, 均已签订知情同意书.

1.2 方法 记录患者血清总胆固醇水平、外周血管淋巴细胞总数、血清蛋白水平及并计算控制营养状态评分; 收集所有患者的年龄、性别、身体质量指数、手术方式、切除范围、浆膜类型等各项临床或病理指标. 五种浆膜类型的主要表现为: (1)正常型: 浆膜的形态、颜色与正常浆膜无太大差别, 其边界不清^[6]; (2)反应型: 浆膜主要颜色为灰白色或暗红色, 表面平滑或有少许粗糙感^[7]; (3)结节型: 浆膜有数个黄豆粒大小的突起^[8]; (4)腱状型: 与腱膜相似, 浆膜光滑, 边界不清^[9]; (5)多彩弥漫型: 颜色呈暗红色或深灰色, 在浆膜面上密布有小颗粒, 弥漫于浆膜,

边界消失^[10,11], 图1. CONUT标准通过血清总胆固醇水平、外周血管淋巴细胞总数和血清蛋白水平进行赋值评分. 血清总胆固醇 ≥ 180 mg/dL计为0分, (140-179) mg/dL计为1分, (100-139) mg/dL计为2分, <100 mg/dL计为3分; 外周血管淋巴细胞总数 ≥ 1600 个/mL计为0分, (1200-1599)个/mL计为1分, (800-1199)个/mL计为2分, <800个/mL计为3分; 血清白蛋白 ≥ 3.50 g/dL计为0分, (3.00-3.49) g/dL计为2分, (2.50-2.99) g/dL计为4分, <2.50 g/dL计为6分. 由此累计总分12分, 0-1分提示机体正常营养状态, CONUT ≥ 2 分即表示机体可能存在营养不良, 评分越高, 营养状态越差. 使用电话随访或医院随访记录对患者生存数据进行记录, 随访至患者死亡或随访至2022-01.

统计学处理 本研究数据均采用SPSS 21.0软件包进行分析, 计量数据均采用mean±SD表示, 以t检验进行组间数据的比较, 所有计数数据均采用[n(%)]表示, 以 χ^2 检验两组间数据的比较; 采用Kaplan-Meier法, 分析患者的生存时间情况, 采用Cox比例风险模型, 分析患者预后影响因素. $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 Cox模型预后生存分析 Cox模型预后生存分析结果显示正常型和反应型、结节型患者其生存影响因素为TNM分期及CONUT($P < 0.05$); 腱状型生存影响因素为肿瘤分化和TNM分期($P < 0.05$); 多彩弥漫型生存影响因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移($P < 0.05$). 表1-4.

2.2 分析不同浆膜类型胃癌患者在不同CONUT评分的生存状况 正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义($P < 0.05$), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率均无统计学

表 1 正常型和反应型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析

正常型和反应型(86人)			多因素			单因素		
			HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值
肿瘤分化	低	55	3.132	1.545-3.967	0.036	3.254	1.271-3.706	0.274
	高+中	31	1.000					
TNM分期	3+4	58	4.743	1.956-7.043	0.037	3.467	2.071-5.904	0.015
	1+2	28	1.000					
血管侵犯	有	44	1.343	0.454-2.765	0.305			
	无	42	1.000					
淋巴结转移	有	50	2.634	1.065-3.978	0.046	1.887	0.985-3.376	0.346
	无	36	1.000					
CONUT	≥3	49	2.454	1.165-4.376	0.037	2.467	1.137-3.938	0.046
	<3	37	1.000					

CONUT: 控制营养状态评分.

表 2 结节型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析

结节型(88人)			单因素			多因素		
			HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值
肿瘤分化	低	53	3.945	1.145-4.465	0.041	3.945	2.878-4.268	0.422
	高+中	35	1.000					
TNM分期	3+4	59	5.443	2.065-7.365	0.046	4.168	3.240-6.195	0.026
	1+2	29	1.000					
血管侵犯	有	48	2.943	0.827-3.054	0.418			
	无	40	1.000					
淋巴结转移	有	50	3.443	1.043-5.747	0.038	0.897	0.334-2.352	0.416
	无	28	1.000					
CONUT	≥3	49	3.143	1.086-4.633	0.042	3.054	1.350-4.687	0.049
	<3	39	1.000					

CONUT: 控制营养状态评分.

意义. 表5、图2.

3 讨论

胃癌为世界上常见的癌症, 因其早期无明显症状, 且大多数患者在被确诊为胃癌的时候癌症已经发展到了中晚期, 具有非常高死亡率^[12]. 根治胃癌的主要临床方法为肿瘤切除手术, 但仍有20%-40%的患者术后复发^[13]. 随着医疗条件的不断进步, 临床上对于胃癌预后有了进一步的改善, 早期确诊胃癌并及时治疗患者5年的生存率可达90%, 但是中晚期胃癌确诊患者术后5年生存率却只有30%^[14,15].

临床研究发现^[16,17], 不同浆膜类型对胃癌分期的判断可以有效弥补TNM分期, 通过观察胃部不同的浆膜特征, 将浆膜分为五种类型, 分别为: 正常型、反应型、结节型、腱状型、多彩弥漫型. 本次研究将正常型和反应型纳为一组, 其他根据各类型分为3组. 结合本次研究结果发现, 显示正常型和反应型、结节型患者其生存影响

因素为TNM分期及CONUT($P<0.05$); 腱状型生存影响因素为肿瘤分化和TNM分期($P<0.05$); 多彩弥漫型生存影响因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移($P<0.05$). 临床上, 在判断癌组织变化时浆膜类型作为一重要指标对提高患者预后具有重要意义, 并且胃癌的预后与术中肿瘤的切除程度以及淋巴结清扫程度有着密切关系^[18]. 同时, 本文也分析了不同浆膜类型胃癌患者在不同CONUT评分的生存状况, 发现正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义($P<0.05$), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率均无统计学意义. CONUT评分作为客观评估人体营养状态的指标, 与目前公认的SGA、FNA主观营养评估工具相比, 该评分具有更高的敏感性和特异性^[19]. 本文显示胃癌患者预后与CONUT评分具有密切关系, 可能与CONUT评分的3个构成要素相关. 胆固醇可反映能源储备, 通过多种信号通路影响肿瘤的发

表 3 腱状型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析

腱状型(67人)	例数	单因素			多因素			
		HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值	
肿瘤分化	低	42	5.498	2.684-5.802	0.067	6.284	3.657-6.877	0.047
	高+中	25	1.545					
TNM分期	3+4	42	6.354	3.098-9.419	0.041	5.924	2.671-7.997	0.048
	1+2	23	1.000					
血管侵犯	有	37	3.598	0.846-4.899	0.598			
	无	30	1.000					
淋巴结转移	有	41	4.498	2.353-6.065	0.050	1.897	1.270-4.528	0.647
	无	26	1.000					
CONUT	≥3	40	3.899	2.657-6.987	0.046	4.68	2.954-6.021	0.057
	<3	27	1.000					

CONUT: 控制营养状态评分.

表 4 多彩弥漫型胃癌患者预后生存单因素及多因素分析

多彩弥漫型(85人)	例数	单因素			多因素			
		HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值	
肿瘤分化	低	52	6.684	3.942-9.650	0.047	4.984	4.887-7.540	0.044
	高+中	33	1.000					
TNM分期	3+4	50	4.764	2.154-6.012	0.042	4.852	3.742-8.984	0.034
	1+2	35	1.000					
血管侵犯	有	42	0.985	0.935-5.914	0.681			
	无	43	1.000					
淋巴结转移	有	48	2.654	1.544-7.814	0.032	1.655	1.385-1.986	0.045
	无	37	1.000					
CONUT	≥3	47	2.484	1.451-7.371	0.048	4.822	2.137-7.938	0.073
	<3	38	1.000					

CONUT: 控制营养状态评分.

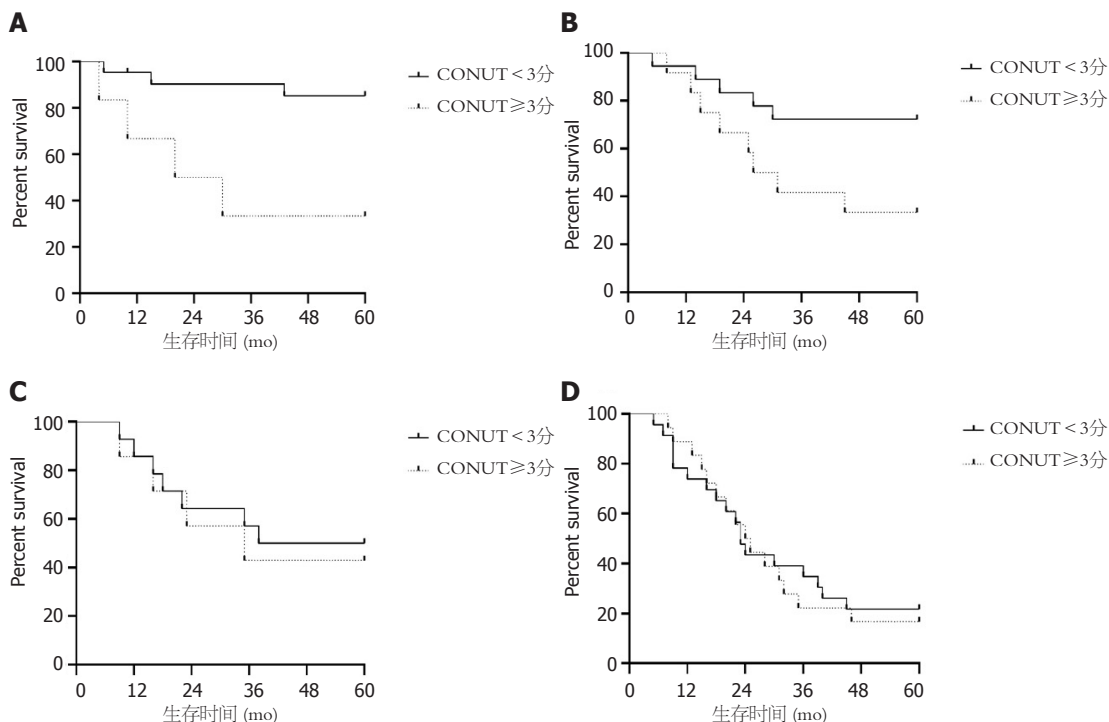
表 5 不同浆膜类型胃癌患者在不同CONUT评分的生存状况

营养状态	正常型和反应型		结节型		腱状型		多彩弥漫型	
	<3	≥3	<3	≥3	<3	≥3	<3	≥3
例数	37	49	39	49	27	40	38	47
5年生存人数	26	15	25	15	13	16	7	8
5年生存率	70.27%	30.61%	64.10%	30.61%	48.15%	40.00%	18.42%	17.02%
χ^2	6.657		4.456		0.086		0.116	
P	0.007		0.034		0.767		0.732	

CONUT: 控制营养状态评分.

生、发展^[20]; Kang等^[21]研究表明, 低胆固醇水平是胃癌发生的重要危险因素. 淋巴细胞计数则反映肿瘤患者的免疫水平, 低淋巴细胞水平的胃癌患者会因免疫力低下而导致肿瘤复发及扩散^[22]. 白蛋白水平作为机体营养状态的指标, 反映肝功能及免疫反应水平, 低白蛋白血

症患者, 因其营养状态、肝功能及免疫功能的问题, 而使得胃癌患者产生的不良预后^[23], 上述机制或许能够解释本研究所观察到的结果. 不仅如此通过本实验以及大量相关研究发现^[24], 胃癌的预后情况也受到术前营养状况的影响, 表现为术前身体质量指数水平低, 血清白蛋



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i11.477 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 不同浆膜类型胃癌患者5年生存曲线图. A: 正常型和反应型5年生存曲线; B: 结节型5年生存曲线; C: 腱状型5年生存曲线; D: 多彩弥漫型5年生存曲线.

白水平的持续下降及贫血的发生, 并且贫血为胃癌患者最为常见的并发症, 可造成局部肿瘤出现缺血缺氧导致基因发生异常表达, 降低患者机体免疫能力不利于预后.

4 结论

综上所述, 不同浆膜类型胃癌患者具有不同的生存影响因素, 在临床上可根据患者的不同影响因素预测不同浆膜类型患者的预后; 术前控制营养状态评分作为评估不同浆膜类型胃癌患者预后的指标之一, 可提示该患者预后稍差. 但本次研究也有相对的局限性, 比如治疗地区单一、选择样本过程中会出现偏差等, 还需通过长期积累和进一步的分析.

文章亮点

实验背景

胃癌患者的预后受到手术过程中肿瘤组织切除范围、淋巴结清扫范围的影响, 而浆膜类型是癌组织变化情况的中重要的判断标准. 同时, 不同浆膜类型患者预后亦与营养状态存在紧密的联系, 分析不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素及与患者营养状态的关系, 能指导患者围术期诊疗.

实验动机

分析不同浆膜类型胃癌患者预后的影响因素, 并完成单

因素及多因素Logistic回归分析, 进一步阐明患者营养状态对预后的影响.

实验目标

研究影响不同浆膜类型胃癌患者预后的危险因素, 控制营养状态评分对预后的影响.

实验方法

选择研究时间段内我院胃肠外科胃癌根治术患者为对象. 观察浆膜类型将患者常规分为正常型和反应型、结节型、腱状型、多彩弥漫型, 并对患者进行远期随访或随访至患者死亡, 记录患者临床和病理指标, 采用Cox模型预后生存分析探究影响不同浆膜类型胃癌患者的预后危险因素.

实验结果

Cox模型预后生存分析结果表明: 正常型和反应型、结节型患者其生存因素为TNM分期、控制营养状态评分(control nutritional status, CONUT)($P < 0.05$); 腱状型生存因素为肿瘤分化和TNM分期($P < 0.05$); 多彩弥漫型生存因素为肿瘤分化、TNM分期、淋巴结转移($P < 0.05$). 正常型和反应型、结节型CONUT低分和高分患者5年生存率具有统计学意义($P < 0.05$), 腱状型和多彩弥漫型CONUT低分和高分患者5年生存率无明显差异.

实验结论

从本研究中可得出以下结论: 不同浆膜类型胃癌患者具有不同的生存影响因素, 可根据患者预后可能的影响因素采取相应的措施干预. 同时, 术前控制营养状态评分可作为评估不同浆膜类型胃癌患者预后的指标之一.

展望前景

从本研究结果看出, 不同浆膜类型胃癌患者生存期受到的影响因素较多, 且不同因素能相互作用及影响. 因此, 浆膜类型胃癌治疗过程中应针对上述可能的因素采取相应的措施干预, 强化患者营养干预. 后续研究需进一步增加样本量, 进一步明确患者不同浆膜类型胃癌患者生存预后的影响因素, 明确患者营养状态对不同不同浆膜类型胃癌患者生存预后的影响, 以指定相应措施, 改善患者预后.

5 参考文献

- 1 刘华一, 王秀娟, 王蓉. 胃癌前病变的中医辨证规律及基础研究. *中国科技成果* 2019; 13: 74-74 [DOI: 10.3772/j.issn.1009-5659.2019.13.033]
- 2 王建忠, 刘国翠, 曾丽艳. 不同分化程度下进展期胃癌患者血清肿瘤标志物水平的比较. *中国临床实用医学* 2021; 12: 43-46 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20201012.01729]
- 3 朱海涛, 赵宜良, 吴云飞. 不同浆膜反应类型胃癌淋巴结转移特点及其对实施合理根治术的指导意义. *中华肿瘤杂志* 2009; 31: 474-477 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2009.06.019]
- 4 Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Harada K, Iwatsuki M, Kurashige J, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Imamura Y, Ida S, Hiyoshi Y, Watanabe M, Baba H. Preoperative nutritional assessment by controlling nutritional Status (CONUT) and postoperative complications for gastric cancer. *Nippon Shokaki Geka Gakkai Zasshi* 2014; 47: 305-312 [DOI: 10.5833/jjgs.2013.0171]
- 5 Kuroda D, Sawayama H, Kurashige J, Iwatsuki M, Eto T, Tokunaga R, Kitano Y, Yamamura K, Ouchi M, Nakamura K, Baba Y, Sakamoto Y, Yamashita Y, Yoshida N, Chikamoto A, Baba H. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *Gastric Cancer* 2018; 21: 204-212 [PMID: 28656485 DOI: 10.1007/s10120-017-0744-3]
- 6 Akgün Çağlayan G, Hacıoğlu S, Ünver Koluman B, İlkılıç K, Nar R, Başer MN, Bozdemir A, Şenol H, Şen Türk N, Erol V, Yıldırım O, Çağlayan Ö, Güler N. Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? *Turk J Med Sci* 2021; 51: 2112-2119 [PMID: 33957727 DOI: 10.3906/sag-2101-406]
- 7 Takagi K, Buettner S, Ijzermans JNM, Wijnhoven BPL. Systematic Review on the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Anticancer Res* 2020; 40: 5343-5349 [PMID: 32988852 DOI: 10.21873/anticancer.14541]
- 8 Salinas M, Flores E, Blasco A, López-Garrigós M, Puche C, Ascencio A, Leiva-Salinas C. CONUT: a tool to assess nutritional status. First application in a primary care population. *Diagnosis (Berl)* 2021; 8: 373-376 [PMID: 32866115 DOI: 10.1515/dx-2020-0073]
- 9 Tsunematsu M, Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Onda

- 5, Matsumoto M, Gocho T, Shiba H, Yanaga K. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score predicts long-term outcomes in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 99-107 [PMID: 32936328 DOI: 10.1007/s00423-020-01987-9]
- 10 Wang A, Sun B, Wang M, Shi H, Huang Z, He T, Li Q, Deng J, Fu W, Jiang Y. Predictive value of CONUT score combined with serum CA199 levels in postoperative survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective study. *PeerJ* 2020; 8: e8811 [PMID: 32219033 DOI: 10.7717/peerj.8811]
- 11 陈峻青, 齐春莲, 王舒宝, 单吉贤, 张文范. 胃癌浆膜改变的分型及其生物学意义-胃癌浆膜面的扫描电镜与光镜观察. *中国医科大学学报* 1986; 15: 347-350
- 12 高玮, 徐凯, 赖跃兴, 徐萍, 张黎, 孙玮玮. 同时性多发性早期胃癌的临床、内镜和病理特征分析. *中华消化内镜杂志* 2021; 38: 373-378 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200824-00370]
- 13 李小宝, 管永宏, 刘勇峰, 李晓勇, 梅乐园, 车向明. 不同术式治疗的T1-T4期胃癌患者5年生存率分析. *山东医药* 2016; 56: 77-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.27.027]
- 14 徐向上, 曹志新. 精准医学在胃癌中的研究进展. *腹部外科* 2021; 34: 4-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2021.01.002]
- 15 张得君. 老年胃癌患者手术治疗风险与肿瘤分期、术前合并症数、手术根治性及术后并发症数等疗效评价研究. *系统医学* 2017; 2: 99-101 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2017.12.099]
- 16 闫恩慧, 孟刚. 胃浆膜弹力纤维层在胃癌病理分期及预后判断中的意义. *临床与实验病理学杂志* 2018; 34: 734-738 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.07.006]
- 17 Karimi Jaberi M, Gholami A, Cheraghian B, Abolghasemi J, Solaymani-Dodaran M, Madani AH, Ashouri Y, Darabi M, Moosapoor S, Asadi-Lari M. Survival rate of patients with gastric cancer in Hormozgan Province, Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 74 [PMID: 31696068 DOI: 10.34171/mjiri.33.74]
- 18 李凤科, 宋书彬, 薛英威. 淋巴结转移率在T3期胃癌预后中的临床意义(附347例). *现代肿瘤医学* 2019; 27: 94-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.01.022]
- 19 Basta G, Chatzianagnostou K, Paradossi U, Botto N, Del Turco S, Taddei A, Berti S, Mazzone A. The prognostic impact of objective nutritional indices in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 221: 987-992 [PMID: 27441479 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.039]
- 20 Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The Role of Cholesterol in Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 2063-2070 [PMID: 27197250 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2613]
- 21 Kang R, Li P, Wang T, Li X, Wei Z, Zhang Z, Zhong L, Cao L, Heckman MG, Zhang YW, Xu H, Huang C, Bu G, Chen XF. Apolipoprotein E epsilon 2 allele and low serum cholesterol as risk factors for gastric cancer in a Chinese Han population. *Sci Rep* 2016; 6: 19930 [PMID: 26817942 DOI: 10.1038/srep19930]
- 22 Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Yamamoto M, Fukumoto Y, Osaki T, Ashida K, Fujiwara Y. Prognostic Significance of Pre- and Postoperative Lymphocyte Counts in Patients with Gastric Cancer. *Dig Surg* 2019; 36: 137-143 [PMID: 29414806 DOI: 10.1159/000486581]
- 23 Wu N, Chen G, Hu H, Pang L, Chen Z. Low pretherapeutic serum albumin as a risk factor for poor outcome in esophageal squamous cell carcinomas. *Nutr Cancer* 2015; 67: 481-485 [PMID: 25706773 DOI: 10.1080/01635581]
- 24 夏秋燕, 金颖. 不同营养状况对胃癌术后化疗耐受性及不良反应的影响分析. *当代医学* 2020; 26: 25-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.32.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响

丁雯, 胡壮文

丁雯, 胡壮文, 浙江金华广福肿瘤医院浙江麻醉科 浙江省金华市 321000

丁雯, 主治医师, 研究方向为麻醉.

作者贡献分布: 丁雯负责文章撰写修改文章, 胡壮文负责查找文献资料.

通讯作者: 丁雯, 本科, 主治医师, 321000, 浙江金华婺城区环城北路 1296号, 广福肿瘤医院麻醉科. jiachou8527248@163.com

收稿日期: 2022-03-08

修回日期: 2022-04-22

接受日期: 2022-05-25

在线出版日期: 2022-06-08

Effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on brain functional state indexes and circulatory function in patients with liver cancer

Wen Ding, Zhuang-Wen Hu

Wen Ding, Zhuang-Wen Hu, Department of Anesthesiology, Guangfu Cancer Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wen Ding, Undergraduate, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Guangfu Cancer Hospital. No. 1296 Huancheng North Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. jiachou8527248@163.com

Received: 2022-03-08

Revised: 2022-04-22

Accepted: 2022-05-25

Published online: 2022-06-08

Abstract

BACKGROUND

During percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT), patients under local anesthesia are prone to body

movement because they cannot tolerate high temperature stimulation, which results in microwave needle displacement, so intravenous general anesthesia is required. Propofol is a short-acting intravenous anesthetic widely used in clinical practice. It has the characteristics of fast action, large distribution volume, and high clearance rate, and is widely used for induction and maintenance of general anesthesia.

AIM

To investigate the effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided PMCT on the cerebral functional status indexes and circulatory function in patients with liver cancer.

METHODS

A total of 74 patients with liver cancer treated at our hospital from January 2017 to January 2021 were selected as the research subjects, and they were randomly divided into either a target-controlled infusion group (group A, $n = 37$) or an intermittent injection group (group B, $n = 37$). The circulatory function [heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP)] between the two groups was compared before operation (T₀), at the beginning of the operation (T₁), 5 min after the beginning of the operation (T₂), when the temperature of the cancerous focus reached 90 °C (T₃), and when awaking (T₄) after the operation. Brain function state [wavelet index (WLi), anxiety index (ANXi), and comfort index (CFi)], propofol dosage, recovery time from anesthesia, postoperative pain visual analogue scale (VAS) score, cognition mini-mental state examination (MMSE) score, and incidence of adverse reactions were also compared between the two groups.

RESULTS

At T₁, T₂, and T₃, the MAP and HR of group A were significantly higher than those of group B ($P < 0.05$). At

T1, T2, and T3, WLi, ANXi, and CFi of group A were significantly lower than those of group B ($P < 0.05$). Propofol dosage did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The recovery time from anesthesia in group A was significantly longer than that in group B ($P < 0.05$); VAS scores and differences at 30 min and 3 h after operation in group A were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$). Compared with the score at 1 d before operation, MMSE scores at 1 and 2 d after operation were significantly decreased. MMSE score of group A was significantly higher than that of group B on the first day after operation ($P < 0.05$), though the difference in MMSE score between the two groups on the second day after operation was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no respiratory depression in either group, and the incidence of body movement in group A was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$).

CONCLUSION

During PMCT, intermittent intravenous injection and target-controlled infusion of propofol are both safe and effective for liver cancer patients, but the latter has relatively little effect on the brain function of patients, better analgesic effect and maintenance of body circulation stability, less body movement during the operation, and higher safety.

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

Key Words: Propofol; Infusion method; Liver cancer; Brain function; Circulatory function; Target-controlled infusion

Citation: Ding W, Hu ZW. Effect of different propofol infusion methods during ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on brain functional state indexes and circulatory function in patients with liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(11): 484-490

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/484.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.484>

摘要

背景

超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave coagulation, PMCT)术期间,局麻下患者因无法耐受高温刺激而易发生体动,导致微波针移位,因此需实施静脉全麻。丙泊酚是临床应用较为广泛的短效静脉麻醉药,具有起效快、分布容积大、清除率高等特点,用于全身麻醉的诱导和维持。

目的

探讨PMCT术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响。

方法

选取2017-01/2021-01我院74例肝癌患者作为研究对

象,随机分为靶控输注组(A组, $n = 37$)与间断注射组(B组, $n = 37$)。比较两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 °C时(T3)、术后苏醒时(T4)循环功能[心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)]、脑功能状态[小波指数(wavelet index, WLi)、焦虑指数(anxiety index, ANXi)、舒适指数(comfort index, CFi)]、丙泊酚用量及麻醉苏醒时间、术后疼痛(visual analogue scale, VAS)、简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分及不良反应发生率。

结果

T1、T2、T3时刻, A组MAP、HR高于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组丙泊酚用量比较, 差异无统计学意义; A组麻醉苏醒时间较B组长, 差异有统计学意义($P < 0.05$); A组术后30 min、3 h VAS评分及差值均低于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与术前1 d相比, 术后第1、2 d MMSE评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 术后第2 d两组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 两组均未出现呼吸抑制, A组体动发生率低于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

PMCT术中, 肝癌患者采用丙泊酚间断静注和靶控输注均安全、有效, 但靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 安全性更高。

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

关键词: 丙泊酚; 输注方法; 肝癌; 脑功能; 循环功能; 靶控输注

核心提要: 对于肝癌患者, 超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave coagulation, PMCT)术中使用丙泊酚靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 具有较高安全性。

文献来源: 丁雯, 胡壮文. 超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响. *世界华人消化杂志* 2022; 30(11): 484-490

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/484.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.484>

0 引言

超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave

coagulation therapy, PMCT)术是临床治疗肝癌常用手段,使热量高度集中于靶区域,凝固蛋白质损伤肝癌细胞,起到灭活肿瘤组织的目的^[1,2]. PMCT术期间,局麻下患者因无法耐受高温刺激而易发生体动,导致微波针移位,因此需实施静脉全麻. 丙泊酚是临床应用较为广泛的短效静脉麻醉药,具有起效快、分布容积大、清除率高等特点,用于全身麻醉的诱导和维持^[3]. 目前,我国麻醉技术发展相对成熟,临床镇静已从过度或不足的“两极”走向“适度”. 既往,丙泊酚间断静注给药血药浓度不稳定,麻醉深度常出现波动,难以维持麻醉的平稳性^[4]. 靶控输注系统是临床另一常见麻醉方法,能确定达到目标血药浓度所需初始负荷剂量,同时维持所需输注速度,进而全自动地完成静脉输注控制,使静脉麻醉控制变得简便易行^[5]. 鉴于此,本研究给予肝癌患者丙泊酚不同输注麻醉,旨在探究其对患者脑功能状态指数、循环功能的影响. 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2021-01我院74例肝癌患者作为研究对象,经CT增强扫描,结合病理学诊断为原发性肝癌,均接受PMCT术治疗,积极参与本研究,签署研究同意书. 排除合并其他部位肿瘤者、本研究相关药物过敏者、合并其他急慢性严重疾病者. 采用盲法随机分组,分组方式采用随机数表法,随机分为靶控输注组(A组, $n = 37$)与间断注射组(B组, $n = 37$). 2组性别、年龄、乙型肝炎病史、肿瘤直径、临床分期、肿瘤个数等资料差异无统计学意义,表1. 本研究经医院伦理委员会审批通过

1.2 方法 入室后,常规监测无创血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、脉搏血氧饱和度(SpO_2),开放静脉通路,(3-5) mL/min生理盐水输液. 两组诱导前5 min静滴1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼. 微波针穿刺处1%利多卡因局麻后,患者屏气配合时超声引导下将微波针穿刺至靶器官位置,微波针位置固定后行麻醉诱导.

(1)A组:靶控输注法,采用Diprifusor TCI输注泵(Graseby 3500型,英国Graseby公司),丙泊酚(西安立邦制药有限公司,国药准字H20040300,规格50 mL:0.5 g)血浆靶浓度设置为3 $\mu\text{g}/\text{mL}$,期间根据患者循环变化、体动反应及手术状况按每次增减(0.2-0.5) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 进行调节,使脑电双频指数(bispectral index, BIS)值保持在45-50,术毕前2 min停止用药.

(2)B组:间断注射法,使用20 mL注射器缓慢静脉推注1.5 mg/kg丙泊酚(西安立邦制药有限公司,国药准字H20040300,规格50 mL:0.5 g),注药时间30 s,期间根据患者体动间断追加,每次追加(0.3-0.5) mg/kg.

所有患者术中采用麻醉机连接螺纹管和面罩吸纯氧,氧流量4 L/min;若患者出现舌后坠造成上呼吸道梗阻,双手托下颌方法处理;若出现严重低血压,且平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)较基础值下降 $>30\%$,静注6 mg/次麻黄素;若出现呼吸抑制,给予加压面罩辅助通气,必要时人工气道控制通气;若出现心动过缓,且HR <50 次/min,给予静注0.3 mg/次阿托品.

1.3 观察指标 (1)循环功能:统计两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 $^{\circ}\text{C}$ 时(T3)、术后苏醒时(T4)时HR、MAP变化情况.

(2)脑功能状态:统计两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 $^{\circ}\text{C}$ 时(T3)、术后苏醒时(T4)时小波指数(wavelet index, WLi)、焦虑指数(anxiety index, ANXi)、舒适指数(comfort index, CFi)变化.

(3)观察两组丙泊酚用量及麻醉苏醒时间.

(4)疼痛情况:采用疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)^[6]评估患者术后30 min、术后3 h疼痛情况,量表总分0分-10分,评分越高,提示受试者疼痛越剧烈,该量表克朗巴赫系数为0.732,具有良好信效度.

(5)认知情况:采用简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)^[7]评估术前1 d、术后第1 d、术后第2 d患者认知情况,量表总分范围为0分-30分,分值越高认知状态越高,该量表在肝癌患者评估中具有良好信效度,克朗巴赫系数为0.842,适用于本研究.

(6)不良反应:包括恶心、呕吐、低血压、心动过缓、体动.

统计学处理 数据处理采用SPSS 23.0软件,计量资料(mean \pm SD)表示, t 检验,计数资料 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 循环功能 两组T0、T4时刻MAP、HR比较,差异无统计学意义, T1、T2、T3时刻, A组MAP、HR高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$). 表2.

2.2 脑功能状态指数 两组T0、T4时刻WLi、ANXi、CFi比较,差异无统计学意义; T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$). 表3.

2.3 丙泊酚用量及麻醉苏醒时间 两组丙泊酚用量比较,差异无统计学意义; A组麻醉苏醒时间较B组长,差异有统计学意义($P < 0.05$). 表4.

2.4 术后VAS评分 A组术后30 min、3 h VAS评分及差值均低于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$). 表5.

表 1 2组一般资料比较

项目	观察组(<i>n</i> = 37)	对照组(<i>n</i> = 37)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	20/17	18/19	0.216	0.642
年龄(岁)	35-76(59.89 ± 5.10)	41-85(61.23 ± 6.65)	0.832	0.398
乙型肝炎病史				
有	22(59.46)	25(67.57)	0.525	0.469
无	15(40.54)	12(32.43)		
肿瘤直径(cm)	3.1-9.5(7.42 ± 1.06)	3.5-10.2(7.32 ± 1.12)	0.395	0.694
临床分期				
II期	20(54.05)	16(43.24)	0.866	0.352
III期	17(45.95)	11(29.73)		
肿瘤个数(个)	1-4(2.02 ± 0.41)	1-3(2.09 ± 0.44)	0.708	0.481

表 2 两组循环功能指标水平比较(mean ± SD)

循环指标	组别	例数	T0	T1	T2	T3	T4
MAP(mmHg)	A组	37	93.71 ± 18.25	81.37 ± 15.62 ^{ab}	83.25 ± 13.14 ^{ab}	86.74 ± 12.39 ^{ab}	93.06 ± 10.12
	B组	37	92.14 ± 15.69	69.84 ± 9.41 ^a	75.16 ± 15.69 ^a	78.52 ± 9.31 ^a	94.25 ± 10.26
	<i>t</i>		0.397	6.161	2.405	3.226	0.502
	<i>P</i>		0.693	<0.001	0.019	0.002	0.617
HR(次/min)	A组	37	92.27 ± 24.16	81.19 ± 10.25 ^{ab}	82.41 ± 10.98 ^{ab}	85.27 ± 12.31 ^{ab}	95.49 ± 12.49
	B组	37	91.97 ± 26.31	75.26 ± 9.21 ^a	76.03 ± 11.02 ^a	78.02 ± 10.29 ^a	99.02 ± 15.87
	<i>t</i>		0.051	2.618	2.495	2.674	1.063
	<i>P</i>		0.959	0.011	0.015	0.008	0.291

与T0时刻相比, ^a*P* < 0.05; 与B组相比, ^b*P* < 0.05. MAP: 平均动脉压; HR: 心率.

表 3 两组脑功能状态指数比较(mean ± SD)

脑功能状态	组别	例数	T0	T1	T2	T3	T4
小波指数	A组	37	96.37 ± 20.37	58.46 ± 12.41 ^{ab}	65.31 ± 15.61 ^{ab}	74.12 ± 16.37 ^{ab}	87.14 ± 15.23
	B组	37	95.84 ± 19.25	75.21 ± 15.69 ^a	78.69 ± 20.45 ^a	83.12 ± 20.83 ^a	94.02 ± 18.41
	<i>t</i>		0.115	5.093	3.164	2.066	1.852
	<i>P</i>		0.909	<0.001	0.002	0.042	0.123
焦虑指数	A组	37	14.12 ± 3.25	7.13 ± 1.25 ^{ab}	19.41 ± 3.28 ^{ab}	22.17 ± 4.25 ^{ab}	14.83 ± 3.14
	B组	37	13.58 ± 3.09	11.89 ± 2.04 ^a	24.13 ± 5.06 ^a	28.63 ± 6.12 ^a	14.25 ± 4.29
	<i>t</i>		0.685	12.102	4.761	5.274	0.664
	<i>P</i>		0.512	<0.001	<0.001	<0.001	0.509
舒适指数	A组	37	11.85 ± 3.02	7.25 ± 2.07 ^{ab}	25.41 ± 4.26 ^{ab}	31.41 ± 8.25 ^{ab}	12.94 ± 4.02 ^a
	B组	37	12.07 ± 4.01	10.38 ± 2.05 ^a	40.13 ± 8.31 ^a	47.83 ± 10.37 ^a	12.63 ± 5.69
	<i>t</i>		0.756	6.583	9.588	7.537	0.271
	<i>P</i>		0.432	<0.001	<0.001	<0.001	0.787

与T0时刻相比, ^a*P* < 0.05; 与B组相比, ^b*P* < 0.05.

2.5 手术前后MMSE评分 两组术前1 d MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 与术前1 d相比, 术后第1、2 d MMSE评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 术后第2 d两组MMSE评分比较, 差异无统计学意义. 表6.

2.6 不良反应发生率 两组均未出现呼吸抑制, A组体动发生率低于B组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05). 表7.

3 讨论

PMCT术治疗肝脏肿瘤要求呼吸平稳、术中循环稳定、

表 4 两组丙泊酚用量及麻醉苏醒时间比较(mean ± SD)

组别	例数	丙泊酚用量(mg/min)	麻醉苏醒时间(min)
A组	37	13.12 ± 3.26	3.25 ± 1.05
B组	37	13.59 ± 4.04	2.27 ± 0.74
<i>t</i>		0.551	4.641
<i>P</i>		0.584	< 0.001

表 5 两组术后VAS评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	术后30 min	术后3 h	差值
A组	37	2.41 ± 0.30 ^{ab}	3.25 ± 0.32 ^{ab}	0.84 ± 0.24 ^b
B组	37	2.78 ± 0.49 ^a	4.21 ± 0.57 ^a	1.43 ± 0.41
<i>t</i>		3.917	8.933	7.554
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与术后30 min相比, ^a*P* < 0.05; 与B组相比, ^b*P* < 0.05. VAS: 术后疼痛.

表 6 两组手术前后MMSE评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	术前1 d	术后第1 d	术后第2 d
A组	37	28.63 ± 1.65	26.89 ± 2.31 ^{ab}	27.12 ± 1.78 ^a
B组	37	29.21 ± 1.58	25.24 ± 2.49 ^a	27.31 ± 2.04 ^a
<i>t</i>		1.544	2.955	0.427
<i>P</i>		0.127	0.004	0.671

与术前1 d相比, ^a*P* < 0.05; 与B组相比, ^b*P* < 0.05. MMSE: 简易智能精神状态检查量表.

表 7 两组不良反应发生率比较[*n*(%)]

组别	例数	恶心、呕吐	低血压	心动过缓	体动
A组	37	5(13.51)	0(0.00)	0(0.00)	15(40.54)
B组	37	7(18.92)	1(2.70)	1(2.70)	28(75.68)
χ^2		0.398	-	0.000	9.382
<i>P</i>		0.528	1.000	1.000	0.002

“-”为确切概率法计算, 无卡方值.

无体动, 方可确保手术安全性, 降低射频针损伤周围组织或器官风险^[8]. 近年来, PMCT术中, 多采用局麻结合轻度镇静, 术中患者多感疼痛, 频繁体动, 影响手术实施^[9]. 丙泊酚为烷基酸类短效静脉麻醉药, 静脉注射后可迅速分布于全身, 40 s内进入睡眠状态, 麻醉迅速且平稳^[10,11]. 对于丙泊酚的麻醉效果, 已得到临床证实, 并适用于PMCT术, 但采取何种麻醉方式能进一步减轻手术和麻醉药本身对人体的影响仍需深入探究.

本研究采用靶控输注与间断静脉注射丙泊酚分析二者在PMCT术中的应用效果, 结果显示, T1、T2、T3时

刻, A组MAP、HR高于B组(*P* < 0.05), 与术前比较, 相比B组, A组MAP、HR变化更小, 表明PMCT术过程中, 靶控输注丙泊酚能减轻创伤性操作对患者循环系统的影响. 丙泊酚间断静注给药, 根据患者体动追加调节丙泊酚药量, 血药浓度不稳定, 麻醉深度易出现波动, 难以维持平稳的麻醉效果, 造成循环系统异常变化, 如MAP、HR下降等^[12], 由表2可知, 相比A组, B组下降幅度更大, 但在人体正常范围内波动, 具备一定临床应用价值. 研究报告, 靶控输注给药可使麻醉诱导更加平稳, 且血液动力学波动较小, 可避免给药方式不当造成的肝血流减少, 心输

出量下降, 应用于肝功能不全患者麻醉诱导具有独特优势^[13]. 靶控输注根据BIS调节丙泊酚靶浓度, 更加符合人体个性化需求, 血药浓度和药物效应稳定, 麻醉深度平稳, 利于稳定患者循环系统, 减小MAP、HR波动, 应用于PMCT术中安全性更高^[14]. 另外, 从镇痛方面分析, 肝癌患者机体各项机能受病情影响, 对疼痛的忍受和耐受能力下降, 良好的镇痛作用至关重要^[15]. 本研究显示^[16], 术后30 min、3 h A组VAS评分低于B组, 提示靶控输注方式镇痛效果更加持久, 利于减轻患者术后痛苦. 丙泊酚是一种短效镇静药物, 起效快, 代谢快, 无药物蓄积, 能更好地在短时间内调控镇静深度, 更易于体现靶控输注特点; 同时相比间断静脉注射, 靶控输注将有蓄积作用的组织作为贮库, 以维持血药浓度, 延长镇痛镇静时间, 由此A组术后30 min、3 h的VAS评分较对照组低, 这也是丙泊酚用量一样情况下, A组麻醉苏醒时间较B组长的主要原因.

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术后出现的一种中枢神经系统并发症, 主要表现为焦虑、精神错乱、人格改变及记忆受损, 属于中老年人常见术后并发症^[17]. 目前, POCD发病机制尚未完全明确, 认为可能与患者年龄、神经系统病史、精神系统有关, 也可能与手术、手术过程中麻醉等创伤刺激及炎症反应有关. MMSE是临床常用研究POCD的评价方法, 能准确反映术后认知障碍情况, 本研究显示, 与术前1 d相比, 术后第1、2 d MMSE评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组($P<0.05$), 提示受多种因素影响, 行PMCT术的肝癌患者多存在认知下降现象, 但靶控输注丙泊酚, 麻醉过程中根据BIS调节丙泊酚靶浓度, 在确保麻醉深度情况下, 更易于控制丙泊酚用量, 对降低对患者认知功能的影响具有重要作用. 在此基础上, 本研究进一步对患者脑功能状态深入分析, WLi、ANXi、CFi从人体脑电波中提取而来, 能准确反映脑电波变化, 紧张焦虑、认知下降及其他身心疾病均会导致其异常升高, 影响大脑正常状态^[18]. 本研究显示, T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组($P<0.05$), 与术后第1 d A组认知高于B组的结果相符, 这也可能是造成这样结果的主要原因之一. 此外, 本研究发现, 两组均未出现呼吸抑制, 但A组体动发生率明显低于B组, 表明相比间断静注给药, 靶控输注的镇静效果更好, 更能保证PMCT术的安全性.

4 结论

综上所述, PMCT术中, 肝癌患者采用丙泊酚间断静注和靶控输注均安全、有效, 但靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 安全性更高. 虽然靶控输注较间断静注的苏醒时间延长, 但其延长时间短暂, 临床应用并

不受限.

文章亮点

实验背景

超声引导下经皮微波消融(percutaneous microwave coagulation, PMCT)术期间, 局麻下患者因无法耐受高温刺激而易发生体动, 导致微波针移位, 因此需实施静脉全麻. 丙泊酚是临床应用较为广泛的短效静脉麻醉药, 具有起效快、分布容积大、清除率高等特点, 用于全身麻醉的诱导和维持.

实验动机

本研究给予肝癌患者丙泊酚不同输注麻醉, 旨在探究其对患者脑功能状态指数、循环功能的影响.

实验目标

探讨超声引导下经皮微波消融术中丙泊酚不同输注方法对肝癌患者脑功能状态指数及循环功能的影响.

实验方法

选取2017-01/2021-01我院74例肝癌患者作为研究对象, 随机分为靶控输注组与间断注射组. 比较两组术前(T0)、手术开始时(T1)、手术开始后5 min(T2)、癌灶温度达到90 °C时(T3)、术后苏醒时(T4)循环功能[心率、平均动脉压]、脑功能状态[小波指数(wavelet index, WLi)、焦虑指数(anxiety index, ANXi)、舒适指数(comfort index, CFi)、丙泊酚用量及麻醉苏醒时间、术后疼痛、认知评分及不良反应发生率].

实验结果

T1、T2、T3时刻, A组MAP、HR高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); T1、T2、T3时刻, A组WLi、ANXi、CFi均低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组丙泊酚用量比较, 差异无统计学意义; A组麻醉苏醒时间较B组长, 差异有统计学意义($P<0.05$); A组术后30 min、3 h疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分及差值均低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与术前1 d相比, 术后第1、2 d简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分均明显下降, 但A组术后第1 d MMSE评分高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 术后第2 d两组MMSE评分比较, 差异无统计学意义; 两组均未出现呼吸抑制, A组体动发生率低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

实验结论

PMCT术中, 肝癌患者采用丙泊酚间断静注和靶控输注

均安全、有效, 但靶控输注方式对患者脑功能影响相对较小, 镇痛效果和维持机体循环稳定性更佳, 且术中体动反应少, 安全性更高。

展望前景

虽然靶控输注较间断静注的苏醒时间延长, 但其延长时间短暂, 临床应用并不受限, 但本研究所选例数较少, 可能存在一定偏倚, 故本研究仍需进一步深入开展。

5 参考文献

- 1 卞锦花, 达婷, 罗建梅, 周琦, 姜珏, 吴涛. 超声引导下经皮微波消融联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2020; 34: 509-512 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.05.023]
- 2 刘顺帆, 钟勇进, 彭怀玉. 肝动脉化疗栓塞TACE联合超声引导下微波消融治疗特殊部位肝癌疗效观察. 贵州医药 2020; 44: 212-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2020.02.015]
- 3 黄蕊, 罗涛, 刘永芳, 罗涛, 胡刚, 黄蕊. 丙泊酚对脂多糖诱导的脓毒血症小鼠抑郁样行为和海马炎症反应的影响. 神经损伤与功能重建 2020; 15: 325-328 [DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20200022]
- 4 Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth* 2019; 122: 448-459 [PMID: 30857601 DOI: 10.1016/j.bja.2018.12.025]
- 5 蔡世宏, 徐栋, 林学正, 许小诚, 陈凌军. 脑电双频指数指导下的丙泊酚靶控输注系统在结直肠癌手术中的应用效果. 中华全科医学 2020; 18: 34-36, 51 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001161]
- 6 Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain* 2019; 20: 245-263 [PMID: 30099210 DOI: 10.1016/j.jpain.2018.07.009]
- 7 Honjo Y, Takechi H. Japanese Old Stories Cognitive Scale: a screening test to detect cognitive disease and prompt visiting a memory clinic. *Psychogeriatrics* 2019; 19: 363-369 [PMID: 30785221

- 8 DOI: 10.1111/psyg.12398]
- 8 张先舟, 韩凤, 聂常富, 朱明辉, 杨振兴, 孔梁好, 庄昊, 邱大鹏, 高彪, 蒙博. 人工腹水辅助腔镜超声引导重度肝硬化特殊部位肝癌射频消融术. 中华普通外科杂志 2019; 34: 986-987 [DOI: 10.3670/cma.j.issn.1007-631X.2019.11.021]
- 9 朱波, 刘少星, 曹德均, 邓超, 刘凌. 多模式综合镇痛方案在原发性肝癌介入手术中的应用效果. 医学临床研究 2019; 36: 1674-1676 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2019.09.004]
- 10 蔡日生, 王汉兵, 杨子文, 赖晓红, 欧伟明. 酒石酸布托啡诺或右美托咪定分别联合丙泊酚在无痛胃镜下食管静脉曲张套扎术中的临床疗效比较. 实用医学杂志 2019; 35: 143-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.01.032]
- 11 郝倩, 刘保江, 李剑虹, 王晓盼, 周莉, 吕洁萍. 右美托咪定复合丙泊酚用于无抽搐电休克治疗患者麻醉的适宜剂量. 中华麻醉学杂志 2020; 40: 65-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2020.01.015]
- 12 徐文莉, 邓晓明, 陈春梅, 王磊, 王烨, 刘具会. 丙泊酚靶控输注镇静镇痛麻醉在脂肪抽吸手术中的应用. 临床麻醉学杂志 2019; 35: 810-812 [DOI: 10.12089/jca.2019.08.020]
- 13 沈国灿, 吴捷, 张宇, 杨雪辉, 张顺吉, 龚航, 李建钢. 两种丙泊酚药代动力学模型靶控输注在中海拔地区患者的麻醉效果. 临床麻醉学杂志 2020; 36: 84-86 [DOI: 10.12089/jca.2020.08.019]
- 14 陈广民, 郭雷, 李恩有. 泊酚药理学及其靶控输注模型的研究进展. 现代药物与临床 2020; 35: 387-392 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.041]
- 15 Park SW, Kim Y, Kang HY, You AH, Jeon JM, Woo H, Choi JH. Transthoracic radiofrequency ablation for hepatic tumor located beneath the diaphragm under one-lung ventilation: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13863 [PMID: 30572557 DOI: 10.1097/MD.00000000000013863]
- 16 彭德良, 罗富荣, 廖荣宗, 彭健泓, 陈立成, 瑞芬太尼联合丙泊酚靶控输注维持麻醉在小儿扁桃腺切除术中的效果. 检验医学与临床 2019; 16: 923-925, 930 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.017]
- 17 Czyż-Szyppenbejl K, Mędrzycka-Dąbrowska W, Kwiecień-Jaguś K, Lewandowska K. The Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) - Systematic Review. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 145-160 [PMID: 31008471 DOI: 10.12740/PP/90648]
- 18 郭琛, 林函, 季灵正, 周艳瑾, 陈良巧. 耳穴埋针对手术前患者的镇静作用及对熵指数与脑功能的影响. 数理医药学杂志 2019; 32: 10-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2019.06.002]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展

王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞

王平, 高学松, 段雪飞, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科 北京市 100015

张耀南, 北京医院骨科, 国家老年医学研究中心, 中国医学科学院老年医学研究院 北京市 100730

王平, 研究生, 研究方向为慢性病毒性肝炎与骨代谢异常的临床研究.

基金项目: 国家十三五传染病防治科技重大专项, No. 2018ZX10715-005.

作者贡献分布: 本综述由王平、高学松和张耀南完成; 段雪飞审核.

通讯作者: 段雪飞, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区崔各庄镇京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科. duanxuefei@vip.sina.com

收稿日期: 2021-11-25

修回日期: 2021-12-27

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-08

Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis

Ping Wang, Xue-Song Gao, Yao-Nan Zhang, Xue-Fei Duan

Ping Wang, Xue-Song Gao, Xue-Fei Duan, Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Yao-Nan Zhang, Orthopedic Department of Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Supported by: National 13th Five-year Major Scientific and Technological Projects for the Prevention and Control of Infectious Diseases, No. 2018ZX10715-005.

Corresponding author: Xue-Fei Duan, Chief Physician, Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, No. 8 Jingshun East Street, Cuigezhuang Town, Chaoyang District, Beijing 100015, China. duanxuefei@vip.sina.com

Received: 2021-11-25

Revised: 2021-12-27

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-08

Abstract

Osteoporosis is one of the complications of chronic viral hepatitis related cirrhosis, and the pathogenesis and treatment methods for osteoporosis have been extensively studied. However, whether chronic viral hepatitis is the risk factor for osteoporosis is still controversial. Some studies have demonstrated the relationship between them, but there is still no systematic judgment on its pathogenesis and treatment. In this review, we systematically summarize the risk, possible pathogenesis, and treatment scheme of osteoporosis secondary to non-cirrhotic chronic viral hepatitis, with an aim to clarify the relationship between chronic viral hepatitis and osteoporosis, remind clinicians to be alert to the possibility of osteoporosis complicated by chronic viral hepatitis, and provide support for clinical diagnosis and treatment.

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

Key Words: Hepatitis; Chronic; Osteoporosis; Pathogenesis; Treatment

Citation: Wang P, Gao XS, Zhang YN, Duan XF. Progress in research of non-cirrhotic chronic viral hepatitis with osteoporosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(11): 491-497

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/491.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.491>

摘要

骨质疏松症是病毒性肝炎肝硬化的并发症之一, 有大量研究阐述了肝硬化患者中骨质疏松症的发病机制及治疗方法, 而未进展至肝硬化阶段的慢性病毒性肝炎是否同样存在并发骨质疏松症的风险则尚无定论, 多数研究就两者的关系给出了肯定的答复, 但其发

病机制和治疗等仍无系统的论断. 本文回顾了近年来有关慢性病毒性肝炎及骨质疏松症的相关文献, 就非肝硬化期慢性病毒性肝炎继发骨质疏松症的发生风险、可能的致病机制及治疗方案进行了系统的综述, 以期明确两者的关系, 提高临床医生关于本病的认识, 并为临床诊治提供参考.

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

关键词: 慢性病毒性肝炎; 骨质疏松症; 发病机制; 治疗

核心提要: 非肝硬化期慢性病毒性肝炎患者中, 骨质疏松症的患病风险增加, 其可能的机制包括: 维生素D和钙缺乏、受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值失衡、细胞因子水平变化、瘦素水平变化、抗病毒药物使用等.

文献来源: 王平, 高学松, 张耀南, 段雪飞. 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(11): 491-497

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/491.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.491>

0 引言

慢性肝病可引起全身多系统损害, 肝性骨病是其并发症之一. 肝性骨病表现为骨软化症和骨质疏松症, 骨软化症在慢性肝病中相对少见, 骨质疏松症是肝性骨病最常见的表现形式. 以往研究表明, 肝功能不全引起的骨质疏松通常发生于终末期患者, 最常见于原发性胆汁性肝硬化, 也可见于酒精性肝硬化和病毒性肝炎肝硬化等慢性肝病. 其中, 病毒性肝炎肝硬化在我国尤为多见, 其继发的骨质疏松症发病率约为10%-60%^[1]. 但近年来, 随着研究的不断深入, 我们发现非肝硬化期的慢性病毒性肝炎也可作为独立危险因素增加骨质疏松症的发生率. 本文就慢性病毒性肝炎, 包括乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎并发骨质疏松症的发生风险、发病机制、临床表现、诊断和治疗等方面的相关研究进行综述.

1 骨质疏松症的概述

1.1 定义及临床表现 骨质疏松症是以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将骨质疏松症定义为以骨密度(bone mineral density, BMD)降低为特征的全身性骨骼疾病, 分为原发性和继发性. 继发性骨质疏松症被定义为由任何影响骨代谢的疾病和/或药物及其他明确病因导致的骨质疏松, 临床表现为疼痛、脊柱变形和骨折风

险等. 疼痛主要表现为腰背酸痛或全身疼痛, 负荷增加时疼痛加重或活动受限, 因椎体压缩性骨折, 可出现身高变矮或驼背等脊柱畸形. 骨质疏松还会对患者的心理状态产生一定的影响, 表现为恐惧、焦虑、抑郁、自信心丧失等. 病情进展则可能发生脆性骨折^[2-4]. 骨质疏松性骨折好发于椎骨, 其次是髌部、桡骨远端和肱骨近端. 1.2 诊断标准 骨质疏松症的诊断主要基于BMD的测定和脆性骨折的发生. 目前最常用的BMD测量方法是双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 主要测量部位是中轴骨, 包括腰椎和股骨近端, 也可测量前臂远端和肱骨近端. 中国《原发性骨质疏松症防治指南》(2017版)^[2]指出, 对于绝经后女性、50岁及以上男性的判定标准以T值划分(见表1); 对于儿童、绝经前女性和50岁以下男性, 其BMD水平的判断建议用Z值[(BMD测定值-同种族同性别同龄人BMD均值)/同种族同性别同龄人BMD标准差]表示, $Z < -2$ 为“低于同年龄段预期范围”或低骨量. 美国AAACE2020年更新的骨质疏松诊疗指南则弱化了T值的诊断, 强调在排除其他代谢性骨病的情况下出现脆性骨折, 甚至BMD T值正常也可诊断; 患者根据 $T \leq -2.5$ 诊断为骨质疏松症时, 即使后续检查T值高于-2.5, 仍不改变骨质疏松诊断; 患者T值在-2.5至-1.0之间时, 采用FRAX[®]评估后结果为骨折风险增高时(高于本国家特异性阈值)也可以诊断为骨质疏松症^[3].

1.3 骨质疏松症风险评估的辅助工具 用于初步筛查骨质疏松的辅助诊断工具包括《原发性骨质疏松症防治指南》(2017版)推荐的国际骨质疏松基金会(international osteoporosis foundation, IOF)骨质疏松风险一分钟测试题以及亚洲人骨质疏松自我筛查工具(osteoporosis self-assessment tool for Asians, OSTA), 另外, 骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)可作为BMD和FRAX的辅助诊断工具, 也可作为骨折风险的独立预测因子^[4].

2 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的危险因素

2.1 肝炎病毒感染 肝硬化合并骨质疏松症的发生风险较明确, 《肝硬化防治指南》已将肝性骨病列为肝硬化的并发症之一^[5]. 而目前关于未进展至肝硬化期的慢性病毒性肝炎并发骨质疏松风险的研究较少, 且结论不一致. 大部分研究表明, 在非肝硬化期的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染人群中, 骨质疏松的发生风险较无HBV感染人群有增加. Chen等人^[6]将台湾的健康保险数据库中符合条件的180730例样本纳入一项研究, 观察时间为11年, 他们发现, 在调整年龄、性别、药物、共病如糖尿病、高血压、高脂血症、肝硬化等危

表 1 基于DXA测定骨密度分类标准(2017版《原发性骨质疏松症诊治指南》)

分类	T值
正常	T值 \geq -1.0
低骨量	-2.5 < T值 < -1.0
骨质疏松	T值 \leq -2.5
严重骨质疏松	T值 \leq -2.5+脆性骨折

T值 = (实测值 - 同种族同性别正常青年人峰值骨密度)/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差。

险因素后, HBV感染患者患骨质疏松的风险是对照组的1.13倍, 尽管和其他危险因素相比, HBV感染对骨质疏松的影响较小。韩国的Baeg等人^[7]比较了423例HBsAg(+)患者及10883例HBsAg(-)受试者的BMD, 在男性群体中观察到HBsAg(+)组BMD低于HBsAg(-)组。一项荟萃分析证明, 与健康对照组相比, HBV感染者的BMD显著降低(标准化均数差: -0.63, 95%CI: -0.86至-0.41, $P < 0.05$), 但此荟萃分析所纳入的文献质量较低^[8]。土耳其的一项小样本量研究显示非肝硬化期的慢性乙型病毒性肝炎并不是骨质疏松的显著危险因素, 但由于其BMD采集部位是非优势手的2、3、4指近节指骨, 而非最易发生骨质疏松的中轴骨, 这可能会造成假阴性结果^[9]。

关于非肝硬化期丙型肝炎合并骨质疏松症风险的研究较乙型肝炎多, 大多数已得出肯定的结论。Chen等人^[10]开展的另一项非肝硬化期的丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染和骨质疏松风险的研究纳入了51535名观察者, 发现在调整年龄、性别、合并症等危险因素后, HCV暴露组患骨质疏松症的风险显著高于对照组, 前者是后者的1.38倍, 但相比于高血压、糖尿病、心衰等危险因素, HCV感染对骨质疏松的影响较小。西班牙一项包含了113名非肝硬化的初治慢性HCV感染者的研究, 通过测量受试者的椎骨、股骨颈和髌骨的BMD, 发现他们的BMD较正常下降, 与对照组的差异有统计学意义。这种BMD下降在绝经后妇女慢性HCV感染者中尤为显著^[11]。美国的一项荟萃分析纳入了四个高质量研究, 评估慢性HCV感染与骨质疏松的关系, 结果发现, 与未感染HCV的患者相比, 感染HCV的患者患骨质疏松症的风险更高, 大约增加5%的风险^[12]。Bedimo等人^[13]在研究人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)/HCV对骨微结构和骨折风险的影响时, 将受试者分为4组, 即病毒学抑制的HIV感染者、未经治疗的HCV感染者、HIV/HCV共感染者和未感染对照者, 他们观察到, HCV与有害的骨微结构改变有关, 表现为只有HCV感染与骨小梁分数(trabecular bone score, TBS)降低相关。在这之前, 他们发现HCV可以独立降低BMD^[14]。目前对非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的发病率没有

明确的论述, 综合多项研究, 可得知其大致患病率为5%-36%^[11,15-18]。

2.2 其他危险因素 除乙肝病毒、丙肝病毒自身外, 慢性病毒性肝炎合并骨质疏松的风险因素还包括高龄、女性、不良生活方式如吸烟酗酒、长期应用抗病毒药物和糖皮质激素等影响骨代谢药物、营养不良/低体质指数等。此外, 随肝病严重程度的增加, 合并骨质疏松的风险也在增加。

3 非肝硬化期慢性病毒性肝炎并发骨质疏松症的机制

骨质疏松症发生的病理生理学基础包括骨形成的减少和骨吸收的增加。肝硬化合并骨质疏松症的发病机制包括: 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平低; 维生素D和钙缺乏; 核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值增高; 细胞因子水平变化; 高胆红素; 雌激素缺乏; 甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)减少; 性腺功能减退; 肠道微生物群失调^[4]等。而非肝硬化期的慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的机制较之又有不同。以上有些因素只有肝病进展至肝硬化阶段才出现, 而有些因素在病毒性肝炎的阶段即作为骨质疏松症的致病因素发挥作用。

3.1 维生素D和钙缺乏 维生素D的活化形式1,25-(OH)₂-D₃促进钙在胃肠道的吸收, 在肝硬化患者中, 维生素D 25位羟化障碍, 1,25-(OH)₂-D₃合成减少, 不仅会导致骨形成减少, 还会引起继发性甲状旁腺功能亢进, 从而促进骨转换, 使BMD下降。多项研究的结果显示在慢性病毒性肝炎早期即存在维生素D减少。Lange等人^[19]发现, 没有纤维化和轻微纤维化的HCV感染患者的维生素D缺乏的发生率均高于健康对照组。崔等人将慢性HBV感染者分为慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化以及肝癌患者, 比较他们之间及与健康人群的血清25(OH)D水平差异, 结果显示各研究组的血清25(OH)D水平均较正常人降低, 差异有统计学意义^[20]。同时, 有研究表明^[21], 血清钙水平与

慢性乙型肝炎的严重程度呈负相关. 因此, 肝炎病毒感染导致的维生素D和钙缺乏可以视作非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的发病机制之一.

3.2 RANKL/RANK/OPG比值增高 RANKL由成骨细胞分泌, 可以结合破骨细胞前体细胞表面的RANK, 激活破骨细胞, 促进骨吸收, 同时, 由成骨细胞分泌的OPG可竞争性结合RANK, 对RANKL有拮抗作用, 故RANKL/OPG的比值决定骨吸收的程度. 张强等人比较了OPG/RANKL在非肝硬化期慢性乙肝患者、乙肝肝硬化患者以及健康人群中的水平, 发现尽管乙肝肝硬化患者的OPG/RANKL水平明显低于非肝硬化期慢性乙肝患者, 但后者与健康人群的差异也有统计学意义^[22]. 这表明, 即便是未进展至肝硬化的慢性乙型肝炎, 低OPG/RANKL比值同样可以通过促进骨吸收调节骨代谢活动. 类似的, 来源于我国另外一项小样本研究也将受试者分成了以上三组, 即非肝硬化期慢性乙型肝炎患者、乙肝肝硬化患者以及健康人群, 观测了他们的血清OPG值, 结果显示, 三组之间的OPG值差异都有统计学差异. 这进一步说明了OPG缺乏是非肝硬化期慢性乙肝合并骨质疏松的发病机制之一.

3.3 细胞因子水平变化 HBV本身及其在体内复制过程中产生的许多病毒抗原(如HBsAg、HBeAg)作用于免疫系统, 激发免疫应答反应. 免疫细胞分泌大量细胞因子[包括白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-7、IL-11、IL-13、IL-15、IL-17及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、TNF- β 等], 可以抑制成骨, 同时促进破骨细胞前体细胞分化, 还可通过调节RANKL/RANK/OPG系统, 诱导RANKL表达继而增强骨吸收, 使BMD降低. 其中, TNF- α 还可直接作用于成骨细胞, 抑制其分化并诱导其凋亡. Du等^[23]在研究中发现, 与对照组相比, 4个实验组(慢性乙型肝炎组/肝硬化组/原发性肝细胞癌组/肝衰竭组)血清中, IL-17的含量及mRNA水平均显著升高, 其中以肝硬化组最为明显, 其余三组无明显差异. 慢性乙型肝炎及肝硬化组病人肝组织中的IL-17水平较乙型肝炎病毒携带者也升高, 免疫组化的结果显示IL-17的表达与肝脏纤维化及炎症反应程度呈正相关^[24]. 一项试验按照HBVDNA载量将受试者分为4组, 分别为低水平组、中水平组、高水平组和阴性组. 分别检测他们的IL-6、TNF- α 水平, 结果显示, 阴性组的IL-6、TNF- α 最低, 高水平组的IL-6、TNF- α 水平高于其它三组^[25]. 此外, IL-6还可反映乙肝病情严重程度. 这表示, 细胞因子在非肝硬化期很可能对骨质疏松的发生有一定的作用, 但目前尚缺乏细胞因子在慢性病毒性肝炎中的水平变化对BMD影响的研究报道.

3.4 瘦素水平变化 瘦素(leptin, LP)与其受体结合后, 通过

不同的信号传导途径, 直接作用于骨髓基质细胞和成骨细胞, 促进骨代谢; 通过作用于中枢神经系统, 抑制骨代谢. 但在非肝硬化期慢性病毒性肝炎中的表达目前还存在较大的争议, 有研究称慢性肝病中的瘦素与健康对照组无差异^[26]. 然而在另一项研究中, 在没有明显纤维化的慢性HBV感染者中, 瘦素高于正常水平, 与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)正相关^[27].

3.5 抗病毒药物的影响 我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2019版)提出, 对于慢性乙型肝炎患者, 若HBV DNA阳性, 且ALT持续异常, 在排除其他原因导致的ALT升高后, 建议启动抗病毒治疗. 口服抗病毒药物中, 富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)和阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)可能导致低磷性骨病. 一项针对中国人群的研究表明, 长期低剂量(10 mg QD)口服ADV会导致Fanconi综合征, 继而导致磷在肾小管的重吸收障碍, 导致低磷性骨病^[28]. Baranek等人^[29]进行的Meta分析结果表明, 接受TDF治疗的人群比未接受TDF治疗的人群BMD下降幅度更大. 所以, 在非肝硬化期应用核苷酸类抗病毒药物(ADV、TDF)也是慢性病毒性肝炎患者发生骨代谢异常的机制之一.

3.6 IGF-1水平下降 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是主要在肝脏合成的成骨细胞刺激因子, 促进成骨细胞的增殖和分化, 促进骨形成. 肝硬化时, 肝功能严重受损, IGF-1的合成减少, 骨形成减少, BMD下降^[2]. 目前尚无可靠证据证明慢性病毒性肝炎早期IGF-1水平有变化. 一项研究将受试者分为丙型肝炎病毒肝硬化组、非肝硬化期慢性HCV感染组以及健康对照组, 分别检测他们的血清IGF-1水平. 结果显示, 肝硬化组IGF-1水平明显低于非肝硬化组及健康对照组, 而非肝硬化组与健康对照组却无统计学差异^[30]. 这表明, IGF-1在非肝硬化期慢性丙型肝炎感染中可能并无作用. 但这项研究受限于小样本量, 而且并未显示出IGF-1与BMD的关联.

以上为可能导致非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的机制, 其它因素如高胆红素血症、雌激素、肠道微生物群失调等导致肝硬化并发骨质疏松的危险因素, 尚无相关文献证明其在慢性病毒性肝炎早期发挥作用.

4 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的治疗

4.1 一般治疗 要补充足够的营养. 指南^[2]推荐每日蛋白质摄入量为0.8 g/kg-1.0 g/kg体重, 并每天摄入牛奶300 mL或相当量的奶制品, 并保持日照充足, 规律运动等. 大多数研究建议补充钙和维生素D. 成人每日钙推荐摄入

量为800 mg(元素钙), 50岁及以上人群每日钙推荐摄入量为1000 mg-1200 mg, 常用的补充剂是碳酸钙, 需与食物一起摄入, 以增加吸收. 常用碳酸钙D₃片, 每片含碳酸钙1.5 g(相当于钙600 mg)/维生素D₃ 125 U, 口服, 每次1片, 1-2次/d. 因为骨化三醇是维生素D的最终活性代谢物, 无需经过肝脏羟化, 所以它更适合肝病患者. 维生素D用于骨质疏松症防治时, 剂量推荐为800 IU/d-1200 IU/d^[2,41].

4.2 非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松的药物治疗 目前普遍认同的药物治疗方式为抗病毒治疗和抗骨质疏松治疗双管齐下.

4.2.1 抗病毒治疗: 常见的抗乙肝病毒药物包括核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素 α . 如上所述, 核苷酸类似物中的ADV和TDF易致骨质流失, 应尽量避免在合并骨质疏松症的慢性病毒性肝炎患者中应用这两种药物. 研究表明^[31], 从TDF转换为TAF的患者BMD增加(TAF的骨安全性高于TDF, 使用TDF治疗的慢性肝病若出现BMD下降, 可改为TAF继续治疗). 有研究发现聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林的治疗可增加慢性丙型肝炎患者的BMD, 但需要更多的研究证明其对BMD的影响^[15]. 目前治疗丙型肝炎的直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAAs), 尚未有证据证明其对骨代谢的影响.

4.2.2 抗骨质疏松治疗: 抗骨质疏松类药物基本可分为两大类: 抑制骨吸收的药物和促进骨形成的药物, 但目前关于抗骨质疏松药物对非肝硬化期慢性病毒性肝炎合并骨质疏松症的研究甚少.

目前临床应用最广泛的抗骨质疏松药物是抑制骨吸收药物, 其中, 双膦酸盐是一线药物. 通常首选使用具有较广抗骨折谱的药物, 如阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸等^[2]. 在临床应用中要注意此类药物的安全性, 在慢性病毒性肝炎合并的骨质疏松中, 尤其要注意对消化系统的影响. 口服双膦酸盐与胃肠道紊乱有关, 包括食管溃疡、食管炎、恶心、呕吐、腹泻、消化不良及上消化道出血等表现, 一些氨基双膦酸盐如帕米膦酸盐引起食管炎相对较少. 关于双膦酸盐是否会增加食管癌的风险, Wright等人^[32]的Meta分析并未给出肯定的结果, 尚需进一步研究. 此外, 静脉注射唑来膦酸在临床应用中较少引起消化道症状, 可能更适合慢性肝病患者, 但在首次静脉应用唑来膦酸时, 应特别注意其一过性流感样症状^[5].

降钙素是另一大类抑制骨吸收的药物, 它是一种钙调激素, 能抑制破骨细胞的生物活性、减少破骨细胞数量, 减少骨量丢失并增加骨量, 应用于临床的降钙素类制剂有两种: 鳗鱼降钙素类似物和鲑降钙素. 降钙素总体安全性良好. 有研究发现注射降钙素治疗骨质疏松症的受试者出现恶心、呕吐等消化道症状, 但症状

较轻, 持续时间均较短, 且出现较早, 继续用药一段时间后症状消失. 2012年欧洲药品管理局人用药机构委员会通过Meta分析发现, 长期使用(6 mo或更长时间) 鲑降钙素口服或鼻喷剂型与恶性肿瘤风险轻微增加相关(口服SCT0.7%, 鼻剂2.4%), 但无法肯定该药物与恶性肿瘤之间的确切关系. Hagino等人^[33]的Meta分析结果显示使用鲑降钙素可以增加癌症的发病率, 然而其纳入文献的质量较差, 他们指出, 降钙素和癌症之间的联系微弱, 更不存在因果关系^[33]. Overman等人^[34]则支持临床医生停止将鲑降钙素应用于骨质疏松病人. 综合上述研究, 我国指南推荐鲑降钙素类药物可临床应用于骨质疏松症患者, 但使用期限一般不超过3 mo^[2].

选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)盐酸雷洛昔芬, 作为抗骨吸收药物, 比起雌激素更为安全, 可降低并发子宫内膜癌、乳腺癌、胆汁淤积性肝损伤的风险, 可以提高聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗绝经后慢性丙型肝炎的疗效^[35]. 一项研究通过细胞培养系统证明雷洛昔芬抑制1b基因型HCV RNA复制, 并抑制2a型HCV JFH-1感染. 雷洛昔芬还可增强干扰素(interferon, IFN)- α 的抗HCV活性^[36].

抗骨吸收药物最新药物“地舒单抗”是目前可用于人体治疗的活性最强的RANKL抑制剂. 其以高亲和力与RANKL结合, 抑制RANKL与RANK的相互作用, 抑制破骨细胞的生成与功能, 从而减少骨吸收、增加骨量、改善BMD^[37], 它是目前唯一上市的RANKL抑制剂, 于2010年首次在欧盟上市被批准用于治疗骨折高风险的绝经后女性和男性骨质疏松症, 于2020-06在我国获批上市仅适用于绝经后女性骨质疏松症. 该药禁忌证为: 对活性成分或任何辅料成分过敏者禁用; 低钙血症症禁用^[38].

特立帕肽是人工合成的甲状旁腺激素的活性片段, 是促进成骨细胞合成代谢的药物, 可以提高BMD, 改善骨重建、促进骨形成. 有研究表明特立帕肽抗骨质疏松的疗效优于双膦酸盐^[39], 可有效增加腰椎和股骨颈的BMD. 特立帕肽联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者的骨代谢异常改善效果显著, 能缓解患者骨痛, 提高生活质量^[40]. 理论上可以改善慢性肝病患者的BMD, 但目前还缺乏其在慢性病毒性肝炎合并骨质疏松患者中的疗效及安全性的研究报道.

国外已有指南推荐阿巴拉肽和罗莫珠单抗. 有文献证实, 阿巴拉肽升高BMD的作用比特立帕肽更强、更快, 且副作用轻微^[41]. 美国内分泌学会指南中还推荐了罗莫珠单抗, 指南指出, 罗莫珠单抗应被视为多椎体骨折或髌部骨折且BMD处于骨质疏松范围(本应是“即严重骨质疏松”)的患者的一线治疗. 这种药物也可以考虑

用于抗再吸收治疗失败的个体^[42]. 有研究表明^[43], 罗莫珠单抗增加BMD的幅度高于特立帕肽. 但目前这两种药物并未在国内上市.

在应用以上药物抗骨质疏松时, 可以通过定期检查BMD、骨代谢指标等方法监测疗效, 以酌情调整下一步治疗方案. 医生和患者都应清楚认识到肝病合并骨质疏松的治疗是一个长期需要坚持, 更要随时根据病情进行监测、调整的漫长治疗过程.

5 结论

综上所述, 慢性病毒性肝炎即使未进展至肝硬化阶段也同样存在并发骨质疏松症的风险, 其发病可能与维生素D和钙缺乏、RANKL/RANK/OPG比值失衡、细胞因子水平变化、瘦素水平变化、抗病毒药物使用等因素相关, 若能早期发现、及早干预, 则可最大限度地避免脆性骨折的发生. 因此, 及时进行BMD的筛查和普及骨质疏松症的防治策略很有必要. 此外, 尚需要更多基础实验及临床研究去探讨非肝硬化期慢性病毒性肝炎并发骨质疏松症的发病机制及最佳治疗方案.

6 参考文献

- López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 300-307 [PMID: 22216370 DOI: 10.4254/wjh.v3.i12.300]
- 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志 2017; 10: 413-444
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract* 2020; 26: 1-46 [PMID: 32427503 DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL]
- Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31480433 DOI: 10.3390/ijms20174270]
- 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 11: 2408-2425
- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association Between Chronic Hepatitis B Virus Infection and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2276 [PMID: 26683953 DOI: 10.1097/md.0000000000002276]
- Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Han KD, Choi HJ, Bae SH, Choi JY, Choi MG. Males seropositive for hepatitis B surface antigen are at risk of lower bone mineral density: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *Hepatol Int* 2016; 10: 470-477 [PMID: 26850597 DOI: 10.1007/s12072-015-9672-7]
- Liu R, Qiao CD, Zheng Y, Zhou YN. The risk association of hepatitis B virus infection and osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2020; 43: 937-939 [PMID: 32532677 DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.05.011]
- Yenice N, Gümrah M, Mehtap O, Kozan A, Türkmen S. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 260-266 [PMID: 17205403]

- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation Between Hepatitis C Virus Exposure and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2086 [PMID: 26632720 DOI: 10.1097/md.0000000000002086]
- Olmos-Martínez JM, Hernández JL, Fábrega E, Olmos JM, Crespo J, González-Macías J. Bone mineral density and trabecular bone score in treatment-naïve patients with non-cirrhotic hepatitis C virus infection. *Arch Osteoporos* 2020; 15: 72 [PMID: 32399944 DOI: 10.1007/s11657-020-00752-1]
- Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawanatana P, Phatharacharukul P, Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporosis: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 216-221 [PMID: 28721974 DOI: 10.4103/sjg.SJG_452_16]
- Bedimo RJ, Adams-Huet B, Poindexter J, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Turner D, Moore T, Tebas P, Maalouf NM. The Differential Effects of Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus on Bone Microarchitecture and Fracture Risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1442-1447 [PMID: 29145609 DOI: 10.1093/cid/cix1011]
- Bedimo R, Cutrell J, Zhang S, Drechsler H, Gao A, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Tebas P, Maalouf NM. Mechanisms of bone disease in HIV and hepatitis C virus: impact of bone turnover, tenofovir exposure, sex steroids and severity of liver disease. *AIDS* 2016; 30: 601-608 [PMID: 26558726 DOI: 10.1097/qad.0000000000000952]
- Redondo-Cerezo E, Casado-Caballero F, Martín-Rodríguez JL, Hernández-Quero J, Escobar-Jimenez F, Gonzalez-Calvin JL. Bone mineral density and bone turnover in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and sustained virological response to antiviral therapy with peginterferon-alfa and ribavirin. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1709-1715 [PMID: 24676843 DOI: 10.1007/s00198-014-2663-z]
- Orsini LG, Pinheiro MM, Castro CH, Silva AE, Szejnfeld VL. Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* 2013; 8: e81652 [PMID: 24312334 DOI: 10.1371/journal.pone.0081652]
- Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault NA. Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1813-1819 [PMID: 25563723 DOI: 10.1007/s10620-014-3507-6]
- Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-1847 [PMID: 15793878 DOI: 10.3748/wjg.v11.i12.1843]
- Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, Herrmann E, Badenhoop K, Zeuzem S, Sarrazin C. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 887-893 [PMID: 21145801 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.036]
- 崔剑巍, 张菁, 成伟忠, 陆敏, 陈菊英, 阴鹏鸽. 慢性HBV感染者血清维生素D水平的临床观察. 中西医结合肝病杂志 2017; 5: 269-271
- 徐晓义, 夏树伟, 黄小俊, 潘艳. 慢性乙型肝炎患者病情严重程度与血清钙水平的关系. 中国实验诊断学 2019; 11: 1929-1931
- 张强, 成军, 赵昌松, 袁征, 蔡娟, 万钢, 李鑫. 慢性乙型肝炎患者血清骨保护素和核因子κB受体活化因子配体变化的研究. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2013; 6: 850-854 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358]
- Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, Qin LY, Chen SJ. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn Pathol* 2013; 8: 40 [PMID: 23448394 DOI: 10.1186/1746-1596-8-40]

- 24 王兰, 杨帆, 张丽, 杨瑞宁. Th17细胞及相关细胞因子在乙型肝炎病毒性肝炎中的作用机制. *肝脏* 2015; 5: 410-412 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2015.05.019]
- 25 马海霞. 乙型肝炎病毒感染患者病毒载量对外周血T淋巴细胞、细胞因子及肝功能的影响. *检验医学与临床* 2019; 21: 3211-3213
- 26 Testa R, Franceschini R, Giannini E, Cataldi A, Botta F, Fasoli A, Tenerelli P, Rolandi E, Barreca T. Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 33-37 [PMID: 10905583 DOI: 10.1080/00365520310003877]
- 27 Mousa N, Abdel-Razik A, Sheta T, Shabana W, Zakaria S, Awad M, Abd Elsalam M, El-Wakeel N, Elkashef W, Effat N, Elgamel A, Deiab AG, Eldars W. Serum leptin and homeostasis model assessment-IR as novel predictors of early liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Br J Biomed Sci* 2018; 75: 192-196 [PMID: 30079841 DOI: 10.1080/09674845.2018.1505187]
- 28 Sun L, Yi D, Sun W, Wang C. Retrospective analysis of the clinical characteristics of adefovir dipivoxil-induced Fanconi's syndrome in the Chinese population. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 722-728 [PMID: 32406123 DOI: 10.1111/jcpt.13154]
- 29 Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther* 2020; 25: 21-32 [PMID: 32077867 DOI: 10.3851/imp3346]
- 30 Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, Rasheed EA, Rasheed MA. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 429-432 [PMID: 20189618 DOI: 10.1016/j.trstmh.2010.01.012]
- 31 Surial B, Cavassini M, Calmy A, Fehr J, Stöckle M, Bernasconi E, Roth B, Fux CA, Kovari H, Furrer H, Rauch A, Wandeler G; Swiss HIV Cohort Study. Rates and predictors of switching to tenofovir alafenamide-containing ART in a nationwide cohort. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 834 [PMID: 31601174 DOI: 10.1186/s12879-019-4454-9]
- 32 Wright E, Schofield PT, Molokhia M. Bisphosphonates and evidence for association with esophageal and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e007133 [PMID: 26644118 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007133]
- 33 Hagino H, Tanaka K, Silverman S, McClung M, Gandra SR, Charokopou M, Adachi K, Johnson B, Stollenwerk B. Cost effectiveness of romosozumab versus teriparatide for severe postmenopausal osteoporosis in Japan. *Osteoporos Int* 2021; 32: 2011-2021 [PMID: 33772328 DOI: 10.1007/s00198-021-05927-1]
- 34 Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1675-1684 [PMID: 24259626 DOI: 10.1177/1060028013509233]
- 35 Furusyo N, Ogawa E, Sudoh M, Murata M, Ihara T, Hayashi T, Ikezaki H, Hiramane S, Mukae H, Toyoda K, Tani H, Okada K, Kainuma M, Kajiwara E, Hayashi J. Raloxifene hydrochloride is an adjuvant antiviral treatment of postmenopausal women with chronic hepatitis C: a randomized trial. *J Hepatol* 2012; 57: 1186-1192 [PMID: 22889955 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.003]
- 36 Takeda M, Ikeda M, Mori K, Yano M, Ariumi Y, Dansako H, Wakita T, Kato N. Raloxifene inhibits hepatitis C virus infection and replication. *FEBS Open Bio* 2012; 2: 279-283 [PMID: 23650611 DOI: 10.1016/j.fob.2012.08.003]
- 37 Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, San Martin J, Dansey R. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401-419 [PMID: 22543469 DOI: 10.1038/nrd3705]
- 38 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志* 2020; 13: 6 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.06.002]
- 39 Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 66: 1-11 [PMID: 30890377 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.03.004]
- 40 高倩, 陈云霞, 代嘉, 王臣, 刘春燕, 白婧. 特立帕肽联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者骨代谢异常的改善效果. *疑难病杂志* 2020; 3: 257-260
- 41 Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: A new pharmacological option for osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76: 130-135 [PMID: 30689744 DOI: 10.1093/ajhp/zxy022]
- 42 Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 [PMID: 32068863 DOI: 10.1210/clinem/dgaa048]
- 43 McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412-420 [PMID: 24382002 DOI: 10.1056/NEJMoa1305224]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



胆胰汇合异常与胆管扩张症的研究进展

蔡强, 喻诗哲, 喻智勇

蔡强, 喻智勇, 云南大学附属医院肝胆胰外科 云南省昆明市 650021

喻诗哲, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

蔡强, 主治医师, 研究方向为肝胆胰疾病的基础与临床.

基金项目: 云南省王曙光专家工作站, No. 2018IC107.

作者贡献分布: 此文由蔡强撰写, 喻诗哲协助; 喻智勇审校.

通讯作者: 喻智勇, 主任医师, 650021, 云南省昆明市五华区青年路176号, 云南大学附属医院肝胆胰外科. rsyby@139.com

收稿日期: 2021-11-19

修回日期: 2022-02-26

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-08

Progress in research of pancreaticobiliary maljunction and biliary dilatation

Qiang Cai, Shi-Zhe Yu, Zhi-Yong Yu

Qiang Cai, Zhi-Yong Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Shi-Zhe Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: Yunnan Wang Shuguang Expert Workstation, No. 2018IC107.

Corresponding author: Zhi-Yong Yu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Yunnan University, No. 176 Qingnian Road, Wuhua District, Kunming 650021, Yunnan Province, China. rsyby@139.com

Received: 2021-11-19

Revised: 2022-02-26

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-08

Abstract

Pancreaticobiliary maljunction (PBM) is a congenital anomaly that is defined as a junction of the pancreatic and bile ducts located outside the duodenal wall during the embryonic stage, resulting in bile and pancreatic juice reflux and corresponding clinical symptoms. PBM is a high risk factor for cholangiocarcinoma. PBM can occur with or without biliary dilatation (BD). Early diagnosis of PBM can prevent complications. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, multi-slice spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and cholangiopancreatography are important modalities for diagnosis of this disease. The standard surgical procedure for PBM with BD is dilated cholangiectomy and choledochenteroanastomosis. Cholecystectomy should be performed as early as possible for PBM without BD.

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

Key Words: Pancreaticobiliary maljunction; Biliary dilatation; Embryology; Diagnosis; Therapy

Citation: Cai Q, Yu SZ, Yu ZY. Progress in research of pancreaticobiliary maljunction and biliary dilatation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(11): 498-503

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/498.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i11.498>

摘要

胆胰汇合异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)是胰管和胆管在胚胎时期开始在十二指肠壁外连接, 由此形成胆汁和胰液异常返流并产生相应的临床症状的一类先天性疾病. PBM是胆道恶性肿瘤的高危因素. PBM可伴有或不伴有胆管扩张症(biliary dilatation, BD). 早期诊断PBM有助于预防相关并发症; 超声、

磁共振、螺旋CT、内镜超声、内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、胆道造影等是重要的诊断手段。胆管囊肿完全切除和胆肠重建术是治疗PBM合并BD的标准术式; 不合并胆管扩张症的PBM应及时行胆囊切除术。

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

关键词: 胆胰汇合异常; 胆管扩张症; 胚胎学; 诊断; 治疗

核心提要: 胆胰汇合异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)可合并胆管扩张症(biliary dilatation, BD)或不合并BD; 易并发急性胰腺炎、胆管结石、慢性胆囊炎等炎症性疾病, 同时导致胆道肿瘤的发生率明显升高。对合并BD者应尽早行囊肿完整切除, 胆管空肠Roux-en-Y吻合作为其标准术式; 对不合并BD病例也应尽早行胆囊切除术; 儿童也应同时行胆管切除和胆肠重建术。

文献来源: 蔡强, 喻诗哲, 喻智勇. 胆胰汇合异常与胆管扩张症的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(11): 498-503

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/498.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.498>

0 引言

胆胰汇合异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)是由于胰管和胆管在胚胎时期开始在十二指肠壁外连接, 由此形成胆汁和胰液异常返流并产生相应的临床症状的一类先天性疾病。PBM是胆道肿瘤的高危因素。PBM可伴有或不伴有胆管扩张症(biliary dilatation, BD)。由于教科书和专业书籍鲜有对此类疾病的详细记载, 临床医生往往缺乏足够的认识。本文拟对PBM发病机制、临床表现、分类、诊断和治疗方面的进展进行综述。

1 发病机制

1.1 PBM是胚胎发育异常疾病^[1] 正常情况下, 胆总管和主胰管(Wirsung管)平行斜穿十二指肠肌层, 并在黏膜下层汇合形成壶腹, 随后进入十二指肠; 胆、胰管汇合处的角度呈很小的锐角。Oddi括约肌包绕胆、胰管末端和共同通道, 通常由三个部分组成: 胆总管远端括约肌、胰管括约肌和壶腹括约肌, 其中, 胆总管远端括约肌发育最好, 它调节胆汁的流出, 阻止胆、胰液返流^[2]。

PBM是一种胚胎发育异常形成的先天性畸形。目前认为, PBM异常的共同通道和狭窄的末段胆管都源自胚胎时期腹胰(妊娠第5周, 肝憩室近侧不断延长, 腹侧原基从十二指肠分离); 也就是说, PBM是胚胎时期胆管末段异常融入腹胰胰管时形成^[3]。胚胎时期胆管末段与腹胰管异常汇合过程中, 当胆管末段未发生正常再通时, 则

发展成BD; 当再通障碍较小时, 发展为胆管扩张不明显的PBM; 若无再通障碍, 则形成无胆管扩张的PBM^[4]。

PBM则是胰管和胆管在十二指肠壁外汇合并形成一个长的共同通道, 胰管、胆管汇合处的角度明显变大。虽然黏膜下层发育良好的括约肌包绕壶腹部和共同通道, 但是胆总管末段的Oddi括约肌却发育不良, 正常收缩功能丧失, 出现胰胆或胆胰返流(通常情况下, 胰管压力大于胆管, 胰胆返流更常见)。解剖观察发现PBM胆、胰管之间存在交通支。

1.2 BD发病机制 BD和PBM关系密切, 其发病与PBM胰胆返流有关: (1)BD合并PBM比例高; (2)由于胰管压力通常高于胆管压力, 胰胆返流在胆汁中检测出胰酶显著升高^[5]; (3)CT滴注胆管造影可证实胰胆返流^[6]。因此, PBM被认为是BD致病因素。

也有相反的意见^[7-9]: (1)并非所有PBM都合并有BD; (2)Turowski C认为, 胆道扩张可能因远端胆管狭窄引起的胆总管压力升高所致, 与胆汁中淀粉酶无关; (3)远端Vater壶腹异位导致BD。

2 PBM与BD定义、分类及二者关系

2.1 定义 日本PBM研究小组(2013年)将PBM定义为: 胰管和胆管在十二指肠壁外连接的先天性解剖畸形^[10]; BD(2015年)定义为: 包括胆总管在内的肝外胆管局部扩张和PBM先天性畸形^[11]。而国内指南(2017年)将BD定义为: 包括肝内、外胆管的单发或者多发的局部扩张, 排除因肿瘤或结石等原因导致的继发性胆管扩张^[12]。

PBM和BD关系密切, 但二者有区别。日本PBM研究小组对BD的定义为狭义的特定类型, 具有一定的局限性; 而我们广义的BD包括各种类型的肝内外胆管扩张症, 伴或不伴PBM。

2.2 PBM分型 根据胆胰管汇合类型以及共同通道的形态, PBM可分为若干类型。

1977年, Komi^[13]将PBM分为三种类型。I型: 胆总管以直角形式汇入胰管(直角B-P型); II型: 胰管汇入胆总管(锐角P-B型)和III型(复杂型)。

此后, Komi^[14]将共同通道形态作为亚型对PBM分型进行修订: 分为I型、II型(a、b亚型)、III型(a、b、c亚型)三型。其中, 共同通道亚型a无扩张, b有扩张, c具有副胰管的复杂结构。Komi修订版分型复杂, 未被广泛接受。

2015年, 日本PBM研究小组提出了基于临床实践的PBM分类^[15]: 狭窄型、非狭窄型、共同通道扩张型和复杂型共4种类型(图1), 该分型相对简单实用。

2.3 BD分型 1959年, Alonso-Lej^[16]将先天性胆总管囊肿分为三类: I型为先天性胆总管囊性扩张, II型为先天性胆总管憩室, III型为胆总管末端囊肿。

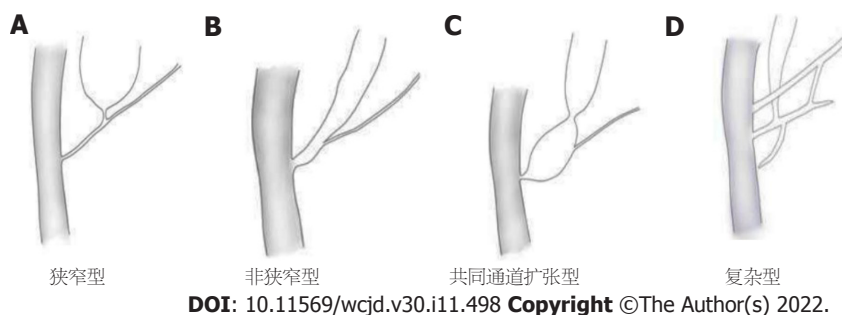


图 1 日本PBM分型. PBM: 胆胰汇合异常.

1977年, Todani^[17]等以Alonso-Lej分型为基础, 将肝内胆管扩张症纳入分型, 提出被广泛接受的新的分型:

(1) I型, 有三个亚型: I a型, 胆总管囊性扩张, 常见; I b型, 节段性的胆总管囊性扩张, 无胰胆合流异常, 极少见; I c型, 胆总管梭状扩张, 常见.

(2) II型, 胆总管憩室型.

(3) III型, 胆总管十二指肠节段的局灶性扩张.

(4) IV型: 多发性的肝内或肝外的胆管扩张, 分两个亚型. IVa: 肝外胆总管扩张同时合并肝内胆管扩张; IVb: 肝外胆管的多发性扩张.

(5) V型: 肝内多发胆管囊状扩张.

2013年, 我国肝胆外科专家董家鸿提出董式分型^[18]:

A型: 周围肝管型肝内胆管囊状扩张. A1型: 病变局限于部分肝段; A2型: 病变弥漫全肝.

B型: 中央肝管型肝内胆管囊状扩张. B1型: 单侧肝叶中央肝管囊状扩张; B2型: 双侧肝叶主肝管及左、右肝管汇合部肝管囊状扩张.

C型(最常见): 肝外胆管型胆管囊状扩张. C1型: 未累及胰腺段胆管; C2型: 累及胰腺段胆管.

D型: 肝内外胆管型胆管囊状扩张. D1型: 单叶中央肝管和肝外胆管; D2型: 双侧肝叶中央肝管和肝外胆管.

E型(极少见): 壶腹胆管型胆管囊状扩张.

3 流行病学

1906年, Arnold^[19]在德国的一个尸检案例中首次描述了PBM. 从那时起, PBM病例在亚洲报道日益增多, 尤其在韩国和中国台湾地区. 据估计^[20], 亚洲PBM发病率是其他地区100-1000倍. 韩国的一项研究^[21], PBM占10243例接受内镜逆行胰胆管造影患者的4.1%. 在英国, 患病率估计约为1/53000新生儿. PBM女性发病高于男性, 男女比例约为1:3.

4 临床表现

PBM的主要症状包括腹痛、呕吐、黄疸和发热. 合并BD患儿症状出现早, 不合并者临床症状轻微; 成年以后出现

胆囊或胆道肿瘤时才得以确诊. PBM在无症状期的血液检查基本正常; 当出现症状时血清淀粉酶、胆红素和肝胆酶浓度等指标明显升高.

4.1 蛋白栓子与急性胰腺炎 PBM持续存在胰、胆管之间的返流本身并不引起症状. 胰腺分泌的胰蛋白酶原和胰石蛋白返流到胆道中, 活化的胰蛋白酶将可溶的胰石蛋白聚集成蛋白栓^[22], 并出现胰、胆管梗阻症状. 大多数蛋白栓子易脆、易复发, 由此引起反复发作、自限性和轻微的不适症状. 儿童(30%)和成人(9%)可发生血淀粉酶升高而影像学无胰腺增大的轻症(或假性)胰腺炎; 少数可见影像学胰腺形态的变化^[7]; 极少数(3%小儿)蛋白栓子硬度高, 可引起胆道梗阻、甚至胆道穿孔^[23].

4.2 胆结石 据一项调查($n = 2561$), 23.9%的儿童患者和25%的成人PBM并发胆结石, 其中大多数位于胆囊或扩张的胆管^[23]. 儿童胆结石包括容易被误诊为胆结石的蛋白质栓. 胆石的形成似乎与胰胆返流无关, 而与胆汁淤积有关, 因为半数胆结石呈色素沉着. 胆囊结石是诊断PBM的线索之一.

4.3 胆道肿瘤^[23] PBM合并BD者胆道肿瘤的发生率为22%; 不合并者发生率为42%. PBM发生胆道肿瘤年龄比非PBM提前15年-20年. 胆道肿瘤发生部位: 合并BD胆囊癌发生率62%, 肝外胆管癌32%; 对合并BD的PBM胆囊癌发生率为88%, 而胆管癌相对少见, 仅为7%.

癌变机制主要与胆汁胰液混合后对胆管上皮产生有害刺激有关, 包括: (1)活化的胰酶: 磷脂酶A2本身具有细胞毒性, 可将胆汁中的磷脂酰胆碱转化为溶血磷脂酰胆碱, 这是一种强细胞毒性物质; (2)二级胆汁酸和游离胆汁酸对细胞膜的毒性作用; (3)与氨基酸或肽形成复合物的致癌诱变剂.

这些有害物质刺激胆囊或扩张胆管上皮细胞, 引起慢性炎症和不典型增生、直至癌变的发生. 分子事件则表现为: 胆道上皮细胞原癌基因KRAS点突变激活和抑癌基因P53失活; COX-2过表达, 将花生四烯酸转化为前列腺素, 诱发炎症和细胞增殖, 促进肿瘤发生; COX-2有望成为预防胆道癌变的靶点.

5 诊断

5.1 PBM的诊断标准(2013年修订)^[10] 直接胆管造影, 内窥镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP), 三维(3D) CT滴注胆管造影, 内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)或多排螺旋CT重建图像是诊断PBM常用手段, 一旦显示胰胆连接处在十二指肠壁外, 即可诊断为PBM; MRCP为无创检查的首选. 对于共同通道比较长的情况, 有必要通过直接胆道造影来确认括约肌是否包绕胆胰汇合处.

PBM也可依据手术或者尸检的解剖学检查来明确诊断. 胆汁中胰酶(包括淀粉酶)浓度明显升高, 可支持PBM的诊断.

5.2 BD诊断标准(日本, 2015年)^[11] 无论是影像学检查还是解剖检查, 诊断BD必要条件: (1)胆道包括胆总管的异常扩张; (2)PBM. 应严格排除由梗阻(如胆结石或恶性肿瘤)引起的获得性或继发性胆管扩张.

胆总管最大内径应通过非加压胆道系统成像方式测量, 如超声或MRCP. 研究发现, 超声胆总管内径与年龄大小有关, 应以每个年龄胆总管内径上限作为判断胆道扩张的依据.

根据BD定义, Todani分类法中的I a型、I c型和IV-A型属于BD; 或King's College Hospital分类中的1c、1f和4型属于BD^[24].

5.3 常用影像学检查方法^[25] 影像学检查对诊断PBM非常重要. 除胆胰汇合共同通道位于十二指肠壁外的依据, 胆管扩张和胆囊壁增厚是诊断PBM重要线索.

胆囊壁增厚和BD是超声筛查、诊断PBM两个重要征象. 然而, 超声检查无法显示异常的胆胰汇合. PBM胆囊内胰液与胆汁混合, 引起胆囊上皮反复炎症和病理性增生, 超声可见胆囊壁明显增厚; 对比胆囊壁变化, 胆管壁增厚则极其罕见. 超声检查容易发现囊状/梭形扩张的胆管.

MRCP是无辐射无创检查, 可清晰了解胆管囊肿, 还可显示胆胰管汇合情况. 因MRCP检查过程中小儿不容易保持固定体位, 儿童PBM检出率低于成人(40%-80% vs 82%-100%). 虽然PBM可以从MRCP上异常长的共同通道来诊断, 但对于共同通道为 ≤ 9 mm的病例, 需胆管造影检查来确诊^[26]. MR可作为超声之后的次选. 三维MR胰胆管造影也可获得有用的诊断信息, 优于ERCP^[27].

多排螺旋CT图像重建诊断PBM敏感性: 成人58%-100%, 儿童约20%; 多排螺旋CT有助于筛检和监测胆道癌^[28]. CT静脉滴注胆管造影有一定诊断价值.

EUS在空间分辨率方面优于其他成像方式, 是继超

声、MR、CT后之选. EUS可以清晰显示: (1)PBM胆胰管汇合部位; (2)胆囊粘膜增厚; (3)胆管扩张; (4)胆道癌变, 等情况. 然而, EUS诊断水平取决于内镜医师的技术, EUS对复杂胆胰汇合诊断受限.

ERCP属于有创检查方法, 可收集胆汁和病理取材; ERCP对区分PBM与胆胰共同通过长有价值, 二者在乳头括约肌收缩和舒张表现有明显区别^[29]. ERCP还可以针对胆管狭窄予以治疗. ERCP缺点在于可能发生术后急性胰腺炎等并发症.

临床上, 可首先采用无创的超声筛查, 随后MRCP检查确诊, 对于有困难者采用有创的ERCP等检查综合判断.

6 治疗

6.1 外科治疗历史 1894年, Swain报道了首例胆囊空肠吻合术治疗BD.

20世纪50-60年代, 为了解决BD胆汁淤滞的问题, 北美和欧洲通常采取内引流的治疗方法. 单纯内引流术后易并发胆管炎、胆管结石和胆道恶性肿瘤. Todani^[30]报告单纯内引流术(胆囊空肠或胆囊十二指肠吻合术)术后10年左右发生胆道癌, 平均年龄为35.6岁, 比未曾做内引流术者小15岁. 由此认识到切除扩张胆管的必要性.

McWhorter完成了首例胆管切除手术. 然而, 受限于当时医疗条件, 胆管切除有较高的并发症和死亡率. 术者多采用部分胆管切除或在胆管内外层平面之间剥离以避免胰管和血管网损伤.

目前, 肝外扩张胆管的完全切除、胆肠吻合重建是BD标准术式, 该术式消除了胰胆异常返流和并发症隐患.

6.2 BD囊肿切除重建相关并发症^[31] 肝胆管结石(2.7%-10.7%), 以Todani IV-A型尤为突出; Roux-en-Y吻合术损害Oddi括约肌防御功能, 肠内容物返流和胆肠吻合口狭窄易引起术后胆管炎和肝胆管结石形成.

胰腺段胆管切除不完整可引起胰液潴留并形成胰蛋白结石.

胆管癌^[32]: 1967-2015期间, 30篇英语和52篇日语文献报道了106例肝外胆管切除术后发生胆管癌, 术后患癌时间平均11.9年, 平均年龄47.1岁. Todani^[30]报告2347例肝外胆管切除术, 术后罹患胆管癌46例(2%). 术后发生胆管癌危险因素: 反复胆管炎、肝内胆管结石、Todani IV-A型胆管扩张症; 囊肿未彻底切除. 有资料显示97例复发胆管癌中73例(75%)来自于囊肿两断端残留的组织^[33].

6.3 合并BD的PBM的治疗^[34] PBM最佳手术时机目前尚无循证医学证据, 一旦确诊, 建议立即手术.

日本PBM研究小组的推荐意见: 因为PBM患者发生

腹痛、黄疸和高淀粉酶血症的原因与胆胰管蛋白栓子嵌顿有关。当药物治疗无法控制由蛋白栓子引起的胰腺炎时, 内镜下引流是一种有效的术前治疗方法^[35]。术中若蛋白栓子仍在, 可通过细管注射生理盐水将蛋白栓子从狭窄的十二指肠段冲进十二指肠; 也可用钝勺穿过狭窄段, 或用术中胆道镜和小儿膀胱镜予以冲洗。

对于外科手术, 其要点: (1)应将胆管囊肿胰腺段予以完整切除, 以避免术后发生癌变、胰腺炎和胰腺结石等并发症^[32]。囊性BD只要确认狭窄段, 就可切除位于胰胆交界处上方的扩张胆管。梭形或柱形扩张BD, 胰胆连接处常不明确, 有损伤胰管风险, 此时可在X射线下用不透光夹子标记胰腺段胆管, 或用术中胆道镜确定胰胆管交界处附近的剥离线; 一旦发现胰管损伤, 用6-0可吸收缝线修复, 同时用一根细管穿过受损的胰管置入十二指肠, 若出现术后胰痿, 可用逆行胰管置管的方法处置。大多数情况下, 胰腺段胆管可完整切除, 胰头切除术需谨慎; (2)BD近端的处理: BD近端离断位置与术后胆管炎复发、肝内结石形成、胆管癌的发生有关。当肝总管无狭窄时, 可在其分叉处离断。Todani IV-A型左、右肝管口处常有两种类型的狭窄: 膜性狭窄和隔膜狭窄。膜性狭窄指腔内2 mm薄膜伴管腔狭窄; 隔膜狭窄指腔内柱状结构分割胆管。膜性狭窄可通过切除膜性狭窄以上部位或者通过左、右肝管整形扩大吻合口的方式来处理; 隔膜狭窄只能从肝胆管内予以切除。通畅的胆汁流对预防术后胆管炎至关重要, 否则, 术后可能会发生胆管炎、结石形成或癌变。

如果近端胆管狭窄局限于某个肝叶或难以从肝门入路, 可选择肝叶切除术或S4a+S5肝切除术(泰姬陵肝切除术)。近年来, 对于BD, 在完全切除狭窄的肝胆管和胰腺段胆管基础上, 腹腔镜微创手术成为了一种新的选择, 该类手术创伤小, 恢复快; 但是对术者提出更高的要求。

6.4 不合并BD的PBM的治疗^[34] 对不合并BD的PBM, 其最佳治疗方案尚有争论。

日本PBM研究组在514例此类成年患者中发现192例发生胆囊癌(37%)。因此, 对不合并BD的PBM患者建议预防性胆囊切除术。

是否预防性切除肝外胆管尚无定论。对于成人PBM而言, 胆管肿瘤很少发生, 胆总管切除被认为是不必要的; 对儿童PBM来说, 考虑到年龄因素, 为避免长期的胰液返流产生的慢性炎症刺激, 单纯胆囊切除术不合理, 胆总管也应切除重建; 但是儿童胆管细, 重建难度大, 需注意精细操作。

7 总结

总之, PBM可合并BD或不合并BD; 是胚胎发育异常疾病,

发病机制有待于进一步深入研究。PBM易并发急性胰腺炎、胆管结石、慢性胆囊炎等炎症性疾病, 同时导致胆道肿瘤的发生率明显升高, 需要临床医生引起高度重视。对于疑似病例可首先采用无创的超声筛查, 随后MRCP检查确诊, 诊断有困难者采用有创的ERCP等检查综合判断。对合并BD者应尽早行囊肿完整切除, 胆管空肠Roux-en-Y吻合作为其标准术式; 对不合并BD病例也应尽早行胆囊切除术; 儿童也应同时行胆管切除和胆肠重建术; 相对于传统的开放手术, 微创手术具有创伤小恢复快的优点, 值得推广, 但对手术技巧提出更高的要求。

8 参考文献

- 1 Le Roy B, Gagnière J, Filaire L, Fontarensky M, Hordonneau C, Buc E. Pancreaticobiliary maljunction and choledochal cysts: from embryogenesis to therapeutic aspects. *Surg Radiol Anat* 2016; 38: 1053-1060 [PMID: 27003810 DOI: 10.1007/s00276-016-1669-y]
- 2 BOYDEN EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104: 641-652 [PMID: 13455367]
- 3 Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, Mogaki M, Matsuda M, Morozumi A, Fujino MA, Suda K. Pancreaticobiliary maljunction: etiologic concepts based on radiologic aspects. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 614-619 [PMID: 11323587 DOI: 10.1067/mge.2001.113920]
- 4 Ando H, Kaneko K, Ito F, Seo T, Harada T, Watanabe Y. Embryogenesis of pancreaticobiliary maljunction inferred from development of duodenal atresia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 50-54 [PMID: 10436237 DOI: 10.1007/s005340050083]
- 5 Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T. Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 273-279 [PMID: 25404143 DOI: 10.1007/s00535-014-1015-2]
- 6 Fumino S, Tokiwa K, Katoh T, Ono S, Iwai N. New insight into bile flow dynamics in anomalous arrangement of the pancreaticobiliary duct. *Br J Surg* 2002; 89: 865-869 [PMID: 12081735 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02142.x]
- 7 Makin E, Davenport M. Understanding choledochal malformation. *Arch Dis Child* 2012; 97: 69-72 [PMID: 21444296 DOI: 10.1136/adc.2010.195974]
- 8 Turowski C, Knisely AS, Davenport M. Role of pressure and pancreatic reflux in the aetiology of choledochal malformation. *Br J Surg* 2011; 98: 1319-1326 [PMID: 21725969 DOI: 10.1002/bjs.7588]
- 9 Li L, Yamataka A, Yian-Xia W, Da-Yong W, Segawa O, Lane GJ, Kun W, Jin-Zhe Z, Miyano T. Ectopic distal location of the papilla of Vater in congenital biliary dilatation: Implications for pathogenesis. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1617-1622 [PMID: 11685686 DOI: 10.1053/jpsu.2001.27932.]
- 10 Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H; Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 159-161 [PMID: 24307541 DOI: 10.1002/jhbp.57]
- 11 Hamada Y, Ando H, Kamisawa T, Itoi T, Urushihara N, Koshinaga T, Saito T, Fujii H, Morotomi Y. Diagnostic criteria for congenital biliary dilatation 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 342-346 [PMID: 26996969 DOI: 10.1002/jhbp.346]
- 12 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆管扩张症诊断与治疗指南(2017版). *中华消化外科杂志* 2017; 16: 767-774 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.08.001]
- 13 Komi N, Udaka H, Ikeda N, Kashiwagi Y. Congenital dilatation of the biliary tract; new classification and study with particular

- reference to anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ducts. *Gastroenterol Jpn* 1977; 12: 293-304 [PMID: 590702 DOI: 10.1007/BF02776798]
- 14 Komi N, Takehara H, Kunitomo K, Miyoshi Y, Yagi T. Does the type of anomalous arrangement of pancreaticobiliary ducts influence the surgery and prognosis of choledochal cyst? *J Pediatr Surg* 1992; 27: 728-731 [PMID: 1306647 DOI: 10.1016/s0022-3468(05)80102-2]
 - 15 Urushihara N, Hamada Y, Kamisawa T, Fujii H, Koshinaga T, Morotomi Y, Saito T, Itoi T, Kaneko K, Fukuzawa H, Ando H. Classification of pancreaticobiliary maljunction and clinical features in children. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 449-455 [PMID: 28639336 DOI: 10.1002/jhbp.485]
 - 16 ALONSO-LEJ F, REVER WB Jr, PESSAGNO DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94, cases. *Int Abstr Surg* 1959; 108: 1-30 [PMID: 13625059]
 - 17 Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 340-344 [PMID: 14598133 DOI: 10.1007/s00534-002-0733-7]
 - 18 董家鸿, 郝秀海, 夏红天, 赵向前, 梁斌, 杨滔, 曾建平, 黄志强. 胆管囊状扩张症: 新的临床分型与治疗策略. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 370-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.05.012]
 - 19 ARNOLDS. Eine manneskopfproben Retentionszyste des choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32
 - 20 Ragot E, Mabrut JY, Ouaiissi M, Sauvanet A, Dokmak S, Nuzzo G, Halkic N, Dubois R, Létoublon C, Cherqui D, Azoulay D, Irtan S, Boudjema K, Pruvot FR, Gigot JF, Kianmanesh R; Working Group of the French Surgical Association. Pancreaticobiliary Maljunctions in European Patients with Bile Duct Cysts: Results of the Multicenter Study of the French Surgical Association (AFC). *World J Surg* 2017; 41: 538-545 [PMID: 27620132 DOI: 10.1007/s00268-016-3684-x]
 - 21 Parolini F, Davenport M. Choledochal Malformations and Pancreaticobiliary Maljunction: A European Perspective. *Pancreaticobiliary Maljunction and Congenital Biliary Dilatation* 2018: 71-79 [DOI: 10.1007/978-981-10-8654-0_9]
 - 22 Kaneko K, Ando H, Seo T, Ono Y, Tainaka T, Sumida W. Proteomic analysis of protein plugs: causative agent of symptoms in patients with choledochal cyst. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1979-1986 [PMID: 17415647 DOI: 10.1007/s10620-006-9398-4]
 - 23 Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, Araida T, Endo I, Kubota M, Toki A, Noda T, Matsumura T, Miyakawa S, Ishibashi H, Kamisawa T, Shimada H. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 472-480 [PMID: 23579999 DOI: 10.1007/s00534-013-0606-2]
 - 24 Dabbas N, Davenport M. Congenital choledochal malformation: not just a problem for children. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91: 100-105 [PMID: 19317933 DOI: 10.1308/003588409X391947]
 - 25 Ono A, Arizono S, Isoda H, Togashi K. Imaging of Pancreaticobiliary Maljunction. *Radiographics* 2020; 40: 378-392 [PMID: 31951513 DOI: 10.1148/rg.2020190108]
 - 26 Itokawa F, Kamisawa T, Nakano T, Itoi T, Hamada Y, Ando H, Fujii H, Koshinaga T, Yoshida H, Tamoto E, Noda T, Kimura Y, Maguchi H, Urushihara N, Horaguchi J, Morotomi Y, Sato M, Hanada K, Tanaka M, Takahashi A, Yamaguchi T, Arai Y, Horiguchi A, Igarashi Y, Inui K; Committee of Diagnostic Criteria of The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Exploring the length of the common channel of pancreaticobiliary maljunction on magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 68-73 [PMID: 25234051 DOI: 10.1002/jhbp.168]
 - 27 Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H. Significance of imaging modalities for preoperative evaluation of the pancreaticobiliary system in surgery for pediatric choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 347-352 [PMID: 26994400 DOI: 10.1002/jhbp.347]
 - 28 Maguchi H, Osanai M, Katanuma A, Yane K, Takahashi K. [Imaging diagnosis for pancreaticobiliary maljunction]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2014; 111: 690-698 [PMID: 24769457]
 - 29 Itokawa F, Itoi T, Nakamura K, Sofuni A, Kakimi K, Moriyasu F, Tsuchida A, Aoki T. Assessment of occult pancreaticobiliary reflux in patients with pancreaticobiliary disease by ERCP. *J Gastroenterol* 2004; 39: 988-994 [PMID: 15549453 DOI: 10.1007/s00535-004-1428-4]
 - 30 Todani T, Watanabe Y, Toki A, Urushihara N. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 61-64 [PMID: 3026058]
 - 31 Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, Mitsunaga M, Watanabe K, Aoba T, Yamoto M, Miyake H. Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution: operative procedures and late complications. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2169-2174 [PMID: 23217870 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.001]
 - 32 Ohashi T, Wakai T, Kubota M, Matsuda Y, Arai Y, Ohyama T, Nakaya K, Okuyama N, Sakata J, Shirai Y, Ajioka Y. Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 243-247 [PMID: 22989043 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07260.x]
 - 33 Kamisawa T, Kaneko K, Itoi T, Ando H. Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 610-618 [PMID: 28691687 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30002-X]
 - 34 Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H; Working Committee of Clinical Practice Guidelines for Pancreaticobiliary Maljunction; Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012; 47: 731-759 [PMID: 22722902 DOI: 10.1007/s00535-012-0611-2]
 - 35 Tsuchiya H, Kaneko K, Itoh A, Kawashima H, Ono Y, Tainaka T, Murase N, Ando H. Endoscopic biliary drainage for children with persistent or exacerbated symptoms of choledochal cysts. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 303-306 [PMID: 22581057 DOI: 10.1007/s00534-012-0519-5]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗效果分析及对VEGF、TGF- β 1、bFGF的影响

郑志勇, 何晓乐

郑志勇, 何晓乐, 温州市中医院药剂科 浙江省温州市 325000

郑志勇, 主管药师, 研究方向为临床药学及医院制剂.

作者贡献分布: 郑志勇负责文章撰写修改; 何晓乐负责资料收集.

通讯作者: 郑志勇, 主管药师, 325000, 浙江省温州市鹿城区十七中路31弄1号, 温州市中医院药剂科. mulu51337@163.com

收稿日期: 2022-02-27

修回日期: 2022-03-31

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-08

Pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Clinical efficacy and impact on serum levels of VEGF, TGF- β 1, and bFGF

Zhi-Yong Zheng, Xiao-Le He

Zhi-Yong Zheng, Xiao-Le He, Department of Pharmacy, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhi-Yong Zheng, Pharmacist in Charge, Department of Pharmacy, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Lane 31, Shiqi Middle Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. mulu51337@163.com

Received: 2022-02-27

Revised: 2022-03-31

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-08

Abstract

BACKGROUND

Due to the insidious onset of liver cancer, there are

often no typical symptoms and signs at the early stage of the disease, though it is also characterized by high invasiveness and fast growth. About 70% of patients have middle and late stages of the disease when the disease is diagnosed, losing the best opportunity for radical surgery. Palliative and conservative treatment is generally recommended.

AIM

To observe the effect of pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma and its effect on serum levels of angiogenesis-related factors [vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and basic fibroblast growth factor (bFGF)].

METHODS

A total of 62 patients with advanced hepatocellular carcinoma at our hospital from June 2019 to February 2021 were selected and randomly divided into either an observation group ($n = 31$) or a control group ($n = 31$) using a double-blind method. Both groups were given FOLFOX4 chemotherapy, and the observation group was additionally given pembrolizumab. The treatment lasted 12 wk in both groups. The clinical efficacy, quality of life, the serum levels of angiogenesis-related factors (VEGF, TGF- β 1, and bFGF), tumor markers [alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199), and carcinoembryonic antigen (CEA)], miR-143, and miR-145, and adverse reactions compared between the two groups.

RESULTS

After 12 wk of treatment, the disease control rate and the improvement rate of quality of life in the observation group were 87.10% and 64.52%, respectively, which were higher than those of the control group (64.52% and 38.71%, respectively; $P < 0.05$). Serum VEGF, TGF- β 1, bFGF,

AFP, CA199, CEA, miR-143, and miR-145 levels in the observation group after 6 and 12 wk of treatment were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of neurotoxicity, hepatorenal toxicity, bone marrow suppression, gastrointestinal reaction, hand foot syndrome, immune associated pneumonia, or hypothyroidism between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of skin allergic reaction in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with the FOLFOX4 regimen alone, the addition of pembrolizumab can more effectively inhibit tumor angiogenesis factors, tumor markers, and the serum levels of miR-143 and miR-145 in advanced hepatocellular carcinoma, thereby improving tumor disease control rate and quality of life; however, attention should be paid to preventing adverse reactions such as skin allergic reactions.

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

Key Words: Pabrolizumab; Oxaliplatin; Capecitabine; Advanced hepatocellular carcinoma; Tumor angiogenesis factor; miR-143; miR-145

Citation: Zheng ZY, He XL. Pembrolizumab combined with FOLFOX4 chemotherapy for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Clinical efficacy and impact on serum levels of VEGF, TGF-β1, and bFGF. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(11): 504-510

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/504.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.504>

摘要

背景

由于肝癌发病较隐匿,起病早期常无典型症状与体征,但其同时具有侵袭性高、生长速度快的特点,约70%患者在疾病确诊时已进展到中晚期,丧失手术根治最佳时机,一般推荐行姑息与保守治疗。

目的

观察晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙(FOLFOX4)化疗效果分析及对血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、碱性成纤维细胞生长因子(alkaline Fibroblast growth factor, bFGF)的影响。

方法

选取2019-06/2021-02我院晚期肝细胞癌患者62例,双盲法随机分组,分为观察组($n = 31$)、对照组($n = 31$)。对照组予以FOLFOX4化疗,观察组在对照组基础上给予帕博利珠单抗,均治疗12 wk。比较两组治疗12

wk后临床疗效、生存质量与治疗前、治疗6 wk、12 wk后血管生成有关因子(VEGF、TGF-β1、bFGF)、肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]、miR-143、miR-145表达,并统计不良反应发生情况。

结果

观察组治疗12 wk后疾病控制率、生存质量改善率分别为87.10%、64.52%,高于对照组的64.52%、38.71%($P < 0.05$);观察组治疗6 wk、12 wk后血清VEGF、TGF-β1、bFGF、AFP、CA199、CEA、miR-143、miR-145水平均低于对照组($P < 0.05$);两组神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退发生率相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组皮肤过敏反应发生率较对照组高($P < 0.05$)。

结论

与FOLFOX4方案相比,应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可更为有效地抑制肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145表达水平,进而提升肿瘤疾病控制率及患者生存质量,但需注意防范皮肤过敏反应等不良反应。

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

关键词: 帕博利珠单抗; 奥沙利铂; 卡培他滨; 晚期肝细胞癌; 肿瘤血管生成因子; miR-143; miR-145

核心提要: 联合应用帕博利珠单抗与FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可降低肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145水平,进而提高肿瘤疾病控制率及患者生存质量,但治疗过程中需对皮肤过敏反应等不良反应加强防范。

文献来源: 郑志勇, 何晓乐. 晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗效果分析及对VEGF、TGF-β1、bFGF的影响. *世界华人消化杂志* 2022; 30(11): 504-510

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i11/504.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i11.504>

0 引言

肝癌为常见消化系统恶性肿瘤,位居恶性肿瘤发病率的第6位,癌症死亡病因第4位,其中肝细胞癌占75%-85%^[1]。由于肝癌发病较隐匿,起病早期常无典型症状与体征,但其同时具有侵袭性高、生长速度快的特点,约70%患者在疾病确诊时已进展到中晚期,丧失手术根治最佳时机,一般推荐行姑息与保守治疗^[2,3]。以奥沙利铂为基础

的FOLFOX4(奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)化疗方案^[4]为治疗晚期肝癌一线方案, 治疗效果肯定, 且给药较方便. 此外, 近年来免疫检查点抑制剂程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡受体-1配体(programmed death ligand-1, PD-L1)单抗^[5]在恶性肿瘤研究中取得了良好应用效果, 可为临床治疗提供新的途径. 本研究尝试采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌, 对其疗效及患者肿瘤血管生成因子、miR-143、miR-145表达的影响进行分析, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-06/2021-02我院晚期肝细胞癌患者62例, 双盲法随机分组, 分为观察组($n = 31$)、对照组($n = 31$). 其中观察组男17例, 女14例; 年龄(38-79)岁, 平均(56.74±7.57)岁; 肿瘤直径(2-8) cm, 平均(5.16±0.59) cm; 临床分期: IIIb期20例, IV期11例; Child-Pugh肝功能分级: A级22例, B级9例; 合并症: 高血压11例, 糖尿病6例, 肝硬化16例. 对照组男19例, 女12例; 年龄(36-78)岁, 平均(55.92±7.04)岁; 肿瘤直径(2-7) cm, 平均(4.98±0.64) cm; 临床分期: IIIb期18例, IV期13例; Child-Pugh肝功能分级: A级20例, B级11例; 合并症: 高血压9例, 糖尿病4例, 肝硬化14例. 两组年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义. 本研究经医院伦理委员会审核通过.

纳入标准: 符合《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[6]中肝细胞癌诊断标准, 且经组织病理学检查证实; 存在可测量病灶; 临床分期处于IIIb期-IV期; 预计生存期 ≥ 3 mo; 卡氏功能状态评分(Karnofsky, KPS) ≥ 60 分; 活动状态(performance status, PS)评分0-4分; 签订本研究知情同意书; (2)排除标准: 肝、肾、心等脏器出现器质性病变; 合并其他类型恶性肿瘤; 合并肝硬化患者; 合并血液系统疾病、免疫系统疾病; 合并凝血功能障碍、严重感染.

1.2 方法 对照组予以FOLFOX4化疗: 第1 d予以奥沙利铂(远大医药黄石飞云制药有限公司, 国药准字H20103130)85 mg/m², 静滴, 2 h内滴完; 第1 d予以氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司, 国药准字H20217031)400 mg/m², 静推, 第1-2 d予以600 mg/m²持续静滴22 h, 1次/d; 第1-2 d予以亚叶酸钙(福建省闽东力捷迅药业股份有限公司, 国药准字H20094157)200 mg/m², 静滴, 2 h内滴完, 1次/d, 3 wk为1个化疗周期. 观察组在对照组基础上给予帕博利珠单抗(Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 批准文号: S20180019): 200 mg帕博利珠单抗+200 mL生理盐水, 静滴, 静滴时间约2 h(注意帕博利珠单抗在化疗前应用). 两组均治疗12 wk.

1.3 疗效评价标准^[7] 治疗12 wk后依据实体瘤客观疗效评定标准评价, 经治疗, 患者靶病灶消失, 未出现新病灶, 维持时间 >4 wk为完全缓解; 靶病灶缩小 $\geq 50\%$, 未出现新病灶, 维持时间 >4 wk为部分缓解; 靶病灶缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$, 未出现新病灶, 维持时间 >4 wk为稳定; 靶病灶增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶为进展, 总有效率 = 完全缓解率+部分缓解率; 疾病控制率 = 完全缓解率+部分缓解率+稳定率.

1.4 观察指标 (1)治疗12 wk后临床疗效; (2)治疗12 wk后生存质量, 应用KPS评分^[8]量表评价, 经治疗, KPS评分提高10分为改善; 降低10分为下降; 提高及降低 <10 分为稳定, 生活质量改善率 = 改善例数/31 $\times 100\%$; (3)治疗前、治疗6 wk、12 wk后血清指标水平, 分别在上述时间点采集患者空腹血样6 mL, 离心取血清, 以酶联免疫吸附法测定血清血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、碱性成纤维细胞生长因子(alkaline fibroblast growth factor, bFGF)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 试剂盒均购于上海太阳生物技术有限公司; 荧光定量多聚酶链式反应法测定血清miR-143、miR-145表达, 以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示血清miR-143、miR-145相对表达量, miRNA检测试剂盒购自复旦大学中山医院; (4)治疗期间不良反应.

统计学处理 使用SPSS 22.0软件进行数据处理, 计量资料以(mean±SD)表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对 t 检验; 不同时间点、组间及交互作用下计量资料采取重复测量分析; 计数资料以百分率(%)表示, 行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效 观察组治疗12 wk后疾病控制率87.10%较对照组64.52%高, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表1.

2.2 生存质量 观察组治疗12 wk后生存质量改善率64.52%较对照组38.71%高, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表2.

2.3 血清血管生成有关因子水平 整体分析显示, 两组血清VEGF、TGF-β1、bFGF水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组血清VEGF、TGF-β1、bFGF水平降低幅度更大. 两两比较显示, 两组治疗前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平较本组治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表3.

表 1 两组治疗12 wk后临床疗效比较n(%)

组别	例数	进展	稳定	部分缓解	完全缓解	总有效率	疾病控制率
观察组	31	4(12.90)	9(29.03)	16(51.61)	2(6.45)	18(58.06)	27(87.10)
对照组	31	11(35.48)	5(16.13)	14(45.16)	1(3.23)	15(48.39)	20(64.52)
χ^2						0.583	4.309
<i>P</i>						0.445	0.038

表 2 两组治疗12 wk后生存质量比较n(%)

组别	例数	改善	稳定	下降	改善率
观察组	31	20(64.52)	7(22.58)	4(12.90)	20(64.52)
对照组	31	12(38.71)	9(29.03)	10(32.26)	12(38.71)
χ^2					4.133
<i>P</i>					0.042

表 3 两组各时间点血清血管生成有关因子水平比较(mean ± SD)

组别	例数	VEGF(pg/mL)			TGF-β1(μg/L)			bFGF(pg/mL)		
		治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后	治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后	治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后
观察组	31	289.64 ± 52.09	197.43 ± 27.26 ^{ab}	152.95 ± 19.82 ^{ab}	35.12 ± 8.25	20.79 ± 5.27 ^{ab}	16.86 ± 3.94 ^{ab}	9.02 ± 1.27	5.12 ± 0.63 ^{ab}	3.39 ± 0.35 ^{ab}
对照组	31	284.47 ± 49.38	242.96 ± 35.07 ^b	204.76 ± 26.96 ^b	34.07 ± 7.64	28.03 ± 6.06 ^b	22.63 ± 4.79 ^b	8.74 ± 1.53	7.09 ± 0.81 ^b	5.87 ± 0.68 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 12.075, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 10.732, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 19.136, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 14.669, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 12.486, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 22.754, <i>P</i> < 0.001		

与同时间点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05. VEGF: 血管内皮细胞生长因子; TGF-β1: 转化生长因子-β1; bFGF: 碱性成纤维细胞生长因子.

2.4 血清肿瘤标志物水平 整体分析显示, 两组血清AFP、CA199、CEA水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 观察组血清AFP、CA199、CEA水平降低幅度更大. 两两比较显示, 两组治疗前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义(*P* > 0.05), 观察组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 两组治疗6 wk、12 wk后上述血清指标水平均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义(*P* < 0.05). 见表4.

2.5 血清miR-143、miR-145水平 整体分析显示, 两组血清miR-143、miR-145水平组间、不同时间点及交互作用相比, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 观察组血清miR-143、miR-145水平降低幅度更大. 两两比较显示, 两组治疗前上述血清指标水平相比, 差异无统计学意义, 观察组治疗12 wk、6 mo后上述血清指标水平均低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); 两组治疗12 wk、6 mo后上述指标表达均较本组治疗前降低, 差异有统计学意义(*P* < 0.05). 见表5.

2.6 不良反应 两组神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、

胃肠道反应、手足综合征、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退发生率相比, 差异无统计学意义; 观察组皮肤过敏反应发生率较对照组高, 差异有统计学意义(*P* < 0.05). 见表6.

3 讨论

肝细胞癌常并发基础肝脏疾病, 疾病进展快, 预后差, 化疗为治疗晚期肝癌的重要手段, 研究指出^[9], 奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙均为恶性肿瘤常用药物, 3者组成的FOLFOX4化疗方案应用于肝癌可有效抑制肝癌病情进展. 奥沙利铂属新型铂类药物, 具有广谱抗肿瘤活性与体外细胞毒性, 且对肝脏毒性较低, 无交叉耐药现象, 主要是以肿瘤细胞DNA为靶点, 与DNA链条的G共价结合, 阻止其复制与转录, 对肝癌细胞抑制作用较强, 可有效抑制肝癌细胞增殖并促使其凋亡; 且可阻止肿瘤血管生成, 抑制肝癌细胞黏附与侵袭. 氟尿嘧啶可下调胸苷酸合成酶活性, 阻止脱氧鸟苷酸甲基化, 抑制DNA合成, 发挥抗癌作用; 亚叶酸钙^[10]可协同提升氟尿嘧啶抗癌功效.

表 4 两组各时间点血清肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

组别	例数	AFP(ng/mL)			CA199(U/mL)			CEA(ng/L)		
		治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后	治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后	治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后
观察组	31	68.49 ± 1.27	41.24 ± 2.83 ^{ab}	30.76 ± 2.49 ^{ab}	251.07 ± 11.26	219.63 ± 8.07 ^{ab}	206.12 ± 6.59 ^{ab}	37.82 ± 6.95	22.85 ± 4.08 ^{ab}	17.30 ± 3.14 ^{ab}
对照组	31	67.25 ± 1.59	50.09 ± 3.65 ^b	36.53 ± 3.18 ^b	248.83 ± 10.47	228.49 ± 9.16 ^b	214.37 ± 7.42 ^b	35.96 ± 6.07	29.63 ± 5.19 ^b	23.41 ± 4.28 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 19.347, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 9.852, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 14.279, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 23.019, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 11.248, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 16.325, <i>P</i> < 0.001		

与同时点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05. AFP: 肿瘤标志物; CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原.

表 5 两组各时间点血清miR-143、miR-145水平比较(mean ± SD)

组别	例数	miR-143			miR-145		
		治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后	治疗前	治疗6 wk后	治疗12 wk后
观察组	31	5.79 ± 2.04	2.28 ± 0.59 ^{ab}	1.69 ± 0.47 ^{ab}	2.25 ± 0.68	1.27 ± 0.34 ^{ab}	0.96 ± 0.25 ^{ab}
对照组	31	5.42 ± 1.85	3.16 ± 0.74 ^b	2.47 ± 0.63 ^b	2.09 ± 0.64	1.64 ± 0.40 ^b	1.35 ± 0.32 ^b
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间		<i>F</i> = 11.476, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 9.136, <i>P</i> < 0.001		
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互		<i>F</i> = 13.957, <i>P</i> < 0.001			<i>F</i> = 10.596, <i>P</i> < 0.001		

与同时点对照组比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗前比较, ^b*P* < 0.05.

表 6 两组不良反应比较*n*(%)

组别	例数	神经毒性	肝肾毒性	骨髓抑制	胃肠道反应	皮肤过敏反应	手足综合征	免疫相关性肺炎	甲状腺功能减退
观察组	31	6(19.35)	19(61.29)	15(48.39)	23(74.19)	11(35.48)	10(32.26)	4(12.90)	4(12.90)
对照组	31	5(15.13)	15(48.39)	13(41.94)	20(64.52)	1(3.23)	8(25.81)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2		0.111	1.042	0.261	0.683	10.333	0.313	2.405	2.405
<i>P</i>		0.740	0.307	0.610	0.409	0.001	0.576	0.121	0.121

临床研究^[11]报道, 肿瘤免疫治疗联合化疗应用于恶性肿瘤患者可显著提升反应率, 增加患者临床获益. 研究指出^[12], 化疗可促使肿瘤细胞凋亡, 而凋亡肿瘤细胞可释放大量肿瘤自身抗原, 肿瘤自身抗原可被抗原提呈细胞摄取, 给肿瘤提呈特异性T淋巴细胞, 在PD-1抗体与T淋巴细胞上PD-1结合后, 可降低PD-1/PD-L1信号通路活性, 促使T淋巴细胞杀伤肿瘤细胞, 这为肿瘤免疫疗法与化疗结合提供了有力依据. 本研究尝试将帕博利珠单抗、FOLFOX4化疗方案联合应用于晚期肝细胞癌患者, 结果发现, 观察组治疗后疾病控制率、生存质量改善率高于对照组. 说明应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗可进一步提高肿瘤疾病控制率及患者生存质量. 这可能归因于, 帕博利珠单抗^[13,14]属PD-1抑制剂之一, 可与PD-1受体相结合, 阻断其与PD-L2、PD-L1结合, 解除PD-1通路介导免疫应答抑制效应, 包含抗肿瘤免疫应答, 提升疾病T细胞对肿瘤细胞的免疫监视, 抑制肿瘤生长及侵袭, 并促使其凋亡, 进而提升临床效果, 抑制癌症病情进展, 提升患者生存质量.

肝癌可造成机体中有关生化指标的改变, 测定其表达水平可为疾病病情、疗效评价提供参考, 为临床指标中常用的观察指标. VEGF、TGF-β1、bFGF为肿瘤血管生成有关指标, VEGF、bFGF可对血管内皮细胞产生作用, 参与肿瘤血管生成过程; TGF-β1^[15,16]对肿瘤间质血管新生与侵袭过程可起到重要作用, 可促进肿瘤侵袭. AFP、CA199、CEA为临床常用肿瘤标志物, 其中AFP常用于肝癌筛查、诊断与预后评价, 主要源自胚胎肝细胞, 在健康人群体内表达极低, 在肝细胞产生癌变时, 其生成量可显著增加, 且含量与肝癌恶性程度有关; CA199为消化系统有关肿瘤标志物, 对消化系统恶性肿瘤诊断敏感性较高; CEA^[17,18]为广谱肿瘤标志物, 在正常人表达较低, 在消化系统肿瘤等患者体内其表达可持续性增高, 3者表达与肿瘤恶性程度呈正相关. 本研究结果中, 观察组治疗后上述血清指标水平低于对照组. 表明应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗可抑制肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物表达, 也证实联合治疗利于降低肝癌恶性程度. 考虑机制在于, 联用帕博利珠单抗治疗可

抑制肿瘤生长及侵袭, 并促使其凋亡, 促使肿瘤局部病灶消失或缩小, 利于减少有关因子分泌. miR-143、miR-145^[19,20]均属miRNAs, 可促到促癌作用, 多项研究报道, 在肝癌患者体内其表达可显著提高, 且表达与肿瘤临床分期、肿瘤分化程度、预后生存情况有关. 本研究本研究, 应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗后血清miR-143、miR-145表达更低, 进一步说明联合治疗可抑制肿瘤进展, 致使促癌有关因子表达降低. 另由本研究可知, 应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗虽不会显著神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征等不良反应, 但观察组患者皮肤过敏反应较高, 且有4例患者出现免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退. 提示在联用帕博利珠单抗治疗时需注意防范皮肤过敏反应、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退不良反应, 保证用药安全性.

4 结论

综上, 联合应用帕博利珠单抗与FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可降低肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145水平, 进而提高肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但治疗过程中需对皮肤过敏反应等不良反应加强防范. 本研究仅分析近期疗效, 未对患者肿瘤进展时间和无进展生存期进行统计, 还需临床扩大样本量、延长随访时间, 做进一步证实.

文章亮点

实验背景

以奥沙利铂为基础的FOLFOX4(奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)化疗方案为治疗晚期肝癌一线方案, 治疗效果肯定, 且给药较方便. 此外, 近年来免疫检查点抑制剂程序性死亡受体-1/程序性死亡受体-1配体单抗在恶性肿瘤研究中取得了良好应用效果, 可为临床治疗提供新的途径.

实验动机

为提高肝癌患者化疗疗效, 本研究尝试采用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌, 对其疗效及患者肿瘤血管生成因子、miR-143、miR-145表达的影响进行分析.

实验目标

观察晚期肝细胞癌采用帕博利珠单抗联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙(FOLFOX4)化疗效果分析及对血管内皮细胞生长因子、转化生长因子- β 1、碱性成纤维细胞生长因子的影响.

实验方法

选取2019-06/2021-02我院晚期肝细胞癌患者62例, 双盲法随机分组, 分为观察组($n = 31$)、对照组($n = 31$). 对照组予以FOLFOX4化疗, 观察组在对照组基础上给予帕博利珠单抗, 均治疗12 wk. 比较两组治疗12 wk后临床疗效、生存质量与治疗前、治疗6 wk、12 wk后血管生成有关因子、肿瘤标志物、糖链抗原199、癌胚抗原、miR-143、miR-145表达, 并统计不良反应发生情况.

实验结果

观察组治疗12 wk后疾病控制率、生存质量改善率分别为87.10%、64.52%, 高于对照组的64.52%、38.71%($P < 0.05$); 观察组治疗6 wk、12 wk后血清血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、碱性成纤维细胞生长因子(alkaline Fibroblast growth factor, bFGF)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、miR-143、miR-145水平均低于对照组($P < 0.05$); 两组神经毒性、肝肾毒性、骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、免疫相关性肺炎、甲状腺功能减退发生率相比, 差异无统计学意义; 观察组皮肤过敏反应发生率较对照组高($P < 0.05$).

实验结论

与FOLFOX4方案相比, 应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗治疗晚期肝细胞癌可更为有效地抑制肿瘤血管生成因子、肿瘤标志物及miR-143、miR-145表达水平, 进而提升肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但需注意防范皮肤过敏反应等不良反应.

展望前景

本研究证实应用帕博利珠单抗联合FOLFOX4化疗可提升肿瘤疾病控制率及患者生存质量, 但本研究仅分析近期疗效, 未对患者肿瘤进展时间和无进展生存期进行统计, 还需临床扩大样本量、延长随访时间, 做进一步证实.

5 参考文献

- 1 李洁琼, 陈婷, 杨雨. PD-1/PD-L1抑制剂在晚期肝细胞肝癌治疗中的研究进展. 中国肿瘤临床 2020; 47: 265-268 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.05.187]
- 2 Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Tan YT, Gao J, Li HL, Xiang YB. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr* 2020; 124: 330-340 [PMID: 32234090 DOI: 10.1017/S0007114520001208]
- 3 An L, Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, Sun KX, Zou XN, Chen R, Wang SM, Gu XY, Wei WW, He J. [Liver cancer epidemiology in China, 2015]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2019; 41: 721-727 [PMID: 31648492 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.10.001]

4 薛新庆, 薛佳奇. 理气活血化痰中药联合FOLFOX4化疗对原发性肝癌气滞血瘀型患者的影响. *实用中西医结合临床* 2021; 21: 46-47, 62 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2021.08.022]

5 周疆帆, 单云峰. 免疫检查点PD-1/PD-L1抑制剂与CAR-T治疗在肝癌中的研究进展. *肝胆胰外科杂志* 2020; 32: 65-70, 74 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2020.02.001]

6 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版). *临床肝胆病杂志* 2020; 36: 277-292 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007]

7 陈智伟, 廖美琳. RESIST标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用. *中国肿瘤* 2004; 13: 616-618

8 张芝华, 李淑荣, 马桂勇, 孙晓东, 陈文龙, 刘艳, 贾玲玲. 岩黄连注射液联合TACE对中晚期肝癌患者免疫功能和生活质量的影响. *河北医药* 2019; 41: 2902-2905 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.19.005]

9 程宏文, 骆明莲, 江涛, 青亮, 冉体斌, 何苗. 艾迪注射液联合FOLFOX4化疗治疗原发性肝癌疗效观察. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 777-779 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.04.37]

10 黄作超, 曾庆芳, 李明娥, 刘地林, 刘勇, 陈小妹, 刘怡. 复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案对原发性肝癌患者临床疗效的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2018; 25: 542-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.023]

11 霍庚崑, 宋莹, 贾沙沙, 陈卫东. PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的Meta分析. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2020; 27: 309-314 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.015]

12 廖峰, 刘秀峰. 纳武利尤单抗联合化疗和甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝内胆管癌的临床观察. *临床肿瘤学杂志* 2021; 26: 283-285 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.03.015]

13 Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, Voss MH, Sharma P, Pal SK, Razak ARA, Kollmannsberger C, Heng DY, Sprattlin J, McHenry MB, Amin A. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3851-3858 [PMID: 28678668 DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985]

14 雷玮成, 杜宝萍, 林晓泉, 黄红兵, 刘韬, 陈卓佳, 梁蔚婷. 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析. *中国医院用药评价与分析* 2020; 20: 1208-1211 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.10.015]

15 Deng H, Kan A, Lyu N, Mu L, Han Y, Liu L, Zhang Y, Duan Y, Liao S, Li S, Xie Q, Gao T, Li Y, Zhang Z, Zhao M. Dual Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibition Elicits Antitumor Immunity and Enhances Programmed Cell Death-1 Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2020; 9: 338-357 [PMID: 32647635 DOI: 10.1159/000505695]

16 Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 297-310 [PMID: 30658932 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2]

17 崔琦, 董延斌, 霍云龙, 刘勇. 多种血清肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌临床诊断中的价值. *现代肿瘤医学* 2019; 27: 3267-3270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.18.024]

18 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277-1290 [PMID: 29562145 DOI: 10.1056/NEJMoa1712126]

19 Li P, Fan H, He Q. Investigation of the clinical significance and prognostic value of microRNA-145 in human hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13715 [PMID: 30572504 DOI: 10.1097/MD.00000000000013715]

20 袁俊建, 孔德帅, 陈雄飞, 张雷, 赵秀雷, 李凤山, 刘汝海. 血清miR-143和miR-145在肝癌中的表达及对预后的影响研究. *临床误诊误治* 2019; 32: 81-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2019.07.020]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.



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, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

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

E-mail: wjgd@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: wjgd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

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

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*M*_r 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*_r (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 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应考虑个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字。摘要包括背景、目的、方法、结果和结论。背景应简要阐述研究的基本原理和设想。目的应阐明研究所

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

- 4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。
- 4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半横线“-”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. wjcd@wjgnet.com

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

