

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022年7月28日 第30卷 第14期 (Volume 30 Number 14)



14/2022

《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

- 605 Barrett食管危险因素的研究进展
马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺
- 614 肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略
盛霞, 秦建民

基础研究

- 623 基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型
王海明, 何基安, 王建华
- 631 松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤
宁易平, 牟莉, 李柯
- 639 circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响
李莹, 桑怡, 吴微华

临床研究

- 647 超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析
唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽

- 消 息**
- 622 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 630 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 638 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王凯峰, 医学博士, 主任医师(内聘). 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科医师、上海仁济医院宁波医院肿瘤科执行主任、宁波市杭州湾医院肿瘤防治中心执行主任、上海交通大学医学院教学督导. 先后主持并作为骨干参加国家自然科学基金(重点项目)、省级自然科学基金、浙江大学青年教师基金、省级教育厅研究项目、省级卫生科技发展项目等相关项目10项. 擅长恶性肿瘤的微创治疗如射频消融和纳米刀等相关治疗、肿瘤姑息治疗、特别是在中晚期消化道肿瘤、呼吸道肿瘤综合治疗方面有深入研究及诊治经验, 在肿瘤营养支持、癌痛治疗等方面也有较高造诣并开展了一系列临床研究, 取得了显著成果.

本期责任人

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

世界华人消化杂志**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2022-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

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

- 605 Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances
Ma SZ, Chen HX, Liang ZD, Qi XS
- 614 Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma
Sheng X, Qin JM

BASIC RESEARCH

- 623 Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related lncRNAs
Wang HM, He JA, Wang JH
- 631 Echinacoside alleviates pancreatic injury *via* exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis
Ning YP, Mou L, Li K
- 639 Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253
Li Y, Sang Y, Wu WH

CLINICAL RESEARCH

- 647 Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions
Tang XP, Chen JF, Liu AQ, Shen YH, Huang YL

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai-Feng Wang, Chief Physician, M.D., Department of Oncology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine Affiliated Renji Hospital, No. 160 of Pujian Road, Pudong New Area, Shanghai 200000, China. wangkf2000@zju.edu.cn

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

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

Barrett食管危险因素的研究进展

马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺

马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

马韶泽, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

陈鸿鑫, 辽宁中医药大学研究生院 辽宁省沈阳市 110031

马韶泽, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由马韶泽查阅文献及撰写; 陈鸿鑫、梁振东校正文章书写及格式; 祁兴顺审核.

通讯作者: 祁兴顺, 博士, 博士后, 副主任医师, 110840, 辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2022-05-09

修回日期: 2022-05-25

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances

Shao-Ze Ma, Hong-Xin Chen, Zhen-Dong Liang, Xing-Shun Qi

Shao-Ze Ma, Hong-Xin Chen, Zhen-Dong Liang, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Shao-Ze Ma, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Hong-Xin Chen, Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110031, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, M.D, Vice Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2022-05-09

Revised: 2022-05-25

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

Esophageal adenocarcinoma (EAC) is the most common malignant tumor of the esophagus in the West. During the past few decades, its morbidity has been increasing in China. Barrett's esophagus (BE) is defined as the replacement of normal squamous epithelium in the lower esophagus by metaplasia of columnar epithelium. BE is closely related to the occurrence of EAC. Knowledge regarding the risk factors for the occurrence and development of BE is of great significance for early screening and diagnosis of BE and prevention of EAC. In this paper, we review the clinical, demographics-related, lifestyle-related, and medications-related risk factors for BE to provide more valuable scientific evidence for the prevention and treatment of BE.

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

Key Words: Barrett's esophagus; Esophageal adenocarcinoma; Gastroesophageal reflux disease; Risk factors

Citation: Ma SZ, Chen HX, Liang ZD, Qi XS. Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 605-613

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/605.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.605>

摘要

食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)是西方国家最常见的食管恶性肿瘤. 近年来, 其发病率在我国也呈上升趋势. Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是指食管下段的鳞状上皮被化生的柱状上皮所取代的病理现象. BE与EAC的发生密切相关. 了解BE发生发展的相关危险因素对早期筛查和诊断BE及预防EAC具有重要意义. 本文主要从临床、人口统计学、生活习惯和药物使用四个方面阐述BE的危险因素, 以期BE的临床防治提供更多有价值的科学依据.

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

关键词: Barrett食管; 食管腺癌; 胃食管反流病; 危险因素

核心提要: Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的癌前病变. 充分了解BE的危险因素是十分必要的. 本文将从临床、人口统计学、生活习惯和药物四个方面阐述BE的危险因素, 以指导临床防治BE.

文献来源: 马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺. Barrett食管危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 605-613

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/605.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.605>

0 引言

食管癌是常见的上消化道恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率分别居世界恶性肿瘤的第8位及第6位^[1]. 在西方国家, 食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)已替代食管鳞癌成为最常见的食管癌病理类型^[2], 近年来, 其发病率在中国也呈上升趋势^[3]. Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是指食管与胃黏膜交界处的连接线(齿状线, 又称Z线)1 cm以上的食管下段的正常复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所取代的一种病理现象^[4]. BE是目前唯一已知的EAC的癌前病变^[5], 有报道显示^[6], 80%的EAC与BE密切相关, BE患者罹患EAC的风险是正常人群的30-40倍^[7]. 因此, 识别和了解BE发生发展的相关危险因素对其早期诊治及降低EAC的发病率具有重要意义. 本文通过全面概述BE发生发展的相关危险因素的临床研究证据, 为BE的临床防治提供更多有价值的科学依据.

1 临床相关危险因素

1.1 胃食管反流病和反流症状 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃十二指肠内容物反流至食管引起的相关症状和(或)并发症的疾病, 是公认发生BE最主要的危险因素^[8]. 一项基于爱尔兰人群的病例对照研究证实, GERD与发生BE显著相关(OR = 12.0, 95%CI = 7.64-18.70)^[9]. 然而, 并非所有的GERD患者均会出现反酸、胃灼热等反流症状^[10,11]. 为此, 多项研究也进一步探讨了反流症状与发生BE之间的关系, 它们发现, 反流症状的发作频率和严重程度与BE的发生风险呈正相关^[11-18]. 一项纳入了26项研究的荟萃分析发现, 反流症状与短段BE的发生风险无关(OR = 1.15, 95%CI = 0.76-1.73), 但与长段BE的发生风险显著相关(OR = 4.92, 95%CI = 2.01-12.00), 反流症状似乎只能作为长段BE的可靠预测指标^[19]. 持续的胃酸反流可诱导食管鳞状上皮

改变发育转录因子的表达模式, 使其逐步转化为柱状上皮和肠上皮, 最终发展为BE^[20]. 除胃酸反流外, 胆汁反流在BE的发生发展中也可能起着重要作用. 由胆汁酸诱导的食管组织氧化应激和DNA损伤可激活BE细胞的抗凋亡通路并增加炎症反应, 从而促进BE的发生发展^[21]. 当前指南认为, 长期GERD病史和(或)>5年的反流症状是BE的危险因素^[4,22-25].

1.2 食管裂孔疝 食管裂孔疝(hiatal hernia, HH)是指除食管以外的任何腹腔组织结构通过扩大的食管裂孔进入胸腔形成的疝^[26]. BE患者中HH的发病率高达96%^[27]. 一项横断面研究发现, BE患者HH的患病率显著高于非BE患者(79.8% vs 52.8%, $P < 0.01$); 并且HH是BE的独立危险因素(OR = 3.04, 95%CI = 1.77-5.23, $P < 0.01$)^[28]. 一项纳入了13项研究的荟萃分析也证实, HH显著增加了BE的发生风险(OR = 2.74, 95%CI = 1.58-4.75)^[29]. 这可能是因为HH可降低食管下括约肌(transient lower esophageal sphincter, LES)压力, 从而加重胃酸和胆汁反流, 最终增加BE的发生风险.

1.3 中心性肥胖 根据脂肪分布部位, 肥胖可分为全身性肥胖和中心性肥胖. 中心性肥胖是指以腹部或内脏脂肪积聚为主引起的肥胖, 比全身性肥胖对健康的危害更大, 是多种慢性病的重要危险因素^[30]. 研究表明^[15,31-33], 中心性肥胖是发生BE的独立预测因素. 两项病例对照研究比较了有无BE患者的脂肪分布、脂肪含量和体脂百分比, 以探讨肥胖类型与BE的关系; 结果显示, 腰围、腰臀比等中心性肥胖指标与BE的患病风险呈正相关, 而体重指数(body mass index, BMI)、脂肪含量、体脂百分比等全身性肥胖指标与BE的患病风险无关^[15,32]. 此外, Nelsen等^[33]发现内脏脂肪(OR = 4.88, 95%CI = 1.04-22.85, $P < 0.01$)和胃食管交界处脂肪(OR = 5.97, 95%CI = 1.28-27.74, $P < 0.01$)堆积也会增加BE的患病风险, 且不受BMI的影响. 多项荟萃分析也证实, 通过腰围、腰臀比和(或)内脏脂肪组织面积鉴定的中心性肥胖可独立预测BE的发生风险^[34-36]. 这是由于中心性肥胖可以导致腹内压力增加并机械地破坏胃食管交界处屏障的完整性, 从而促进胃酸和胆汁反流, 进而加重反流性食管炎并诱导食管鳞状上皮化生, 最终导致BE形成^[37-40]. 另一方面, 中心性肥胖患者内脏脂肪组织代谢活跃, 促进了白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性细胞因子和脂联素(adiponectin, APN)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、瘦素(leptin, LEP)等脂肪因子的释放, 这些生物活性物质通过远距分泌和旁分泌的方式发挥全身慢性炎症作用, 独立或协同地促进BE的发生发展^[40-45].

1.4 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是指睡眠期间气道部分或完全阻塞, 导致以间歇性缺氧和低通气为主要临床表现的一种潜在致死性综合征^[46]. OSAS患者睡眠时常因呼吸道阻塞导致吸气时胸腔负压和食管内负压增高, 且呼吸暂停后连续吸气会引起胸腔和LES压力降低, 从而加重胃食管反流并诱发BE^[47,48]. 此外, OSAS患者多肥胖^[49]; 相较于健康人群, 肥胖人群的腹内压力显著更高, 因此更容易引起胃食管返流, 最终导致BE的发生^[41]. 最近, Hadi等^[50]的研究结果显示, BE患者OSAS的患病率显著高于非BE患者(90.7% vs 72.4%, $P<0.01$). 当校正GERD和BMI后, OSAS仍显著增加了BE的发生风险($OR = 3.26, 95\%CI = 1.72-6.85, P<0.01$), 且随着OSAS的程度加重, BE的发生风险随之上升, 这可能与缺氧诱导的全身慢性炎症反应有关, 而不完全依赖于胃食管反流和肥胖^[50].

1.5 糖尿病 仅少数研究探讨了糖尿病(diabetes mellitus, DM)与BE之间的关联, 且研究结果并不一致. 一项大型的病例对照研究发现, BE患者的DM患病率显著高于非BE患者(5.8% vs 5.3%, $P<0.05$); 校正BMI、GERD等危险因素后, DM仍显著增加了BE的发生风险 ($OR = 1.49, 95\%CI = 1.16-1.91, P<0.01$)^[51]. 然而, 另一项基于英国人群的病例对照研究发现, DM并不会增加BE的发病风险 ($OR = 1.07, 95\%CI = 0.98-1.18$)^[52]. 最近一项荟萃分析也发现, DM与BE无关($OR = 0.93, 95\%CI = 0.71-1.20$), 但显著增加了EAC的发生风险($OR = 1.63, 95\%CI = 1.19-2.22$). 这些研究结果提示DM可能不会影响BE的发病, 但会促进BE进展至EAC^[53].

1.6 代谢综合征 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以胰岛素抵抗、中心性肥胖、高脂血症及高血压等疾病为主的症候群^[54]. 多项研究显示, MS是发生BE的高危因素^[52,54,55]. 最近, 一项纳入了14项研究的荟萃分析也证实, MS显著增加了BE的发病风险($OR = 1.35, 95\%CI = 1.15-1.60, P<0.01$)^[56]. 此外, 一项基于白人男性退伍军人的病例对照研究表明, MS的严重程度与BE的发生风险呈剂量-反应关系, 即BE的发病风险随着MS成分数量的增加而呈线性增加, 且高脂血症对BE的发生风险影响最大^[57]. 除了脂肪因子可发挥全身慢性炎症作用外^[45], MS患者血清中的高甘油三酯水平还会促进胆囊收缩素的分泌, 从而延缓胃排空并降低LES压力^[58], 最终加重胃食管反流并诱导BE形成. 此外, 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-I, IGF-1)与靶细胞表面的相应受体结合可调控食管上皮细胞的增殖和分化^[59]. 因此, 继发于MS的血清高IGF-1水平可能会进一步增加MS患者发生BE的风险^[60].

1.7 幽门螺杆菌感染和幽门螺杆菌根除治疗 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种定植于胃黏膜的微需氧革兰氏阴性菌, 1994年世界卫生组织将其认定为I类致癌原^[61]. 多数研究认为, *H. pylori*感染, 尤其是CagA阳性菌株感染, 与BE的发病风险呈负相关^[62-65]. 最近, 一项荟萃分析也表明, *H. pylori*感染可能是发生BE的保护因素($OR = 0.70, 95\%CI = 0.51-0.96, P<0.05$), 并且CagA阳性菌株感染对发生BE的保护作用更为明显($OR = 0.28, 95\%CI = 0.15-0.54, P<0.01$)^[66]. 这可能是因为持续的*H. pylori*感染通过破坏壁细胞的功能、升高LES压力以及减少一过性食管下括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESR)的频率及持续时间, 减少了胃酸的分泌和反流, 最终降低了BE的发生风险^[37,67,68]. 目前, 仅有一项基于瑞典人群的前瞻性队列研究探讨了*H. pylori*根除治疗与BE发病风险的关系, 结果显示, *H. pylori*根除治疗后, 瑞典人群BE的发病率显著增加($SIR = 3.67, 95\%CI = 3.15-4.25$)^[69], 提示*H. pylori*根除治疗可能是BE的危险因素.

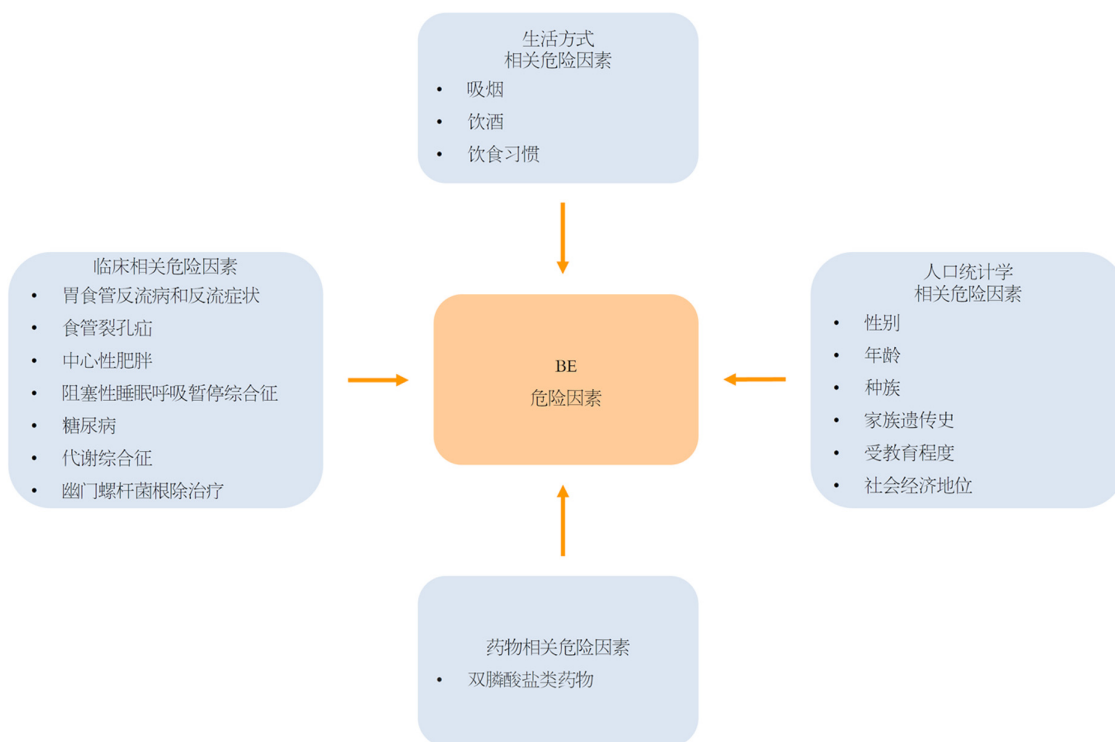
2 人口统计学相关危险因素

2.1 性别 男性BE的发病率是女性的1.5-4.0倍^[70-72]. 性激素的差异可能在一定程度上解释了这一现象. 一项基于男性的病例对照研究发现, 游离睾酮($OR = 5.36, 95\%CI = 2.21-13.03, P<0.01$)和游离双氢睾酮($OR = 4.25, 95\%CI = 1.87-9.66, P<0.01$)可显著增加BE的发生风险, 睾酮可降低LES压力并增加TLESR的频率, 从而加重胃食管反流^[73]. 一项动物实验也发现, 雌激素可通过抑制壁细胞的功能并减少壁细胞的数量, 以降低基础胃酸分泌, 从而降低BE的发生风险^[74].

2.2 年龄 年龄是发生BE的独立危险因素. 年龄每增加10岁, 罹患BE的风险将增加1-2倍^[13,75,76]. 一项来自英国和荷兰的多中心、回顾性队列研究比较了不同年龄段人群发生BE的风险; 结果显示, 在40岁-44岁组, 英国和荷兰BE的发病率分别为 $16/10^5$ 和 $24/10^5$; 在70岁-74岁组, 英国和荷兰BE的发病率分别增至 $85.6/10^5$ 和 $87/10^5$, BE的发病率与年龄呈线性相关^[77]. 目前国内外多项指南也推荐, 年龄>50岁是发生BE的独立预测因素^[4,22-25,78].

2.3 种族 全球范围内, 白人种族BE的发病率最高^[79]. 一项纳入20412例患者的观察性研究发现, 白人发生BE的风险是黄种人的6倍($OR = 6.03, 95\%CI = 3.56-10.22$)^[72]; 同样, 一项来自美国的大型横断面研究表明, 白人BE的发病率是黑人的5倍^[71]. 目前尚不清楚种族对BE发生发展的作用机制. 白人种族肥胖率更高可能是其BE高发率的原因^[80].

2.4 家族遗传史 BE可能是具有遗传倾向的后天性疾病^[81],



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.605 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 BE的危险因素. BE: Barrett食管.

BE及其相关癌症家族史可增加BE的发生风险. Chak等^[82,83]发现, 约7.3%的BE患者有BE或EAC家族史. 目前, 几项全基因组关联研究已确定CRTC1、FOXP1、BARX1、TBX5、GDF7等是BE和EAC的易感基因^[84-86].

2.5 受教育程度 仅少数研究探讨了受教育程度对BE发病风险的影响. Kendall等^[87]发现, 受教育程度与BE的发病风险呈负相关, 随着受教育程度的提高, BE的患病率显著降低. 受教育程度高的患者依从性好, 自身接受能力、自我保健意识、认知疾病的能力强, 有利于控制危险因素^[88]. 因此, 受教育程度高的人群罹患BE的风险较低.

2.6 社会经济地位 一项英国的病例对照研究表明, 较高的社会经济地位可能是发生BE的独立危险因素(OR = 1.58, 95%CI = 1.15-2.15)^[72]. 此外, 一项纳入了20,975例受试者的回顾性队列研究也发现, 与低社会经济地位人群相比, 高社会经济地位人群BE的患病率显著更高($P < 0.01$), 且确诊为BE时的年龄更小^[89]. 这似乎与受教育程度高的人群罹患BE的风险更低的结论相矛盾. 然而我们需要澄清的是, 高社会经济地位人群常有着高糖高脂的饮食习惯^[90], 且就医条件更好, 可能会通过更频繁的内镜检查发现BE的患病情况^[89].

3 生活方式相关危险因素

3.1 吸烟 吸烟可能会增加BE的发生风险. BE患者吸烟史

的比例显著高于人群对照组, 且BE的发生风险与吸烟包年数呈正相关^[91]. Balasubramanian等^[92]进一步指出, 吸烟的GERD患者BE的患病率显著高于无吸烟史的GERD患者(5.2% vs 17.0%, $P < 0.01$), 吸烟是GERD患者发生BE的独立危险因素; 随着戒烟时间的延长, BE的发生风险逐渐降低(P for trend < 0.01). 此外, 一项随访16年的前瞻性队列研究也发现, 吸烟史和吸烟时长均显著增加了BE的发生风险^[93]. 这是由于尼古丁可降低LES压力并导致频繁的TLESR, 从而促进胃食管反流, 最终诱导Barrett上皮生成^[94].

3.2 饮酒 多数研究未发现饮酒与BE之间存在直接关联^[13,89,93,95-98]. 然而, 最近一项纳入了62项观察性研究的荟萃分析却表明, 饮酒可能是发生BE的危险因素(RR = 1.23, 95%CI = 1.13-1.34, $P < 0.01$)^[99]. 这可能是由于酒精会导致LES压力降低并加重反流症状, 从而引起食管黏膜损伤并诱导BE形成^[98].

3.3 饮食习惯 近期, 多项研究探讨了饮食习惯与BE的相关性. 随着糖类^[100-102]和脂肪^[102,103]摄入量的增加以及膳食纤维^[104,105]和富含膳食抗氧化剂的蔬菜、水果^[101,102,106-108]摄入量的减少, BE的发生风险将逐渐增加. 高糖高脂和低膳食纤维饮食通过损伤食管黏膜或影响其它危险因素, 如GERD、HH和中心性肥胖, 直接或间接地促进BE的发生发展^[109]. 当蔬菜、水果的摄入量过少时, 人体便会缺乏某些抗氧化活性成分(维生素C、维生素E、硒、

镁和β-胡萝卜素)^[101,107,108], 从而诱导食管组织氧化应激和DNA损伤, 进而促进BE细胞增殖并增加炎症反应, 最终增加BE的发生风险^[110-112]。

4 药物相关危险因素

仅少数研究探讨了药物和BE发病风险之间的相关性。一项基于美国退伍军人的病例对照研究比较了有无BE患者双膦酸盐类药物的使用情况, 结果发现, BE患者双膦酸盐类药物的使用率显著高于非BE患者(4.6% vs 2.5%), 且口服双膦酸盐类药物可能是发生BE的危险因素(OR = 2.33, 95%CI = 1.11-4.88, $P < 0.01$)^[113]。双膦酸盐是破骨细胞介导的骨质吸收的选择性抑制剂, 用于治疗 and 预防骨质疏松症^[113]。它可通过抑制甲羟戊酸途径干扰细胞周期进程, 从而影响食管上皮干细胞的增殖与分化, 最终加重胃食管反流引起的食管损伤并诱导Barrett上皮生成^[114]。此外, 有研究也发现, 非甾体类抗炎药^[99,115]和他汀类药物^[116]的使用可能会降低BE的发生风险。

5 结论

作为目前唯一已知的EAC的癌前病变, BE在全球的发病率不断升高。因此, 掌握BE发生发展的危险因素对于EAC的预防、风险分层、早期识别和诊治至关重要。除性别、种族、遗传等不可变因素外, 以GERD、中心性肥胖、吸烟等为主的可变危险因素应引起重视(图1)。未来应正确引导人们认识这些危险因素, 提高人群健康意识, 保持良好的生活习惯, 从而降低BE和EAC的发病率。

6 参考文献

- Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7933-7943 [PMID: 26185366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7933]
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60643-6]
- Yeh C, Hsu CT, Ho AS, Sampliner RE, Fass R. Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan: a higher frequency than expected. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 702-706 [PMID: 9125635 DOI: 10.1023/a:1018835324210]
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyrtzopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
- Thrift AP. Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: How Common Are They Really? *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1988-1996 [PMID: 29671158 DOI: 10.1007/s10620-018-5068-6]
- Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; 58:

- 2929-2934 [PMID: 9679948]
- Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, Howden CW. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012; 61: 970-976 [PMID: 21997553 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300730]
- Mikolašević I, Bokun T, Filipec Kanižaj T. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma - where do we stand? *Croat Med J* 2018; 59: 97-99 [PMID: 29972731 DOI: 10.3325/cmj.2018.59.97]
- Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ, Johnston BT, Comber H, Mc Guigan J, Reynolds JV, Murray LJ. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1585-1594 [PMID: 17461453 DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1585]
- Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157: 808-816 [PMID: 23208168 DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008]
- Quach DT, Pham QTT, Tran TLT, Vu NTH, Le QD, Nguyen DTN, Dang NLB, Le HM, Le NQ, Sharma P, Ho KY. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors of Barrett esophagus in Vietnamese patients with upper gastrointestinal symptoms. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21791 [PMID: 32846811 DOI: 10.1097/md.00000000000021791]
- Asreah RH, Abdullhameed A. Risk factors of erosive esophagitis and barrett's esophagus in patients with reflux symptoms. *Med J Islam Repub Iran* 2021; 35: 75 [PMID: 34290999 DOI: 10.47176/mjiri.35.75]
- Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 306-309 [PMID: 11588545 DOI: 10.1097/00004836-200110000-00010]
- Johansson J, Håkansson HO, Mellblom L, Kempas A, Johansson KE, Granath F, Nyren O. Risk factors for Barrett's oesophagus: a population-based approach. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 148-156 [PMID: 17327933 DOI: 10.1080/00365520600881037]
- Kendall BJ, Macdonald GA, Prins JB, O'Brien S, Whiteman DC; Study of Digestive Health. Total body fat and the risk of Barrett's oesophagus - a bioelectrical impedance study. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 266-272 [PMID: 24726825 DOI: 10.1016/j.canep.2014.03.006]
- Liu X, Wong A, Kadri SR, Corovic A, O'Donovan M, Lao-Sirieix P, Lovat LB, Burnham RW, Fitzgerald RC. Gastro-esophageal reflux disease symptoms and demographic factors as a pre-screening tool for Barrett's esophagus. *PLoS One* 2014; 9: e94163 [PMID: 24736597 DOI: 10.1371/journal.pone.0094163]
- Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, Oberg S, Crookes PF, Hagen JA, Bremner CG, Sillin LF 3rd, Mason RJ, DeMeester TR. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2001; 136: 1267-1273 [PMID: 11695971 DOI: 10.1001/archsurg.136.11.1267]
- Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, Richardson PA, El-Serag HB. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 915-922 [PMID: 23567358 DOI: 10.1038/ajg.2013.72]
- Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1729, 1730-7; quiz 1738 [PMID: 20485283 DOI: 10.1038/ajg.2010.194]
- Wang DH, Clemons NJ, Miyashita T, Dupuy AJ, Zhang W, Szczepny A, Corcoran-Schwartz IM, Wilburn DL, Montgomery EA, Wang JS, Jenkins NA, Copeland NA, Harmon JW, Phillips

- WA, Watkins DN. Aberrant epithelial-mesenchymal Hedgehog signaling characterizes Barrett's metaplasia. *Gastroenterology* 2010; 138: 1810-1822 [PMID: 201138038 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.048]
- 21 Dvorak K, Payne CM, Chavarría M, Ramsey L, Dvorakova B, Bernstein H, Holubec H, Sampliner RE, Guy N, Kondon A, Bernstein C, Green SB, Prasad A, Garewal HS. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut* 2007; 56: 763-771 [PMID: 17145738 DOI: 10.1136/gut.2006.103697]
- 22 Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, Hassan C, Pech O, Repici A, Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-198 [PMID: 28122386 DOI: 10.1055/s-0042-122140]
- 23 Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50; quiz 51 [PMID: 26526079 DOI: 10.1038/ajg.2015.322]
- 24 ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Lightdale J, Malpas PM, Maple JT, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf RN, Shergill A, Dornitz JA, Cash BD; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1087-1094 [PMID: 23164510 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.004]
- 25 American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030]
- 26 Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep* 2019; 92: 321-325 [PMID: 31750430 DOI: 10.15386/mpr-1323]
- 27 Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-2059 [PMID: 10445527 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01277.x]
- 28 Chen YH, Yu HC, Lin KH, Lin HS, Hsu PI. Prevalence and risk factors for Barrett's esophagus in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3231-3241 [PMID: 31333314 DOI: 10.3748/wjg.v25.i25.3231]
- 29 Eusebi LH, Telese A, Citrota GG, Haidry R, Zagari RM, Bazzoli F, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: risk factors for Barrett's oesophagus in individuals with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 968-976 [PMID: 33705573 DOI: 10.1111/apt.16321]
- 30 Dhawan D, Sharma S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 203: 105737 [PMID: 32818561 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105737]
- 31 Usui G, Shinozaki T, Jinno T, Fujibayashi K, Morikawa T, Gunji T, Matsuhashi N. Association between visceral abdominal obesity and long-segment Barrett's esophagus in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2020; 55: 189-197 [PMID: 31667587 DOI: 10.1007/s00535-019-01640-3]
- 32 Thrift AP, Kramer JR, Alsarraj A, El-Serag HB. Fat mass by bioelectrical impedance analysis is not associated with increased risk of Barrett esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 218-223 [PMID: 23842216 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829ae98c]
- 33 Nelsen EM, Kirihara Y, Takahashi N, Shi Q, Lewis JT, Namasiyayam V, Buttar NS, Dunagan KT, Prasad GA. Distribution of body fat and its influence on esophageal inflammation and dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 728-34; quiz e61-2 [PMID: 22433923 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.007]
- 34 Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, Iyer PG. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1399-1412.e7 [PMID: 23707461 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009]
- 35 Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, Vaughan TL, Whiteman DC, Murray L, Corley DA. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Gut* 2013; 62: 1684-1691 [PMID: 23355549 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303753]
- 36 Di J, Cheng Y, Chang D, Liu Y. A Meta-Analysis of the Impact of Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Microbiome on the Diagnosis of Barrett's Esophagus. *Dig Dis* 2020; 38: 165-177 [PMID: 31630142 DOI: 10.1159/000502376]
- 37 Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ, Buffler PA. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 34-41; quiz 311 [PMID: 17631128 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.046]
- 38 El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56: 749-755 [PMID: 17127706 DOI: 10.1136/gut.2006.100263]
- 39 Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130: 639-649 [PMID: 16530504 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.016]
- 40 Paris S, Ekeanyanwu R, Jiang Y, Davis D, Spechler SJ, Souza RF. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 321: G335-G343 [PMID: 34405732 DOI: 10.1152/ajpgi.00199.2021]
- 41 Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV, Power DG. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 309-319 [PMID: 21470937 DOI: 10.1016/j.canep.2011.03.001]
- 42 Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, Prins JB, Brown I, Walker N, Pandeya N, Green AC, Webb PM, Whiteman DC; Study of Digestive Health. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 448-454 [PMID: 18178609 DOI: 10.1136/gut.2007.131243]
- 43 Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, Zhang M, Wang M, Spacek MB, Donovan JL, Bright SD, Shaheen NJ. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut* 2009; 58: 1583-1589 [PMID: 19570765 DOI: 10.1136/gut.2008.171553]
- 44 Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Jaszanecka-Glinianowicz M, Zurakowski A. Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1392-1395 [PMID: 11126333 DOI: 10.1038/sj.jjo.0801398]
- 45 Almers LM, Graham JE, Havel PJ, Corley DA. Adiponectin May Modify the Risk of Barrett's Esophagus in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2256-64.e1-3 [PMID: 25632808 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.009]
- 46 Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung* 2021; 199: 87-101 [PMID: 33713177 DOI: 10.1007/s00408-021-00426-w]
- 47 Jaimcharyatam N, Tantipornsinchai W, Desudchit T, Gonlanchanvit S. Association between respiratory events and nocturnal gastroesophageal reflux events in patients with coexisting obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med* 2016; 22: 33-38 [PMID: 27544833 DOI: 10.1016/j.sleep.2016.04.013]
- 48 Elfanagely Y, Atsawarungruangkit A, Scharfen J, Pavlech L, Moss

- SF. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3689-3697 [PMID: 33236316 DOI: 10.1007/s10620-020-06709-1]
- 49 Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 330-334 [PMID: 19968010]
- 50 Hadi YB, Khan AA, Naqvi SFZ, Kupec JT. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 408-411 [PMID: 31290178 DOI: 10.1111/jgh.14779]
- 51 Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, Das A, Cooper GS, Chak A. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1108-1114.e5 [PMID: 23591277 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.024]
- 52 Drahos J, Li L, Jick SS, Cook MB. Metabolic syndrome in relation to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Results from a large population-based case-control study in the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Epidemiol* 2016; 42: 9-14 [PMID: 26972225 DOI: 10.1016/j.canep.2016.02.008]
- 53 Petrick JL, Li N, Anderson LA, Bernstein L, Corley DA, El Serag HB, Hardikar S, Liao LM, Liu G, Murray LJ, Rubenstein JH, Schneider JL, Shaheen NJ, Thrift AP, van den Brandt PA, Vaughan TL, Whiteman DC, Wu AH, Zhao WK, Gammon MD, Cook MB. Diabetes in relation to Barrett's esophagus and adenocarcinomas of the esophagus: A pooled study from the International Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer* 2019; 125: 4210-4223 [PMID: 31490550 DOI: 10.1002/cncr.32444]
- 54 Drahos J, Ricker W, Parsons R, Pfeiffer RM, Warren JL, Cook MB. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of SEER-Medicare Data. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 282-288 [PMID: 24671095 DOI: 10.1097/mcg.000000000000119]
- 55 Lee SW, Lien HC, Chang CS, Lee TY, Peng YC, Yeh HZ. Association of metabolic syndrome with erosive esophagitis and Barrett's esophagus in a Chinese population. *J Chin Med Assoc* 2017; 80: 15-18 [PMID: 27756532 DOI: 10.1016/j.jcma.2016.08.007]
- 56 Karimian M, Salamati M, Azami M. The relationship between metabolic syndrome and increased risk of Barrett's esophagus: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 138 [PMID: 32375671 DOI: 10.1186/s12876-020-01267-2]
- 57 Thrift AP, Hiral J, El-Serag HB. Metabolic syndrome and the risk of Barrett's oesophagus in white males. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1182-1189 [PMID: 25801197 DOI: 10.1111/apt.13176]
- 58 Babaei A, Mittal R. Cholecystokinin induces esophageal longitudinal muscle contraction and transient lower esophageal sphincter relaxation in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G734-G742 [PMID: 29902066 DOI: 10.1152/ajpgi.00127.2018]
- 59 Frysak Z, Schovaneck J, Iacobone M, Karasek D. Insulin-like Growth Factors in a clinical setting: Review of IGF-I. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159: 347-351 [PMID: 26365932 DOI: 10.5507/bp.2015.041]
- 60 Greer KB, Thompson CL, Brenner L, Bednarchik B, Dawson D, Willis J, Grady WM, Falk GW, Cooper GS, Li L, Chak A. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett's oesophagus. *Gut* 2012; 61: 665-672 [PMID: 21930730 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300641]
- 61 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
- 62 Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, Metko V, Kao JY. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 239-245 [PMID: 23988686 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.029]
- 63 Rajendra S, Ackroyd R, Robertson IK, Ho JJ, Karim N, Kuttly KM. Helicobacter pylori, ethnicity, and the gastroesophageal reflux disease spectrum: a study from the East. *Helicobacter* 2007; 12: 177-183 [PMID: 17309756 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00489.x]
- 64 Ackermark P, Kuipers EJ, Wolf C, Breumelhof R, Seldenrijk CA, Timmer R, Segeren KC, Kusters JG, Smout AJ. Colonization with cagA-positive Helicobacter pylori strains in intestinal metaplasia of the esophagus and the esophagogastric junction. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1719-1724 [PMID: 12907324 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07585.x]
- 65 Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA, El-Serag HB, Rubenstein JH, Thrift AP. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1148-1155 [PMID: 29880962 DOI: 10.1038/s41395-018-0070-3]
- 66 Du YL, Duan RQ, Duan LP. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 459 [PMID: 34876031 DOI: 10.1186/s12876-021-02036-5]
- 67 Hackelsberger A, Günther T, Schultze V, Peitz U, Malfertheiner P. Role of aging in the expression of Helicobacter pylori gastritis in the antrum, corpus, and cardia. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 138-143 [PMID: 10192190 DOI: 10.1080/00365529950172989]
- 68 Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 402-407 [PMID: 24848647 DOI: 10.1097/mog.000000000000085]
- 69 Doorakkers E, Lagergren J, Santoni G, Engstrand L, Brusselaers N. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter* 2020; 25: e12688 [PMID: 32175626 DOI: 10.1111/hel.12688]
- 70 van Blankenstein M, Looman CW, Johnston BJ, Caygill CP. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 568-576 [PMID: 15743353 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40187.x]
- 71 Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, Quessenberry C, Buffler P. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut* 2009; 58: 182-188 [PMID: 18978173 DOI: 10.1136/gut.2008.163360]
- 72 Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 454-460 [PMID: 16076833 DOI: 10.1093/aje/kwi218]
- 73 Cook MB, Wood SN, Cash BD, Young P, Acosta RD, Falk RT, Pfeiffer RM, Hu N, Su H, Wang L, Wang C, Gherman B, Giffen C, Dykes C, Turcotte V, Caron P, Guillemette C, Dawsey SM, Abnet CC, Hyland PL, Taylor PR. Association between circulating levels of sex steroid hormones and Barrett's esophagus in men: a case-control analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 673-682 [PMID: 25158929 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.08.027]
- 74 Adeniyi KO. Gastric acid secretion and parietal cell mass: effect of sex hormones. *Gastroenterology* 1991; 101: 66-69 [PMID: 2044927 DOI: 10.1016/0016-5085(91)90460-3]
- 75 Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Can symptoms predict endoscopic findings in GERD? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 661-670 [PMID: 14595298 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02011-x]
- 76 Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF Jr, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM. Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 353-362 [PMID: 23318485 DOI:

- 10.1038/ajg.2012.446]
- 77 Masclee GM, Coloma PM, de Wilde M, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. The incidence of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma in the United Kingdom and The Netherlands is levelling off. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1321-1330 [PMID: 24738722 DOI: 10.1111/apt.12759]
- 78 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 许昌芹. 中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017年, 万宁). *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 609-620 [DOI: 10.19538/jnk2017090106]
- 79 Schneider JL, Corley DA. The Troublesome Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 353-364 [PMID: 28577761 DOI: 10.1016/j.giec.2017.03.002]
- 80 Liu B, Du Y, Wu Y, Snetselaar LG, Wallace RB, Bao W. Trends in obesity and adiposity measures by race or ethnicity among adults in the United States 2011-18: population based study. *BMJ* 2021; 372: n365 [PMID: 33727242 DOI: 10.1136/bmj.n365]
- 81 Fahmy N, King JF. Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1262-1265 [PMID: 8338095]
- 82 Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, Grady WM, Kinnard M, Willis JE, Elston R, Eng C. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1668-1673 [PMID: 16985029 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-06-0293]
- 83 Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, Cooper GS, Sivak MV Jr, Goddard KA. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; 51: 323-328 [PMID: 12171951 DOI: 10.1136/gut.51.3.323]
- 84 Levine DM, Ek WE, Zhang R, Liu X, Onstad L, Sather C, Lao-Sirieix P, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Murray LJ, Reid BJ, Chow WH, Risch HA, Nyrén O, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Chanock SJ, Harrington P, Caldas I, DeBiram-Beecham I, Caldas C, Hayward NK, Pharoah PD, Fitzgerald RC, Macgregor S, Whiteman DC, Vaughan TL. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet* 2013; 45: 1487-1493 [PMID: 24121790 DOI: 10.1038/ng.2796]
- 85 Palles C, Chegwidzen L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, Peppelenbosch MP, Kovac M, Adams CL, Prenen H, Briggs S, Harrison R, Sanders S, MacDonald D, Haigh C, Tucker A, Love S, Nanji M, deCaestecker J, Ferry D, Rathbone B, Hapeshi J, Barr H, Moayyedi P, Watson P, Zietek B, Maroo N, Gay L, Underwood T, Boulter L, McMurtry H, Monk D, Patel P, Raganath K, Al Dulaimi D, Murray I, Koss K, Veitch A, Trudgill N, Nwokolo C, Rembacken B, Atherfold P, Green E, Ang Y, Kuipers EJ, Chow W, Paterson S, Kadri S, Beales I, Grimley C, Mullins P, Beckett C, Farrant M, Dixon A, Kelly S, Johnson M, Wajed S, Dhar A, Sawyer E, Roylance R, Onstad L, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Reid BJ, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Fitzgerald R, Whiteman DC, Risch HA, Levine DM, Vaughan TL, Verhaar AP, van den Brande J, Toxopeus EL, Spaander MC, Wijnhoven BP, van der Laan LJ, Krishnadath K, Wijnga C, Trynka G, McManus R, Reynolds JV, O'Sullivan J, MacMathuna P, McGarrigle SA, Kelleher D, Vermeire S, Cleynen I, Bisschops R, Tomlinson I, Jankowski J. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148: 367-378 [PMID: 25447851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.041]
- 86 Becker J, May A, Gerges C, Anders M, Veits L, Weise K, Czamara D, Lyros O, Manner H, Terheggen G, Venerito M, Noder T, Mayershofer R, Hofer JH, Karch HW, Ahlbrand CJ, Arras M, Hofer S, Mangold E, Heilmann-Heimbach S, Heinrichs SK, Hess T, Kiesslich R, Izbicki JR, Hölscher AH, Bollschweiler E, Malfertheiner P, Lang H, Moehler M, Lorenz D, Müller-Myhsok B, Ott K, Schmidt T, Whiteman DC, Vaughan TL, Nöthen MM, Hackelsberger A, Schumacher B, Pech O, Vashist Y, Vieth M, Weismüller J, Neuhaus H, Rösch T, Ell C, Gockel I, Schumacher J. Supportive evidence for FOXP1, BARX1, and FOXF1 as genetic risk loci for the development of esophageal adenocarcinoma. *Cancer Med* 2015; 4: 1700-1704 [PMID: 26383589 DOI: 10.1002/cam4.500]
- 87 Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, Prins JB, O'Brien S, Whiteman DC; Study of Digestive Health. The risk of Barrett's esophagus associated with abdominal obesity in males and females. *Int J Cancer* 2013; 132: 2192-2199 [PMID: 23034724 DOI: 10.1002/ijc.27887]
- 88 Cain KK, Flanigan JL, Dalrymple WA, Patrie J, Harrison MB, Barrett MJ. The Effect of Education on Symptom Onset and Severity of Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2021; 8: 555-562 [PMID: 33981788 DOI: 10.1002/mdc3.13195]
- 89 Wang SE, Kendall BJ, Hodge AM, Dixon-Suen SC, Dashti SG, Makalic E, Williamson EM, Thomas RJS, Giles GC, English DR. Demographic and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in Australia. *Dis Esophagus* 2022; 35 [PMID: 34409990 DOI: 10.1093/dote/doiab058]
- 90 Eini-Zinab H, Shoaibinobarian N, Ranjbar G, Norouzian Ostad A, Sobhani SR. Association between the socio-economic status of households and a more sustainable diet. *Public Health Nutr* 2021; 24: 6566-6574 [PMID: 34551847 DOI: 10.1017/s136898002100402x]
- 91 Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, Giffen C, Chow WH, Vaughan TL, Whiteman DC, Corley DA. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterology* 2012; 142: 744-753 [PMID: 22245667 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.049]
- 92 Balasubramanian G, Gupta N, Giacchino M, Singh M, Kanakadandi V, Gaddam S, Wani SB, Higbee AD, Rastogi A, Bansal A, Sharma P. Cigarette smoking is a modifiable risk factor for Barrett's oesophagus. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 430-437 [PMID: 24917994 DOI: 10.1177/2050640613504917]
- 93 Steevens J, Schouten LJ, Driessen AL, Huysentruyt CJ, Keulemans YC, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 345-358 [PMID: 21173169 DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-10-0636]
- 94 Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C, Johnson LF. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1785-1790 [PMID: 7572895]
- 95 Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Comber H, Reynolds JV, Murray LJ. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 799-805 [PMID: 19162028 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.005]
- 96 Thrift AP, Kramer JR, Richardson PA, El-Serag HB. No significant effects of smoking or alcohol consumption on risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 108-116 [PMID: 24114046 DOI: 10.1007/s10620-013-2892-6]
- 97 Thrift AP, Cook MB, Vaughan TL, Anderson LA, Murray LJ, Whiteman DC, Shaheen NJ, Corley DA. Alcohol and the risk of Barrett's esophagus: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1586-1594 [PMID: 25047401 DOI: 10.1038/ajg.2014.206]
- 98 Filiberti RA, Fontana V, De Ceglie A, Bianchi S, Grossi E, Della Casa D, Lacchin T, De Mattheis M, Ignomirelli O, Cappiello R, Rosa A, Foti M, Laterza F, D'Onofrio V, Iaquinio G, Conio M. Alcohol consumption pattern and risk of Barrett's oesophagus and erosive oesophagitis: an Italian case-control study. *Br J Nutr* 2017;

- 117: 1151-1161 [PMID: 28478792 DOI: 10.1017/s0007114517000940]
- 99 Zhao Z, Yin Z, Zhang C. Lifestyle interventions can reduce the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis of 62 studies involving 250,157 participants. *Cancer Med* 2021; 10: 5297-5320 [PMID: 34128354 DOI: 10.1002/cam4.4061]
- 100 Li N, Petrick JL, Steck SE, Bradshaw PT, McClain KM, Niehoff NM, Engel LS, Shaheen NJ, Corley DA, Vaughan TL, Gammon MD. Dietary sugar/starches intake and Barrett's esophagus: a pooled analysis. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 1007-1017 [PMID: 28864851 DOI: 10.1007/s10654-017-0301-8]
- 101 Dai Q, Cantwell MM, Murray LJ, Zheng W, Anderson LA, Coleman HG; FINBAR study group. Dietary magnesium, calcium:magnesium ratio and risk of reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study. *Br J Nutr* 2016; 115: 342-350 [PMID: 26563986 DOI: 10.1017/s0007114515004444]
- 102 Filiberti RA, Fontana V, De Ceglie A, Bianchi S, Lacchin T, De Mattheis M, Ignomirelli O, Cappiello R, Rosa A, D'Onofrio V, Iaquinto G, Conio M. Dietary Habits and Risk of Esophagitis and Barrett's Esophagus: A Multicenter Italian Case-Control Study. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 3448-3460 [PMID: 33073332 DOI: 10.1007/s10620-020-06658-9]
- 103 Jiao L, Kramer JR, Chen L, Rugge M, Parente P, Verstovsek G, Alsarraj A, El-Serag HB. Dietary consumption of meat, fat, animal products and advanced glycation end-products and the risk of Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 817-824 [PMID: 23957669 DOI: 10.1111/apt.12459]
- 104 Mulholland HG, Cantwell MM, Anderson LA, Johnston BT, Watson RG, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Reynolds JV, Comber H, Murray LJ. Glycemic index, carbohydrate and fiber intakes and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 279-288 [PMID: 18839322 DOI: 10.1007/s10552-008-9242-6]
- 105 Zhang X, Anandasabapathy S, Abrams J, Othman M, Badr HJ. Lifestyle Risk Factors, Quality of Life, and Intervention Preferences of Barrett's Esophagus Patients: A Prospective Cohort Study. *Glob Adv Health Med* 2021; 10: 21649561211001346 [PMID: 33767920 DOI: 10.1177/21649561211001346]
- 106 Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006; 19: 321-328 [PMID: 16984526 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00602.x]
- 107 Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP Jr, Buffler P, Corley DA. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1614-23; quiz 1624 [PMID: 18494834 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01838.x]
- 108 Ibiebele TI, Hughes MC, Nagle CM, Bain CJ, Whiteman DC, Webb PM; Study of Digestive Health and Australian Cancer Study. Dietary antioxidants and risk of Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus in an Australian population. *Int J Cancer* 2013; 133: 214-224 [PMID: 23292980 DOI: 10.1002/ijc.28016]
- 109 De Ceglie A, Fisher DA, Filiberti R, Bianchi S, Conio M. Barrett's esophagus, esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: the role of diet. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 7-16 [PMID: 20970272 DOI: 10.1016/j.gcb.2010.08.015]
- 110 Luo Y, Henle ES, Linn S. Oxidative damage to DNA constituents by iron-mediated fenton reactions. The deoxycytidine family. *J Biol Chem* 1996; 271: 21167-21176 [PMID: 8702887]
- 111 Barrett MT, Sanchez CA, Prevo LJ, Wong DJ, Galipeau PC, Paulson TG, Rabinovitch PS, Reid BJ. Evolution of neoplastic cell lineages in Barrett oesophagus. *Nat Genet* 1999; 22: 106-109 [PMID: 10319873 DOI: 10.1038/8816]
- 112 Corley DA, Kubo A, Levin TR, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, Block G. Iron intake and body iron stores as risk factors for Barrett's esophagus: a community-based study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2997-3004 [PMID: 18853987 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02156.x]
- 113 Lin D, Kramer JR, Ramsey D, Alsarraj A, Verstovsek G, Rugge M, Parente P, Graham DY, El-Serag HB. Oral bisphosphonates and the risk of Barrett's esophagus: case-control analysis of US veterans. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1576-1583 [PMID: 23857477 DOI: 10.1038/ajg.2013.222]
- 114 Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 34-41 [PMID: 21111853 DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.008]
- 115 Schneider JL, Zhao WK, Corley DA. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 436-443 [PMID: 25213077 DOI: 10.1007/s10620-014-3349-2]
- 116 Beales IL, Dearman L, Vardi I, Loke Y. Reduced Risk of Barrett's Esophagus in Statin Users: Case-Control Study and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 238-246 [PMID: 26386857 DOI: 10.1007/s10620-015-3869-4]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略

盛霞, 秦建民

盛霞, 复旦大学附属闵行医院病理科 上海市 201100

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗。

基金项目: 上海市闵行区医学特色专科项目, No. 2020MWFC03.

作者贡献分布: 本文由盛霞和秦建民完成; 秦建民修改润色。

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科, jianminqin@yahoo.com

收稿日期: 2022-05-05

修回日期: 2022-05-24

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma

Xia Sheng, Jian-Min Qin

Xia Sheng, Department of Pathology, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Supported by: Medical Special Project of Minhang District of Shanghai, No. 2020MWFC03.

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, The Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin68@hotmail.com

Received: 2022-05-05

Revised: 2022-05-24

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma (SiCCA) is a malignant tumor composed of mixed epithelial cells and mesenchymal cells derived from malignant bile duct cells. SiCCA has a low incidence and has no specific clinical manifestations and serological and imaging examinations. The diagnosis of SiCCA relies on histopathology and immunohistochemistry. The very high malignancy of SiCCA makes it prone to liver and other organ metastases. SiCCA has a poor prognosis because it has a low surgical resection rate, is easy to relapse shortly after surgery, and has no effective prevention and treatment measures. Comprehensive analysis integrating imaging, serum tumor markers, and histopathological examination technology is an important measure to improve the diagnosis of SiCCA and reduce the misdiagnosis rate. Early diagnosis, surgical treatment, and comprehensive postoperative treatment based on chemotherapy are the keys to improving the survival and prognosis of patients with SiCCA.

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

Key Words: Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma; Diagnosis; Treatment; Strategy

Citation: Sheng X, Qin JM. Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 614-622

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/614.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i14.614>

摘要

肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)是一种由混杂的恶性胆管细胞来源的上皮细胞和间充质细胞组成的恶性肿

瘤, 发病率低, 临床表现、血清学和影像学检查无特异性, 确诊依靠组织病理和免疫组化. SiCCA恶性程度高, 极易发生肝内或其它脏器转移, 易侵犯临近脏器, 手术切除率低, 且术后短期内易复发, 尚无有效防治措施, 预后差. 利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 是提高SiCCA诊断, 降低误诊率的重要措施, 早期诊断, 手术治疗和以化疗为主的术后综合治疗, 是提高SiCCA患者生存期, 改善患者预后的关键.

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

关键词: 肉瘤样肝内胆管细胞癌; 诊断; 治疗; 策略

核心提要: 肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)发病率低, 恶性程度高, 手术切除率低, 预后差; 利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 提高SiCCA早期诊断, 手术治疗和以化疗为主的术后综合治疗, 是提高SiCCA患者生存期, 改善患者预后的关键.

文献来源: 盛霞, 秦建民. 肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略. 世界华人消化杂志 2022; 30(14): 614-622

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/614.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.614>

0 引言

肉瘤样肝内胆管细胞癌(sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma, SiCCA)是一种由混杂的恶性胆管细胞来源的上皮细胞和间充质细胞组成的恶性肿瘤, 肉瘤样成分来源于普通肝内胆管癌细胞间变性脱分化, 导致癌细胞发生纺锤形改变, SiCCA的梭形细胞成分不是真正的肉瘤, 而是肝内胆管癌细胞的肉瘤样改变, 3.9%-9.4%肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和4.5%肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)存在肉瘤样转化, 胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma, CCC)中肉瘤样变发生率为5%^[1,2]. SiCCA临床表现以发热、腹痛为主, 既往有慢性病毒性肝炎(乙肝或丙肝)、肝硬化、胆囊切除病史高于CCC, SiCCA和iCCA临床表现、血清学或影像学检查无明显差异, 只有通过免疫组化染色的组织病理学检查才能准确诊断, 早期诊断困难, 恶性程度极高, 大多数SiCCA确诊时肿瘤已发生肝内扩散, 侵犯邻近器官或转移至远处器官, 手术切除率低, 术后肿瘤复发和转移率高, 患者预后较CCC更差^[3-5]. 由于SiCCA发病率低, 临床表现、血清学和影像学检查无特异性, 最终确诊只能通过病理和免疫组化分析, 因此只有早期诊断、手术治疗、术后以化疗为主的综合治

疗, 才能提高SiCCA患者长期生存, 为提高临床医师对SiCCA的认识, 减少漏误诊, 结合相关文献, 探讨SiCCA的临床诊断与治疗策略.

1 临床特点

SiCCA患者年龄37岁-87岁(中位年龄61.5岁), 男性69.6%, 女性30.4%, 肿瘤平均大小8.0 cm (2 cm -22 cm), 肝左叶肿瘤占61.9%, 右叶占33.3%, 肝门占4.8%, 单个肿瘤为78.3%, 多发肿瘤为21.7%; 腹痛、黄疸和发热是SiCCA患者最常见的临床症状, 71.4%有腹痛, 57.1%存在体重减轻, 30.8%出现黄疸, 15.4%伴有发热, 14.3%出现背痛, 28.6%患者腹部触及肿块^[6,7]. SiCCA患者38.5%伴有肝内胆管结石, 14.8%患者丙型肝炎抗体阳性和7.4%患者乙型肝炎表面抗原阳性, 3.7%存在肝硬化, 伴有慢性病毒性肝炎(乙肝或丙肝)或肝硬化、胆囊切除病史的SiCCA患者高于CCC患者^[8]. 肝内胆管结石和反复胆管感染是具有肉瘤样和巨细胞瘤样特征的肝内胆管细胞癌发生的重要危险因素^[9]. 与iCCA相比, SiCCA临床表现、血肿瘤标志物或影像学检查结果无特异性, 准确诊断只有通过免疫组化染色的组织病理学, SiCCA早期诊断困难, 具有侵袭性, 易侵及邻近脏器和发生转移^[1]. SiCCA患者中位总生存期(overall survival, OS)显著低于非肉瘤样肝内胆管细胞癌患者(11.9 mo vs 18.8 mo, $P < 0.01$), SiCCA患者1、3、5年OS分别为47.5%、5%、2.5%, 1、3、5年无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为20%、2.5%和2.5%, 显著低于非肉瘤样肝内胆管细胞癌患者1、3、5年OS(66.9%、23.75%、10%)和PFS(49.4%、19.4%、7.5%, $P < 0.01$)^[5]. SiCCA恶性程度高于iCCA, 预后更差, 早期诊断和手术治疗是改善SiCCA患者预后的关键.

2 病机

肝内胆管癌细胞的肉瘤样改变是上皮来源的原发癌细胞肉瘤样反分化或去分化结果, 与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)或化生转化密切相关, EMT是上皮表型通过生化改变转化为间质表型的生物学过程, 是肉瘤样改变的重要机制, 包括癌细胞迁移能力增强、侵袭性增强、对凋亡的抗性增强、细胞外基质成分的生成增加^[10]. 另外肝内胆管细胞癌组织中多能干细胞向不同方向癌或肉瘤的双相分化, 从癌细胞中获得具有多能分化潜能的肉瘤样再分化癌细胞, 与SiCCA发生密切相关^[4]. Seo^[11]等利用DNA芯片技术研究发现胆管癌肉瘤转分化相关的表达基因, 包括*HOXA9*、*MUC13*和甲基化沉默基因(如*LDHB*、*BNIP3*、*UCHL1*和*NPTX2*), 在具有典型肉瘤表型的胆

管癌细胞株SCK中表达升高,提示具有肉瘤样改变的胆管癌细胞具有高度侵袭性,DNA去甲基化不仅参与了胆管癌肉瘤样脱分化进程,而且参与肿瘤侵袭转移.肉瘤样胆管癌细胞SCK存在p53基因的缺失突变,*Fas/FasL*、*EGFR* mRNA表达水平降低,*PRSS4*基因的表达下降幅度最大(-22.2倍),细胞骨架结构基因包括*KRT18*、*EPB72*、*MPZL1*、*KRT7*、*KRT14*、*PLEK2*、*KRT8*、*KRT15*、*KRT19*、*LAD1*和*VIL2*表达下降,而间质细胞标志物vimentin表达增加,编码粘附分子的基因包括*LGAL1*、*PRG1*、*BYSL*、*ARHE*、*LAMB1*、*VEGF*和*LGAL3*表达上调,与细胞生长调节相关的基因(如*IGFBP3*、*CSF-1*、*TGFBI*)表达增加,这些基因均参与了胆管癌细胞的肉瘤样改变或肿瘤进展.*LGALS1*、*TGFBI*、*CES1*、*LDHB*、*UCHL1*、*ASPH*和*VDAC1* mRNA在肉瘤样胆管癌细胞SCK中优先表达,*VIL2*、*CCND2*、*S100P*、*CALB1*、*MAL2*、*GPX2*和*ANXA8* mRNA在普通胆管癌细胞中过表达,而在肉瘤样胆管癌细胞SCK中表达较弱,其中*VIL2*和*ANXA8* mRNA表达随胆管癌细胞分化异常程度的降低而降低.*LDHB*、*UCHL1*、*S100P*、*GPX1*分别在分化良好、中等、差、肉瘤的胆管癌组织中表达,其中*LDHB*和*UCHL1*表达随肿瘤分化异常程度的增加而增加,而*S100P*和*GPX1*则随肿瘤分化异常程度的降低而降低,提示胆管癌细胞中这些基因表达异常参与了胆管癌细胞异常分化导致肉瘤样变^[12]. Nakajima等^[2]研究发现胆管癌中肉瘤样改变的发生率约为5%,肿瘤组织中与EMT相关的蛋白Vimentin和*TWIST1*表达上调,甲基化沉默蛋白*LDHB*、*BNIP3*、*UCHL1*和*NPTX2*在胆管癌肉瘤样转分化过程中表达恢复.与普通胆管癌细胞相比,*GSTT1*、*TACSTD*、*BST2*、*RAB25*和*MAL2*基因在肉瘤样胆管癌细胞SCK中表达下调,与肿瘤进展和转移相关的基因(*HOXA9*、*MUC13*、*GAGE*和*CT45*)表达上调^[13-16].甲基化沉默基因包括*LDHB*、*Bnip3*、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)和*UCHL1*仅在肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达,Vimentin和*TWIST1*表达随肿瘤去分化而增加,由于*LDHB*、*BNIP3*和*UCHL1*是肿瘤甲基化沉默基因,表明DNA去甲基化参与了胆管癌细胞去分化^[17-19].HO-1仅在肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达,*TWIST1*在SCK细胞中过表达,*LCN2*仅在SCK细胞中表达下调,*EFNA1*表达随着肿瘤去分化而降低,表明这些蛋白表达变化参与胆管癌细胞分化和细胞间质转化,参与癌细胞肉瘤样变^[20,21].Lee等^[22]研究发现肉瘤样胆管癌细胞SCK很少表达膜联蛋白A8(Annexin8, ANXA8)和局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)蛋白,随着F-肌动蛋白的交互增加和肌动蛋白应力纤维的形成,出现大量的丝状伪足.异位过表达ANXA8能够逆转肉瘤样胆

管癌细胞的形态变化和分子事件,EGF介导的叉头盒蛋白O4(forkhead box O4, FOXO4)参与ANXA8表达的上游信号通路,ANXA8被EGF介导的FOXO4磷酸化转录下调,与胆管癌肿瘤进展和转移有关;肉瘤样胆管癌细胞SCK比其他胆管癌细胞表现出更高的PI3K/Akt/mTOR信号通路激活,通路中效应因子4EBP1和S6K1磷酸化被激活,参与EGF介导的胆管癌细胞EMT. Matak等^[23]通过对手术切除SiCCA患者肿瘤组织细胞传代培养,选择阳性、阴性、阳阴性混合表达角蛋白7(keratin-7, K-7)肉瘤样胆管癌细胞亚克隆,以及甲醛固定或多聚甲醛固定的石蜡包埋肿瘤组织进行核心活检,收集具有明确形态特征的癌成分、肉瘤成分、移行区、转移肿瘤的组织样本提取总RNA,然后应用功能注释聚类分析肉瘤样分化(和/或转移)成分中差异表达基因,结果显示细胞-细胞连接相关基因(*DSP*、*JUP*、*PVRL4*、*GJB3*、*GJB4*、*GJB6*、*TJP3*、*CGN*)和上皮分化相关基因(*CDH1*、*CDH3*、*CRB3*、*OCLN*、*DDR1*、*EPCAM*、*CLDN3*、*FGFR2b*)表达下调,而与间质细胞分化相关基因(*MMP2*、*MMP11*、*CDH2*、*VIM*、*MCAM*、*SERPINE1*)、侵袭/迁移相关基因(*PDPN*、*VEGFC*、*TLN2*)、EMT相关基因(*TWIST1*、*TGFBR1*、*ZEB1*、*ZEB2*)和干/自我更新基因(*NCAM1*、*PROCR*、*ANPEP*)表达上调;在K-7阴性表达的肉瘤样胆管癌细胞中E-cadherin表达下调,纤维连接蛋白(fibronectin)表达上调,表明K-7阴性表达的肉瘤样胆管癌细胞多处于间质状态,SiCCA肿瘤内异质性发生与肿瘤细胞在有丝分裂期间发生随机表型转换导致建立涉及癌细胞群功能多样化独特的转录程序有关.

由于SiCCA是恶性程度极高的胆管恶性肿瘤,发生发展是一个多环节、多因子和多基因参与的复杂过程,目前研究发现一些基因通过调控EMT、DNA去甲基化等参与了SiCCA发生、发展过程,但其确切机制仍需要进一步深入研究,明确SiCCA的关键调控基因,寻找SiCCA候选治疗分子靶点.

3 诊断

虽然SiCCA临床表现与iCCA无特殊差异,但在临床工作中,明确肝脏占位病变性质仍然需要依据临床特点结合血肿瘤标记物、影像学和组织病理检查,仔细分析才能提高SiCCA临床诊断.

3.1 血肿瘤标记物 血肿瘤标记物包括糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等在CCC时出现异常升高,SiCCA时CA19-9升高发生率为45.5%-51.8%,甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)升高为18.2%,CEA升高为9.1%,与CCC相比,无显著性差异^[8,24].Ishikawa等^[25]研究发现

6.4% SiCCA患者血清AFP升高超过1000 ng/mL, 提示SiCCA可能源于肝干细胞的恶性转化. Lu等^[26]研究发现10% SiCCA患者血AFP异常升高, 但显著低于HCC(11.8% vs 48%), 高于iCCA (11.8% vs 0%), 血清AFP不是无复发生存期(relapse free survival, RFS)的独立预测因子, SiCCA患者CA19-9和CEA升高发生率显著高于HCC(29.4% vs 0%, 17.6% vs 0%), CA19-9升高发生率明显低于iCCA (29.4% vs 60.0%), 血AFP、CA19-9和CEA对SiCCA的诊断和预后价值有限. Kuwano等^[27]报告1例SiCCA患者粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)异常升高, 血清G-CSF和白细胞介素-6水平异常升高, 血清AFP、维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)和CA19-9正常, 血细菌和真菌培养阴性, 提示血清G-CSF异常升高对SiCCA诊断有一定的参考价值. 目前虽然用于HCC和CCC的肿瘤标记物在诊断和鉴别诊断SiCCA特异性无统计学差异, 但AFP、CA19-9和CEA等异常升高仍具有重要参考价值, 尤其一些特殊分子如G-CSF等异常变化能否成为SiCCA特异性标记物, 需要多中心、大样本临床实践验证, 相信随着对SiCCA基础和临床研究的不断深入, 能够发现特异性肿瘤标记物用于SiCCA早期诊断与鉴别诊断.

3.2 影像学检查 B超是常用简便易行的检查, 肝脏肉瘤样肿瘤中27.3%为低回声、27.3%为高回声、45.5%为混合回声, 肝脏超声造影表现为动脉期肿块实性成分呈高增强, 门静脉及延迟期呈低增强, 且肿块内均出现不规则囊性改变, 与肿块黏液基质有关^[28]. SiCCA增强CT检查动脉期45.5%肿瘤呈不规则边缘强化、45.5%为周围强化、9%为弥漫性不均匀强化, 门脉期54.5%呈逐渐向心强化、27.3%为不规则边缘强化、9%为外周不规则强化, 增强MRI检查27.3%肿瘤不均一强化, 18.2%出现向心性逐渐强化, 9%出现边缘强化, 27.3%弥散加权扩散受限^[24]. SiCCA肿瘤在超声检查表现为不均匀低回声肿块, CT平扫表现为低密度肿瘤, MRI检查肿瘤在T1加权图像为低信号, T2加权图像为高信号, 或者在T1和T2加权图像均为混合信号, 呈马赛克征, CT和MRI动态增强扫描在动脉期、门静脉期和静脉晚期, 肿瘤呈现外周增强, 从外周到中心呈进行性增强模式, 肝动脉血管造影发现肿瘤具有乏血管低血供特征^[3,29,30]. CT增强扫描上以逐渐向心增强为主, MRI检查具有卫星结节的肿瘤和内部混合信号强度是SiCCA重要影像学特征, SiCCA出现毗邻胆管扩张、肝内转移和淋巴结肿大发生率高于HCC (52.9% vs 6.0%, 47.1% vs 12.0%, 41.2% vs 2.0%). 肿瘤内坏死和假囊的发生率显著高于HCC(35.3% vs 8.0%, 47.1% vs 12.0%), 靶征发生率明显低于HCC(11.8% vs

42.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 与iCCA相比, SiCCA在肿瘤数量、部位、大小、形态、信号强度及异质性(T1WI、T2WI、DWI)、肿瘤边界、毗邻胆管扩张、瘤内坏死、动脉期强化、动脉期强化一致性、灌注异常、造影剂进入和消退、肝包膜皱缩、静脉瘤栓、强化模式、镶嵌征、肝内转移或淋巴结肿大等方面无显著性差异. 肝脏肉瘤样肿瘤MRI表现为肿瘤体积大、异质性明显、出血、进行性强化、假包膜、淋巴结肿大等影像学特点, 其中马赛克征(52.9%)、假囊(47.1%)、肿瘤内出血(35.3%)等影像学特征有助于肝肉瘤样癌与HCC或iCCA鉴别诊断^[24,26,31,32]. Seo等^[31]应用肝脏成像报告和数据系统2017版(liver imaging reporting and data system v2017, LI-RADS)回顾性分析MRI检查原发性肝脏肉瘤样肿瘤、HCC和iCCA影像学特点, 结果发现72.7%肝肉瘤样肿瘤为LR-M, 归类为LR-4/5/5V的肝肉瘤样肿瘤直径(1.0 cm-4.2 cm, 平均1.9 cm)显著小于LR-M/MV(1.3 cm-20.6 cm, 平均4.3 cm, $P<0.01$). 肝肉瘤样肿瘤MRI影像学特征与HCC不同, 而与iCCA相似, 但靶样外观和包膜回缩出现特征高于iCCA($P<0.01$), 肝肉瘤样肿瘤在MRI上主要归类为LR-M, 归类为LR-4/5/5V均表现为非边缘动脉强化和消退模式, LR-4/5/5V中57.1%有包膜、28.6有马赛克征, LR-M/MV诊断肝肉瘤样肿瘤的敏感性、特异性和准确性分别为81.8%、85.3%和83.7%. Wang等^[33]研究发现增强CT和MRI检查肿瘤表现为多房囊肿、低血供和进行性强化, MRI增强检查T1加权图像表现为蜂窝状连续强化, 周围轻度短暂时肝实质强化, 邻近近端胆管扩张伴管壁强化, 是SiCCA影像学特征, 类似于非典型肝脓肿影像学特点. Li等^[34]回顾性分析发现影像学检查SiCCA误诊为HCC发生率为72%, 肝脓肿为12%, 淋巴瘤为4%.

因此, CT和MRI目前仍是诊断SiCCA的主要影像学检查方法, 对于动态增强CT或 /和MRI检查动脉期肿瘤表现为以环形、花环状边缘强化和以实性成分为主的团块状不均匀强化, 边缘或实性成分于门静脉期及实质期呈持续性强化, 实质期延迟强化, 肿瘤可见马赛克征、假囊或肿瘤内出血等为主, 病灶强化方式与肿块内所含肉瘤样癌和胆管细胞癌两种成分所占比例不同而改变等影像学特点时, 应考虑到SiCCA.

3.3 组织病理学 SiCCA病理表现为多形性和多角形细胞的梭形特征, 胆管癌细胞由不同分化程度的腺癌细胞组成, 上皮成分为不同分化程度的胆管细胞癌及特征性表达CK19的梭形细胞和巨细胞癌, 间叶性成分为纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤和平滑肌肉瘤以及上述不同间叶成分的组合. 0.9% SiCCA出现类似肉瘤样肝细胞癌-胆管细胞癌

的混合组织病理学表现, 由癌细胞衍生而来的多潜能性癌细胞的“肉瘤样再生”可能是肉瘤样胆管细胞癌发生的机制之一, 免疫化学染色显示100% Vimentin表达阳性、90.9% CK19表达阳性, 另外pCEA、CK(Pan)、CK7、CK18、CK19、S-100、CD68、 α -SMA、Desmin和EMA表达阳性, 而肝细胞特异抗原(hepatocyte-specific antigen, HAS)、HepPar 1、AFP、CD117、CD56染色为阴性, Ki-67阳性指数为20%-60%^[24,35]. SiCCA肿瘤细胞起源于上皮细胞, 主要由梭形细胞、巨细胞和奇异细胞组成, 通常具有恶性上皮性胆管细胞和肉瘤样双相成分以及混合表型区, 梭形细胞肉瘤样成分排列成片状或束状, 并与数量不等的多形性巨细胞混杂在一起, 上皮性肿瘤标志物(CK、Keratin、EMA)与间叶性肿瘤标志物(Vimentin、SMA、CD68)同时呈阳性表达, 中间性角蛋白(CAM5.2、CK8、CK18、CK19)可呈阳性表达^[5,36]. 胆管上皮肿瘤细胞在肿瘤发生的最后阶段失去了限制, 伴随上皮特征的丧失和获得运动行为, 这些改变促进了从上皮形态向间质纤维母细胞(肉瘤样)表型的转变, 肉瘤样细胞被认为是普通胆管癌细胞脱分化的结果, 肉瘤样肿瘤细胞比普通胆管癌细胞具有更高侵袭性^[37,38]. 胆管癌细胞在肉瘤样转化过程中, 基因表达和表型发生了改变, 免疫组化染色显示腺癌成分中E-cadherin呈弥漫性膜表达, 圆形细胞中呈胞浆弱阳性, β -catenin在腺癌成分中为弱阳性表达, 圆形细胞中为阴性, 提示E-cadherin和 β -catenin膜性表达的缺失可能在破坏圆形细胞的组织结构和侵袭转移中发挥重要作用; 圆形细胞膜CD44s表达增加, 比腺癌细胞表达更强, 表明CD44s异常过表达参与了肉瘤样胆管癌细胞的淋巴管浸润, 具有圆形细胞表型的SiCCA是肝内胆管细胞癌的一种侵袭性变异, 细胞膜上E-cadherin和 β -catenin表达减少或缺失以及圆形细胞中CD44s表达上调与淋巴管高渗透性有关^[39,40]. 电镜下SiCCA肿瘤细胞中存在基底膜和微绒毛, 可见丝蛋白, 细胞内间质较少, 肉瘤样细胞间有桥粒连接, 胞质内有前黑色素颗粒等上皮细胞的超微形态特征, 并可见两种成分的移行状态^[41,42]. 恶性上皮性胆管细胞和肉瘤样双相成分同时存在, 上皮性肿瘤标志物与间叶性肿瘤标志物共同阳性表达, 肉瘤样细胞间存在桥粒连接, 是SiCCA病理学特征性表现, 亦是目前诊断SiCCA的金标准.

3.4 鉴别诊断 SiCCA临床表现、影像学特征和血肿瘤标志物无特殊, 不易与HCC、iCCA等恶性肿瘤相鉴别, 目前利用影像学、血清肿瘤标志物和组织病理学检查技术进行综合分析, 仍然是提高SiCCA诊断, 降低误诊率的重要措施.

3.4.1 肝细胞癌: 既往有乙肝或丙肝、肝硬化病史, 血AFP、PIVKA-II升高, CT平扫常表现为肝内稍低密度

结节或肿块, 病灶可单发或多发, 常见门静脉或肝静脉癌栓, 增强扫描动脉期病灶常明显强化, 门静脉期造影剂消退, 病灶较周围肝实质呈稍低密度, 延迟期病灶密度较周围肝实质进一步减低, 呈现“快进快出”的增强模式. 与SiCCA相比, HCC强化过程无边缘向中心填充的增强表现^[43]. 病理检查可见典型的肝细胞样肿瘤细胞, 核仁突出, 胞质更嗜碱性, 免疫组织化学显示肿瘤细胞Hep Par1、Arg-1、AFP、GPC3表达阳性, 而CK、EMA、CK19表达阴性^[44].

3.4.2 肉瘤样肝细胞肝癌: 有慢性乙或丙型病毒性肝炎、肝硬化、肝细胞癌经皮射频或乙醇局部消融治疗或肝动脉化疗栓塞等治疗病史, 患者AFP大多数正常, 仅9%大于500 ng/mL; CT和MRI平扫发现肝脏不规则低密度肿块, 内有坏死及分隔, 增强扫描动脉期肿块边缘强化, 门脉期及延迟期肿块强化明显, 病灶内部实性成分呈向心性不均匀强化; 肿瘤组织病理检查可见癌和肉瘤样成分, 肿瘤细胞形态不规则, 细胞异型性明显, 核分裂易见, 缺乏真正的腺管结构, 有血窦及毛细血管, 无黏液分泌, 产生胆汁, 排列呈束状或漩涡状, 两种成分可见移行区, 肿瘤细胞HepPar1不同程度阳性、Vimentin和CK19强阳性表达^[45,46].

3.4.3 肝内胆管细胞癌: 多有肝内胆管结石、乙肝或丙肝、血吸虫感染等病史, 好发于肝左叶, 临床上患者常伴有黄疸、CA19-9、CEA等标志物升高, CT平扫肝脏稍低密度肿块, 不规则分叶状, 肿瘤内常见坏死囊变区, 增强扫描动脉期肿瘤周边明显强化, 密度高于周围肝实质, 门静脉期或延迟期肿瘤向中心延迟强化、填充, 但密度较周围肝实质低, 肝门淋巴结肿大, 增强MRI动脉期肿块环状强化或不强化, 或出现断环征, 门静脉期及延迟期渐进性强化. 原发肝肉瘤样CT或MRI检查表现为肿瘤体积大, 肿瘤中心出现不规则厚壁分隔囊变、延迟期肿瘤实质出现等密度影像学征象, 有助于两者鉴别. 肿瘤组织病理表现为分化不一的腺癌, 核异型, 管状排列, 常有丰富的间质反应, 间质内纤维组织增生明显, 可见钙化, 肿瘤细胞CK7、CK19、Glypican-4表达阳性^[47,48].

3.4.4 混合型肝癌: 乙肝或丙肝感染率及肝硬化发生率为15%, CT平扫不规则低密度肿块, 增强动脉期肿块呈结节状或团块状强化, 门脉期和延迟期逐渐延向肿瘤内部, 肿瘤中央坏死区始终无强化, 在不同的增强时相中, 同一肿瘤内不同肿瘤成分表现为“此起彼伏”强化模式, MRI表现为病灶部分区域动脉期强化, 门静脉期和/或延迟期廓清, 部分区域延迟强化. 肿瘤组织病理表现为单一肿瘤内有肝细胞癌和胆管细胞癌两种组织形态, 存在不同程度的移行区, 免疫组化染色显示肝

细胞癌肿瘤细胞Glypcian-3阳性和/或HAS阳性, 胆管细胞癌肿瘤细胞CK7阳性和/或CK19阳性^[47,49-51].

3.4.5 肝脏血管瘤: 患者既往有杀虫剂等致癌物接触史, 多见于50-70岁, 男女比例为3:1, 临床有肝区隐痛、低热、乏力等表现, 血AFP、CEA、CA19-9等肿瘤标志物正常, CT和MRI平扫发现单发或多发肝脏低密度肿块, 动脉期肿块周边和/或中心欠规则斑片状强化, 门静脉及延迟期呈不完全性充填式强化, 且强化程度稍减低, 延迟期肿块实性部分呈等密度, 边界不清. 肿瘤组织病理有许多增生的血管, 肿瘤细胞呈梭形或多形性, 核异型性明显, 沿血管分布, 肿瘤细胞呈梭形或多角形, 异型性大, 沿肝窦生长肝细胞萎缩或消失, 但血管瘤中可见相互连接的鹿角样血管结构及单细胞围成的管腔和红细胞, 血管内皮免疫标志物, 如CD31、CD34及FVIII RAg表达阳性, 但HAS、AFP、CK表达阴性^[52].

3.4.6 肝脓肿: 既往有肝胆管结石、糖尿病等病史, 临床常有肝区疼痛、畏寒、发热、乏力等表现, 血常规白细胞、中性粒细胞和降钙素原升高, 血AFP、PIVKA-II、CA9-9、CEA等肿瘤标记物正常, CT或MRI检查平扫病变呈多房囊性, 囊内可见多发条索状分隔, 囊壁厚薄不一, 增强扫描动脉期病变囊内分隔及囊壁一过性轻度强化, 病灶边缘见环状稍低密度影, 呈“双环征”, 门脉期、延迟期病变出现“蜂窝征”、“花瓣征”、“簇形征”、“持续强化征”、“病灶缩小征”以及“积气征”等表现^[53].

由于SiCCA发病率低, 发病原因与CCC相似, 临床表现与HCC或iCCA相似, 血清学无特异性肿瘤标志物, 影像学检查缺乏特异性表现, 确诊需依靠病理及免疫组化检查, 导致对其认识不足, 易发生误诊. 因此, 对于肝内占位病变患者临床出现腹痛、非感染因素引起的难以控制的发热, 血肿瘤标志物升高(AFP、CEA、CA19-9等), MRI表现为肿块体积大、进行性强化、不均匀信号及强化、假包膜、瘤内出血、肝内转移、淋巴结肿大, 应高度怀疑SiCCA, 需要结合组织病理学检查明确诊断.

4 治疗

SiCCA恶性程度高, 极易发生肝内或其它脏器转移, 易侵犯临近脏器, 手术切除率低, 且术后短期内易复发, 如何提高SiCCA治疗效果, 降低复发和转移率, 延长患者生存期, 是目前SiCCA治疗面临的关键问题.

4.1 手术 手术切除仍然是SiCCA首选治疗方法, 手术切除患者平均生存期为11 mo, 未手术者仅为3 mo(iCCA为8 mo), 手术治疗的患者生存期优于非手术治疗, 但患者预后较CCC差^[34]. 目前尚无成熟的治疗方法能显著延长术后

SiCCA患者生存期, 术后高的复发率导致患者预后差^[4]. 糖尿病、胆管结石、肿瘤大小、肿瘤数量、不完全肿瘤包膜、微血管侵犯、肉眼血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移、组织学肉瘤样亚型与SiCCA患者术后高的肿瘤复发率密切相关($P<0.05$), 其中糖尿病、微血管侵犯、肉眼血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移和组织学类肉瘤亚型是影响SiCCA患者RFS的独立危险因素^[5]. Kim等^[10]报告1例手术治疗左肝伴有肝内胆管结石的破骨细胞样巨细胞肉瘤样SiCCA, 术后病理检查提示肿瘤内有癌性和肉瘤性两种不同成分, 肉瘤部分Vimentin阳性, CK19阴性, hepar-1和AFP均为阴性, 破骨细胞样巨细胞CD68阳性(PG-M1), 提示破骨细胞样巨细胞不是上皮细胞来源, 而是单核细胞/组织细胞来源的具有破骨样巨细胞肉瘤样SiCCA, 早期发现和根治性手术切除是改善患者预后的唯一机会, 术后6个月无复发. Wang等^[33]报告1例类似于肝脓肿的SiCCA患者, 术前AFP为66.91 ng/mL, 余CA19-9、CEA、CA125正常, 增强CT和MR检查肿瘤表现为多房囊肿、低血供和进行性强化的影像学特征, T1加权图像可见蜂窝状连续强化, 周围轻度短暂性肝实质强化, 邻近近端胆管扩张伴管壁强化, 类似于非典型肝脓肿影像特点, 术后病理表现为肿瘤由腺癌成分和肉瘤成分组成, 免疫组化检查显示CD34、CK19、细胞角蛋白AE1/AE3阳性, CA19-9、AFP、HMBE-1、G3、TG、TTF1、CK5/6阴性, 由于未进行化疗等治疗, 患者于术后2.5 mo死于多脏器功能衰竭. 51.8% SiCCA患者在诊断时肿瘤已侵犯邻近器官或转移到远处器官, 40%患者生存率仅为6 mo, 未手术治疗患者平均生存时间1.9 mo(0 mo-3.8 mo), 手术治疗患者为11.3 mo(1.1 mo-48 mo)^[54]. Kaibori等^[3]回顾分析16例SiCCA患者, 7例未接受手术治疗患者于确诊后5个月内死亡, 9例接受肝脏肿瘤切除患者术后5例生存7 mo以上, 提示手术治疗的患者生存率明显高于未手术者. 因此对于明确诊断为SiCCA患者, 手术治疗是改善患者预后至关重要的治疗方法.

4.2. 化疗 目前SiCCA尚无公认的化疗方案, 用于CCC治疗的化疗方案(如GP、GS或GEMOX等)治疗SiCCA有一定的治疗效果, 未化疗仅接受保守治疗的SiCCA患者3周内死亡(17 d \pm 3.2 d, 中位为17.7 d), 而接受化疗患者生存期明显长于单纯保守治疗患者(67.2 d \pm 53.4 d, 中位为47 d, $P<0.05$)^[24]. Malhotra等^[42]报告1例手术治疗SiCCA患者, 术后5周增强CT扫描证实肿瘤复发, 伴有多发腹膜和肝转移, 患者开始接受吉西他滨(第1天和第8天1000 mg/m²)和顺铂(第1天60 mg/m²)化疗, 为期21 d, 共接受6个周期的化疗, 增强CT证实部分缓解(partial response, PR), 临床随访10 mo病情进一步恶化, 再次用相同剂量的吉西他滨和顺铂化疗, 增强CT显示部分反应, 生存29 mo, 表

明吉西他滨/顺铂联合辅助化疗对术后SiCCA患者具有潜在益处. 笔者1例SiCCA侵犯升结肠行右肝肿瘤联合胆囊、升结肠切除, 术后1 mo出现肝脏多发转移, 应用肝动脉栓塞化疗3次, 联合GS方案(吉西他滨+替吉奥)、安罗替尼和替雷利珠单抗(PD-1抑制剂)进行综合治疗, 目前肝脏转移肿瘤处于PR状态, 已生存5 mo, 仍在随访之中. 由于SiCCA具有高的生物恶性潜能, 术后应以化疗为主的综合治疗, 是降低SiCCA患者术后复发率, 改善患者生活质量, 提高患者生存期的主要治疗措施.

4.3 分子靶向药物 肉瘤样胆管癌细胞是普通胆管癌细胞脱分化的结果, 在胆管癌细胞肉瘤样转化过程中, 许多基因表达和表型发生异常改变发挥了重要的生物学作用. HO-1仅在低分化肉瘤样胆管癌细胞SCK中过表达, TWIST1在低分化胆管癌细胞和SCK细胞中过表达, LCN2仅在SCK细胞中表达下调, 而EFNA1的表达随着肿瘤去分化而降低, 表明这些蛋白表达变化参与胆管癌细胞分化和细胞间质转化, SCK细胞间质抗原Vimentin和转录因子TWIST1在肿瘤去分化过程中表达上调, 这些蛋白过表达参与SCK细胞的细胞间质转化, 表明这些基因可以作为SiCCA靶向药物治疗的候选分子靶点^[11,20,21]. Hong等^[55]研究发现SCK细胞中AKT/mTOR信号通路相关分子[p-AKT(S473), p-mTOR(S2448)]表达上调, AKT、mTOR、S6K1和4EBP1高度磷酸化, mTORC1下游的S6 K1和4EBP1仅在SCK细胞中被高度磷酸化, 雷帕霉素作为一个mTOR信号通路抑制剂, 有效干扰mTORC1和mTORC2装配, 能够快速阻断mTORC1激酶活性和下游分子(S6k1、4EBP1)的磷酸化, 雷帕霉素通过破坏mTORC2在SCK细胞中装配而降低p-STAT3(S727)水平. 在雷帕霉素(100 ng/mL)作用下, SCK细胞的侵袭能力显著降低(88%), 表明雷帕霉素显著抑制肉瘤样胆管癌细胞SCK的迁移、侵袭; 长期应用雷帕霉素可以破坏SCK细胞mTORC2组装, 并减少Ser 727位点STAT3磷酸化, 雷帕霉素可以降低SCK细胞MMP2、Twist1 mRNA和蛋白水平, 抑制肿瘤细胞侵袭转移, 提示雷帕霉素抑制肉瘤样胆管癌细胞的迁移和侵袭, 与雷帕霉素通过阻断mTORC2组装抑制STAT3在Ser727位点的磷酸化有关, 从而通过降低MMP2和Twist1的表达抑制肉瘤样胆管癌细胞的转移能力, MMP2和Twist1在肿瘤转移和促进EMT中发挥关键作用. 雷帕霉素能够显著抑制肉瘤样胆管细胞癌裸鼠肿瘤结节数量和腹膜播散转移, 延长荷瘤裸鼠生存期, 表明雷帕霉素通过抑制AKT/mTOR上调的信号通路治疗类肉瘤样胆管细胞癌, 是一种潜在的分子靶向治疗药物. Younger等^[56]研究发现神经纤维瘤蛋白2 (neurofibromin 2, Nf2)的功能缺失与突变的RAS相互作用, 在不依赖于Trp53状态的情况下启动

iCCA肿瘤形成, RAS突变细胞并不严格依赖Trp53缺失启动iCCA; 通过CRISPR-spCas9基因编辑技术使Trp53和Nf2基因共缺失, 导致小鼠侵袭性和低分化肉瘤样iCCA形成, 肿瘤具有肉瘤样表现, 癌细胞为纺锤形态, 分散在整个肝脏, 肿瘤生长迅速, 由Wnt-PI3K信号失调驱动, 当Trp53和Nf2基因共缺失时, 丝氨酸-473位点磷酸化的AKT比例显著增加, pAKT和Wnt活性增加抑制胆管癌细胞凋亡, 促进SiCCA发展; 应用Wnt抑制剂LGK974或PI3K抑制剂pictilisib, 可阻止PIP2向PIP3转化, 降低AKT磷酸化, 显著延长荷瘤小鼠生存期, 但两种抑制剂联合应用中位生存期(24.5 d)显著高于单独应用(21 d、22.5 d), 但两种抑制剂之间中位生存期无显著性差异, Wnt和PI3K抑制剂为SiCCA治疗提供了一种极具潜力的分子靶向药物治疗方法.

5 结论

由于临床表现、血清肿瘤标志物和影像学检查不能区分SiCCA、iCCA或肉瘤样肝细胞癌等恶性肿瘤诊断, 肿瘤组织病理检查是明确诊断、制定治疗方案和预测预后的关键. 肿瘤大小、血管侵犯、卫星结节、淋巴结转移、患者免疫状况等是影响SiCCA患者预后的重要因素. 虽然SiCCA目前治疗方法较少, 疗效差, 但手术切除仍然是首选的治疗方法, 对于无法手术患者通过辅助化疗可以提高生存率, 分子靶向药物和以PD-1/PD-L1为主的免疫治疗仍处于临床探索阶段, 尚未有多中心、大样本的临床报道, 相信随着对SiCCA认识和基础研究的不断深入, 进行多中心、前瞻性的临床研究, 进一步阐明其发病机制, 探索早期诊断方法和以手术为主的综合治疗方案, 才能显著提高SiCCA患者生存期, 改善患者的预后.

6 参考文献

- 1 Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. *Cancer* 1987; 59: 310-316 [PMID: 2433017 DOI: 10.1002/1097-0142(19870115)59:2<310::aid-cnrcr2820590224>3.0.co;2-s]
- 2 Nakajima T, Tajima Y, Sugano I, Nagao K, Kondo Y, Wada K. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical evaluation of seven cases. *Cancer* 1993; 72: 1872-1877 [PMID: 7689920 DOI: 10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1872::aid-cnrcr2820720614>3.0.co;2-n]
- 3 Kaibori M, Kawaguchi Y, Yokoigawa N, Yanagida H, Takai S, Kwon AH, Uemura Y, Kamiyama Y. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1097-1101 [PMID: 14673730 DOI: 10.1007/s00535-003-1203-y]
- 4 Lee DH, Han KH, Ahn SY, Kim SS, Shin HS, Bang KB, Choi JH, Kim SB. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma: a rare case of primary liver cancer. *J Liver Cancer* 2016; 16: 139-144 [DOI: 10.17998/jlc.16.2.139]
- 5 Wang T, Kong J, Yang X, Shen S, Zhang M, Wang W. Clinical

- features of sarcomatoid change in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma and prognosis after surgical liver resection: A Propensity Score Matching analysis. *J Surg Oncol* 2020; 121: 524-537 [PMID: 31867746 DOI: 10.1002/jso.25815]
- 6 Tsou YK, Wu RC, Hung CF, Lee CS. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: clinical analysis of seven cases during a 15-year period. *Chang Gung Med J* 2008; 31: 599-605 [PMID: 19241900]
 - 7 贺亚琼, 刘鹏, 毛志群, 刘宇, 余毅龙, 刘宇. 肝内肉瘤样胆管细胞癌的病理与影像表现. *临床放射学杂志* 2020; 39: 1780-1784 [DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2020.09.023]
 - 8 Albrechtsen NJW, Zhang D, Abdulkarim B, Damjanov I. Sarcomatoid change in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Sannamed* 2013; 8: 51-53
 - 9 Haratake J, Yamada H, Horie A, Inokuma T. Giant cell tumor-like cholangiocarcinoma associated with systemic cholelithiasis. *Cancer* 1992; 69: 2444-2448 [PMID: 1314689 DOI: 10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2444::aid-cnrc2820691010>3.0.co;2-r]
 - 10 Kim HM, Kim H, Park YN. Sarcomatoid cholangiocarcinoma with osteoclast-like giant cells associated with hepatolithiasis: A case report. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 309-313 [PMID: 26523274 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.3.309]
 - 11 Seol MA, Chu IS, Lee MJ, Yu GR, Cui XD, Cho BH, Ahn EK, Leem SH, Kim IH, Kim DG. Genome-wide expression patterns associated with oncogenesis and sarcomatous transdifferentiation of cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 78 [PMID: 21333016 DOI: 10.1186/1471-2407-11-78]
 - 12 Yoo HJ, Yun BR, Kwon JH, Ahn HS, Seol MA, Lee MJ, Yu GR, Yu HC, Hong B, Choi K, Kim DG. Genetic and expression alterations in association with the sarcomatous change of cholangiocarcinoma cells. *Exp Mol Med* 2009; 41: 102-115 [PMID: 19287191 DOI: 10.3858/emmm.2009.41.2.013]
 - 13 Tedeschi FA, Zalazar FE. HOXA9 gene expression in the chronic myeloid leukemia progression. *Leuk Res* 2006; 30: 1453-1456 [PMID: 16630659 DOI: 10.1016/j.leukres.2006.02.022]
 - 14 Walsh MD, Young JP, Leggett BA, Williams SH, Jass JR, McGuckin MA. The MUC13 cell surface mucin is highly expressed by human colorectal carcinomas. *Hum Pathol* 2007; 38: 883-892 [PMID: 17360025 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.020]
 - 15 Kong U, Koo J, Choi K, Park J, Chang H. The expression of GAGE gene can predict aggressive biologic behavior of intestinal type of stomach cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1519-1523 [PMID: 15362791]
 - 16 Chen YT, Scanlan MJ, Venditti CA, Chua R, Theiler G, Stevenson BJ, Iseli C, Gure AO, Vasicek T, Strausberg RL, Jongeneel CV, Old LJ, Simpson AJ. Identification of cancer/testis-antigen genes by massively parallel signature sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7940-7945 [PMID: 15905330 DOI: 10.1073/pnas.0502583102]
 - 17 Leiblich A, Cross SS, Catto JW, Phillips JT, Leung HY, Hamdy FC, Rehman I. Lactate dehydrogenase-B is silenced by promoter hypermethylation in human prostate cancer. *Oncogene* 2006; 25: 2953-2960 [PMID: 16547507 DOI: 10.1038/sj.onc.1209262]
 - 18 Abe T, Toyota M, Suzuki H, Murai M, Akino K, Ueno M, Nojima M, Yawata A, Miyakawa H, Suga T, Ito H, Endo T, Tokino T, Hinoda Y, Imai K. Upregulation of BNIP3 by 5-aza-2'-deoxycytidine sensitizes pancreatic cancer cells to hypoxia-mediated cell death. *J Gastroenterol* 2005; 40: 504-510 [PMID: 15942716 DOI: 10.1007/s00535-005-1576-1]
 - 19 Yu J, Tao Q, Cheung KF, Jin H, Poon FF, Wang X, Li H, Cheng YY, Röcken C, Ebert MP, Chan AT, Sung JJ. Epigenetic identification of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 as a functional tumor suppressor and biomarker for hepatocellular carcinoma and other digestive tumors. *Hepatology* 2008; 48: 508-518 [PMID: 18666234 DOI: 10.1002/hep.22343]
 - 20 Dandachi N, Hauser-Kronberger C, Moré E, Wiesener B, Hacker GW, Dietze O, Wirl G. Co-expression of tenascin-C and vimentin in human breast cancer cells indicates phenotypic transdifferentiation during tumour progression: correlation with histopathological parameters, hormone receptors, and oncoproteins. *J Pathol* 2001; 193: 181-189 [PMID: 11180164 DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH752>3.0.CO;2-V]
 - 21 Lee TK, Poon RT, Yuen AP, Ling MT, Kwok WK, Wang XH, Wong YC, Guan XY, Man K, Chau KL, Fan ST. Twist overexpression correlates with hepatocellular carcinoma metastasis through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5369-5376 [PMID: 17000670 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2722]
 - 22 Lee MJ, Yu GR, Yoo HJ, Kim JH, Yoon BI, Choi YK, Kim DG. ANXA8 down-regulation by EGF-FOXO4 signaling is involved in cell scattering and tumor metastasis of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 1138-1150, 1150.e1-1150.e9 [PMID: 19376120 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.015]
 - 23 Matak A, Lahiri P, Ford E, Pabst D, Kashofer K, Stellas D, Thanos D, Zatloukal K. Stochastic phenotype switching leads to intratumor heterogeneity in human liver cancer. *Hepatology* 2018; 68: 933-948 [PMID: 29171037 DOI: 10.1002/hep.29679]
 - 24 Kim DK, Kim BR, Jeong JS, Baek YH. Analysis of intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: Experience from 11 cases within 17 years. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 608-621 [PMID: 30774275 DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.608]
 - 25 Ishikawa K, Sasaki A, Haraguchi N, Yoshikawa Y, Mori M. A case of an alpha-fetoprotein-producing intrahepatic cholangiocarcinoma suggests probable cancer stem cell origin. *Oncologist* 2007; 12: 320-324 [PMID: 17405896 DOI: 10.1634/theoncologist.12-3-320]
 - 26 Lu J, Zhang J, Xiong XZ, Li FY, Ye H, Cheng Y, Zhou RX, Lin YX, Cheng NS. Primary hepatic sarcomatoid carcinoma: clinical features and prognosis of 28 resected cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1027-1035 [PMID: 24647927 DOI: 10.1007/s00432-014-1641-3]
 - 27 Kuwano A, Narutomi F, Nagasawa S, Tanaka K, Morita Y, Yada M, Ohishi Y, Masumoto A, Motomura K. A case of granulocyte colony-stimulating factor-producing intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2021; 14: 881-887 [PMID: 33786704 DOI: 10.1007/s12328-021-01405-7]
 - 28 谭艳, 肖恩华. 原发性肝脏肉瘤CT表现与病理对照研究. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2012; 2: 272-276 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2012.04.007]
 - 29 Schneider G, Massmann A, Fries P, Kramann B, Remberger K. MRI of sarcomatoid carcinoma of the liver. *Eur J Radiol Ext* 2005; 54: 63-67 [DOI: 10.1016/j.ejrex.2005.03.008]
 - 30 Lim JH, Kim JW, Heo SH, Jeong YY, Kang HK. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma with portal vein thrombosis: a case report. *J Korean Soc Radiol* 2009; 60: 333-337 [DOI: 10.3348/jksr.2009.60.5.333]
 - 31 Seo N, Kim MJ, Rhee H. Hepatic sarcomatoid carcinoma: magnetic resonance imaging evaluation by using the liver imaging reporting and data system. *Eur Radiol* 2019; 29: 3761-3771 [PMID: 30859282 DOI: 10.1007/s00330-019-06052-8]
 - 32 Zhang H, Chai S, Chen L, Wang Y, Cheng Y, Fang Q, Wu G, Wang X, Liang W, Xiao W. MRI Features of Hepatic Sarcomatoid Carcinoma Different From Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 611738 [PMID: 34221954 DOI: 10.3389/fonc.2021.611738]
 - 33 Wang Y, Ming JL, Ren XY, Qiu L, Zhou LJ, Yang SD, Fang XM. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma mimicking liver abscess: A case report. *World J Clin Cases* 2020; 8: 208-216 [PMID: 31970189 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i1.208]
 - 34 Li X, Li J, Liu K, Tan L, Liu Y. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with poor prognosis: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520969473 [PMID: 33161814 DOI: 10.1177/0300060520969473]

35 张树辉, 陈颖, 王洋, 倪灿荣, 朱明华. 肝内胆管肉瘤样癌16例临床病理分析. 诊断病理学杂志 2012; 19: 161-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2012.03.001]

36 张西坤, 石学涛, 周武元, 蔡淑萍. 肝肉瘤样癌的诊断及治疗. 山东医药杂志 2008; 48: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2008.33.030]

37 Boyer B, Roche S, Denoyelle M, Thiery JP. Src and Ras are involved in separate pathways in epithelial cell scattering. *EMBO J* 1997; 16: 5904-5913 [PMID: 9312048 DOI: 10.1093/emboj/16.19.5904]

38 Aishima S, Kuroda Y, Asayama Y, Taguchi K, Nishihara Y, Taketomi A, Tsuneyoshi M. Prognostic impact of cholangiocellular and sarcomatous components in combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2006; 37: 283-291 [PMID: 16613323 DOI: 10.1016/j.humpath.2005.08.019]

39 Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, Iihara K, Doki Y, Hirano S, Takeichi M. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991; 139: 17-23 [PMID: 1713020]

40 Sato K, Murai H, Ueda Y, Katsuda S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma of round cell variant: a case report and immunohistochemical studies. *Virchows Arch* 2006; 449: 585-590 [PMID: 17033799 DOI: 10.1007/s00428-006-0291-5]

41 张哉根, 叶明福, 谢青, 王亚丽, 汤金梁. 肉瘤样癌的病理诊断与鉴别诊断研究. 第三军医大学学报 2002; 24: 958-960

42 Malhotra S, Wood J, Mansy T, Singh R, Zaitoun A, Madhusudan S. Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. *J Oncol* 2010; 2010: 701476 [PMID: 20454704 DOI: 10.1155/2010/701476]

43 李万湖, 董帅, 胡旭东, 黄勇, 张波, 崔永春. 多层螺旋CT血管造影对原发性肝癌动静脉瘘和肝外供血动脉评估价值. 中华肿瘤防治杂志 2017; 24: 755-758 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2017.11.007]

44 成琳, 黄文斌, 赵有财, 赵建华, 王劲松. Arg-1、HepPar-1、GPC3和AFP检测在肝细胞癌诊断中的价值. 诊断病理学杂志 2015; 22: 598-601 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2015.10.006]

45 Koo HR, Park MS, Kim MJ, Lim JS, Yu JS, Jin H, Kim KW. Radiological and clinical features of sarcomatoid hepatocellular carcinoma in 11 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 745-749 [PMID: 18830104 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181591ccd]

46 简远熙, 朱黎, 韩磊, 王家平. 肉瘤样肝细胞癌的影像学表现. 中国医学影像学杂志 2018; 26: 853-856 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.11.014]

47 周燕, 李丹, 龙磊, 丁建民, 王凤梅, 王彦冬, 周洪雨, 经翔. 混合型肝癌的增强模式分析及超声造影联合增强CT/MRI及肿瘤标志物的诊断价值. 中华超声影像学杂志 2020; 29: 754-760 [DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20200317-00196]

48 张士波. CT与MRI诊断肝内胆管细胞癌的价值. 影像研究与医学应用杂志 2022; 6: 98-100

49 Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Klimstra D. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002; 94: 2040-2046 [PMID: 11932907 DOI: 10.1002/cncr.103921]

50 章娟. 多层螺旋CT和MRI在混合型肝癌临床诊断中的应用分析. 现代诊断与治疗杂志 2016; 27: 2084-2085

51 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2010:225-227

52 宋承汝, 程敬亮, 张勇, 谢珊珊, 刘浩, 张晓楠. 肝脏血管肉瘤的影像学表现及临床病理分析. 中国医学影像学杂志 2021; 29: 703-708 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.07.012]

53 邢友全. 肝腺瘤的影像诊断. 中国城乡企业卫生杂志 2021; 36: 138-140 [DOI: 10.16286/j.1003-5052.2021.10.057]

54 Inoue Y, Lefor AT, Yasuda Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous changes. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 1-4 [PMID: 22379464 DOI: 10.1159/000335883]

55 Hong SM, Park CW, Cha HJ, Kwon JH, Yun YS, Lee NG, Kim DG, Nam HG, Choi KY. Rapamycin inhibits both motility through down-regulation of p-STAT3 (S727) by disrupting the mTORC2 assembly and peritoneal dissemination in sarcomatoid cholangiocarcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 177-187 [PMID: 22875246 DOI: 10.1007/s10585-012-9526-9]

56 Younger NT, Wilson ML, Martinez Lyons A, Jarman EJ, Meynert AM, Grimes GR, Gournopoulos K, Waddell SH, Tennant PA, Wilson DH, Guest RV, Wigmore SJ, Acosta JC, Kendall TJ, Taylor MS, Sproul D, Mill P, Boulter L. In Vivo Modeling of Patient Genetic Heterogeneity Identifies New Ways to Target Cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2022; 82: 1548-1559 [PMID: 35074757 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2556]

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.

基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型

王海明, 何基安, 王建华

王海明, 何基安, 王建华, 北辰中医医院外科 天津市 300400

王海明, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为肝癌与免疫.

作者贡献分布: 此课题由王海明设计; 数据获取、数据统计和文章撰写由王海明和何基安共同完成; 王建华负责最终审核.

通讯作者: 王海明, 主治医师, 300400, 天津市北辰区京津路436号, 天津市北辰区中医医院普外科. whmishere@126.com

收稿日期: 2022-04-24

修回日期: 2022-05-26

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related long non-coding RNAs

Hai-Ming Wang, Ji-An He, Jian-Hua Wang

Hai-Ming Wang, Ji-An He, Jian-Hua Wang, Department of General Surgery, Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Corresponding author: Hai-Ming Wang, Attending Physician, Department of General Surgery, Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 436 Jingjin Road, Beichen District, Tianjin 300400, China. whmishere@126.com

Received: 2022-04-24

Revised: 2022-05-26

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

Long non-coding RNAs (lncRNAs) play a key regulatory role in modulating gene expression and are closely related to iron death. At present, biomarkers for hepatocellular

carcinoma (HCC) based on iron death-related lncRNAs are rarely studied.

AIM

To explore the prognostic significance of ferroptosis-related lncRNAs in HCC, and to develop a survival prognosis prediction model for HCC to provide a basis for its individualized treatment and immune research.

METHODS

HCC transcriptome data and clinical information were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and ferroptosis-related genes were obtained from the FerrDb database. Ferroptosis-related lncRNAs were screened by co-expression method, and R software was used to perform differential analysis of ferroptosis genes and their related lncRNAs. Cox regression analysis was used to screen out ferroptosis-related lncRNAs related to the prognosis of HCC, and to construct a prediction model of survival and prognosis for HCC patients. Survival analysis, univariate and multivariate independent prognostic analyses, and ROC curve analysis were performed to verify the accuracy and practicability of the prediction model. ssGSEA enrichment analysis was performed to evaluate the immune response in high and low risk groups.

RESULTS

A total of 147 ferroptosis-related lncRNAs were obtained. Survival analysis showed that the survival rate of the high-risk group was significantly lower than that of the low-risk group ($P < 0.001$). Independent prognostic analysis showed that the model risk score was an independent risk factor predicting the prognosis of HCC patients. Immune function analysis showed that the immune cell lysis activity and type II interferon response were suppressed in the high-risk group, while the MHC class II molecular pathway was highly reactive in the high-risk group.

CONCLUSION

A prediction model based on ferroptosis-related lncRNA has been constructed for HCC patients, which provides a theoretical basis for clinical evaluation of the prognosis of HCC patients, and for targeted therapy related to ferroptosis levels.

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

Key Words: Ferroptosis; lncRNA; Hepatocellular carcinoma

Citation: Wang HM, He JA, Wang JH. Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related lncRNAs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 623-630
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/623.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.623>

摘要

背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系。目前肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中基于铁死亡相关lncRNA作为生物标志物研究鲜见。

目的

探讨铁死亡相关lncRNA与HCC之间的相关性, 并构建HCC生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据。

方法

利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库下载HCC转录组数据与临床信息, 利用FerrDb数据库下载铁死亡基因, 通过共表达方法筛选出铁死亡相关lncRNA, 利用R软件对铁死亡基因和其相关lncRNA进行差异分析。利用Cox回归分析筛选出与HCC预后相关的铁死亡相关lncRNA, 构建HCC患者生存预后预测模型。计算TCGA数据库中各HCC样本的预测模型风险值, 根据风险值中位数分为高低风险组。利用生存分析、单、多因素独立预后分析和ROC曲线, 验证预测模型的准确性和实用性。利用ssGSEA富集分析评估高、低风险组中免疫反应情况。

结果

筛选共获得147个铁死亡相关lncRNA, 单、多因素Cox回归分析分别获得49个和11个与HCC生存预后相关的铁死亡相关lncRNA。生存分析结果显示, 高风险组生存率显著低于低风险组($P < 0.001$)。独立预后分析结果表明, 模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素。免疫功能分析结果提示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和II型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC II类分子途径呈高反应状态。

结论

本研究在HCC患者中构建了基于铁死亡相关lncRNA预测模型, 为临床评估HCC患者预后提供了理论依据, 并为铁死亡水平相关靶向治疗提供了一定参考。

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

关键词: 铁死亡; 长链非编码RNA; 肝细胞癌

核心提要: 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系。本研究通过生物信息学方法证实铁死亡相关lncRNA模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素。

文献来源: 王海明, 何基安, 王建华. 基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型. *世界华人消化杂志* 2022; 30(14): 623-630

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/623.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.623>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是起源于肝脏上皮组织的恶性肿瘤, 约占原发性肝癌的75%-85%, 具有高致死率和高转移复发率的特性^[1]。HCC为高度异质性肿瘤, 具有高度侵袭性、表型耐药和代谢紊乱等生物学特征, 多层次制约了总体临床治疗效果^[2,3]。因此, 迫切需要探究HCC发生发展机制、新治疗策略和潜在生存预后预测模型, 以指导临床个体化治疗方案的制订。

铁死亡是近年来发现的一类新型铁离子依赖性调节性细胞死亡模式, 其主要是通过铁离子的积累、自由基的产生、脂肪酸供应与脂质过氧化物增加等途径诱导细胞死亡^[4]。目前研究表明^[5], 铁死亡在HCC的发生发展过程中发挥着重要调控作用, 铁死亡基因靶向治疗有可能成为治疗HCC的新手段。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系^[6]。目前HCC中基于铁死亡基因作为生物标志物研究鲜见, 本研究旨在通过探究铁死亡相关lncRNA与HCC患者预后之间的关系, 构建生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 通过癌症基因组图谱(TCGA, <https://portal.gdc.cancer.gov>)数据库下载HCC患者正常样本和肿瘤样本转录组数据及其临床相关信息, 资料截止至2021-10-29。转录组数据共得到HCC肿瘤样本374例, 正常样本50例; 临床相关样本共370例, 其中临床信息完整样本350例。转

录组数据通过Perl软件注释并区分为mRNA和lncRNA. 铁死亡基因表达数据与mRNA取交集获取, 其中铁死亡基因通过铁死亡数据库(Ferrdb)获取. 通过共表达分析方法获得与铁死亡基因密切相关的lncRNA($r>0.5$, $P<0.05$).

1.2 方法

1.2.1 HCC预后相关铁死亡相关lncRNA筛选: 利用R软件(4.1.2版)对共表达分析方法获得的铁死亡相关lncRNA进行差异分析. 具体筛选标准设定为 $|\log FC|>1$, $P<0.05$. 差异铁死亡相关lncRNA与临床相关信息中生存时间和生存状态合并, 利用“survival”包对合并数据进行单因素Cox回归分析($P<0.05$), 获得各个差异铁死亡相关lncRNA风险值(hazard ratio, HR). 单因素Cox回归分析获得lncRNA进一步行多因素Cox分析, 获得HCC各样本风险评分和影响HCC患者的关键铁死亡相关lncRNA.

1.2.2 构建HCC预后风险评分模型: 根据单、多因素Cox回归分析筛选获得的铁死亡相关lncRNA, 构建基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型. 模型公式: 风险评分 = $\sum_{i=1}^n \text{coef}_i * X_i$, 利用该模型公式计算出各个样本相应的风险评分, 取其中位值作为截断值, 将HCC患者分为高低风险两组. 模型公式中n代表铁死亡相关lncRNA数, coef_i代表相应lncRNA多因素分析获得的回归系数, X_i代表相应lncRNA表达量.

1.2.3 预后风险评分模型验证: 本研究利用三种方式对基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型进行验证. 利用R软件“survival”和“survminer”包对高低风险组进行Kaplan-Meier生存分析, 并绘制相关生存曲线. 单多因素Cox回归分析, 验证风险评分能否作为评估HCC患者生存预后的独立风险因子. 利用R软件“timeROC”包验证风险评分模型的特异性和灵敏度, 并绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC).

1.2.4 免疫功能分析: 整合预后风险评分模型中11个铁死亡相关lncRNA的表达量及相应样本风险评分. 利用ssGSEA富集分析评估高低风险组中免疫反应情况.

统计学处理 采用t检验分析铁死亡相关lncRNA在正常样本和肿瘤样本中的表达差异. 共表达分析采用皮尔逊相关系数(Pearson correlation coefficient)法. 生存曲线通过Kaplan-Meier方法绘制, 运用对数秩检验(Log-rank test)进行分析.

2 结果

2.1 铁死亡基因及相关lncRNA提取结果 TCGA数据库下载得到HCC肿瘤样本(374例)和正常样本(50例)的转

录组数据和临床相关信息. Ferrdb数据库下载得到铁死亡基因259个, 并提取铁死亡基因表达量. 按照FDR < 0.05且 $\log FC>1$ 标准分析, 筛选得到差异表达铁死亡基因共84个, 表达上调及下调基因数目分别为71个和13个. 按照 $r>0.5$ 且 $P<0.05$ 筛选标准, 共表达分析得到铁死亡相关lncRNA共233个, 其中呈差异表达的lncRNA共147个.

2.2 HCC预后相关关键铁死亡相关lncRNA筛选结果 HCC中呈差异表达铁死亡相关lncRNA, 与生存时间和生存状态合并后, 纳入单因素Cox回归分析. 筛选条件设置为 $P<0.05$, 统计分析发现49个lncRNA与生存预后显著相关. 多因素Cox回归将单因素Cox回归分析结果再次进行筛选, 共得到11个lncRNA. 结果如表1所示.

2.3 预后风险评分模型构建结果 根据多因素Cox回归分析筛选得到lncRNA构建预后风险评分模型. 风险评分计算方法为11个lncRNA表达水平与风险系数的乘积. 具体风险评分模型为: 风险评分 = LINC01224*0.569+SREBF2-AS1*0.430+NRAV*0.153+KDM4A-AS1*0.654+ZFPM2-AS1*0.043+SNHG20*(-0.287)+SNHG4*0.232+MKLN1-AS*0.982+PTOV1-AS1*(-0.502)+LINC009-42*0.023+ZNF232-AS1*0.066.

2.4 预后风险评分模型验证结果 根据预后风险评分模型, 计算各个样本的风险值. 风险值中位数(0.852)作为截断值, 根据截断值将370例HCC样本分为高、低风险组, 每组各185例. Kaplan-Meier生存分析结果显示, 高、低风险组平均生存时间分别为(1.76±1.85)年和(2.50±2.04)年, 两组生存时间存在显著差异($P<0.001$), 见图1. Cox回归分析评价预后风险评分模型对HCC生存状态的影响. 单因素Cox回归分析结果显示, 风险评分模型与生存时间和生存状态显著相关[风险比(hazard ratio, HR) = 1.211; 95%置信区间(confidence interval, CI) = (1.159-1.266); $P<0.001$]. 进一步行多因素Cox回归分析结果显示, 预后风险评分模型是预测生存情况的独立危险因子(HR = 1.190; 95%CI = 1.135-1.247; $P<0.001$), 见表2. ROC分析结果显示, 风险评分模型预测HCC患者1年、2年和3年生存率的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.784、0.780和0.743, 如图2. ROC曲线进一步分析, 临床特征与风险评分模型对HCC患者生存率的影响, 结果提示风险评分模型和TNM分期对HCC患者生存具有显著影响, AUC值分别为0.784和0.672, 风险评分模型优于TNM分期, 如图3.

2.5 免疫功能分析 高低风险组ssGSEA富集分析结果显示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和II型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC II类分子途径呈高反应

表 1 多因素Cox回归分析HCC预后影响lncRNA

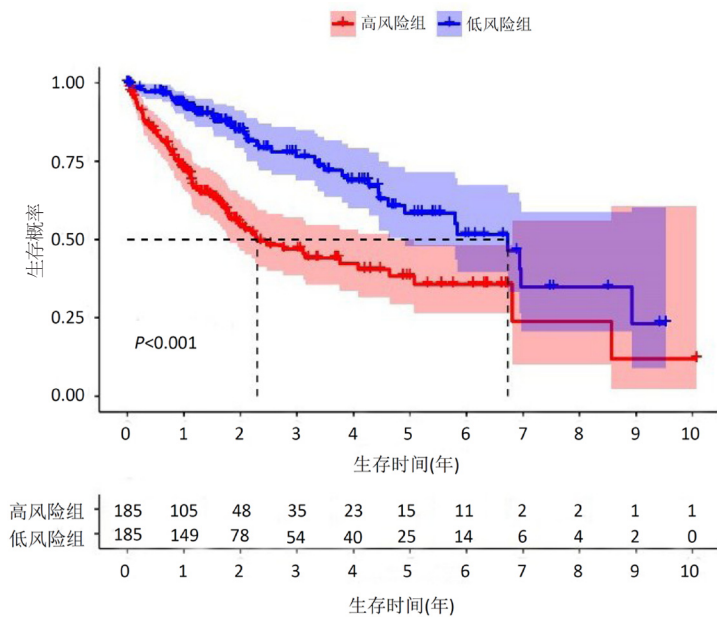
基因	系数(coef)	HR	95%CI		P值
			下限	上限	
LINC01224	0.569	1.767	1.223	2.553	2.42E-3
SREBF2-AS1	0.430	1.537	1.149	2.055	3.76E-3
NRAV	0.153	1.165	1.008	1.346	3.81E-2
KDM4A-AS1	0.654	1.923	1.071	3.452	2.86E-2
ZFPM2-AS1	0.043	1.044	0.993	1.097	9.17E-2
SNHG20	-0.287	0.751	0.554	1.018	6.54E-2
SNHG4	0.232	1.261	0.954	1.667	0.103
MKLN1-AS	0.982	2.671	1.602	4.454	1.66E-4
PTOV1-AS1	-0.502	0.605	0.423	0.866	6.03E-3
LINC00942	0.023	1.023	1.003	1.044	2.76E-2
ZNF232-AS1	0.066	1.068	0.986	1.157	0.108

HCC: 肝细胞癌.

表 2 影响HCC患者生存情况的单因素和多因素COX回归分析

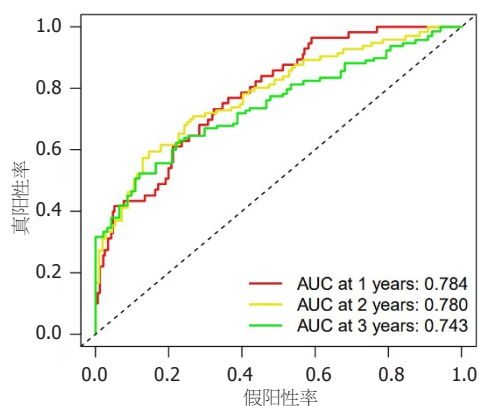
变量	单因素分析		多因素分析	
	HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
年龄	1.010(0.995-1.025)	0.181	1.008(0.993-1.023)	0.313
性别	0.824(0.560-1.214)	0.328	0.838(0.557-1.262)	0.398
组织分级	1.124(0.871-1.450)	0.368	1.091(0.832-1.431)	0.531
TNM分期	1.674(1.361-2.059)	1.044E-6 ^a	1.573(1.269-1.951)	3.649E-5 ^a
风险评分	1.211(1.159-1.266)	1.931E-17 ^a	1.190(1.135-1.247)	4.340E-13 ^a

^aP<0.001. HCC: 肝细胞癌.



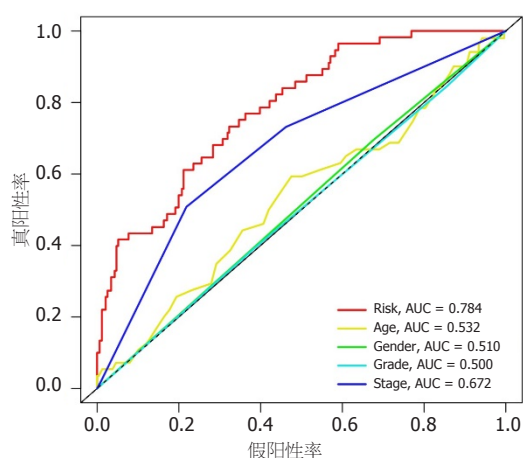
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 高风险组和低风险组生存分析.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 模型预测HCC患者生存情况ROC. HCC: 肝细胞癌; ROC: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 临床病理特征与模型预测生存ROC曲线. Stage: TNM分期; ROC: 受试者工作特征曲线.

状态, 均具有统计学差异($P < 0.05$), 如图4.

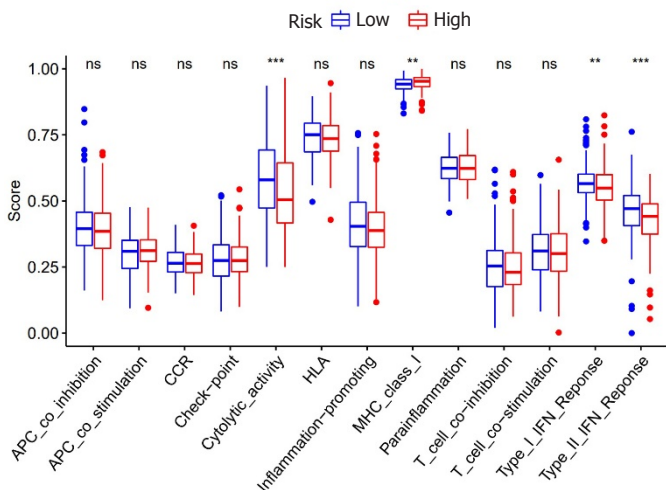
3 讨论

HCC是我国常见的恶性肿瘤, 目前其发生和发展的具体分子机制尚不明确. 近年来研究发现, 铁死亡基因和lncRNA在多种恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着重要调控作用, 如胶质母细胞瘤^[7]、肺癌^[8]、卵巢癌^[9]和胰腺导管腺癌^[6]等, 并构建了相关模型预测预后. 然而, 铁死亡相关lncRNA在HCC分子层面中的机制尚不明确, 同时预测模型构建方面研究较少.

铁死亡在HCC发生和发展过程中发挥着重要调控作用. 目前研究已证实, 胱氨酸-谷氨酸反向转运体(system XC)和GPX4可以调控铁死亡. Tang等研究表明, 索拉菲尼是常见的铁死亡诱导剂, 其可以通过抑制system XC系统和影响GSH, 诱导肝癌细胞发生铁死亡^[10]. 肿瘤抑制基因p53亦可以通过调控铁死亡, 影响HCC的发展. Chen等^[11]研究提示, p53可以通过调控SLC7A11转

录, 影响system XC系统活性, 诱发肝癌细胞铁死亡. 此外, miRNA-214、BRCA1相关蛋白1等分子均可影响肝癌细胞铁死亡^[12].

本研究通过利用生物信息学技术, 分析了233个铁死亡相关lncRNA. 最终得到11个铁死亡相关lncRNA, 并成功构建了HCC生存预后预测模型. 我们得出, 高风险组总体生存率显著低于低风险组($P < 0.001$). 预测HCC患者1年、2年及3年生存率的ROC曲线下面积均大于0.7, 提示该模型具有较好的特异性和敏感性. 我们进一步通过检索文献发现, 11个预后lncRNA均与肿瘤的发生发展关系密切. Sun等^[13]研究显示, LINC01224通过调控MiR-193a-5p/CDK8轴影响胃癌细胞凋亡和肿瘤进展. Chen等^[14]通过将KDM4A-AS1过表达肝癌细胞株Hep3B移植到裸鼠皮下, 发现过表达组肿瘤组织内Ki-67、N-钙粘蛋白和波形蛋白表达水平较敲减组明显升高, 肿瘤负荷明显增大. 进一步研究发现, KDM4A-AS1通过调控KPNA2/HIF-1 α 信号通路, 促进肝癌的发生和发展. 提示



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 高风险组和低风险组免疫功能分析.

KDM4A-AS1在HCC发挥促癌作用. Ren等研究发现^[15], 甲状腺癌组织中ZFPM2-AS1较癌旁组织显著升高; 同时体外实验研究提示, ZFPM2-AS1过表达可以促进甲状腺癌细胞株SW579增殖和侵袭. Xing等^[16]通过分析30对卵巢癌组织, 发现SNHG20在卵巢癌组织中呈过表达状态; SNHG20过表达促进SKOV3和A2780细胞株增殖和侵袭. 以上研究均提示, 铁死亡相关lncRNA在恶性肿瘤的进展过程中发挥着重要调控作用. 然而, 铁死亡相关lncRNA目前在HCC中的研究罕见, 其影响HCC发生及发展的分子机制和其在HCC临床实践中的指导作用有待进一步探究.

近年来研究表明, 铁死亡在恶性肿瘤免疫调控过程中发挥着重要作用. 铁死亡在T细胞、B细胞、粒细胞及单核巨噬细胞等免疫细胞调控中发挥着重要调控作用^[17]. Wang等在肿瘤小鼠模型中研究发现, CD8+ T细胞通过分泌干扰素 γ 诱导肿瘤细胞中SLC3A2 和SLC7A11的表达, 从而降低肿瘤细胞对胱氨酸的摄取, 致使肿瘤细胞发生铁死亡^[18]. Muri Jonathan等实验表明, 敲除B1细胞和边缘区B细胞中铁死亡关键调控基因GPX4, 可以诱导细胞铁死亡, 从而影响B细胞的免疫应答^[19]. 本研究分析提示, 铁死亡相关lncRNA可以通过调控免疫细胞溶解活性、II型干扰素应答及MHC II类分子途径影响HCC免疫状态, 从而影响HCC患者预后.

4 结论

综上, 本研究筛选得到11个与HCC患者预后关系密切的铁死亡相关lncRNA, 其构成的预后风险评分模型对HCC患者预后具有较好的预测价值. 同时与其它临床指标相结合, 可能为制定个体化治疗方案或随访方案提供

更多的理论依据. 本课题组下一步拟设计分子实验, 验证铁死亡相关lncRNA在HCC发生、发展中的确切分子机制.

文章亮点

实验背景

肝细胞癌是我国高发恶性肿瘤之一, 70%-80%首诊时已是晚期, 居我国恶性肿瘤相关死亡原因第三位. 尽管近年来, 外科手术治疗、介入治疗、化学药物治疗等传统方法和靶向、免疫治疗等创新疗法均取得了显著进步, 但是肝细胞癌患者总体生存期仍待进一步提升. 因此, 探究肝细胞癌发生发展机制、新治疗策略和潜在生存预后预测模型, 来指导临床个体化治疗显得十分迫切.

实验动机

铁死亡是一种铁依赖性的、非细胞凋亡性的新型细胞死亡方式. 研究表明, 铁死亡基因及其相关lncRNA可以调控多种恶性肿瘤的发生发展过程, 如胶质母细胞瘤、肺癌、卵巢癌和胰腺导管腺癌等, 并初步构建了相关模型预测预后. 然而, 铁死亡相关lncRN肝细胞癌分子层面的机制尚不明确, 同时预测模型构建方面研究较少.

实验目标

本研究通过生物信息学方法, 探究铁死亡相关lncRNA与肝细胞癌患者预后之间的关系, 并构建生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据.

实验方法

检索癌症基因组图谱数据库, 获取肝细胞癌患者正常样

本和肿瘤样本转录组数据及其临床相关信息. 采用共表达分析方法获得与铁死亡基因密切相关lncRNA. 采用单、多因素Cox回归分析方法获取与肝细胞癌患者预后密切相关铁死亡相关lncRNA, 构建基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型, 并进行验证.

实验结果

分析癌症基因组图谱数据库下载数据, 筛选共获得147个铁死亡相关lncRNA. 单、多因素Cox回归分析分别获得49个和11个与HCC生存预后相关的铁死亡相关lncRNA. 生存分析结果显示, 高风险组生存率显著低于低风险组($P < 0.001$). 独立预后分析结果表明, 模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素. 免疫功能分析结果提示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和II型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC II类分子途径呈高反应状态.

实验结论

铁死亡相关lncRNA模型风险评分是预测肝细胞癌患者预后的独立风险因素. 机制可能时通过调控免疫细胞溶解活性、II型干扰素应答及MHC II类分子途径发挥调控作用.

展望前景

铁死亡相关lncRNA模型有望成为临床评估肝细胞癌患者预后的评分工具之一, 同时该模型中相关lncRNA可能成为肝细胞癌靶向或免疫治疗的潜在靶点.

5 参考文献

- Rodriguez S, Skeet K, Mehmetoglu-Gurbuz T, Goldfarb M, Karri S, Rocha J, Shahinian M, Yazadi A, Poudel S, Subramani R. Phytochemicals as an Alternative or Integrative Option, in Conjunction with Conventional Treatments for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34830907 DOI: 10.3390/cancers13225753]
- Myojin Y, Kodama T, Maesaka K, Motooka D, Sato Y, Tanaka S, Abe Y, Ohkawa K, Mita E, Hayashi Y, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Taguchi A, Eguchi H, Takehara T. ST6GAL1 Is a Novel Serum Biomarker for Lenvatinib-Susceptible FGF19-Driven Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 1150-1161 [PMID: 33288659 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3382]
- Arechederra M, Bazai SK, Abdouni A, Sequera C, Mead TJ, Richelme S, Daian F, Audebert S, Dono R, Lozano A, Gregoire D, Hibner U, Allende DS, Apte SS, Maina F. ADAMTSL5 is an epigenetically activated gene underlying tumorigenesis and drug resistance in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2021; 74: 893-906 [PMID: 33197513 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.008]
- Chen X, Yu C, Kang R, Kroemer G, Tang D. Cellular degradation systems in ferroptosis. *Cell Death Differ* 2021; 28: 1135-1148 [PMID: 33462411 DOI: 10.1038/s41418-020-00728-1]
- Gao R, Kalathur RKR, Coto-Llerena M, Ercan C, Buechel D, Shuang S, Piscuoglio S, Dill MT, Camargo FD, Christofori G,

- Tang F. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis. *EMBO Mol Med* 2021; 13: e14351 [PMID: 34664408 DOI: 10.15252/emmm.202114351]
- Tang R, Wu Z, Rong Z, Xu J, Wang W, Zhang B, Yu X, Shi S. Ferroptosis-related lncRNA pairs to predict the clinical outcome and molecular characteristics of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Brief Bioinform* 2022; 23 [PMID: 34553745 DOI: 10.1093/bib/bbab388]
- Chen Q, Wang W, Wu Z, Chen S, Chen X, Zhuang S, Song G, Lv Y, Lin Y. Over-expression of lncRNA TMEM161B-AS1 promotes the malignant biological behavior of glioma cells and the resistance to temozolomide via up-regulating the expression of multiple ferroptosis-related genes by sponging hsa-miR-27a-3p. *Cell Death Discov* 2021; 7: 311 [PMID: 34689169 DOI: 10.1038/s41420-021-00709-4]
- Yao J, Chen X, Liu X, Li R, Zhou X, Qu Y. Characterization of a ferroptosis and iron-metabolism related lncRNA signature in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 340 [PMID: 34217273 DOI: 10.1186/s12935-021-02027-2]
- Peng J, Hao Y, Rao B, Zhang Z. A ferroptosis-related lncRNA signature predicts prognosis in ovarian cancer patients. *Transl Cancer Res* 2021; 10: 4802-4816 [PMID: 35116333 DOI: 10.21037/tr-21-1152]
- Tang H, Chen D, Li C, Zheng C, Wu X, Zhang Y, Song Q, Fei W. Dual GSH-exhausting sorafenib loaded manganese-silica nanodrugs for inducing the ferroptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Pharm* 2019; 572: 118782 [PMID: 31678528 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118782]
- Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 280-296 [PMID: 33514910 DOI: 10.1038/s41571-020-00462-0]
- Zhang Y, Shi J, Liu X, Feng L, Gong Z, Koppula P, Sirohi K, Li X, Wei Y, Lee H, Zhuang L, Chen G, Xiao ZD, Hung MC, Chen J, Huang P, Li W, Gan B. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 1181-1192 [PMID: 30202049 DOI: 10.1038/s41556-018-0178-0]
- Sun H, Yan J, Tian G, Chen X, Song W. LINC01224 accelerates malignant transformation via miR-193a-5p/CDK8 axis in gastric cancer. *Cancer Med* 2021; 10: 1377-1393 [PMID: 33655711 DOI: 10.1002/cam4.3726]
- Chen T, Liu R, Niu Y, Mo H, Wang H, Lu Y, Wang L, Sun L, Wang Y, Tu K, Liu Q. HIF-1 α -activated long non-coding RNA KDM4A-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression via the miR-411-5p/KPNA2/AKT pathway. *Cell Death Dis* 2021; 12: 1152 [PMID: 34903711 DOI: 10.1038/s41419-021-04449-2]
- Ren R, Du Y, Niu X, Zang R. ZFPM2-AS1 transcriptionally mediated by STAT1 regulates thyroid cancer cell growth, migration and invasion via miR-515-5p/TUSC3. *J Cancer* 2021; 12: 3393-3406 [PMID: 33976749 DOI: 10.7150/jca.51437]
- Xing X, An M, Chen T. LncRNA SNHG20 promotes cell proliferation and invasion by suppressing miR-217 in ovarian cancer. *Genes Genomics* 2021; 43: 1095-1104 [PMID: 34302635 DOI: 10.1007/s13258-021-01138-4]
- Wang P, Lu YQ. Ferroptosis: A Critical Moderator in the Life Cycle of Immune Cells. *Front Immunol* 2022; 13: 877634 [PMID: 35619718 DOI: 10.3389/fimmu.2022.877634]
- Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek J, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
- Muri J, Thut H, Bornkamm GW, Kopf M. B1 and Marginal Zone B Cells but Not Follicular B2 Cells Require Gpx4 to Prevent Lipid



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

• 消息 •

书 讯

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

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

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

松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤

宁易平, 牟莉, 李柯

宁易平, 李柯, 丽水市人民医院重症医学科 浙江省丽水市 323000

牟莉, 丽水市人民医院急诊外科 浙江省丽水市 323000

宁易平, 副主任医师, 主要从事重症医学方面的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由牟莉和宁易平设计; 研究过程由宁易平和李柯操作完成; 研究所用试剂由宁易平提供; 数据分析由牟莉和李柯完成; 本文写作由牟莉和宁易平完成.

通讯作者: 宁易平, 本科, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院重症医学科. ningyiping411@aliyun.com

收稿日期: 2022-05-05

修回日期: 2022-05-31

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Echinacoside alleviates pancreatic injury *via* exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis

Yi-Ping Ning, Li Mou, Ke Li

Yi-Ping Ning, Ke Li, Department of Critical Care Medicine, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Li Mou, Department of Emergency Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-Ping Ning, Associate Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. ningyiping411@aliyun.com

Received: 2022-05-05

Revised: 2022-05-31

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

Echinacoside (ECH) has anti-inflammatory and antioxidant effects, and can improve multiple organ injuries. However, the effect and potential mechanism of action of ECH on severe acute pancreatitis (SAP) are still unclear.

AIM

To investigate the protective effect of ECH on the pancreas of SAP model rats and the potential mechanism involved.

METHODS

Rats were randomly divided into sham group (Sham), ECH control group (Sham + ECH), SAP model group (SAP), and ECH treatment group (SAP + ECH), with 10 rats each. Ascites volume and the activities of amylase and lipase in serum were determined. HE staining was used to analyze the histological changes in each group, and TUNEL assay was used to observe the apoptosis of pancreatic acinar cells. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and malondialdehyde (MDA) and the activities of glutathione peroxidase (GSH-PX), superoxide dismutase (SOD), and myeloperoxidase (MPO) in pancreatic tissues were measured by tissue biochemistry. The expression levels of B cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl2-associated X protein (Bax), cleaved caspase-3, nuclear factor E2-related factor 2 (NRF-2), Toll-like receptor 4 (TLR-4), and nuclear factor κ B (NF- κ B) p65 proteins in pancreatic tissue were detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the SAP group, ascites volume and serum amylase and lipase activities in the SAP + ECH group were decreased ($P < 0.05$); pancreatic tissue edema, inflammatory

cell infiltration, and necrosis scores and total histological score were decreased ($P < 0.05$); the number of TUNEL positive cells was reduced; the levels of TNF- α , IL-6, MDA, and MPO activity in pancreatic tissue homogenate were decreased ($P < 0.05$), and the activities of SOD and GSH-Px were increased ($P < 0.05$); the expression levels of Bax, cleaved caspase-3, TLR-4, and NF- κ B p65 were decreased ($P < 0.05$), and the expression levels of Bcl-2 and NRF-2 were increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ECH has anti-inflammatory, anti-oxidant, and anti-injury effects in pancreatic tissues of SAP model rats, which may be related to the downregulation of TLR-4, NF- κ B p65, and Bax expression and the upregulation of NRF-2 and Bcl-2 expression.

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

Key Words: Echinacoside; Acute pancreatitis; Pancreatic injury; Oxidative stress; Inflammation; TLR-4/NF- κ B signaling; NRF-2 signaling

Citation: Ning YP, Mou L, Li K. Echinacoside alleviates pancreatic injury via exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 631-638

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/631.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.631>

摘要

背景

松果菊苷(echinacoside, ECH)具有抗炎和抗氧化的药理作用,且能改善多种器官损伤,而其对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的作用及潜在机制尚不清楚。

目的

探究ECH对SAP模型大鼠的胰腺的保护作用及其潜在机制。

方法

将大鼠随机分为假手术组(Sham)、ECH对照组(Sham+ECH)、SAP模型组(SAP)和ECH治疗组(SAP+ECH),每组10只。测定各组大鼠的腹水量以及血清淀粉酶和脂肪酶活性;HE染色分析各组大鼠胰腺组织学表现;TUNEL染色观察胰腺腺泡细胞死亡情况;组织生化法检测胰腺组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平以及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase,

MPO)活性;Western blot分析胰腺组织中B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl2-associated X protein, Bax)、裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶蛋白酶-3(Cleaved cysteinyl aspartate-specific proteinase-3, Cleaved caspase-3)、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf-2)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)和核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)p65蛋白的表达情况。

结果

相对于SAP组, SAP+ECH组大鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪酶活性均降低($P < 0.05$),胰腺组织水肿、炎性细胞浸润、坏死和总组织学的积分均降低($P < 0.05$),TUNEL染色阳性细胞减少,胰腺组织匀浆液中TNF- α 、IL-6和MDA水平和MPO活性降低($P < 0.05$)以及SOD、GSH-Px活性增加($P < 0.05$),胰腺组织中Bax、Cleaved caspase-3、TLR-4和NF- κ B p65表达降低($P < 0.05$)而Bcl-2和Nrf-2表达增高($P < 0.05$)。

结论

ECH可在SAP模型大鼠胰腺组织中发挥抗炎、抗氧化和抗损伤的作用,这些作用可能与其降低病变组织中TLR-4、NF- κ B p65和Bax表达并升高Nrf-2和Bcl-2表达有关。

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

关键词: 松果菊苷;急性胰腺炎;胰腺损伤;氧化应激;炎症;TLR-4/NF- κ B信号;Nrf-2信号

核心提要: 松果菊苷能减轻重症急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤和炎症反应,且此作用与其降低胰腺组织中氧化应激与炎症反应以及抑制腺泡细胞死亡有关。

文献来源: 宁易平, 牟莉, 李柯. 松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤. *世界华人消化杂志* 2022; 30(14): 631-638

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/631.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.631>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的急腹症,分为轻症AP(约占80%以上)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)(约占20%)。其中, SAP发作时引起的炎性风暴可造成胰腺坏死和多器官衰竭^[1]。目前,尽管对SAP的治疗取得了很大改善,但据报道与此疾病相关的死亡率仍高达20%^[2]。SAP的发病机制一直是许多研究的重点。目前,氧化应激、促炎细胞因子的过度释放、钙过载和自噬失调被认为是导致SAP病理的主要机制^[3-6]。

特别是, 炎症反应和氧化应激在SAP的进展中起着关键作用^[7,8], 因此, 用抗炎和抗氧化剂治疗可能提供一种很好的替代疗法。

松果菊苷(echinacoside, ECH)是一种从传统中草药肉苁蓉中分离出的苯乙醇苷类化合物。最近的研究表明^[9-12], ECH具有很强的抗炎和抗氧化活性, 其在动物模型中能改善如肠、肝和肾等多种器官损伤。而ECH对SAP的作用及潜在机制尚不清晰。因此, 本研究通过胆胰管逆行注射5%牛磺胆酸钠溶液构建大鼠SAP模型, 采用生化、病理和Western blot分析法探究ECH对SAP大鼠模型所致的胰腺损伤的作用及潜在机制。

1 材料和方法

1.1 材料 ECH(纯度98%)和牛磺胆酸钠(纯度98%)试剂购自上海源叶生物科技有限公司; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、脂肪酶和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)大鼠ELISA试剂盒购自江苏酶免实业有限公司; 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、淀粉酶大鼠ELISA试剂盒购自江苏晶美生物科技有限公司; 丙二醛试剂盒(malondialdehyde, MDA)、 β -actin抗体、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶蛋白-3(cysteinyI aspartate-specific proteinase-3, Caspase-3)抗体和原位末端转移酶标记技术(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling assay, TUNEL)染色试剂盒(FITC标记)均购自上海碧云天生物科技有限公司; B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)抗体、Bcl-2相关X蛋白(Bcl2-associated X protein, Bax)抗体、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf-2)抗体、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)抗体、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)p65抗体和羊抗兔IgG-HRP二抗均购自南京巴傲得生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 SAP模型建立和实验方案: 成年雄性Sprague-Dawley大鼠(清洁级, 230 -250) g购于浙江维通利华实验动物技术有限公司(许可证号: SCXK(浙)2019-0001), 饲养在12 h光照-黑暗周期循环、稳定湿度(50%-65%)和恒温(23 \pm 2) °C的屏障环境中, 大鼠可自由进食和饮水。实验前, 让大鼠适应环境一周。大鼠在造模前12 h禁食不禁水, 按照文献^[13,14]方法诱导SAP大鼠模型: 用3%戊巴比妥钠(60 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠, 开腹, 将5%牛磺胆酸钠溶液(1 mL/kg)以3 mL/h的恒定速率逆行输注到胆胰管中, 输注完成后, 将进入十二指肠的部分导管夹闭5 min以保证牛磺胆酸钠进入胰腺小叶, 接着取下血管夹并缝

合伤口; 手术过程在2%异氟醚维持麻醉下进行。

将大鼠随机分为四组(每组 $n = 10$): A组: 假手术组(Sham); B组: ECH对照组(Sham+ECH); C组: SAP模型组(SAP); D组: ECH治疗组(SAP+ECH)。Sham组除不进行输注牛磺胆酸钠外, 进行了同模型组所有的手术程序。Sham+ECH和SAP+ECH组大鼠在术后0.5 h用ECH(20 mg/kg)灌胃, 间隔12 h灌胃一次; ECH的剂量和给药方案是根据文献^{11, 12}及本实验室预实验决定。Sham和SAP组大鼠给予灌胃等体积生理盐水。

1.2.2 标本准备: 治疗后24 h后, 大鼠给予过量戊巴比妥钠麻醉处死, 开腹, 收集腹水并用量筒测体积, 右心室取血, 并用左心室注射生理盐水将血液排空, 收集胰腺。取部分胰腺组织在4%多聚甲醛中固定24 h, 在含有30%蔗糖的PBS中于4 °C脱水24 h, 然后石蜡包埋, 切5 μ m厚组织附于载玻片上, 用于组织学分析。同部位胰腺组织迅速放入液氮中, 然后转移至-80 °C冰箱, 用于后续生化和Western blot实验。

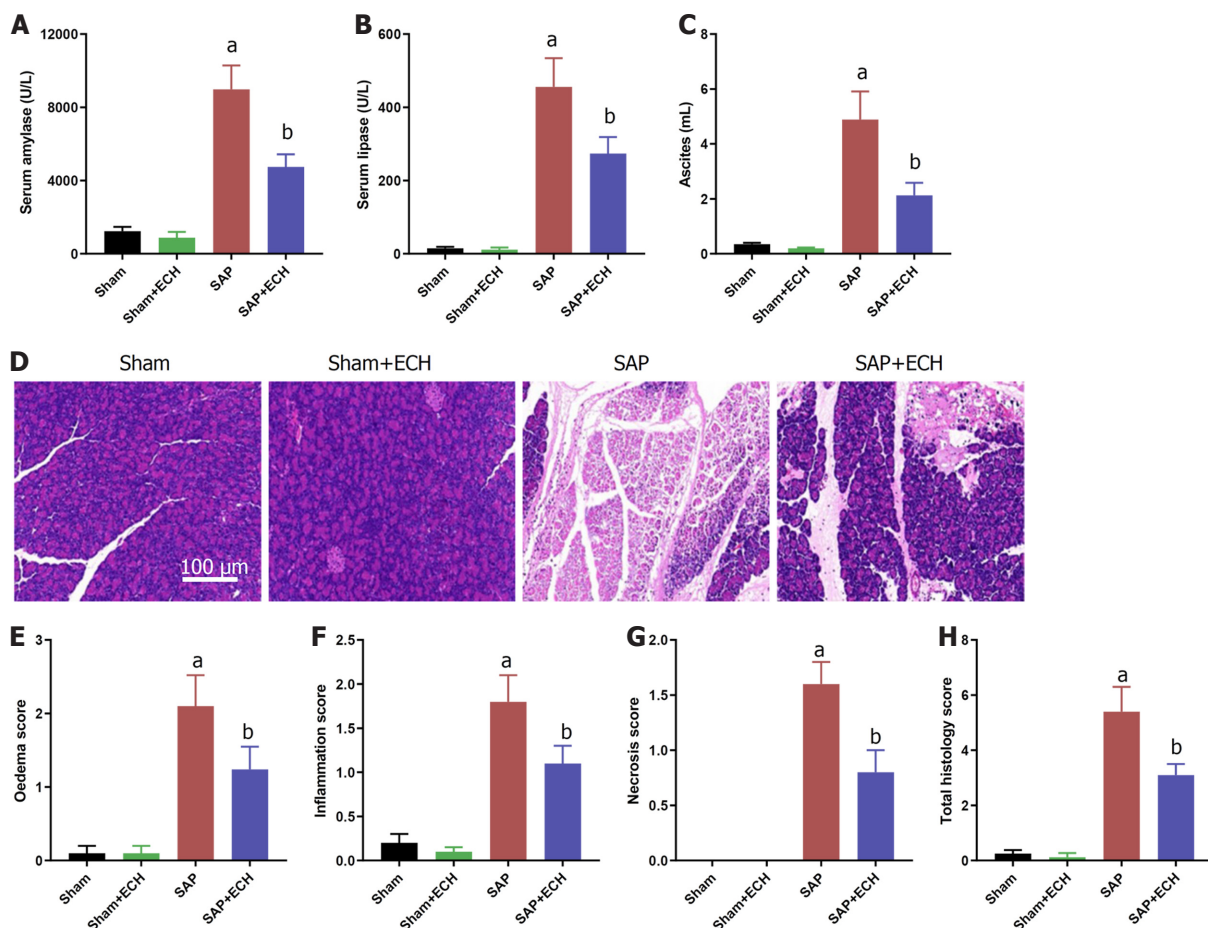
1.2.3 胰腺组织学分析: 取石蜡包埋的胰腺组织, 切成5 μ m厚组织附于载玻片上, 脱蜡至水化后进行苏木精和曙红(hematoxylin-eosin, HE)染色。在光学显微镜下观察HE染色情况, 在400 \times 视野下对每个切片的6个视野下根据Van Laethem等^[15]方法进行胰腺组织病理学评分。评分包括: 水肿: 从0到3级(0: 不存在; 1: 小叶之间局灶性增加; 2: 小叶之间弥漫性增加; 3: 腺泡破裂和分开); 炎性细胞浸润: 从0到3级[0: 不存在; 1: 在导管中(导管边缘周围); 2: 在实质, <50%的小叶; 3: 在实质中, >50%的小叶]; 腺泡坏死: 从0到3级(0: 不存在; 1: 导管周围坏死, <5%; 2: 局灶性坏死, 5%-20%; 3: 弥漫性实质坏死, 20-50%)。

1.2.4 TUNEL法: 取石蜡包埋的胰腺组织, 切成5 μ m厚组织附于载玻片上, 脱蜡至水化后, 按照试剂盒说明步骤进行, 室温孵育20 μ g/mL蛋白酶K溶液10 min, 洗涤后, 室温孵育FITC标记的TUNEL检测液45 min, 含DAPI封片剂封片, 荧光显微镜下观察TUNEL阳性细胞情况。

1.2.5 血生化检测: 按试剂盒说明, 分离各组大鼠血清, 并用ELISA法检查血清淀粉酶和脂肪酶活性。

1.2.6 组织生化检测: 大鼠胰腺组织用生理盐水按1:9比例匀浆后, 3000 \times g离心10 min收集上清匀浆液。BCA法测定胰腺组织的匀浆液中蛋白浓度。分别根据相应的试剂盒, 用ELISA法测定TNF- α 和IL-6含量以及MPO、GSH-Px和SOD活性, 用TBA法测定MDA含量。然后根据匀浆液中蛋白浓度, 对上述指标进行标准量化。

1.2.7 Western blot分析: 用RIPA裂解缓冲液提取胰腺组织中蛋白质, 并用BCA法测定蛋白浓度。按常规Western blot转印方法, 通过10%SDS-PAGE凝胶分离等量(20 μ g/样本)蛋白, 然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。封闭后, 将膜



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.631 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 松果菊苷减轻大鼠重症急性胰腺炎. A: 各组大鼠血清淀粉酶活性; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; B: 各组大鼠血清脂肪酶活性; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; C: 各组大鼠腹水量; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; D: 各组大鼠胰腺组织的HE染色代表图像; E: 胰腺组织的水肿评分; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; F: 胰腺组织的炎症评分; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; G: 胰腺组织的坏死评分; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; H: 胰腺组织的总组织学评分; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比. Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎.

分别与一抗(Bax、Bcl-2、Caspase-3、Nrf-2、TLR-4、NF-κB p65, 均1:1000; β-actin, 1:5000)在4 °C过夜; 洗涤后, 加入羊抗兔IgG第二抗体孵育1 h后, 通过电化学发光检测试剂使用ChemiDoc XRS成像系统扫描和分析条带. β-actin用作内部对照.

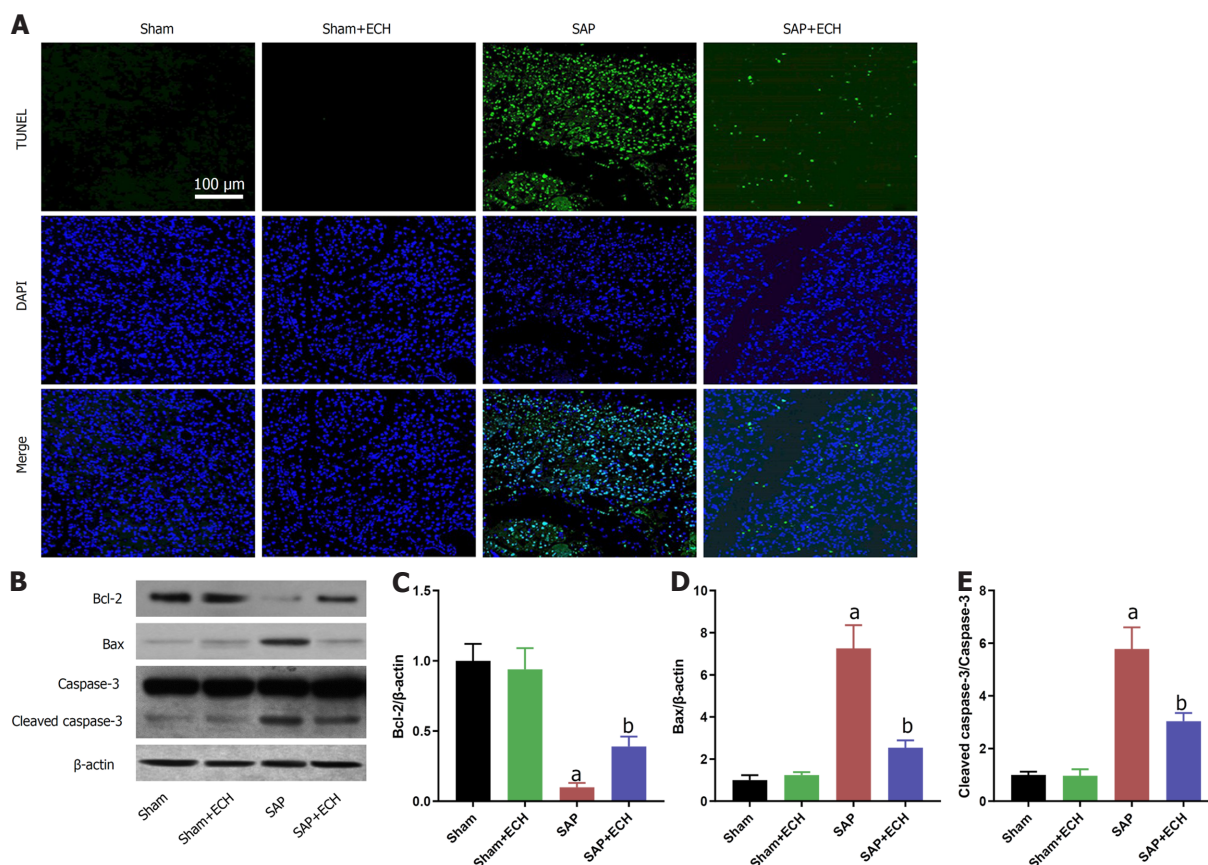
统计学处理 所有统计分析均使用SPSS 19.0软件进行. 定量数据表示为平均值±标准差(mean±SD). 多组之间使用单因素方差分析, 均数两两比较用SNK-q事后检验. 对于所有统计分析, 以P<0.05为界限判断有无统计学意义.

2 结果

2.1 ECH减轻SAP 如图1A-C所示, 相对于Sham组, Sham+ECH组血清淀粉酶和脂肪酶活性以及腹水量均无明显变化, 而SAP组血清淀粉酶和脂肪酶活性以及腹水量均明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH

组血清淀粉酶和脂肪酶活性以及腹水量均明显降低(均P<0.05). HE染色组织学(图1D)显示, Sham组和Sham+ECH组胰腺组织正常, SAP组胰腺组织水肿、有炎性细胞浸润和部分胰腺坏死情况, SAP+ECH组相对于SAP组的胰腺病理学有明显改善; 与之一致, 评分结果(图1E-H)显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺的水肿、炎症、坏死以及总组织学评分均无明显变化, 而SAP组胰腺的水肿、炎症、坏死以及总组织学评分均明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组大鼠上述指标评分均明显降低(均P<0.05).

2.2 ECH降低SAP模型大鼠的胰腺组织腺泡细胞死亡 TUNEL染色(图2A)显示, Sham组和Sham+ECH组胰腺组织几乎未见TUNEL阳性细胞; SAP组胰腺组织可见大面积TUNEL阳性细胞; SAP+ECH组相对于SAP组的胰腺组织中TUNEL阳性细胞范围和数量均减少. Western blot结果(图2B-E)显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.631 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 松果菊苷减轻重症急性胰腺炎模型大鼠胰腺组织腺泡细胞死亡. A: 各组大鼠胰腺组织的TUNEL染色代表性图像; B: 各组大鼠胰腺组织中代表性Bcl-2、Bax和Cleaved caspase-3表达的Western blot条带; C: Bcl-2蛋白表达水平的统计结果; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; D: Bax蛋白表达水平的统计结果; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比; E: Cleaved caspase-3蛋白表达水平的统计结果; mean ± SD, n = 10; ^aP<0.05, 与Sham组相比; ^bP<0.05, 与SAP组相比. Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎; Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; Cleaved caspase-3: 裂解的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶蛋白-3.

组织中Bcl-2、Bax和裂解的caspase-3(Cleaved caspase-3)的表达水平均无明显变化, 而SAP组胰腺组织中Bax和Cleaved caspase-3的表达水平均明显升高(均P<0.05)和Bcl-2表达水平明显降低(P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组胰腺组织中Bax和Cleaved caspase-3的表达水平均降低(均P<0.05)和Bcl-2表达水平明显升高.

2.3 ECH降低SAP模型大鼠的胰腺组织中炎症和氧化应激 炎症指标生化检测结果显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺组织的炎症指标(促炎性因子TNF-α和IL-6水平、MPO活性)均无明显变化, 而SAP组上述炎症指标均明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组炎症指标均明显降低(均P<0.05). 氧化应激指标生化检测结果显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺组织中MDA水平和抗氧化酶SOD和GSH-Px活性均无明显变化(均P>0.05), 而SAP组胰腺组织中MDA水平明显升高(P<0.05)和SOD和GSH-Px活性明显降低(P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组MDA水平明显降低和SOD和GSH-

Px活性明显升高(P<0.05)(表 1).

2.4 ECH对SAP模型大鼠胰腺组织中Nrf-2以及TLR-4/NF-κB信号的影响 Western blot结果(图3)显示, 相对于Sham组, Sham+ECH组胰腺组织中Nrf-2、TLR-4和NF-κB p65蛋白表达水平无明显变化, 而SAP组Nrf-2表达水平明显降低(P<0.05)和TLR-4和NF-κB p65表达水平明显升高(均P<0.05); 相对于SAP组, SAP+ECH组Nrf-2表达水平明显升高(P<0.05)和TLR-4和NF-κB p65表达水平明显降低(P<0.05).

3 讨论

目前, SAP的总体治疗效果差强人意^[2], 因此研究潜在的SAP的治疗措施具有现实意义. 本研究在SAP模型大鼠中发现ECH能降低AP标记物胰蛋白酶和脂肪酶活性, 减轻胰腺组织水肿、炎性细胞浸润和坏死病理改变, 说明ECH可能是SAP的潜在治疗剂.

SAP的病理机制复杂, 但其病理特征主要为胰腺腺

表 1 各组大鼠胰腺组织中TNF- α 水平、IL-6水平、MPO活性、MDA水平、SOD活性和GSH-Px活性(mean \pm SD, $n = 10$)

组别	TNF- α (pg/mg)	IL-6 (pg/mg)	MPO (U/g)	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	GSH-Px (U/mg)
Sham组	83.15 \pm 12.78	35.02 \pm 5.23	0.05 \pm 0.02	0.25 \pm 0.07	23.42 \pm 2.32	162.74 \pm 15.86
Sham+ECH组	94.36 \pm 21.07	42.18 \pm 9.31	0.03 \pm 0.01	0.31 \pm 0.09	21.53 \pm 1.84	173.47 \pm 21.02
SAP组	512.75 \pm 69.83 ^a	213.56 \pm 34.71 ^c	0.75 \pm 0.10 ^e	2.34 \pm 0.31 ^g	4.42 \pm 0.53 ⁱ	35.03 \pm 7.07 ^k
SAP+ECH组	278.06 \pm 35.24 ^b	124.33 \pm 18.56 ^d	0.34 \pm 0.05 ^f	0.83 \pm 0.11 ^h	14.71 \pm 2.29 ^j	104.15 \pm 18.25 ^l

TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白细胞介素-6; MPO: 髓过氧化物酶; MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎. (^a P , ^c P , ^e P , ^g P , ⁱ P , ^k P) <0.05 , 与Sham组相比; (^b P , ^d P , ^f P , ^h P , ^j P , ^l P) <0.05 , 与SAP组相比.

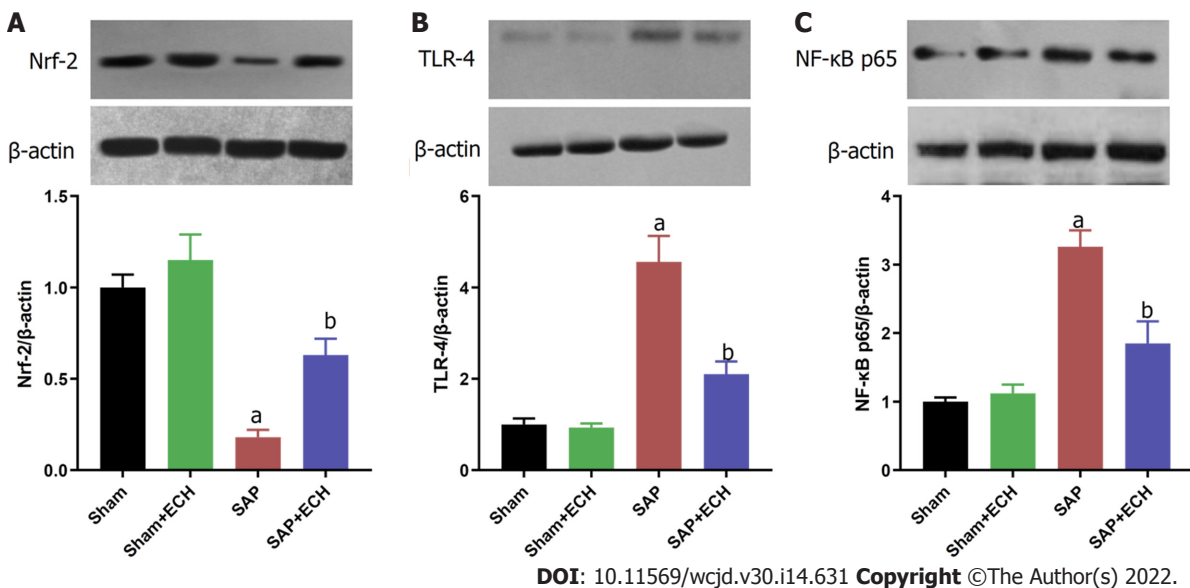


图 3 松果菊苷对重症急性胰腺炎模型大鼠胰腺组织中Nrf-2、TLR-4和NF- κ B p65蛋白表达的影响. A: 各组大鼠胰腺组织中Nrf-2蛋白表达水平; mean \pm SD, $n = 10$; ^a P <0.05 , 与Sham组相比; ^b P <0.05 , 与SAP组相比; B: 各组大鼠胰腺组织中TLR-4蛋白表达水平; mean \pm SD, $n = 10$; ^a P <0.05 , 与Sham组相比; ^b P <0.05 , 与SAP组相比; C: 各组大鼠胰腺组织中NF- κ B p65蛋白表达水平; mean \pm SD, $n = 10$; ^a P <0.05 , 与Sham组相比; ^b P <0.05 , 与SAP组相比. Sham: 假手术组; ECH: 松果菊苷; SAP: 重症急性胰腺炎; Nrf-2: 核因子E2相关因子2; TLR-4: Toll样受体4; NF- κ B p65: 核因子 κ B p65.

泡细胞死亡以及局灶或全身炎症反应^[16]. 已有研究证实^[17], 胰腺腺泡细胞死亡能增加胰酶活化进而加重胰腺损伤, 减少胰腺腺泡细胞死亡能减轻AP的严重程度. 而胰腺腺泡细胞死亡程序可受到Bcl-2、Bax以及Cleaved caspase-3表达控制. Bcl-2水平升高和Bax水平降低说明细胞对死亡的抵抗性增强, 反之则相反^[18]. Cleaved caspase-3是细胞死亡的执行蛋白, Cleaved caspase-3表达增加说明能增加细胞死亡. 本研究证实了, ECH能减少SAP模型大鼠胰腺腺泡细胞的TUNEL阳性细胞数、增加Bcl-2表达并降低Bax和Cleaved caspase-3表达, 说明ECH能降低SAP模型大鼠胰腺腺泡细胞的死亡. 另外, 胰腺腺泡细胞坏死还能引起炎症, 而如TNF- α 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子也可通过细胞凋亡或坏死发生可导致腺泡细胞死亡, 并且级联式放大促炎介质也加重胰腺组织损伤并可触发全身炎症反应综合

征^[19]. 氧化应激在AP中发挥关键作用. 在AP进展中, 氧自由基的产生和积累以及抗氧化防御系统的下降, 引起不饱和脂肪酸脂质过氧化, 加重胰腺损伤^[20]. Li等^[20]研究表明ECH在缺血再灌注大鼠视网膜中可阻止脂质过氧化(降低MDA水平)并诱导抗氧化酶(SOD、CAT和GSH-Px)的活化, 同时抑制炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6产生. 同时, ECH已被证明在实验性结肠炎、肝缺血再灌注以及脓毒症等模型大鼠中可发挥抗炎和抗氧化作用^[9-12]. 本研究检测了胰腺组织匀浆中炎症相关指标TNF- α 、IL-6和MPO(反映白细胞浸润的炎症生物标志物)以及氧化应激相关指标MDA、GSH-Px和SOD, 结果显示, ECH能降低SAP模型大鼠胰腺组织中促炎介质TNF- α 和IL-6水平以及MPO活性, 降低脂质过氧化损伤(抑制MDA水平)并提高抗氧化酶SOD和GSH-Px活性, 说明ECH在SAP中也发挥抗炎和抗氧化作用.

本研究进一步对ECH在SAP模型大鼠中的抗炎和抗氧化作用的机制进行了探索。TLR-4/NF- κ B通路是机体参与免疫和炎症调节的主要通路。有研究^[21]显示, SAP模型胰腺组织中TLR-4和NF- κ B p65表达增加, 反之抑制TLR-4/NF- κ B活性可减轻SAP模型的胰腺损伤和胰腺炎。在动物和细胞模型中研究显示, ECH可能通过抑制TLR-4/NF- κ B活性来减轻急性结肠炎和肺泡炎^[9,11]。本研究结果同样显示, ECH在SAP模型的胰腺组织中可抑制TLR-4/NF- κ B信号关键蛋白TLR-4和NF- κ B p65表达, 提示ECH至少能通过减弱TLR-4/NF- κ B活性降低SAP大鼠胰腺组织中炎症反应。Nrf-2信号是机体参与抗氧化的主要信号通路。当SAP发生后, 通过药物干预增强Nrf-2信号活性能进而增加抗氧化酶SOD和GSH-Px合成, 并可抑制氧化酶合成, 加快自由基清除, 从而恢复氧化/抗氧化平衡, 降低胰腺氧化损伤^[22,23]。本研究结果显示, ECH能上调SAP大鼠胰腺组织中Nrf-2表达, 体现ECH可能激活Nrf-2活性进而激活下游抗氧化酶GSH-Px和SOD生成, 发挥抗氧化作用。

4 结论

总之, 本研究提示ECH能通过抗氧化、抗炎以及抑制腺泡细胞死亡来改善SAP导致的胰腺损伤。另外, ECH可能是潜在的抗AP药物。

文章亮点

实验背景

从抗炎和抗氧化活性的化合物中可能筛选到具有治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的潜在药剂。

实验动机

松果菊苷(echinacoside, ECH)具有较强的抗炎和抗氧化的活性, 且已在动物模型中被发现具有改善多种器官损伤的作用, 提示其可能在SAP中也能发挥有益作用。

实验目标

检测ECH在SAP中的作用并进一步分析其机制。

实验方法

构建SAP模型大鼠, 并给予ECH治疗。收集血清和胰腺组织, 通过生化、组织学以及Western blot检测评估ECH是否在SAP中能发挥有益作用。

实验结果

ECH治疗能减轻SAP大鼠胰腺炎的严重程度, 改善胰腺

组织形态表现, 抑制炎症反应以及氧化应激并减少腺泡细胞死亡; 此外, ECH能减弱SAP大鼠胰腺组织中TLR-4/NF- κ B活性和增强Nrf-2信号活性。

实验结论

ECH在SAP中具有有益作用, 且此作用可能与其抗炎、抗氧化以及抑制腺泡细胞死亡有关。

展望前景

ECH可能是潜在的抗SAP的药物。

5 参考文献

- Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ* 2019; 367: l6227 [PMID: 31791953 DOI: 10.1136/bmj.l6227]
- Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* 2019; 156: 1994-2007.e3 [PMID: 30776347 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.269]
- Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, Xu C, Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother* 2020; 132: 110770 [PMID: 33011613 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110770]
- Hu F, Lou N, Jiao J, Guo F, Xiang H, Shang D. Macrophages in pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110693 [PMID: 32882586 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110693]
- Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Ca(2+) signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca(2+) channel blockade. *J Physiol* 2016; 594: 281-293 [PMID: 26442817 DOI: 10.1113/JP271468]
- Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology* 2017; 153: 1212-1226 [PMID: 28918190 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.071]
- Jung KH, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Lee H, Lee DH, Lee SY, Hong SS. Melatonin ameliorates cerulein-induced pancreatitis by the modulation of nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB in rats. *J Pineal Res* 2010; 48: 239-250 [PMID: 20210857 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00748.x]
- Tsai K, Wang SS, Chen TS, Kong CW, Chang FY, Lee SD, Lu FJ. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 850-855 [PMID: 9691925 DOI: 10.1136/gut.42.6.850]
- 贺璐璐, 韩佳瑞, 计树灵, 左振魁, 段晓宇, 范珮, 祝康杰. 松果菊苷对葡聚糖硫酸钠诱导的实验性结肠炎模型大鼠的保护作用. *中国病理生理杂志* 2021; 37: 2050-2056 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.11.018]
- 周海银, 隆彩霞, 罗兰, 陈艳璞, 刘萍萍, 肖政辉, 张树菊. 松果菊苷调控SIRT1/STAT3信号通路改善CLP大鼠肝损伤及糖代谢紊乱的研究. *中国医师杂志* 2021; 23: 1379-1385 [DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20210201-00153]
- 崔艳红, 李克芳, 金博, 彭飞, 刘培培, 曲伟伟, 门翔, 赵江. 松果菊苷抑制博来霉素诱导的肺上皮细胞损伤及炎症反应. *中国病理生理杂志* 2021; 37: 2024-2030 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.11.014]
- 李露, 刘晓茜, 王清艳, 魏茹. 松果菊苷对严重烧伤大鼠急性肾损伤的保护作用及其机制. *山西医科大学学报* 2021; 52: 1171-1179 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.09.014]

- 13 肖懿, 冯志乔, 张桂贤, 沈洪昇, 李文畅, 李霞, 高瑞芳, 刘洪斌. 血必净注射液调节线粒体N-乙酰肽/NLRP3炎症通路对重症急性胰腺炎大鼠模型的治疗机制. *中国实验方剂学杂志* 2022; 28: 88-94 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20220738]
- 14 宋冰, 汪永锋, 余四九, 张延英, 康万荣. 基于TLR4/MYD88信号通路探讨大黄牡丹汤对急性胰腺炎大鼠模型的保护作用. *中国实验动物学报* 2021; 29: 17-26 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.003]
- 15 Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, Goldman M, Robberecht P, Velu T, Devière J. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1917-1922 [PMID: 7539389 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90158-2]
- 16 Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 2008-2023 [PMID: 30768987 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041]
- 17 Shen Y, Wen L, Zhang R, Wei Z, Shi N, Xiong Q, Xia Q, Xing Z, Zeng Z, Niu H, Huang W. Dihydrodiosgenin protects against experimental acute pancreatitis and associated lung injury through mitochondrial protection and PI3K γ /Akt inhibition. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 1621-1636 [PMID: 29457828 DOI: 10.1111/bph.14169]
- 18 Wang Q, Liu S, Han Z. miR-339-3p regulated acute pancreatitis induced by caerulein through targeting TNF receptor-associated factor 3 in AR42J cells. *Open Life Sci* 2020; 15: 912-922 [PMID: 33817278 DOI: 10.1515/biol-2020-0084]
- 19 Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 155-159 [PMID: 28381378 DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60163-7]
- 20 Song YD, Liu YY, Li DJ, Yang SJ, Wang QF, Liu YN, Li MK, Mei CP, Cui HN, Chen SY, Zhu CJ. Galangin ameliorates severe acute pancreatitis in mice by activating the nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase 1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2021; 144: 112293 [PMID: 34634559 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112293]
- 21 Zhong K. Curcumin Mediates a Protective Effect Via TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Rat Model of Severe Acute Pancreatitis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73: 175-180 [PMID: 25711190 DOI: 10.1007/s12013-015-0664-y]
- 22 Liu X, Zhu Q, Zhang M, Yin T, Xu R, Xiao W, Wu J, Deng B, Gao X, Gong W, Lu G, Ding Y. Isoliquiritigenin Ameliorates Acute Pancreatitis in Mice via Inhibition of Oxidative Stress and Modulation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 7161592 [PMID: 29854090 DOI: 10.1155/2018/7161592]
- 23 Liang X, Hu C, Liu C, Yu K, Zhang J, Jia Y. Dihydrokaempferol (DHK) ameliorates severe acute pancreatitis (SAP) via Keap1/Nrf2 pathway. *Life Sci* 2020; 261: 118340 [PMID: 32860805 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118340]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响

李莹, 桑怡, 吴微华

李莹, 浙江中医药大学附属杭州市中医院特检科 浙江省杭州市 311700

桑怡, 浙江中医药大学附属杭州市中医院消化科 浙江省杭州市 311700

吴微华, 浙江中医药大学附属杭州市中医院ICU 浙江省杭州市 311700

李莹, 主治医师, 研究方向为内科学.

作者贡献分布: 此课题由李莹、桑怡、吴微华设计; 研究过程由李莹、桑怡、吴微华操作完成; 数据分析由桑怡、吴微华完成; 本论文写作由李莹完成.

通讯作者: 李莹, 本科, 主治医师, 310000, 浙江省杭州市西湖区体育场路453号, 浙江中医药大学附属杭州市中医院特检科. hzliying0806@163.com

收稿日期: 2022-04-20

修回日期: 2022-05-30

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253

Ying Li, Yi Sang, Wei-Hua Wu

Ying Li, Department of Special Examination, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Yi Sang, Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Wei-Hua Wu, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine ICU, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ying Li, Department of Special

Examination, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University, No. 453 Tiyuchang Road, Xihu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. hzliying0806@163.com

Received: 2022-04-20

Revised: 2022-05-30

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

The expression of circular RNAs (circRNAs) may be up-regulated/down-regulated in colorectal cancer, and they act as sponge molecules of microRNAs (miRNAs), negatively regulate the expression of miRNAs, and participate in the occurrence and development of colorectal cancer. It is known that circ_0000527 is highly expressed in tumor tissues such as osteosarcoma, and circ_0000527 has a complementary sequence with miR-1253, which is down-regulated in colorectal cancer tissues and cells. However, it is unknown whether circ_0000527 can regulate the expression of miR-1253 and thus affect the biological behavior of colorectal cancer cells.

AIM

To investigate the effect of circ_0000527 targeting miR-1253 on the proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells.

METHODS

Tumor and tumor-adjacent tissue samples were collected from 41 colorectal cancer patients treated at our hospital from March 2020 to August 2020, and the expression of circ_0000527 and miR-1253 was detected by qRT-PCR. Human colorectal cancer SW620 cells were divided into si-NC group, si-circ_0000527 group, miR-NC group, miR-1253 group, si-circ_0000527 + anti-miR-NC group, and si-

circ_0000527 + anti-miR-1253 group. CCK-8 assay, plate clone formation assay, scratch assay, and Transwell assay were used to detect cell proliferation, clone formation, migration, and invasion, respectively. Dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship between circ_0000527 and miR-1253.

RESULTS

In colorectal cancer tissues, the expression of circ_0000527 was increased ($P < 0.05$), and the expression of miR-1253 was decreased ($P < 0.05$). After transfection of SW620 cells with si-circ_0000527 or miR-1253 mimic, cell viability and wound healing rate were decreased ($P < 0.05$), and the number of cell clones and invasive cells was decreased ($P < 0.05$). Circ_0000527 could target and bind miR-1253. Co-transfection of si-circ_0000527 and anti-miR-1253 could reverse the effect of si-circ_0000527 on the biological behavior of SW620 cells.

CONCLUSION

Interference with the expression of circ_0000527 attenuates the ability of colorectal cancer cells to proliferate, form clones, migrate, and invade by up-regulating the expression of miR-1253.

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

Key Words: Colorectal cancer; circ_0000527; miR-1253; Cell proliferation; migration; Invasion

Citation: Li Y, Sang Y, Wu WH. Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 639-646
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/639.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.639>

摘要 背景

circRNA在结直肠癌中表达上调/下调,并可充当miRNA的海绵分子,负向调控miRNA表达,进而参与结直肠癌发生发展过程,目前已知circ_0000527在骨肉瘤等肿瘤组织中呈高表达, circ_0000527与miR-1253存在互补序列, miR-1253在结直肠癌组织和细胞中表达下调,但circ_0000527是否可调控miR-1253表达从而影响结直肠癌细胞生物学行为尚未可知。

目的

探讨circ_0000527靶向miR-1253调控结直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响。

方法

收集2020-03/2020-08本院收治的41例结直肠癌患者的癌组织及其癌旁组织标本, qRT-PCR法检测circ_0000527、miR-1253的表达量;将人结直肠癌

细胞SW620分为si-NC组、si-circ_0000527组、miR-NC组、miR-1253组、si-circ_0000527+anti-miR-NC组、si-circ_0000527+anti-miR-1253组; CCK-8、平板克隆形成、划痕实验、Transwell实验检测增殖、克隆形成、迁移和侵袭;双荧光素酶报告实验检测circ_0000527与miR-1253靶向。

结果

在结直肠癌组织中circ_0000527表达量升高($P < 0.05$), miR-1253表达量降低($P < 0.05$); 转染si-circ_0000527或转染miR-1253 mimics后,细胞活力、划痕愈合率降低($P < 0.05$),细胞克隆形成数和侵袭细胞数减少($P < 0.05$); circ_0000527可靶向结合miR-1253; 共转染si-circ_0000527、anti-miR-1253可逆转si-circ_0000527对SW620细胞生物学行为的作用。

结论

干扰circ_0000527表达可通过上调miR-1253表达而减弱结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力。

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

关键词: 结直肠癌; circ_0000527; miR-1253; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: circ_0000527调节结直肠癌细胞生物学行为的分子机制尚未可知, circ_0000527与miR-1253存在靶向结合位点, miR-1253在结直肠癌中表达下调,探讨circ_0000527是否通过靶向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

文献来源: 李莹, 桑怡, 吴微华. circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响. *世界华人消化杂志* 2022; 30(14): 639-646

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/639.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.639>

0 引言

结直肠癌是我国常见的一种恶性肿瘤,虽然结直肠癌诊断与治疗技术有所提高,但中晚期结直肠癌患者预后较差,因而仍需探究结直肠癌发生及发展的分子机制^[1,2]。环状RNA(circular RNA, circRNA)在结直肠癌中表达异常,并可发挥重要调控作用^[3,4]。circ_0000527在骨肉瘤组织中高表达,上调其表达可促进骨肉瘤细胞的增殖^[5]。Circular RNA Interactome预测显示circ_0000527与miR-1253存在互补序列。研究表明^[6], miR-1253在结直肠癌组织和细胞中表达下调,抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭。因此,本研究主要探讨circ_0000527是否通过靶向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2020-03/2020-08本院收治的经病理学诊断确诊为41例结直肠癌患者, 癌组织及其癌旁组织标本, 置于-80 °C超低温冰箱内保存. 女20例, 男21例, 年龄(50-68)岁, 平均年龄(56.32±4.19)岁.

人结直肠癌细胞SW620(美国ATCC); Trizol试剂、Lipofectamine™ 3000转染试剂(美国Invitrogen); 反转录与荧光定量PCR试剂盒(北京天根生化); si-NC、si-circ_0000527、miR-NC、miR-1253 mimics、pcDNA、pcDNA-circ_0000527、anti-miR-NC、anti-miR-1253(上海吉玛); CCK-8试剂盒(北京索莱宝); Matrigel基质胶(美国BD); Transwell小室(美国Corning); 兔抗人E-cadherin、N-cadherin抗体、GAPDH(美国Abcam); 二抗(北京中杉金桥生物).

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 将miR-NC、miR-1253 mimics、si-NC、si-circ_0000527分别转染至SW620细胞, 分别记为miR-NC组、miR-1253组、si-NC组、si-circ_0000527组. 采用脂质体转染法将si-circ_0000527和anti-miR-NC、si-circ_0000527和anti-miR-1253分别共转染至SW620细胞, 分别记为si-circ_0000527+anti-miR-NC组、si-circ_0000527+anti-miR-1253组.

1.2.2 qRT-PCR检测circ_0000527、miR-1253的表达水平: 采用Trizol试剂分别提取癌旁组织、结直肠癌组织与SW620细胞总RNA. 应用紫外分光光度计测定RNA浓度. 反转录合成cDNA. qRT-PCR扩增反应体系: cDNA 2 μL, Real-Time Master Mix 10 μL, 正反向引物各1 μL, RNase-Free ddH₂O补足体系至20 μL; 反应条件: 95 °C 2 min, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 72 °C 30 s(循环40次). 应用ABI StepOnePlus荧光定量PCR仪检测circ_0000527、miR-1253相对表达量.

1.2.3 CCK-8实验检测细胞增殖: 各组SW620细胞接种于96孔板, 每孔加CCK-8 10 μL, 培养2 h, 应用酶标仪检测各孔在450 nm处的光密度值(OD).

1.2.4 平板克隆形成实验: 取各组SW620细胞接种于6孔板(500个/孔), 于培养箱内培养直至出现肉眼可见的细胞克隆团, 每隔2 d更换一次培养基, 弃培养基, 预冷PBS洗涤, 加入500 μL甲醇固定20 min, 加入400 μL 1%结晶紫染色液染色15 min, 蒸馏水洗涤后晾干, 拍照并观察细胞克隆形成数.

1.2.5 划痕实验: 收集各组SW620细胞接种于6孔板(2×10⁵个/孔), 于培养箱内培养直至细胞长满, 用200 μL移液枪枪头在细胞单层划一道痕, 于显微镜下拍照并记录(0 h), 于培养箱内培养24 h后取出6孔板后再次于显微镜下拍照, 应用ImageJ软件检测各组细胞迁移距离并计

算细胞划痕愈合率[0 h划痕宽度-24 h划痕宽度/0 h划痕宽度×100%].

1.2.6 Transwell实验检测细胞侵袭: 取Matrigel基质胶稀释液加入小室的上室(40 μL/孔), 于培养箱内固定5 h, 收集各组SW620细胞接种于上室(1×10⁵个/孔), 下室加入600 μL含有10%胎牛血清的培养液, 于培养箱内培养48 h, 弃培养液, PBS洗涤, 加入500 μL 4%多聚甲醛固定20 min, 1%结晶紫染色液染色10 min, PBS洗涤后晾干, 于显微镜下统计侵袭细胞数.

1.2.7 双荧光素酶报告实验检测circ_0000527与miR-1253的靶向关系: 美国Promega公司构建野生型载体WT-circ_0000527和缺失miR-1253结合区域的突变型载体MUT-circ_0000527, 采用脂质体转染法将miR-NC/WT-circ_0000527、miR-NC/MUT-circ_0000527、miR-1253 mimics/WT-circ_0000527、miR-1253 mimics/MUT-circ_0000527共转染至SW620细胞, 培养24 h后收集细胞并检测细胞相对荧光素酶活性. 采用脂质体转染法将pcDNA、pcDNA-circ_0000527、si-NC、si-circ_0000527分别转染至SW620细胞, 培养48 h后收集细胞, 用qRT-PCR法检测miR-1253的表达量.

1.2.8 Western blot检测E-cadherin、N-cadherin蛋白表达量: PBS洗涤各组SW620细胞后加入400 μL RIPA裂解液提取细胞总蛋白, 采用BCA法检测蛋白浓度. 每孔道加入40 μg蛋白进行SDS-PAGE, 将分离的蛋白凝胶转移至PVDF膜, 用5%脱脂牛奶室温封闭PVDF膜2 h, 分别加入E-cadherin(1:1000)、N-cadherin(1:1000)一抗与内参GAPDH抗体(1:2000)稀释液, 4 °C孵育24 h, TBST洗涤, 加入1:3000稀释的二抗后, 37 °C孵育2 h, 滴加ECL, 暗室内曝光显影, 应用Quantity One软件对蛋白条带进行定量.

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较可用LSD检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达 结直肠癌组织中circ_0000527的表达量高于癌旁组织(P<0.05), miR-1253的表达量低于癌旁组织(P<0.05), 表1.

2.2 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖的影响 转染si-circ_0000527可降低细胞增殖、克隆形成能力(P<0.05), 见图1、表2.

2.3 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭的影响 转染si-circ_0000527可降低划痕愈合率、侵袭细胞数, 促进E-cadherin表达, 抑制N-cadherin

表 1 circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达(mean ± SD, n = 41)

分组	circ_0000527	miR-1253
癌旁组织	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.15
结直肠癌组织	3.43 ± 0.29 ^a	0.39 ± 0.03 ^a
<i>t</i>	51.243	25.534
<i>P</i>	0.000	0.000

与癌旁组织比较, ^a*P*<0.05.

表 2 干扰circ_0000527表达抑制结直肠癌SW620细胞增殖(mean ± SD, n = 9)

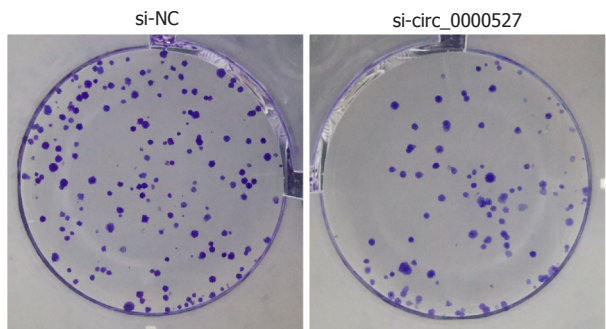
分组	circ_0000527	OD值(450nm)	细胞克隆形成数(个)
si-NC	1.00 ± 0.00	0.67 ± 0.05	102.49 ± 9.13
si-circ_0000527	0.24 ± 0.03 ^a	0.31 ± 0.03 ^a	46.54 ± 4.32 ^a
<i>t</i>	76.000	18.522	16.618
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, ^a*P*<0.05.

表 3 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	划痕愈合率(%)	侵袭细胞数(个)	E-cadherin蛋白	N-cadherin蛋白
si-NC	64.44 ± 5.18	121.22 ± 11.29	0.25 ± 0.02	0.58 ± 0.04
si-circ_0000527	23.14 ± 2.28 ^a	55.69 ± 5.08 ^a	0.74 ± 0.06 ^a	0.18 ± 0.02 ^a
<i>t</i>	21.892	15.879	23.243	26.833
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, ^a*P*<0.05.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 干扰circ_0000527表达抑制结直肠癌SW620细胞克隆形成的影响.

表达(*P*<0.05), 见图2、表3.

2.4 circ_0000527靶向调控miR-1253的表达 circ_0000527序列中与miR-1253存在互补核苷酸序列, 图3. 与miR-NC组相比, miR-1253降低WT-circ_0000527荧光素酶活性(*P*<0.05), 表4. circ_0000527可负向调节miR-1253表达(*P*<0.05), 表5.

2.5 miR-1253过表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的影响 转染miR-1253 mimics可减弱SW620细胞OD值、克隆形成、划痕愈合率、侵袭细胞数, 并可促进E-cadherin表达, 抑制N-cadherin表达(*P*<0.05), 图4、表6.

2.6 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的作用 共转染si-circ_0000527、anti-miR-1253可逆转si-circ_0000527对SW620细胞生物学行为的作用(*P*<0.05), 见图5、表7.

3 讨论

circRNA是通过反向剪接形成的一种闭环环状结构, 其不易被核酸外切酶降解, circRNA具有稳定性与保守性, circRNA可调控结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭等生物学行为^[7,8]. circRNA与miRNA竞争性结合而调控基因表达从而参与结直肠癌发生及发展过程, 并可能作为结直肠癌靶向治疗的潜在靶点^[9].

本研究结果显示, 结直肠癌组织中circ_0000527的

表 4 双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

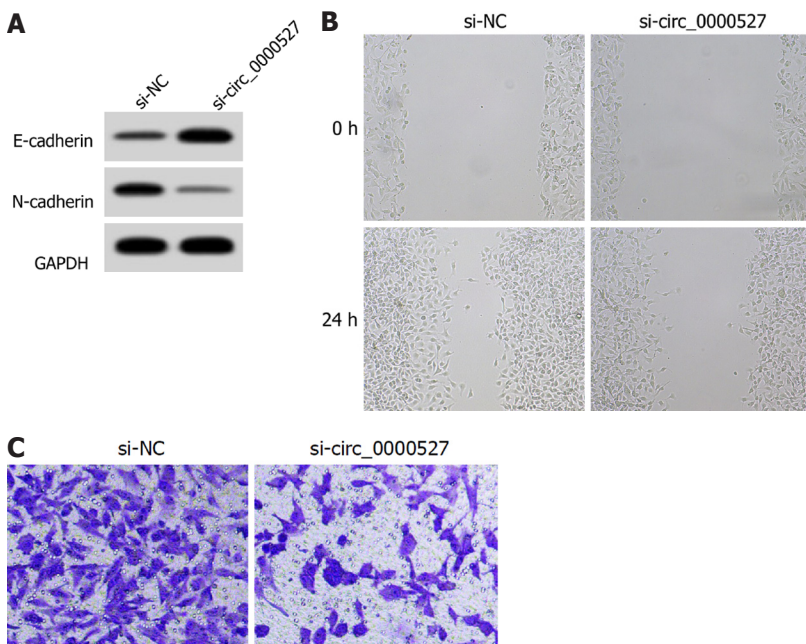
分组	WT-circ_0000527	MUT-circ_0000527
miR-NC	0.98 ± 0.06	0.99 ± 0.06
miR-1253	0.36 ± 0.03 ^a	0.96 ± 0.05
<i>t</i>	27.727	1.152
<i>P</i>	0.000	0.266

与miR-NC组比较, ^a*P* < 0.05.

表 5 circ_0000527调控miR-1253的表达(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1253
pcDNA	1.00 ± 0.00
pcDNA-circ_0000527	0.42 ± 0.05 ^a
<i>t</i>	34.800
<i>P</i>	0.000
si-NC	0.97 ± 0.06
si-circ_0000527	2.86 ± 0.22 ^b
<i>t</i>	24.865
<i>P</i>	0.000

与pcDNA组比较, ^a*P* < 0.05; 与si-NC组比较, ^b*P* < 0.05.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.639 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭的影响. A: 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭相关蛋白表达的影响; B: 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移的影响; C: 干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞侵袭的影响.

表达量上升. circ_0000527在视网膜母细胞瘤组织和细胞中高表达, 过表达circ_0000527可促进视网膜母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡^[10,11]. circ_0000527在视网膜母细胞瘤细胞中表达上调, 并可通过充当miR-

646的海绵分子而促进BCL-2表达从而促进视网膜母细胞瘤细胞增殖、迁移及侵袭^[12]. 本研究结果显示, 干扰circ_0000527表达可降低结直肠癌细胞活力, 细胞克隆形成数减少, 提示干扰circ_0000527可抑制结直肠癌

表 6 miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1253	OD值(450nm)	细胞克隆形成数(个)	划痕愈合率(%)	侵袭细胞数(个)	E-cadherin蛋白	N-cadherin蛋白
miR-NC	1.00 ± 0.00	0.69 ± 0.05	105.17 ± 10.84	67.17 ± 5.14	123.43 ± 10.61	0.23 ± 0.02	0.57 ± 0.04
miR-1253	3.62 ± 0.23 ^a	0.40 ± 0.04 ^a	53.98 ± 4.94 ^a	31.58 ± 3.15 ^a	62.32 ± 5.86 ^a	0.69 ± 0.05 ^a	0.26 ± 0.02 ^a
t	34.174	13.587	12.891	17.711	15.125	25.626	20.795
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组比较, ^aP<0.05.

表 7 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-1253	OD值(450nm)	细胞克隆形成数(个)	划痕愈合率(%)	侵袭细胞数(个)	E-cadherin蛋白	N-cadherin蛋白
si-circ_0000527+anti-miR-NC	1.00 ± 0.00	0.30 ± 0.03	44.96 ± 4.25	22.14 ± 2.16	53.32 ± 5.16	0.77 ± 0.06	0.17 ± 0.03
si-circ_0000527+anti-miR-1253	0.26 ± 0.03 ^a	0.58 ± 0.05 ^a	89.68 ± 6.82 ^a	56.79 ± 5.48 ^a	110.59 ± 10.31 ^a	0.34 ± 0.03 ^a	0.47 ± 0.04 ^a
t	74.000	14.406	16.699	17.648	14.902	19.230	18.000
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-circ_0000527+anti-miR-NC组比较, ^aP<0.05.

WT-circ_0000527 5' cucacuuaccuucuuUCUUCUCa 3'
 miR-1253 3' acgucgacugaAGAAAGa 5'
 MUT-circ_0000527 5' cucacuuaccuucuuCAGCACUa 3'
 DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.639 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 circ_0000527的序列中含有与miR-1253互补的核苷酸序列.

细胞增殖及克隆形成. 间充质细胞标志物N-cadherin与上皮细胞标志物E-cadherin是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的主要标志物, EMT转化可促使迁移及侵袭发生^[13]. 本研究结果显示, 干扰circ_0000527可降低结直肠癌细胞划痕愈合率、侵袭细胞数, 并可下调N-cadherin表达, 上调E-cadherin表达, 提示干扰circ_0000527表达可抑制结直肠癌细胞迁移及侵袭, 其作用机制与调节EMT有关.

本研究证实circ_0000527与miR-1253存在靶向调控作用, circ_0000527可通过吸附miR-1253而发挥作用. 研究表明^[14], miR-1253在非小细胞肺癌组织中下调表达, 上调其表达可抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭. miR-1253在非小细胞肺癌中表达水平降低, 上调其表达可抑制非小细胞肺癌细胞增殖及转移^[15]. miR-1253过表达可抑制乳腺癌细胞生长^[16]. 本研究结果显示, 结直肠癌组织中miR-1253的表达量低于癌旁组织, 下调miR-1253表达可降低干扰circ_0000527表达对结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭的抑制作用. 提示circ_0000527可通过负向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞结直肠癌的发展进程.

4 结论

综上所述, circ_0000527可竞争性结合miR-1253, 干扰circ_0000527表达可通过上调miR-1253表达而抑制结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭, circ_0000527/miR-1253分子轴在结直肠癌发生及发展过程中可能发挥重要调控作用.

文章亮点

实验背景

circRNA可参与结直肠癌发生发展过程, 可作为结直肠癌诊断、治疗靶点, 并调控miRNA表达进而调节结直肠癌细胞生物学行为, 目前circ_0000527对结直肠癌细胞生物学行为的影响尚未可知.

实验动机

Circular RNA Interactome预测显示circ_0000527与miR-1253可能存在靶向调控关系, miR-1253在结直肠癌中发挥抑癌基因作用, circ_0000527/miR-1253轴是否可参与结直肠癌发生发展过程尚需进一步阐明.

实验目标

circ_0000527通过靶向调控miR-1253表达影响结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭.

实验方法

qRT-PCR法检测结直肠癌患者的癌组织及其癌旁组织

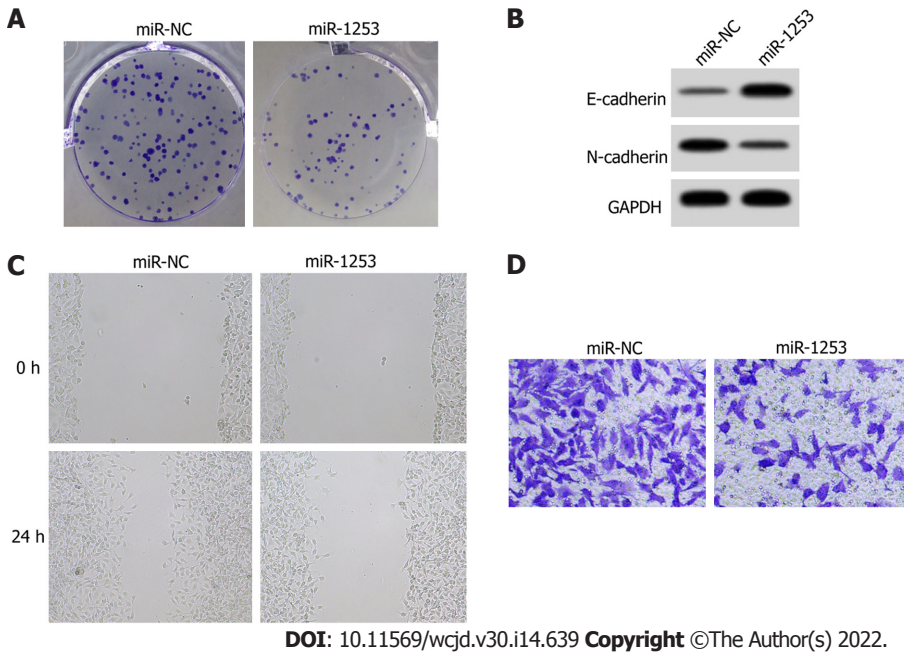


图 4 miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭。A: miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞的克隆形成; B: miR-1253过表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭相关蛋白表达的影响; C: miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞迁移; D: miR-1253过表达抑制结直肠癌SW620细胞侵袭。

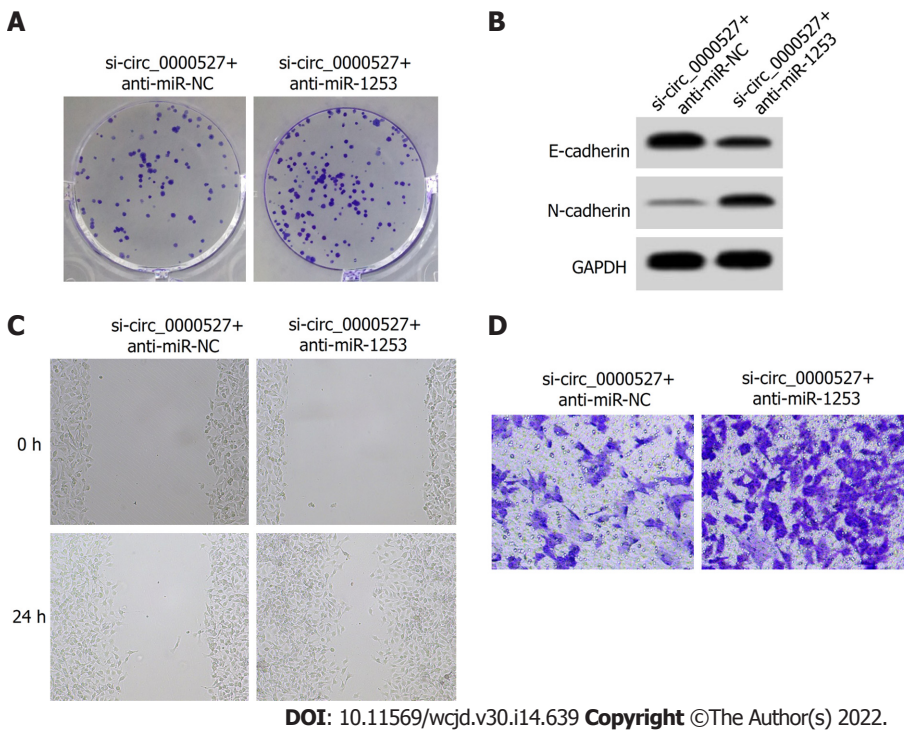


图 5 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞增殖、迁移、侵袭的作用。A: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞克隆形成的作用; B: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移、侵袭相关蛋白表达的作用; C: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞迁移的作用; D: 下调miR-1253表达逆转了干扰circ_0000527表达对结直肠癌SW620细胞侵袭的作用。

标本中circ_0000527、miR-1253的表达量; 将人结直肠癌细胞SW620分为si-NC组、si-circ_0000527组、miR-NC组、miR-1253组、si-circ_0000527+anti-miR-NC组、si-

circ_0000527+anti-miR-1253组; CCK-8、平板克隆形成、划痕实验、Transwell实验检测增殖、克隆形成、迁移和侵袭; 双荧光素酶报告实验检测circ_0000527与miR-

1253靶向.

实验结果

结直肠癌组织中circ_0000527上调表达, miR-1253下调表达, 抑制circ_0000527或miR-1253过表达可减弱细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力, 证实circ_0000527可靶向调控miR-1253表达, 下调miR-1253表达可减弱抑制circ_0000527表达对细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力的抑制作用.

实验结论

circ_0000527表达可通过抑制miR-1253表达而促进结直肠癌细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭.

展望前景

circ_0000527/miR-1253可能作为结直肠癌分子靶向治疗的潜在靶点.

5 参考文献

- 1 Xu H, Liu Y, Cheng P, Wang C, Liu Y, Zhou W, Xu Y, Ji G. CircRNA_0000392 promotes colorectal cancer progression through the miR-193a-5p/PIK3R3/AKT axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 283 [PMID: 33317596 DOI: 10.1186/s13046-020-01799-1]
- 2 Chen LY, Wang L, Ren YX, Pang Z, Liu Y, Sun XD, Tu J, Zhi Z, Qin Y, Sun LN, Li JM. The circular RNA circ-ERBIN promotes growth and metastasis of colorectal cancer by miR-125a-5p and miR-138-5p/4EBP-1 mediated cap-independent HIF-1 α translation. *Mol Cancer* 2020; 19: 164 [PMID: 33225938 DOI: 10.1186/s12943-020-01272-9]
- 3 Li C, Zhou H. Circular RNA hsa_circRNA_102209 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer through miR-761-mediated Ras and Rab interactor 1 signaling. *Cancer Med* 2020; 9: 6710-6725 [PMID: 32706154 DOI: 10.1002/cam4.3332]
- 4 Wu M, Kong C, Cai M, Huang W, Chen Y, Wang B, Liu X. Hsa_circRNA_002144 promotes growth and metastasis of colorectal cancer through regulating miR-615-5p/LARP1/mTOR pathway. *Carcinogenesis* 2021; 42: 601-610 [PMID: 33347535 DOI: 10.1093/carcin/bgaa140]
- 5 Wu X, Yan L, Liu Y, Shang L. Circ_0000527 promotes osteosarcoma cell progression through modulating miR-646/ARL2 axis. *Aging*

- (Albany NY) 2021; 13: 6091-6102 [PMID: 33617480 DOI: 10.18632/aging.202602]
- 6 Yang D, Zhang D. miR-1253, a novel tumor suppressor gene in colon cancer, is associated with poor patients prognosis. *Clin Exp Med* 2021; 21: 563-571 [PMID: 33837882 DOI: 10.1007/s10238-021-00706-y]
- 7 Deng Q, Wang CJ, Hao R, Yang QY. Circ_0001982 accelerates the progression of colorectal cancer via sponging microRNA-144. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 2458 [PMID: 33829421 DOI: 10.26355/eurev.202103_25394]
- 8 Li H, Jin X, Liu B, Zhang P, Chen W, Li Q. CircRNA CBL11 suppresses cell proliferation by sponging miR-6778-5p in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019; 19: 826 [PMID: 31438886 DOI: 10.1186/s12885-019-6017-2]
- 9 Li Z, Yao H, Wang S, Li G, Gu X. CircTADA2A suppresses the progression of colorectal cancer via miR-374a-3p/KLF14 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 160 [PMID: 32799891 DOI: 10.1186/s13046-020-01642-7]
- 10 Yu B, Zhao J, Dong Y. Circ_0000527 Promotes Retinoblastoma Progression through Modulating miR-98-5p/XIAP Pathway. *Curr Eye Res* 2021; 46: 1414-1423 [PMID: 33629639 DOI: 10.1080/02713683.2021.1891255]
- 11 Zhang L, Wu J, Li Y, Jiang Y, Wang L, Chen Y, Lv Y, Zou Y, Ding X. Circ_0000527 promotes the progression of retinoblastoma by regulating miR-646/LRP6 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 301 [PMID: 32669977 DOI: 10.1186/s12935-020-01396-4]
- 12 Chen NN, Chao DL, Li XG. Circular RNA has_circ_0000527 participates in proliferation, invasion and migration of retinoblastoma cells via miR-646/BCL-2 axis. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 1036-1046 [PMID: 32266733 DOI: 10.1002/cbf.3535]
- 13 Xing Y, Jing H, Zhang Y, Suo J, Qian M. MicroRNA-141-3p affected proliferation, chemosensitivity, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting EGFR. *Int J Biochem Cell Biol* 2020; 118: 105643 [PMID: 31704502 DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105643]
- 14 Liu M, Zhang Y, Zhang J, Cai H, Zhang C, Yang Z, Niu Y, Wang H, Wei X, Wang W, Gao P, Li H, Zhang J, Sun G. MicroRNA-1253 suppresses cell proliferation and invasion of non-small-cell lung carcinoma by targeting WNT5A. *Cell Death Dis* 2018; 9: 189 [PMID: 29415994 DOI: 10.1038/s41419-017-0218-x]
- 15 Li L, Wan K, Xiong L, Liang S, Tou F, Guo S. CircRNA hsa_circ_0087862 Acts as an Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting miR-1253/RAB3D Axis. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 2873-2886 [PMID: 32308420 DOI: 10.2147/OTT.S243533]
- 16 Ding X, Zheng J, Cao M. Circ_0004771 Accelerates Cell Carcinogenic Phenotypes via Suppressing miR-1253-Mediated DDAH1 Inhibition in Breast Cancer. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 1-11 [PMID: 33442289 DOI: 10.2147/CMAR.S273783]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析

唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽

唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜中心 广西壮族自治区南宁市 530021

唐曦平, 主任医师, 研究方向为急性胰腺炎、胰腺癌、消化内镜。

基金项目: 广西卫生适宜推广项目, No. S2020103; 广西自然科学基金面上项目, No. 2020GXNSFAA297062; 广西中医药管理局科研项目, No. GZZC2020235.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析和文章起草由唐曦平完成; 病例选择、临床资料整理由唐曦平、陈金凤、刘爱群、沈妍华、黄月丽操作完成; 课题设计、文章修改和审阅由唐曦平完成。

通讯作者: 唐曦平, 主任医师, 530021, 南宁市青秀区河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜中心. tangxiping108@hotmail.com

收稿日期: 2022-03-08

修回日期: 2022-03-22

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions

Xi-Ping Tang, Jin-Feng Chen, Ai-Qun Liu, Yan-Hua Shen, Yue-Li Huang

Xi-Ping Tang, Jin-Feng Chen, Ai-Qun Liu, Yan-Hua Shen, Yue-Li Huang, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Health Appropriate Promotion Project of Guangxi, No. S2020103; Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2020GXNSFAA297062; Project of Chinese Medicine Administration of Guangxi, No. GZZC2020235.

Corresponding author: Xi-Ping Tang, Chief Physician, Guangxi Medical University Cancer Hospital, No. 71 Embankment Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tangxiping108@hotmail.com

Received: 2022-03-08

Revised: 2022-03-22

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic ultrasonography (EUS) has the functions of both endoscopy and ultrasound. Due to the complex anatomical structure of the intestine, there are few studies on EUS in colorectal lesions.

AIM

To explore the clinical application value of EUS in the diagnosis of colorectal and peri-colorectal lesions.

METHODS

We retrospectively analyzed the examination results of 95 patients detected by endoscopic miniprobe sonography (MPS) and linear EUS from September 2018 to July 2021, which were then compared to postoperative pathology. The kappa test was used in statistical analysis.

RESULTS

Using postoperative pathology as the golden standard, the accuracy of linear EUS in diagnosing the depth of rectal cancer invasion (T stage) was 73.9% (17/23 cases), including T1 (2/4 cases), T2 (4/6 cases), T3 (6/7 cases), and T4 (5/5 cases) stages. The accuracy of linear EUS in diagnosing regional lymph node metastasis (N stage) was 91.3% (21/23 cases), including N0 (14/15 cases) and N1 (7/8 cases) stages. The consistency was high (kappa value = 0.782, $P < 0.01$). During preoperative evaluation of colorectal adenoma or early cancer before endoscopic submucosal dissection (ESD), the accuracy of MPS in diagnosing the depth of tumor invasion was 87.1% (27/31 cases), and the consistency was moderate (kappa value = 0.665, $P < 0.01$). The accuracy of MPS in diagnosing the origin and type of colorectal submucosal lesions was 95.5% (21/22 cases), and the consistency was high (kappa value = 0.919, $P < 0.01$). The accuracy of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration in determining rectal and peri-rectal lesions was 70.0% (7/10 cases), and the consistency was moderate (kappa

value = 0.565, $P < 0.01$).

CONCLUSION

According to the specific location and size of colorectal and peri-colorectal lesions, selective use of the MPS and linear EUS is of great value with regard to T/N staging of rectal cancer, preoperative evaluation of ESD, determination of the characteristics of colorectal-submucosal bulging lesions, and acquisition of lesion tissue of rectal and peri-rectal lesions.

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

Key Words: Endoscopic ultrasonography; Colorectal lesions; Clinical analysis

Citation: Tang XP, Chen JF, Liu AQ, Shen YH, Huang YL. Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 647-654

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/647.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.647>

摘要

背景

超声内镜兼具内镜检查和超声扫描功能, 由于肠道解剖结构较为复杂, 在结直肠病变中对超声内镜的研究较少, 通过探讨超声内镜检查在结直肠病变中的作用, 可为临床工作提供一定的诊断价值。

目的

探讨超声内镜检查在结直肠及周围病变诊断中的临床应用价值。

方法

回顾性分析2018-09/2021-07, 95例结直肠及周围病变患者的小探头和大探头超声内镜检查结果, 并与术后病理对照。统计学方法采用kappa检验。

结果

与术后病理相比: (1)大探头超声内镜检查判断直肠癌浸润深度T分期的准确率为73.9%(17/23): T1期2/4, T2期4/6, T3期6/7, T4期5/5; 判断评估区域淋巴结转移N分期的准确率为91.3%(21/23): N0 14/15, N1 7/8; 一致性较好(kappa值为0.782, $P < 0.01$); (2)小探头超声内镜在结直肠腺瘤或早癌内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术前评估中判断肿瘤浸润深度的准确率为87.1%(27/31), 一致性一般(kappa值为0.665, $P < 0.01$); (3)小探头超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型的准确率为95.5%(21/22), 一致性高(kappa值为0.919, $P < 0.01$); (4)超声内镜引导细针穿刺诊断直肠及其周围病变的准确率为

70.0%(7/10), 一致性一般(kappa值为0.565, $P < 0.01$)。

结论

根据结直肠及其周围病变具体部位、大小, 选择性应用小探头或大探头超声内镜检查, 对直肠癌TN分期、ESD术前评估、判断结直肠黏膜下隆起性病变特点及获取直肠及其周围病变组织标本具有重要价值。

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

关键词: 超声内镜; 结直肠病变; 临床分析

核心提要: 本研究通过回顾性分析我院超声内镜检查结直肠及周围病变病例的结果, 并与术后病理结果进行比较, 为临床诊断及治疗提供一定的理论基础。

文献来源: 唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽. 超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析. *世界华人消化杂志* 2022; 30(14): 647-654

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/647.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.647>

0 引言

超声内镜检查是将超声和内镜相结合的检查技术, 在内镜直视下可以将超声探头接近病灶进行实时扫查, 避免了皮下脂肪及消化道管腔内气体的干扰。当消化道管壁各层有实质性病灶生长、浸润, 或管壁外病变对消化道有压迫时, 超声内镜可以通过扫描, 清晰地将这些影像信息显示出来, 并且对病变累及管壁层次做出初步判断。因此超声内镜检查适用于很多胃肠道及食管局部病变的治疗前诊断。但由于肠道解剖结构对超声内镜操作的挑战性, 有关超声内镜在结直肠病变检查中的报道较少。本文旨在回顾性分析我院超声内镜检查结直肠及周围病变病例的结果, 首次较全面的探讨其临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2018-09/2021-07在我院进行肠道超声内镜检查的95例患者。接受小探头超声内镜检查者62例, 接受大探头超声内镜检查者23例, 接受超声内镜引导细针穿刺者10例。其中男性61例, 女性34例, 年龄(25-81)岁, 平均(56.2±12.6)岁。

结肠镜为Olympus PCF-Q260JF; 内镜用超声小探头为Olympus UM-BS20-26R, 扫描频率为20 MHz; 大探头超声内镜为Olympus UC-UCT260, 扫描频率为7.5 MHz; 穿刺针为COOKECHO 3-22。

1.2 方法 术前常规予口服肠道清洁剂或灌肠清洁行肠道准备, 检查时取左侧卧位, 体位同肠镜检查体位。行小

表 1 超声内镜与CT术前诊断直肠癌T分期结果比较

病理分期	例数	超声内镜				准确率(%)	CT				准确率(%)
		T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4	
T1	4	2	2			50.0	2	2			50.0
T2	7	1	4	2		57.1	1	3	3		42.9
T3	7	0	1	6		85.7	1	1	5		71.4
T4	5				5	100.0				5	100.0
总计	23	4	6	8	5	73.9	4	6	8	5	65.2

探头超声检查时, 在肠镜显示病变后, 注入蒸馏水, 使病变浸入水中, 将超声小探头经内镜活检钳道插入, 采用直接接触法或脱气充水法进行实时超声扫描, 扫描过程中应尽量使探头与病灶平行, 从而获得清晰的声像图. 行大探头超声检查前, 行肠镜检查确定病变位置, 大探头超声内镜常规插镜、观察, 到达与肠镜所见一致病变的部位并观察到病变后, 调整超声内镜位置, 清楚呈现病变目标的超声图像, 选取肿瘤周围正常结直肠壁层次作为判断侵犯深度的基线标准, 观察并采集病变部位、大小、浸润深度、回声特点、局部淋巴结、周围组织及器官的转移情况等信息.

根据《中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活体组织检查术应用指南(2021年, 上海)》^[1], 不同粗细的穿刺针对实性病变或淋巴结穿刺的诊断准确率无统计学差异, 并且由于22G穿刺针灵活性和超声下可视性均较好, 可获得足量的细胞学或组织学样本, 同时不增加操作并发症风险, 因此目前在临床应用最广泛. 本院行超声内镜引导下细针穿刺时, 经内镜活检钳道插入22G穿刺针, 主要使用5或10 mL负压及慢提拉技术来施加最小负压, 每次穿刺进针后, 反复提拉30次, 每个病灶穿刺2-3针, 获取的标本送组织病理学及细胞学检查. 操作医师均为具有5年以上超声内镜诊断经验的高年资内镜医师.

1.3 诊断标准

1.3.1 正常肠壁超声内镜图像判断标准: 正常肠壁在超声内镜下分为5层结构(自靠近探头开始); 第一层呈高回声, 为黏膜层; 第二层呈低回声, 为黏膜肌层; 第三层呈高回声, 为黏膜下层; 第四层呈低回声, 为固有肌层; 第五层呈高回声, 为浆膜层.

1.3.2 直肠癌TN分期: 直肠癌超声内镜影像主要表现为不规则、边界破坏、内部回声不均匀的低回声区域, 可累及一层或多层肠壁结构, 按照直肠癌超声分期方法^[2], 根据肿瘤侵犯肠壁的层次确定T分期: T1: 低回声影局限于黏膜下层以内, 未达到固有肌层; T2: 低回声影侵犯固有肌层但未突破浆膜层; T3: 低回声影累及全层并突破浆膜层, 浸润到直肠周围组织; T4: 低回声影穿透浆膜并侵犯邻近器官. 在直肠肿物周围或狭窄近端扫查盆腔淋

巴结, 根据淋巴结良恶性确定区域淋巴结转移N分期: (1) 良性: 边界不清楚、椭圆形、回声较均匀的强回声, 直径 <0.5 cm; (2) 恶性: 边界清楚、圆形、内为不均匀的低回声. 对于任何区域的淋巴结转移都被定为N1, 无淋巴结转移定为N0.

统计学处理 数据采用SPSS 26.0统计软件分析处理. 呈正态分布的计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示; 计数资料采用百分率及构成比描述; 采用 κ 检验对多分类变量做一致性评价, κ 值越接近1表示一致性越高, >0.9 为一致性高, >0.7 为一致性较好, $0.4-0.7$ 为一致性一般, <0.4 为一致性较差. $P < 0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 大探头超声内镜在直肠癌治疗前分期中的应用价值 18例经肠镜活检病理组织学确诊直肠癌(其中肿块型14例, 溃疡型4例)患者及5例怀疑直肠癌性狭窄患者进行治疗前超声内镜分期评估, 与术后病理相比, 超声内镜检查判断直肠癌浸润深度T分期的准确率为73.9% (17/23): T1期2/4, T2期4/6, T3期6/7, T4期5/5; 判断评估区域淋巴结转移N分期的准确率为91.3%(21/23): N0 14/15, N1 7/8; 一致性较好(κ 值为0.782, $P < 0.01$). 我们同时分析CT判断直肠癌TN分期的结果, T分期的准确率为65.2%(15/23), N分期的准确率为73.9%(17/23), 一致性一般(κ 值为0.619, $P < 0.01$, 表1, 表2).

2.2 小探头超声内镜在结直肠腺瘤或早癌病变ESD术前评估中的应用价值 本研究中共有62例患者接受小探头超声内镜检查. 其中对术前活检病理或放大染色内镜评估怀疑腺瘤或局部伴高级别上皮内瘤变、大小 ≥ 2 cm的结直肠肿物(其中根据山田分型, I型10例, II型4例, III型4例, IV型0例, 侧向发育型13例), 进行小探头超声内镜检查共31例. 经超声内镜评估肿瘤浸润黏膜肌层19例, 浸润黏膜下层5例, 浸润固有肌层7例; 行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)完整切除21例, 行外科手术切术7例, ESD术后追加外科手术3例; 与术后病理相比, 超声内镜判断肿瘤浸润深度的准确率为87.1%(27/31), 一致性一般(κ 值为0.665,

表 2 超声内镜与CT术前诊断直肠癌N分期结果比较

病理分期	例数	超声内镜		准确率(%)	CT		准确率(%)
		N0	N1		N0	N1	
N0	15	14	1	93.3	12	2	85.7
N1	8	1	7	87.5	4	5	55.6
总计	23	15	8	91.3	16	7	73.9

表 3 小探头超声内镜与术后病理评估结直肠腺癌或早癌病变浸润深度结果比较

术后病理	例数	超声内镜		准确率(%)
		黏膜下层内	固有肌层	
黏膜下层内	22	21	1	95.5
固有肌层	9	3	6	66.7
总计	31	24	7	87.1

$P < 0.01$, 表3, 图1)。

2.3 小探头超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变的应用价值 对31例经肠镜诊断的结直肠黏膜下隆起性病变进行小探头超声内镜检查, 包括以下类型: (1)脂肪瘤8例, 超声内镜表现为起源于黏膜下层的高回声; (2)神经内分泌肿瘤13例, 超声内镜表现为起源于黏膜肌层或黏膜下层的低回声, 与黏膜层境界不清晰; (3)囊肿6例, 超声内镜表现为起源于黏膜肌层或黏膜下层的囊性无回声; (4)混合痔与脓肿各2例, 超声内镜表现为主要局限于黏膜层或黏膜下层以内的无回声或混有不均匀回声的高回声影像。31例患者中, 除2例混合痔、2例脓肿病变、3例囊肿和2例脂肪瘤外, 其余22例病变进行了手术或内镜下切除。其中9例病变(6例脂肪瘤、3例囊肿)行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 13例神经内分泌瘤分别行ESD切除(7例)、腹腔镜手术切除(4例)、ESD后追加手术根治切除(2例)。与术后病理相比, 超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型的准确率为95.5%(21/22), 一致性高($kappa$ 值为0.919, $P < 0.01$, 表4, 图2)。

2.4 超声内镜引导细针穿刺对诊断直肠及周围病变的应用价值 10例直肠及其周围病变由于肠腔狭窄或内镜下黏膜活检未获得阳性病理, 予行超声内镜引导下细针穿刺, 穿刺后病理提示直肠癌4例, 神经内分泌瘤1例, 间质瘤2例, 无阳性表现3例。与术后病理相比, 超声内镜引导细针穿刺明确病理类型的准确率为70.0%(7/10), 一致性一般($kappa$ 值为0.565, $P < 0.01$, 图3)。

3 讨论

目前临床采用的超声内镜分为两种: 一种是将超声探头直接固定于内镜前端, 称为大探头超声内镜; 另一种

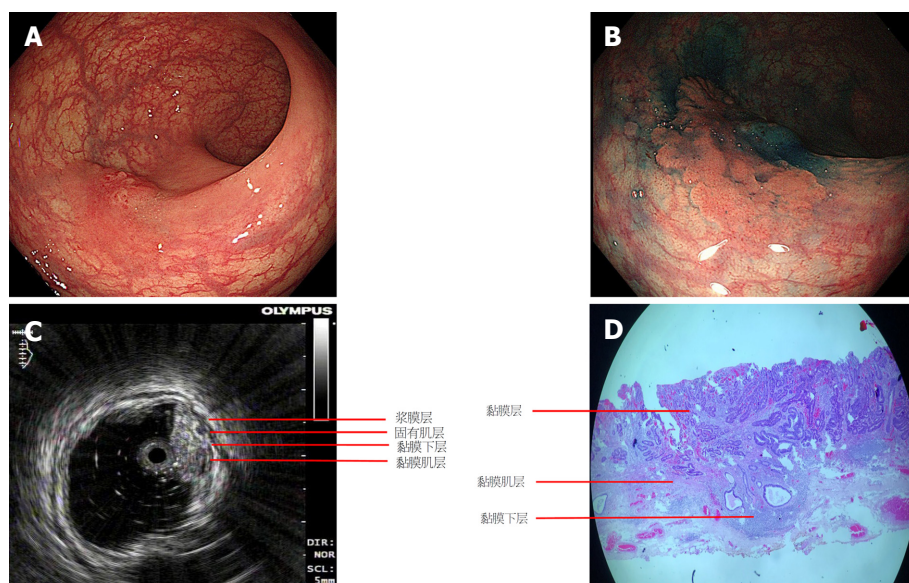
是将超声探头经内镜活检孔道导入, 称为小探头(或微探头)超声内镜。根据扫描方式分为两类: 一类是与内镜轴相垂直的扇形扫描, 能作360°旋转环形扫描, 其扫描范围广, 能清楚显示消化管壁各层次结构; 另一类是与内镜轴相平行的线阵扫描, 能定向作90°-120°线性扫描, 主要用于超声内镜引导下细针穿刺/活检术(endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration/ biopsy, EUS-FNA/FNB)。我院目前所采用的超声内镜是小探头超声内镜和大探头线阵超声内镜两种。

结直肠癌治疗前的准确分期, 特别是对肿瘤的浸润深度和区域淋巴结的转移情况进行准确判断将直接关系到治疗方法的正确选择, 目前的评估方法主要依靠超声内镜、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等影像检查。尽管CT可显示直肠肿瘤厚度和外侵情况, 但反映肿瘤浸润深度的准确率较低, 仅为65%-75%^[3]。而超声内镜进行直肠癌T分期的准确率可达83%以上, 敏感度达92.5%; N分期方面准确率和敏感度分别为76.67%、79.31%^[4]。大探头超声内镜功率较高, 对肠壁及邻近组织的穿透性较强, 适合于较大病变或肠壁周围组织的扫查; 然而由于大探头线阵超声内镜为斜视镜、直径粗且质硬, 操作上的局限性使其不易进入近端结肠, 故大探头线阵超声内镜在肠道病变检查中主要应用于直肠及周围病变的扫查。此外, 我们注意到越早期的病变, 超声内镜诊断T分期的准确率越低, 可能与我们在直肠癌分期中采用大探头超声内镜进行评估有关, 由于小探头超声内镜有利于发现适合内镜切除的T1期病变^[5,6], 因此我们推测对于较早的T1、T2期病变应用小探头超声内镜进行评估将有可能进一步提高结直肠癌分期的准确率。

近年来, 随着内镜下微创治疗技术的迅速发展, 尤

表 4 小探头超声内镜与术后病理评估结直肠黏膜下隆起性病变的结果比较

术后病理	例数	超声内镜		
		脂肪瘤	神经内分泌肿瘤	囊肿
脂肪瘤	6	6	0	0
神经内分泌肿瘤	13	0	13	0
囊肿	2	0	0	2
黏液性肿瘤	1	0	0	1
总计	22	6	13	3
准确率(%)		95.5		



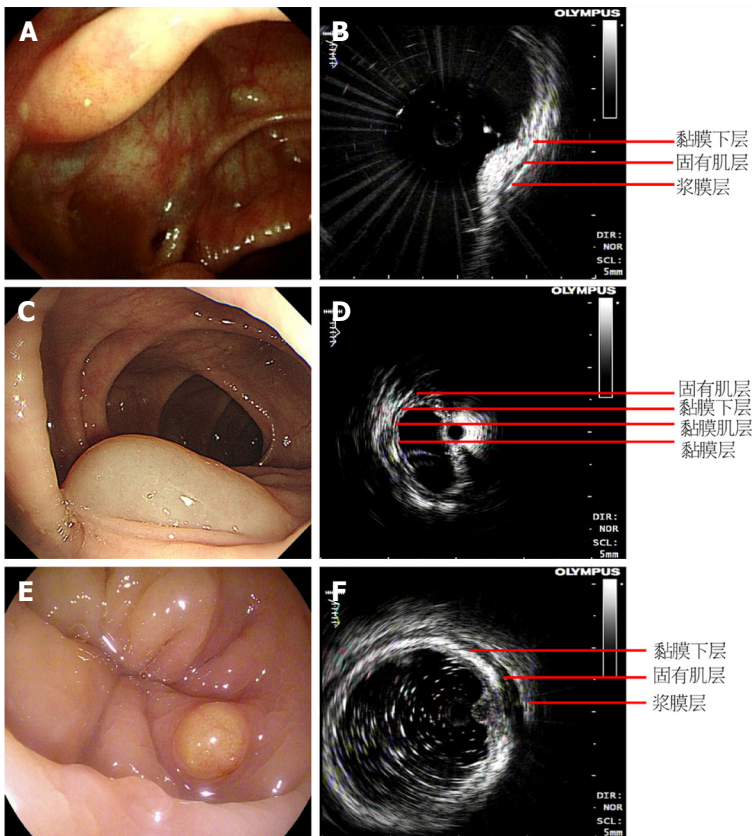
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.647 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌ESD术前肠镜、小探头超声内镜评估及术后标本组织病理学。A: 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌肠镜表现; B: 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌碘脂染色后肠镜表现; C: 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌小探头超声内镜表现; D: 直肠腺瘤伴局部黏膜内癌ESD切除标本组织病理学表现。ESD: 内镜黏膜下剥离术。

其是对于范围较小、浸润较浅的病灶, CT、MRI等影像学检查很难获得清晰信息, 而超声内镜从腔内扫查的优势则使其成为此类手术前评估最重要的检查方法。尽管小探头超声由于功率较低, 对结直肠周围组织穿透性不够, 扫查较大肿物时远场回声减弱, 但其优点在于当肠镜检查发现病变时, 可立即经活检管道插入超声微探头, 从而获得实时声像图信息, 因此, 小探头超声内镜适用于较小结直肠肿物浸润深度的判断。尤其当结直肠腺瘤或侧向发育型息肉可能存在局部癌变者, 而内镜下观察或活检不能做出全面评估时, 小探头超声内镜则能够明确病变范围与浸润深度, 从而确定手术方式的选择并提高操作的安全性。文献报道超声内镜对术前早期胃癌侵犯深度的诊断准确率为70%-85%^[7], 但尚无对术前早期结直肠癌评估统计的相关报道。根据日本癌症协会^[8]定义的ESD指征, 本组研究中应用小探头超声内镜对31例大小 ≥ 2 cm的结直肠腺瘤及早癌病变进行术前评估, 其

中侵犯黏膜肌层19例、侵犯黏膜下层5例、侵犯固有肌层7例。根据小探头超声内镜评估病变浸润深度的结果, 21例黏膜下层内病变进行了ESD完整切除, 另有3例ESD切除病变因病变组织残留追加外科手术, 其余7例直接行外科手术切除。与术后病理对比, 小探头超声内镜对病变浸润深度判断的准确率达87.1%。提示小探头超声内镜对结直肠早期癌浸润深度的判断及ESD术前评估具有重要价值。此外, 小探头超声内镜对直径 < 3 cm的肠壁黏膜下隆起性病变更可获得非常清晰的肠壁结构层次信息, 从而判断病变的起源。本研究采用20 Mhz高频微型探头超声对较小的结直肠黏膜下隆起性病变更进行探查, 诊断神经内分泌瘤13例、囊肿6例、脂肪瘤8例, 混合痔或脓肿各2例。与术后病理对比, 小探头超声内镜判断结直肠黏膜下隆起性病变更起源和类型的准确率高达95.5%。

超声内镜除扫查病变外, 还可以在其引导下进行



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.647 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 小探头超声内镜扫查结直肠黏膜下降起性病变. A: 升结肠脂肪瘤肠镜下表现; B: 升结肠脂肪瘤小探头超声内镜下表现; C: 降结肠囊肿肠镜下表现; D: 降结肠囊肿小探头超声内镜下表现; E: 直肠神经内分泌瘤肠镜下表现; F: 直肠神经内分泌瘤小探头超声内镜下表现.

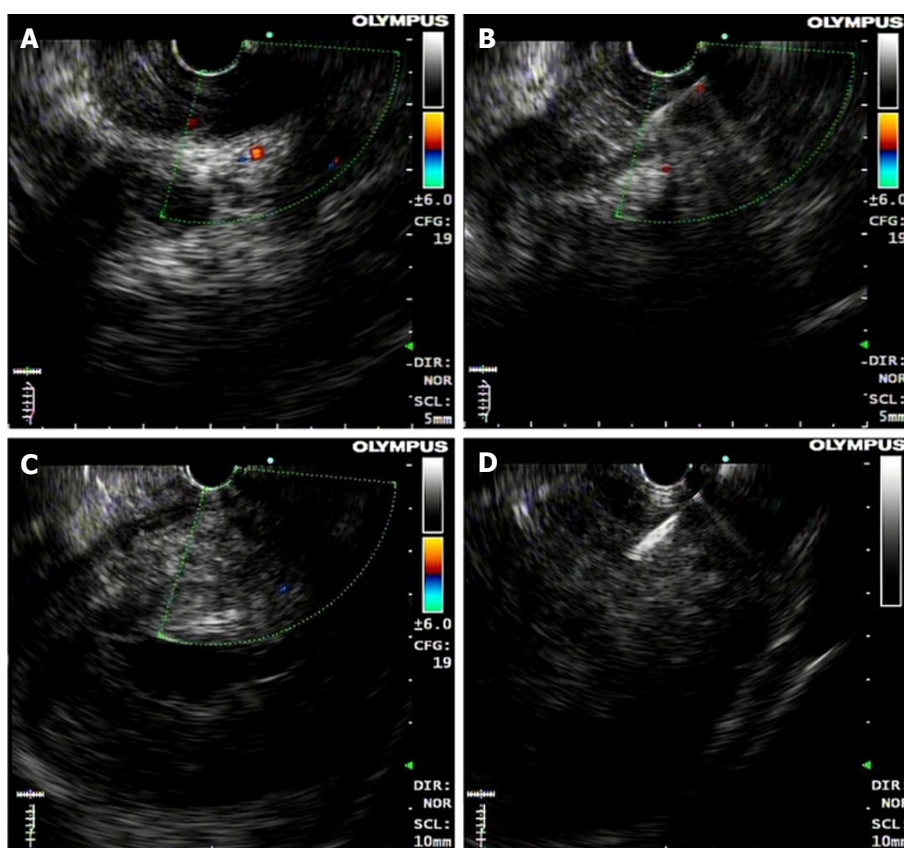
细针穿刺, 获取细胞或组织以确定病变的病理性质, 因此EUS-FNA已成为上消化道及邻近器官病变诊治的重要手段^[9-18]. 然而, 由于肠道解剖结构对超声内镜进镜的挑战及超声内镜移动装置在直肠乙状结肠周围扫查的技术挑战, 使得EUS-FNA在下消化道中使用受限, 因此有关的研究报道相对较少^[19]. 本组研究中, 经直肠EUS-FNA病例共10例, 与术后病理对比, 超声内镜引导细针穿刺活检的准确率达70.0%, 表明超声内镜引导下的直肠或盆腔肿块穿刺活检可以为鉴别直肠局部的良恶性狭窄和明确盆腔肿块性质提供了一种可获取组织标本的、准确的补充诊断技术.

同时本研究也存在一定的不足之处: (1)本组研究应用大探头线阵超声内镜评估23例治疗前直肠癌分期, 结果提示, 与术后病理相比, 超声内镜对T分期和N分期诊断的准确率分别为73.9%、91.3%, T分期诊断的准确率低于之前的文献报道, 可能与我们评估的病例数较少及应用线阵超声探头进行检查有关, 但其准确率仍高于CT对直肠癌TN分期的准确率(65.2%、73.9%), 说明大探头超声内镜可以作为直肠癌治疗前分期的重要检查方法; (2)准确的超声内镜诊断还与内镜医师的操作技术、探

头频率及超声内镜种类的选择应用等因素有关, 比如在用小探头超声内镜判断结直肠黏膜下降起性病变起源和类型时, 与术后病理诊断不一致的1例在小探头超声内镜诊断中考虑为回盲部脂肪瘤, 其术后病理为阑尾低级别黏液性肿瘤. 可能由于阑尾低级别黏液性肿瘤较少见, 诊断医生经验不足, 加上病变继发感染后表现为高回声, 从而引起小探头超声内镜误诊.

4 结论

综上所述, 本研究结合两种超声探头各自优缺点, 应用小探头超声内镜评估全结肠和直肠3 cm以下黏膜或黏膜下降起性病变起源层次、浸润深度及回声特点, 其操作方便、准确性高, 为内镜下治疗提供了指导性意见, 同时为减少并发症、提高患者安全性起到了积极作用. 对于进展期直肠癌、直肠狭窄或盆腔肿块, 应用大探头超声内镜不仅可以精准反映组织浸润深度和周围淋巴结转移情况, 有助于直肠乙状结肠癌TN分期, 还可以通过超声内镜引导下细针穿刺活检获得组织标本进一步进行病理组织学诊断, 为制定治疗方案提供一定的应用价值.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.647 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 直肠及周围病变超声内镜引导下细针穿刺. A: 直肠癌大探头超声内镜下表现; B: 直肠癌EUS-FNA; C: 盆腔间质瘤经直肠大探头超声内镜检查表现; D: 盆腔间质瘤经直肠EUS-FNA. EUS-FNA: 超声内镜引导下细针穿刺/活检术.

文章亮点

实验背景

肠道解剖结构复杂, 超声内镜检查能够清楚显示结直肠病变的起源及浸润深度等情况, 探讨大小超声探头在结直肠病变中的应用能为临床诊断和治疗提供一定的参考价值.

实验动机

探讨大小超声探头在结直肠病变中的应用, 对于内镜治疗具有重要意义.

实验目标

研究超声内镜检查在结直肠及其周围病变中的应用价值.

实验方法

回顾性分析我院95例结直肠及周围病变患者的小探头和大探头超声内镜检查结果, 并与术后病理结果进行比较, 进行统计分析.

实验结果

与术后病理结果相比: 大探头超声内镜检查判断直肠癌

浸润深度T分期的准确率为73.9%(17/23), 判断评估区域淋巴结转移N分期的准确率为91.3%(21/23); 小探头超声内镜在结直肠腺瘤或早癌ESD术前评估中判断肿瘤浸润深度的准确率为87.1%(27/31), 判断结直肠黏膜下隆起性病变起源和类型的准确率为95.5%(21/22); 超声内镜引导细针穿刺诊断直肠及其周围病变的准确率为70.0%(7/10).

实验结论

可根据结直肠及其周围病变的部位、大小、起源等, 选择性应用不同探头超声内镜检查, 从而提高诊断的准确性, 制定合适的治疗策略.

展望前景

随着超声内镜在结直肠病变中的临床研究不断积累, 相信对于结直肠病变的内镜诊断和内镜下治疗技术会得到极大的提高.

5 参考文献

- 1 中国医师协会超声内镜专家委员会. 中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术应用指南(2021, 上海). 中华消化内镜杂志 2021; 38: 337-360 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210302-00143]
- 2 张兴, 王继见. 超声内镜在直肠癌治疗前分期方面的应用. 中国实

- 用医药 2008; 188-189 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2008.18.148]
- 3 Marone P, de Bellis M, D'Angelo V, Delrio P, Passananti V, Di Girolamo E, Rossi GB, Rega D, Tracey MC, Tempesta AM. Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 688-701 [PMID: 26140096 DOI: 10.4253/wjge.v7.i7.688]
 - 4 Patel S, Soni R, Gupta KC, Sharma J, Meena K. Role of Transrectal Ultrasound in Preoperative Local Staging of Carcinoma Rectum and It's Histopathological Correlation. *Indian J Surg* 2014; 76: 21-25 [PMID: 24799779 DOI: 10.1007/s12262-012-0613-6]
 - 5 Gall TM, Markar SR, Jackson D, Haji A, Faiz O. Mini-probe ultrasonography for the staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16: O1-O8 [PMID: 24119196 DOI: 10.1111/codi.12445]
 - 6 Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1221-1229 [PMID: 19517233 DOI: 10.1007/s10620-009-0862-9]
 - 7 Takamaru H, Yoshinaga S, Takisawa H, Oda I, Katai H, Sekine S, Taniguchi K, Saito Y. Endoscopic Ultrasonography Miniature Probe Performance for Depth Diagnosis of Early Gastric Cancer with Suspected Submucosal Invasion. *Gut Liver* 2020; 14: 581-588 [PMID: 31816675 DOI: 10.5009/gnl19243]
 - 8 Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Saitoh Y, Tsuruta O, Sugihara KI, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Kusunoki M, Koike K, Fujimoto K, Tajiri H. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2020; 32: 219-239 [PMID: 31566804 DOI: 10.1111/den.13545]
 - 9 Cazacu IM, Luzuriaga Chavez AA, Saftoiu A, Vilmann P, Bhutani MS. A quarter century of EUS-FNA: Progress, milestones, and future directions. *Endosc Ultrasound* 2018; 7: 141-160 [PMID: 29941723 DOI: 10.4103/eus.eus_19_18]
 - 10 Yoshinaga S, Itoi T, Yamao K, Yasuda I, Irisawa A, Imaoka H, Tsuchiya T, Doi S, Yamabe A, Murakami Y, Ishikawa H, Saito Y. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: A prospective multicenter study. *Dig Endosc* 2020; 32: 114-126 [PMID: 31166046 DOI: 10.1111/den.13457]
 - 11 Yoon SB, Moon SH, Song TJ, Kim JH, Kim MH. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus biopsy for diagnosis of autoimmune pancreatitis: Systematic review and comparative meta-analysis. *Dig Endosc* 2021; 33: 1024-1033 [PMID: 33030283 DOI: 10.1111/den.13866]
 - 12 Chen L, Li Y, Gao X, Lin S, He L, Luo G, Li J, Huang C, Wang G, Yang Q, Shan H. High Diagnostic Accuracy and Safety of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration in Malignant Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 2763-2775 [PMID: 32979158 DOI: 10.1007/s10620-020-06554-2]
 - 13 Vazquez-Sequeiros E, Levy MJ, Van Domselaar M, González-Panizo F, Foruny-Olcina JR, Boixeda-Miquel D, Juzgado-Lucas D, Albillos A. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of central mediastinal lung masses. *Diagn Ther Endosc* 2013; 2013: 150492 [PMID: 23818747 DOI: 10.1155/2013/150492]
 - 14 Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1169-1177 [PMID: 24930616 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.023]
 - 15 Mehmood S, Jahan A, Loya A, Yusuf MA. Onsite cytopathology evaluation and ancillary studies beneficial in EUS-FNA of pancreatic, mediastinal, intra-abdominal, and submucosal lesions. *Diagn Cytopathol* 2015; 43: 278-286 [PMID: 25088987 DOI: 10.1002/dc.23207]
 - 16 Nieuwoudt M, Lameris R, Corcoran C, Rossouw TM, Slavik T, Du Plessis J, Omoshoro-Jones JA, Stivaktas P, Potgieter F, Van der Merwe SW. Polymerase chain reaction amplifying mycobacterial DNA from aspirates obtained by endoscopic ultrasound allows accurate diagnosis of mycobacterial disease in HIV-positive patients with abdominal lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2031-2038 [PMID: 25023118 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.04.006]
 - 17 Lopes CV, Zereu M, Furian RD, Furian BC, Remonti TA. Retroperitoneal schwannoma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E287-E288 [PMID: 24906104 DOI: 10.1055/s-0034-1365816]
 - 18 Sengupta S, Pal S, Biswas BK, Chakrabarti S, Bose K, Jana S. Fine-needle aspiration cytology of retroperitoneal lesions: a 5-year experience with an emphasis on cytohistological discrepancy. *Acta Cytol* 2014; 58: 138-144 [PMID: 24513521 DOI: 10.1159/000358001]
 - 19 Pinto-Pais T, Sousa-Fernandes S, Pontes JM, Proença L, Fernandes C, Ribeiro I, Costa AP, Rodrigues H, Carvalho J, Fraga J. Atypical pelvic recurrence of anal squamous cell carcinoma: successful endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration through the sigmoid colon. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 139-140 [PMID: 24997718 DOI: 10.1007/s00384-014-1955-2]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展, 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

