

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023年10月28日 第31卷 第20期 (Volume 31 Number 20)



20 / 2023

《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

837 乙肝临床治愈: 欣喜与期待

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁

基础研究

846 血清胃蛋白酶原PG I /PG II联合胃泌素-17预测胃溃疡继发癌变

俞巧燕, 张洪成, 金好

852 GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连-木香-肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制

朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋

临床研究

863 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的术前鉴别

傅天炜, 张成武, 方海星

临床实践

871 解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性研究

邱雷, 危贵君

消息

- 845 《世界华人消化杂志》参考文献要求
862 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

本刊编委夏时海, 武警特色医学中心消化内科兼内镜中心主任, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士研究生导师, 博士后合作导师. 主要从事胰腺疾病研究, 现任全国肝胆病防治技术示范基地、天津市肝胆纤维化与分子诊疗重点实验室、武警部队消化病重点专科、武警部队消化系统疾病研究所和住院医师规培基地内科学主任. 现任中国医师协会胰腺学会委员, 中国医师协会内镜分会委员, 天津市胰腺病专业委员会主任委员, 天津市医师协会消化学会常委, 国家自然科学基金委评审专家等社会职务. 目前担任《世界华人消化杂志》和《中华胰腺病杂志》等杂志编委. 先后主持3项国家自然科学基金、3项省部级(包括天津市重点课题1项)和1项科技部重大攻关课题子项目等十余项科研课题, 发表论文100余篇, 其中SCI收录30余篇, 培养硕士和博士研究生50余名.

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 2023-10-28

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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

- 837 Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation

Li YP, Liu CR, Hao M, Lu R, Dang SS

BASIC RESEARCH

- 846 Prediction of canceration of gastric ulcer with serum pepsinogen I / II ratio and gastrin-17

Yu QY, Zhang HC, Jin H

- 852 Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking

Zhu WR, Wang TF, Xu HF

CLINICAL RESEARCH

- 863 Preoperative differential diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder carcinoma

Fu TW, Zhang CW, Fang HX

CLINICAL PRACTICE

- 871 Association of disintegrin-metalloproteinase 33 gene polymorphisms with cholangiocarcinoma and serum tumor marker levels

Qiu L, Wei GJ

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi-Hai Xia, Chief Physician, Professor, PhD Supervisor, Department and Endoscopy Center of Medical Center of CAPF, No. 220 Chenglin Road, Dongli District, Tianjin 300162, China. xshhcx@sina.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, 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 October 28, 2023

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

© 2023 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.

乙肝临床治愈: 欣喜与期待

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

李亚萍, 副研究员, 研究方向为病毒感染与免疫.

作者贡献分布: 本文由李亚萍、刘晨瑞、郝苗、鲁瑞、党双锁共同完成. 其中文章设计由党双锁指完成; 资料及数据查阅由李亚萍、刘晨瑞、鲁瑞、郝苗共同完成; 论文写作由李亚萍、刘晨瑞共同完成.

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市新城区西五路157号, 西安交通大学第二附属医院感染科. dang212@126.com

收稿日期: 2023-09-16

修回日期: 2023-10-05

接受日期: 2023-10-23

在线出版日期: 2023-10-28

Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation

Ya-Ping Li, Chen-Rui Liu, Miao Hao, Rui Lu, Shuang-Suo Dang

Ya-Ping Li, Chen-Rui Liu, Miao Hao, Rui Lu, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2023-09-16

Revised: 2023-10-05

Accepted: 2023-10-23

Published online: 2023-10-28

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) patients achieving clinical cure represent individuals who have attained persistent virological suppression and immunological control. This is the ideal treatment goal in both domestic and international CHB management guidelines. Clinical practice has demonstrated promising outcomes for certain patient populations treated

with optimized regimens involving nucleos(t)ide analogs (NAs) or immunomodulators (such as pegylated interferon α) administered sequentially or in combination. However, despite the gratifying progress in the clinical management of hepatitis B, a significant number of patients still cannot achieve the goal of clinical cure. Many challenges remain to be overcome to achieve better treatment outcomes. This article provides a brief overview of the current research progress and existing issues in the pursuit of clinical cure of hepatitis B.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Clinical cure; Research progress

Citation: Li YP, Liu CR, Hao M, Lu R, Dang SS. Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(20): 837-845

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/837.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.837>

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者实现临床治愈代表患者获得了持久的病毒学抑制和免疫学控制, 是目前国内外CHB防治指南的理想治疗目标. 临床实践证明, 以核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogs, NAs)或免疫调节剂(如聚乙二醇干扰素 α)序贯或联合治疗的优化方案针对部分优势人群取得了令人欣喜的结果, 但在临床上乙肝治愈欣喜的同时仍有相当多的患者还不能实现临床治愈的目标, 要达到较好的治疗效果诸多难题仍需要跨越. 本文就乙肝临床治愈目前的研究进展与存在问题做一简要述评.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 临床治愈; 研究进展

核心提要: 临床治愈已成为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者追求的全新目标. 为使更多患者达到这一目标, 免疫治疗靶点、靶向病毒生命周期药物研发、基因编辑技术等方法的应用将CHB的临床治愈变成现实, 而完全治愈仍需不断探索.

文献来源: 李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁. 乙肝临床治愈: 欣喜与期待. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 837-845

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/837.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.837>

0 引言

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是威胁人类健康的重要疾病. 据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计, 全球有近1/3的人感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 中国目前慢性HBV感染者超过8600万人, 感染人数仍位居全球首位^[1,2]. 近年来更为我们值得关注的是, 全世界约50%-80%的肝癌病例源于慢性HBV感染, 且全球新发和死亡的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病例中超过一半来自中国^[3]. 在我国, 更有超过84%的HCC是由HBV感染导致的^[4], HBV感染者发生肝癌的风险是未感染人群的10-30倍^[5]. 因此, 对于慢性乙肝的治疗与管理^[6,7], 延缓肝硬化的进展, 减少肝癌的发生就是目前临床亟待解决的优先问题. 从2015年起中国慢性乙肝防治指南, 提出追求慢乙肝临床治愈设想, 国内外众多学者开启了积极探索, 到今天为止我们不难找到临床治愈相关研究项目报道, 成绩令人欣喜. 中国指南2019年版到2022年版也在乙肝临床治愈方面不断更新. 至此, 慢乙肝临床治愈已然从理想走向现实. 但在临床上乙肝治愈欣喜的同时仍有相当一部分的患者还不能实现治愈的目标, 要达到较好治疗效果仍有诸多难题需要跨越.

1 临床治愈概念的提出

乙肝的临床治愈探索, 必然要从乙肝的抗病毒谈起. 众所周知, 乙肝抗病毒治疗主要包括两类药物: 一是核苷(酸)类药物, 另一类是干扰素. 1997年随着核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs)的问世、上市, 为乙肝抗病毒带来翻天覆地的变化. 我们几乎可以说核苷类药物的使用开启了乙肝抗病毒治疗的新纪元, 从此CHB的治疗步入抗病毒治疗时代. 经过近30年的更新迭代, 如今的NAs具有疗效确切、耐药率低、长期不良反应少, 且价格可以接受等多种优势. 大部分CHB患者在服药期间都可以实现长期病毒学抑制, 以改善长期结局^[8,9]. 然而总结大量应用NAs临床数据后发现, NAs对乙肝表面

抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)的清除作用十分有限, 年清除率不足1%. 但即使如此, 这个不足1%的HBsAg的清除率给肝病的学者们燃起乙肝临床治愈的希望. 事实上^[5], 如果真正在单用核苷类药物实现共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)清除需要至少30到40年^[10], 换句话说也就是患者几乎要终生服用药物.

2013年Block等学者^[11]展开了对CHB“治愈”概念的讨论, 然而人们发现即便是急性HBV感染后自发清除的人群, 其死于HCC的风险仍然高于未感染过HBV的人群. 显然单用“治愈”描述CHB的治疗结果有些局限. 因此该学者也率先提出了“功能性治愈(明显病毒学治愈)”概念, 即HBsAg的清除和HBV DNA的持续抑制. 至此, CHB治愈的类型也被划分为完全治愈(又称为病毒学治愈)和功能性治愈(又称为临床治愈或免疫学治愈)^[12]. 而完全治愈是指血清HBsAg清除, 肝内和血清HBV DNA清除(包括肝内cccDNA和整合HBV DNA), 血清抗-HBc持续阳性, 伴或不伴抗-HBs出现, 而由于HBV感染后产生的cccDNA结构稳定且持续存在, 且HBV基因组可整合至宿主DNA中, 目前缺乏针对cccDNA及整合HBV DNA的特异性靶向药物, 所以完全治愈难以实现. 相比之下, 临床治愈则更容易实现, 目前用于临床的一线抗病毒药物NAs和干扰素均有达到临床治愈的可能, 因此临床治愈也逐渐成为CHB患者治疗的目标.

2 干扰素的使用助推慢乙肝临床治愈进程

干扰素是广谱抗病毒药物, 在乙肝抗病毒治疗中也不会缺席. 迄今为止干扰素治疗乙肝已有50余年历程. 随着干扰素生产工艺的不断更新, 干扰素治疗乙肝也经历了一条曲折的路径. 最初短效干扰素在使用时由于疗效有限, 副作用大, 价格不菲, 在尝试使用数年后人们对其疗效极其不满意. 直至NAs出现后, 大多数临床医生都放弃使用短效干扰素. 直到聚乙二醇化干扰素(peg-interferon, Peg-IFN)上市, 干扰素这才引起学者和临床医生的关注与使用. 2015年, Marcellin等^[13]首次报道了以HBsAg清除或血清学转换为治疗目标的研究结果, 显示Peg-IFN α 联合替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil, TDF)治疗48周HBsAg清除率可达9.1%. 这一结果远高于NAs药物临床使用效果, 立即在学术界引起轰动, 至此人们对乙肝临床治愈目标的追求变得可能. 后来的国内外学者开展一些的临床观察研究, 发现在某些特定条件下对某些优势人群采用干扰素与NAs联合可以使HBsAg清除率达到40%-55.6%. 由此有理由相信乙肝临床治愈已经向我们走来. 下表整理了近年来基于Peg-IFN α 的不同治疗策略的一些代表性临床治愈研究(表1).

表 1 CHB患者基于Peg-IFN α 治疗后实现临床治愈的相关研究

治疗方案	代表性研究	HBsAg转阴率
“NA初始联合Peg-IFN α ”策略	Marcellin ^[14]	9.1%
	Satoru Hagiwara ^[15]	10.4%
	Cheng-Guang Hu ^[16]	11.5%
“NA换用Peg-IFN α ”策略	OSST研究 ^[17]	8.5%
	SWAP研究 ^[18]	8.9%
	Endeavor研究 ^[19]	9.3%
	NEW SWITCH研究 ^[20]	14.4%
	OSST研究 ^[21]	8.5%
“NA加用Peg-IFN α ”策略	PEGAN研究 ^[22]	7.8%
	SWAP研究 ^[18]	9.0%
	Wen-Hong Zhang ^[23]	18.5%
	孙冬林 ^[24]	32.5%
	Shuang-Suo Dang ^[25]	37.4%
“单用Peg-IFN α ”策略(IHCs)	Seng Gee ^[26]	20%
	Lin-Lin Zhou ^[27]	24.7%
	Xin-Yue Chen ^[28]	29.8%
	Shuang-Suo Dang ^[29]	47.9%
	Xue-Bing Chen ^[30]	55.6%
“延长治疗”策略	NEW SWITCH研究 ^[20]	20.7%
	Yao Xie ^[31]	21.7%
	Xin-Yue Chen ^[32]	29.0%
“间歇治疗”策略	Yao Xie ^[33]	19.4%

NA: 核苷类似物; Peg-IFN α : 聚乙二醇干扰素 α ; IHCs: 非活动性乙型肝炎病毒携带者。

3 乙肝临床治愈百花齐放, 各显神通

3.1 慢性乙肝临床治愈的实践: 不同人群的治愈现状

3.1.1 干扰素治疗的优势人群以及非优势人群的临床治愈难题: Peg-IFN α 目前在CHB患者中的总体的临床治愈率仅接近10%, 虽然远高于NAs的1%, 但其结果仍然不甚理想. 研究发现在部分人群中, 患者使用Peg-IFN α 治疗后的临床治愈率显著高于其他CHB患者. Peg-IFN α 治疗的优势人群主要指经NAs治疗1年以上, HBsAg低水平(尤其 ≤ 1500 IU/mL)、HBeAg阴性且HBV DNA < 2000 IU/mL的患者. 我国目前开展的“珠峰项目”、“乙肝脱帽项目”等研究都聚焦Peg-IFN α 优势人群, 临床治愈率可达30%以上^[25]. 对于非活动性HBsAg携带状态患者(inactive hepatitis B virus carrier, IHC), 亚太、欧美指南一致认为IHC患者不建议治疗^[34-36]. 而近年来国内的研究发现, 国内IHC人群已经超过3000万^[37], 且随着年龄的增长, IHC人群发生HBV再激活、肝硬化甚至肝癌的风险仍较高, 台湾一项研究纳入1965例IHC患者并平均随访11.5年, 其中16%出现HBV再激活, 且出现HBV再激活的患者在20年间肝硬化累积发生率高达46%, 所有受试者25年肝硬化累积发生率达15%^[38]. 且还有研究发现IHC患者中14%-24%可能

进展为HBeAg阴性CHB, 近20%可能逆转至HBeAg阳性, 25%-62%的IHC患者存在中重度肝脏纤维化改变, 3.3%-62%存在中重度肝脏炎症, 甚至有10%左右存在肝硬化^[39]. 人种不同可能是造成中国和欧美国家研究结果大相径庭的主要原因. 因此近年来对IHC患者的治疗观点发生了明显变化. IHC人群的定义恰好符合Peg-IFN α 优势人群的范畴, 因此多项研究尝试IHC患者使用Peg-IFN α 治疗并成效显著, 我中心前期纳入的142例低HBsAg定量Peg-IFN α 初治CHB患者中, 使用Peg-IFN α 72周后HBsAg清除率可达47.9%^[29], 荟萃分析发现IHC人群48周总体HBsAg清除率可达47%, 结果令人欣喜和振奋. 这也说明选择合适的CHB患者进行含Peg-IFN α 的治疗能将干扰素优势最大化.

干扰素非优势人群的临床治愈之路该何去何从? 当前众多研究者试图拓宽临床治愈人群的研究范围以追求CHB患者的临床治愈的最大化, 因此也开始着手非优势人群的临床治愈研究. 在非优势人群中的临床治愈项目如“启航项目”、“领航项目”、“绿洲项目”等也正在开展, 免疫耐受期患者接受Peg-IFN α 治疗后有超过40%的患者可实现HBsAg降至3000 IU/mL以下, 这也说明免疫耐受的干扰素非优势人群也可以通过积极

治疗逐渐转换为优势人群, 有机会实现临床治愈这一更高目标^[40]。此外, HBeAg阳性初治慢乙肝患者采用基于PEG-IFN α 治疗的临床治愈率虽然低于NAs经治优势患者, 但是结果却显著优于NAs单药治疗^[41]。也就是说临床中, 对于这些非优势患者, 是否有更佳的治疗策略来提升其治愈率, 目前也在积极的探索中, 如定目标不定疗程的策略、间歇治疗策略等。

3.1.2 特殊人群的乙肝临床治愈: 儿童CHB患者的临床治愈研究也取得了突破性进展, 儿童CHB患者在经过抗病毒及Peg-IFN α 治疗后HBsAg清除率显著提高, 开始治疗的年龄越小其临床治愈率越高^[42,43], 且治疗过程中发现儿童对Peg-IFN α 治疗过程中耐受性良好, 这一系列研究结果更加坚定了CHB临床治愈的信心。Kansu等^[44]2006年的研究表明, 拉米夫定(Lamivudine, LAM)与IFN初始联合与LAM 2月后序贯联合IFN相比, HBsAg清除率分别为12.5%、4.6%($P>0.05$)。关于儿童CHB患者抗病毒治疗获得高临床治愈率这一现象的机制迄今仍未阐明。随后众多真实世界临床研究也显示, 儿童CHB抗病毒治疗应答率高, 特别是幼龄CHB患儿具有临床治愈的优势因素, 越早进行抗病毒治疗, 治愈率越高^[45]。儿童CHB抗病毒疗效和临床治愈率令人鼓舞, 为更多CHB临床治愈带来希望。

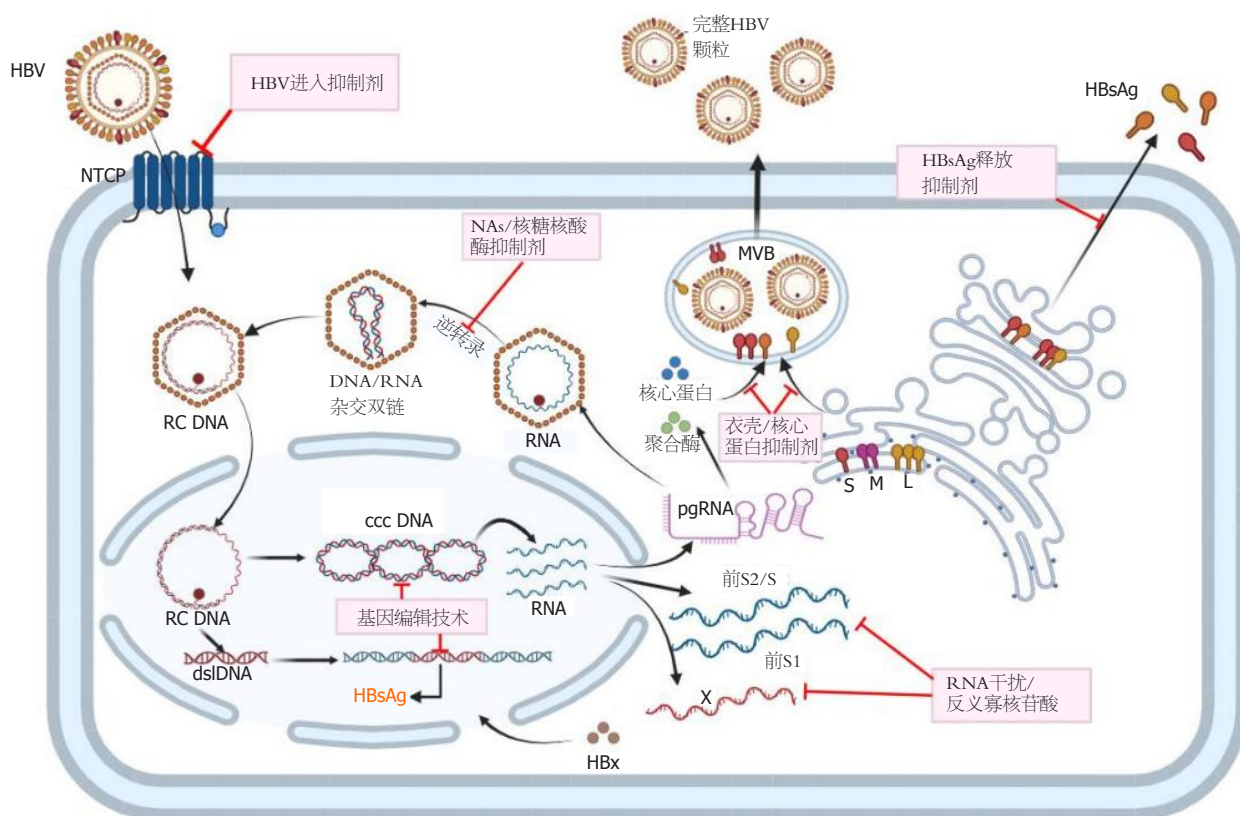
HBV感染的产妇在分娩后的机体往往处于特殊免疫激活状态, 对这部分患者的临床研究也越来越多: 国内一项研究纳入HBeAg阳性的产妇, 依据患者意愿在孕晚期予以抗病毒治疗, 并在产后立即停药, 结果发现孕期无论抗病毒与否, 产妇产后ALT水平显著升高, 且有40%出现肝脏急性炎症^[46]; 还有研究纳入45例合并CHB的产妇, 结果发现, 24.4%出现ALT急性升高, 11.8%获得HBeAg清除, HBeAg阳性产妇产后可能出现免疫激活^[47], 这或许可以解释产妇产后ALT升高及肝炎的发生。随着胎儿的娩出, 产妇的免疫抑制状态被解除, 发生肝炎患者的CD8⁺T细胞及其记忆T细胞亚群和效应T细胞亚群激活, 穿孔素和颗粒酶B表达水平升高, 可能在破坏免疫耐受和导致肝炎发作中发挥重要作用^[48], 由此可见产后这一阶段可能是CHB产妇实现临床治愈的良好时机, 配合Peg-IFN α 治疗有望进一步提高临床治愈率。

3.1.3 临床治愈生物标志物的探索迫在眉睫: 随着各种多中心临床研究的开展, Peg-IFN α 在CHB患者群体中的使用变得更加普遍, 但由于Peg-IFN α 也存在一些不良反应, 亟需找到某些指标预测Peg-IFN α 治疗的效果。这样一方面能给CHB患者带来更多信心, 帮助寻找适合Peg-IFN α 治疗的人群, 另一方面也能在疗效不佳时及时停药, 将患者的利益最大化。而HBV DNA虽然可以作为抗病毒治疗的评价指标, 但并不能很

好预测HBsAg的清除, 目前已经明确了3个早期预测指标: 基线低HBsAg水平、治疗12/24周HBsAg快速下降、治疗12周ALT升高2倍以上。近年来, 多种新型的血清标志物也被用于HBV治疗的疗效预测。HBV RNA由cccDNA转录而来, 一定程度上可反映肝脏内cccDNA转录活性水平^[49]。国外研究发现HBV RNA在实现HBeAg清除的CHB患者中水平更低, 且12/24周时的HBV RNA水平可以有效预测HBeAg清除^[50], HBV RNA和HBeAg之间存在强正相关性^[51]。目前在CHB的临床治愈研究中, 有研究表明HBV RNA可以作为Peg-IFN α 治疗12周时临床应答效果的预测因子^[52]。一般在患者HBsAg清除时或巩固治疗24周后可考虑停药, 但少数患者在停药后可能会出现病毒学复发, 其原因可能是残存的cccDNA继续产生HBsAg, 因此HBV RNA或许还可作为预测接受Peg-IFN α 治疗后停药时机的标志物。

3.2 乙肝临床治愈的前景与期待: 新药研究项目如火如荼

3.2.1 HBV感染的免疫发病机制或可作为扩大临床治愈的突破口: 随着研究的深入开展, Peg-IFN α 抑制和清除HBV实现临床治愈与宿主的抗病毒免疫应答密切相关, 而能够预测治愈指标也越来越丰富, 概括为三个方面: 病毒学指标、生化学指标和免疫学指标。目前病毒学预测指标有HBsAg水平及降幅, HBeAg、HBV DNA、HBcrAg水平及降幅, 基线HBV RNA水平等。封波教授团队发表的一篇综述指出更高敏定量的HBsAg清除可能更接近于CHB患者的完全治愈, 使用高灵敏的HBsAg检测可能临床治愈持久性更佳, 可能作为完全治愈替代标志物^[53], 但是这还需要更多的研究来探索和证实。生化学预测指标主要是ALT升高。免疫学预测指标有NK细胞、DC细胞、B细胞、滤泡辅助性T细胞、Treg细胞等。CHB是宿主免疫与病毒复制之间复杂的相互作用的结果, 先天免疫和适应性免疫细胞均参与其中, 机制复杂, 而Peg-IFN α 已被证实具有激活宿主先天免疫和适应性免疫应答的作用, 有利于提高患者的HBsAg清除率。近年学者们在Peg-IFN α 联合其他免疫策略实现更好地免疫应答方面做了喜人的成绩。有研究证实Peg-IFN α 联合PD-1抑制剂可恢复甚至增强CD8⁺T细胞的细胞毒效应, 具有协同抗肿瘤作用^[54], 胡鹏等^[55]研究证实PD-1⁺CXCR5⁺CD8⁺T细胞不仅具有传统CD8⁺T细胞的功能, 而且能够激活B细胞。PD-1在CXCR5⁺CD8⁺T细胞中未表现出耗竭表型。此外, CXCR5⁺CD8⁺T细胞对CHB患者病毒血症的控制发挥一定的作用, 上述免疫细胞亚群可能为乙肝治愈提供潜在的免疫治疗靶点, 相信随着免疫机制的不断



DOI: 10.11569/wcj.d.v31.i20.837 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 基于靶向病毒生命周期药物的研发. HBV: 乙型肝炎病毒; NTCP: 牛磺胆酸钠协同转运多肽; cccDNA: 共价、闭合、环状DNA; RC DNA: 松弛环状DNA; dsDNA: 双链线性DNA; pgRNA: 前基因组RNA; MVB: 多囊体; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBx: 乙型肝炎病毒x蛋白.

探索、新免疫靶点的不断被发现, 乙肝治愈的策略将更为丰富. 总之临床中诸多因素可影响Peg-IFN α 的应答转归, 明确Peg-IFN α 应答效果的影响因素, 尤其是宿主免疫机制的影响将对Peg-IFN α 的临床应用具有重要指导意义.

2019年Gane等^[56]首次尝试给HBeAg阴性的CHB患者使用PD-1抑制剂纳武单抗, 结果发现治疗12周时纳武单抗0.3 mg/kg患者无论是否加用HBV治疗性疫苗, 患者HBsAg较基线时平均下降0.3 log₁₀ IU/mL, 治疗24周时, 纳武单抗0.3 mg/kg患者HBsAg较基线时平均下降0.48 log₁₀ IU/mL. 该试点研究首次证明了免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在非肿瘤慢性HBV感染者中的疗效及安全性, 也证明ICIs可以恢复慢性HBV感染患者的HBV特异性免疫反应. 有研究提出反复注射IFN也有可能诱导PD-L1的表达, 反而可能进一步抑制T细胞功能, IFN- α/γ 可诱导肝癌细胞及肝细胞PD-L1的表达, IFN- α/γ -STATA1-PD-L1通路在介导肝脏微环境中介导T细胞低反应性和灭活肝脏浸润的T细胞方面发挥着重要作用^[57,58], 这种效应被称之为“适应性抵抗”, 为机体的自我保护机制, 然而这种机制并不利于HBV的清除. 因此有学者提出将PD-1抑制剂与Peg-IFN α 联用, 达到解

除免疫抑制, 增强对HBsAg的清除作用. 国内有学者在小鼠中的研究发现抗-PDL1-IFN α 异源二聚体能够增强树突状细胞(DCs)的功能, 打破免疫耐受, 与乙肝疫苗联合治疗可诱导CHB小鼠产生持久的抗-HBs免疫应答, 有望实现持久的HBsAg清除. 然而目前在CHB患者中, 尚无ICIs联合Peg-IFN α 的临床研究, 但基于上述研究打下的基础, 相信ICIs联合Peg-IFN α 或许会在Peg-IFN α 的基础上实现更多CHB的临床治愈.

由于HBV的清除与T细胞功能密切相关, 近年来针对T细胞本身的改造和利用在HBV临床治愈领域也燃起了更多希望, 其中引人注意的是工程化T细胞过继回输技术. 该技术是指从患者血液中获得T细胞, 通过HBV特异性受体的基因转移技术, 对T细胞表面HBV特异性受体改造后进行体外扩增, 并将扩增后的工程化T细胞重新输注到患者体内发挥免疫效应的技术^[59]. 目前用于HBV治疗的工程化T细胞主要有2种改造方式-即嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)和特异性T细胞受体(T cell receptor, TCR)改造的T细胞^[60-62]. 有研究发现合并CHB的白血病患者在接受来自具有HBV特异性T细胞应答的捐献者(接种疫苗或HBV自发清除者)的骨髓移植后发生了HBV清除^[63,64], 还

有类似的研究发现在具有HBV特异性适应性免疫的受试者中移植HBsAg阳性肝脏后亦出现HBV清除, 且HBV特异性细胞和体液免疫反应增加^[65]. 上述研究均表明过继转移工程HBV特异性T细胞的免疫恢复治疗策略有望成为CHB患者实现临床治愈的新突破.

3.2.2 基于靶向病毒生命周期药物的研发加速乙肝临床治愈进程: 现有的药物尚无法彻底清除cccDNA和整合宿主基因的HBV DNA, 而目前已经在临床中使用的抗乙肝病毒药物的治疗方案疗效也有限. 因此, 关于HBV治疗的研究项目和新药也在如火如荼的进行着. 在对HBV的生命周期的认识越来越深刻后, 药物的研发也开始着手HBV复制的整个过程. 目前正在研发的抗HBV药物主要在HBV感染肝细胞并复制的过程中实施阻断抑制, 即靶向病毒生命周期发挥抗病毒作用. 主要从以下几类机制发挥作用: (1)HBV进入抑制剂: 阻断HBV进入肝细胞; (2)核酸聚合物NAPs: 抑制肝表面抗原HBsAg的产生; (3)NAs: 干扰HBV DNA复制所需的DNA聚合酶, 为常见抗病毒口服药物; (4)干扰转录后调控: 干扰或抑制HBV的RNA, 阻止病毒翻译, 起到该机制的药物主要包括RNA干扰(RNA interference, RNAi)及反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO); (5)衣壳抑制剂: 干扰HBV的蛋白外壳, 阻止病毒组装; (6)HBsAg释放抑制剂(图1).

4 临床治愈到完全治愈, 还有多远?

Peg-IFN α 可以从HBV复制的多个环节发挥抗病毒活性, 例如在HBV pgRNA逆转录生成HBV DNA的过程中, Peg-IFN α 可增强APOBEC3胞苷脱氨酶和干扰素刺激基因的表达, 广泛诱导核酸G到A突变和cccDNA降解, 从而阻断HBV DNA复制^[66,67], 消耗cccDNA库; 还可诱导下调HBV RNA的合成, 促进pgRNA的降解^[68,69], 这些机制说明Peg-IFN α 的使用一定程度上可以促进CHB的完全治愈. 然而HBV感染完全治愈的核心旨在清除包括肝内cccDNA和整合HBV DNA在内的所有HBV基因, Peg-IFN α 对cccDNA虽然有一定作用, 但还是十分有限. 而近些年发展壮大的基因编辑技术带来了HBV的完全治愈的曙光. CRISPR(簇状规则间隔短回文重复序列)是原核生物基因组中的一个重复片段, 其主要作用是通过Cas9这种酶将整合在原核生物基因组中的病毒源性DNA片段切除, 最初在细菌中被发现, 是一种细菌为抵抗病毒入侵产生的特殊基因编辑方法. 很快, CRISPR-Cas9便成为一种突破性的基因编辑工具, 用于治疗多种疾病, 其中就包括HBV感染. 通过设计与靶DNA序列互补的向导RNA, CRISPR-Cas9系统便可以定向且特异性地切割目标DNA基因组, 导致DNA位点特异性的双链断裂, 断裂后的两个断端会诱导易错非同源末端连接, 且通常会

导致移码突变, 因此所得基因产物往往是非功能性的截短蛋白, 最终结果就是靶DNA基因组的失活^[70,71]. 然而CRISPR-Cas9技术在用于临床之前还需解决潜在挑战. 面对挑战, 目前也在对CRISPR-Cas9技术不断改进中, 用CRISPR介导的基因编辑技术彻底清除所有HBV基因组达到完全治愈, 可能也是征服慢性HBV感染的有力工具.

5 结论

总之, 不论是在CHB临床队列研究、基础研究、新药研发, 优势人群及非优势人群, 疗效预测和评估指标, 还是抗病毒与免疫调节联合治疗方案及个体化治疗等众多方面仍存在亟待解决的问题和挑战. 但CHB的临床治愈仍是值得我们欣喜的可实现的理想治疗目标, 未来乙肝完全治愈需要多种药物的组合, 相信随着基础与临床研究的不断深入, 消除HBV对人类健康的威胁将不再遥远, 期待更多的数据和结果.

6 参考文献

- 1 Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H, Hu J, Kramvis A, Lampertico P, Janssen HLA, Levrero M, Li W, Liang TJ, Lim SG, Lu F, Penicaud MC, Tavis JE, Thimme R; Members of the ICE-HBV Working Groups; ICE-HBV Stakeholders Group Chairs; ICE-HBV Senior Advisors, Zoulim F. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 545-558 [PMID: 30981686 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30119-0]
- 2 Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18035 [PMID: 29877316 DOI: 10.1038/nrdp.2018.35]
- 3 Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 5-13 [PMID: 21115576 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05]
- 4 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华肝脏病杂志. 2022; 30: 367-388 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193]
- 5 Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crovatto M, Talamini R. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 683-689 [PMID: 16614109 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0702]
- 6 Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331 [PMID: 11836196 DOI: 10.1093/aje/155.4.323]
- 7 Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett* 2009; 286: 22-28 [PMID: 19345001 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.053]
- 8 Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference(†). *J Hepatol* 2020; 72: 539-557 [PMID:

- 31730789 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.003]
- 9 Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019; 27: 938-961 [PMID: 31941257 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007]
 - 10 Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013; 58: 676-683 [PMID: 23219442 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.039]
 - 11 Block TM, Gish R, Guo H, Mehta A, Cuconati A, Thomas London W, Guo JT. Chronic hepatitis B: what should be the goal for new therapies? *Antiviral Res* 2013; 98: 27-34 [PMID: 23391846 DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.01.006]
 - 12 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识. *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 1693-1701
 - 13 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455 [PMID: 19052126 DOI: 10.1056/NEJMoa0802878]
 - 14 Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, Chuang WL, Lim SG, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Foster GR, Lou L, Martins EB, Dinh P, Lin L, Corsa A, Charuworn P, Subramanian GM, Reiser H, Reesink HW, Fung S, Strasser SL, Trinh H, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HL; Study 149 Investigators. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 134-144.e10 [PMID: 26453773 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043]
 - 15 Hagiwara S, Nishida N, Watanabe T, Ida H, Sakurai T, Ueshima K, Takita M, Komeda Y, Nishijima N, Osaki Y, Kudo M. Sustained antiviral effects and clearance of hepatitis surface antigen after combination therapy with entecavir and pegylated interferon in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2018; 23: 513-521 [PMID: 29438098 DOI: 10.3851/IMP3225]
 - 16 Hu C, Song Y, Tang C, Li M, Liu J, Liu J, Liao M, Zhou F, Zhang YY, Zhou Y. Effect of Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination on Higher Hepatitis B Surface Antigen Loss in Treatment-naïve Patients With Hepatitis B e Antigen -positive Chronic Hepatitis B: A Real-world Experience. *Clin Ther* 2021; 43: 572-581.e3 [PMID: 33516527 DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.022]
 - 17 Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016; 21: 337-344 [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
 - 18 Lim SG, Yang WL, Chang JPE. Switch or add-on PEGINTERFERON to chronic hepatitis B patients already on nucleos(t)ide analogue (SWAP study): final results. *J Hepatol* 2019; AASLD2019. Abstracts (oral193)
 - 19 Wu D, Wang P, Han M, Chen Y, Chen X, Xia Q, Yan W, Wan X, Zhu C, Xie Q, Jiang J, Wei L, Tan D, Dou X, Yu Y, Hou J, Luo X, Ning Q. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study. *Hepatol Int* 2019; 13: 573-586 [PMID: 31172415 DOI: 10.1007/s12072-019-09956-1]
 - 20 Hu P, Shang J, Zhang W, Gong G, Li Y, Chen X, Jiang J, Xie Q, Dou X, Sun Y, Li Y, Liu Y, Liu G, Mao D, Chi X, Tang H, Li X, Xie Y, Chen X, Jiang J, Zhao P, Hou J, Gao Z, Fan H, Ding J, Zhang D, Ren H. HBsAg Loss with Peg-interferon Alfa-2a in Hepatitis B Patients with Partial Response to Nucleos(t)ide Analog: New Switch Study. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6: 25-34 [PMID: 29577029 DOI: 10.14218/JCTH.2017.00072]
 - 21 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
 - 22 Bourlière M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, Thabut D, Guyader D, Hezode C, Picon M, Causse X, Leroy V, Bronowicki JP, Carrieri P, Riachi G, Rosa I, Attali P, Molina JM, Bacq Y, Tran A, Grangé JD, Zoulim F, Fontaine H, Alric L, Bertucci I, Bouvier-Alias M, Carrat F; ANRS HB06 PEGAN Study Group. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 177-188 [PMID: 28404133 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30189-3]
 - 23 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
 - 24 史罗明, 周根法, 孙冬林. 聚乙二醇干扰素- α -2a治疗血清低水平HBsAg阳性的慢性乙型肝炎患者临床结局预测研究. *实用肝脏病杂志* 2018; 21: 565-568
 - 25 Wu FP, Yang Y, Li M, Liu YX, Li YP, Wang WJ, Shi JJ, Zhang X, Jia XL, Dang SS. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen \leq 1500 IU/mL: An observational study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1525-1539 [PMID: 32308352 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525]
 - 26 Lim SG, Lee GH, Dan YY. HBsAg loss in inactive chronic hepatitis B carriers is dependent on level of qHBsAg and interferon response: a randomised control trial. *Hepatology* 2019; 70: 128
 - 27 周淋淋, 秦波. 聚乙二醇干扰素治疗非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者疗效预测. *中国感染与化疗杂志* 2020; 20: 374-378
 - 28 Cao Z, Liu Y, Ma L, Lu J, Jin Y, Ren S, He Z, Shen C, Chen X. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha. *Hepatology* 2017; 66: 1058-1066 [PMID: 28407271 DOI: 10.1002/hep.29213]
 - 29 Wu F, Lu R, Liu Y, Wang Y, Tian Y, Li Y, Li M, Wang W, Zhang X, Jia X, Dang S. Efficacy and safety of peginterferon alpha monotherapy in Chinese inactive chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* 2021; 41: 2032-2045 [PMID: 33896094 DOI: 10.1111/liv.14897]
 - 30 Chen XB, Liu FF, Shu FL, Liu JY, Yang JH. Peginterferon alfa-2b combined with tenofovir disoproxil fumarate induced high clinical cure rate in inactive chronic hepatitis B virus carriers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101723 [PMID: 34091082 DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101723]
 - 31 Li MH, Xie Y, Lu Y, Qiu GH, Liu F, Li XH, Zhao H, Song SJ, Guan XP, Cheng J, Xu DZ. [High rates of HBsAg loss and seroconversion result from prolonged course of pegasys treatment]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19: 182-185 [PMID: 21586235 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.03.008]
 - 32 Yan YJ, Wang XX, Cao ZH, Lu JF, Jin Y, He ZM, Geng N, Ren

- S, Ma LN, Chen XY. [Low-levels of HBsAg quantification at 48-week in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients are the advantageous population for HBsAg clearance]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2018; 26: 813-818 [PMID: 30616314 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.11.002]
- 33 Li M, Xie S, Bi X, Sun F, Zeng Z, Deng W, Jiang T, Lin Y, Yang L, Lu Y, Zhang L, Yi W, Xie Y. An optimized mode of interferon intermittent therapy help improve HBsAg disappearance in chronic hepatitis B patients. *Front Microbiol* 2022; 13: 960589 [PMID: 36110295 DOI: 10.3389/fmicb.2022.960589]
- 34 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]
- 35 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
- 36 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
- 37 Duan M, Chi X, Xiao H, Liu X, Zhuang H. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2021; 15: 318-327 [PMID: 33638049 DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2]
- 38 Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1693-1699 [PMID: 19455130 DOI: 10.1038/ajg.2009.187]
- 39 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55 [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]
- 40 Zhang QR, Sun F, Yu YQ, Sui SL, Zhao TT, Shang J, Geng JW, He YL, Zhang JM, Zhang WH. The functional cure strategies of patients with high HBsAg levels at baseline with interferon therapy (OASIS Project 1.5 Year Data). *APASL* 2023
- 41 Li J, Qu L, Sun X, Liu Y, Gong Q, Yu D, Zhang D, Jiang J, Chen J, Wei D, Han Y, Gao Y, Zhang Q, She W, Chen L, Zhang J, Zhang X. Peg-interferon alpha add-on Tenofovir disoproxil fumarate achieved more HBsAg loss in HBeAg-positive chronic hepatitis B naïve patients. *J Viral Hepat* 2021; 28: 1381-1391 [PMID: 34228855 DOI: 10.1111/jvh.13571]
- 42 朱世珠, 董漪, 徐志强, 王丽旻, 陈大为, 甘雨, 王福川, 闫建国, 曹丽丽. 1-7岁慢性乙型肝炎HBeAg阳性儿童经抗病毒治疗HBsAg清除率的回顾性研究. *中华肝脏病杂志* 2016; 24: 738-743 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005]
- 43 Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, Hierro L, Crivellaro C, Vergani GM, Iorio R, Pace M, Con P, Gatta A. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46: 715-718 [PMID: 10764718 DOI: 10.1136/gut.46.5.715]
- 44 Kansu A, Doğanci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, Dikici B, Dalgiç B, Selimoğlu A, Kasirga E, Ozkan TB, Kuloglu Z, Aydoğdu S, Boşnak M, Ertekin V, Tanir G, Haspolat K, Girgin N, Yağcı RV. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006; 11: 255-261 [PMID: 16640106]
- 45 张敏, 李静, 王福生. 儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗与临床治愈: 进展与挑战. *中华肝脏病杂志* 2021; 29: 1218-1223
- 46 Wang F, Song M, Hu Y, Yang L, Bi X, Lin Y, Jiang T, Deng W, Wang S, Sun F, Zeng Z, Lu Y, Shen G, Liu R, Chang M, Wu S, Gao Y, Hao H, Xu M, Chen X, Hu L, Wan G, Zhang L, Li M, Xie Y. The relation of the frequency and functional molecules expression on plasmacytoid dendritic cells to postpartum hepatitis in women with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection. *Front Immunol* 2022; 13: 1062123 [PMID: 36439153 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1062123]
- 47 Tang Q, Wang CR, Liu XQ. Cytokine profiles of chronic HBV infected women during pregnancy and postpartum. *AASLD 2022 Abstract* 1217
- 48 Song A, Liu Y, Cao Z, Lu J, Ren S, Zheng S, Ma L, Hu Z, Lin X, Li H, Zheng Y, Chen X. Clinical Features and T Cell Immune Characteristics of Postpartum Hepatitis Flare in Pregnant Women With HBeAg-Positive Chronic HBV Infection. *Front Immunol* 2022; 13: 881321 [PMID: 35493501 DOI: 10.3389/fimmu.2022.881321]
- 49 Huang H, Wang J, Li W, Chen R, Chen X, Zhang F, Xu D, Lu F. Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naïve HBV-infected individuals. *J Clin Virol* 2018; 99-100: 71-78 [PMID: 29353073 DOI: 10.1016/j.jcv.2017.12.016]
- 50 van Bömmel F, van Bömmel A, Krauel A, Wat C, Pavlovic V, Yang L, Deichsel D, Berg T, Böhm S. Serum HBV RNA as a Predictor of Peginterferon Alfa-2a Response in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2018; 218: 1066-1074 [PMID: 29741634 DOI: 10.1093/infdis/jiy270]
- 51 Zhang Q, Huang H, Sun A, Liu C, Wang Z, Shi F, Duan W, Sun X, Wang Q, Sun P, Pu C, Zhang Y. Change of Cytokines in Chronic Hepatitis B Patients and HBeAg are Positively Correlated with HBV RNA, Based on Real-world Study. *J Clin Transl Hepatol* 2022; 10: 390-397 [PMID: 35836760 DOI: 10.14218/JCTH.2021.00160]
- 52 Farag MS, van Campenhout MJH, Pfefferkorn M, Fischer J, Deichsel D, Boonstra A, van Vuuren AJ, Ferenci P, Feld JJ, Berg T, Hansen BE, van Bömmel F, Janssen HLA. Hepatitis B Virus RNA as Early Predictor for Response to Pegylated Interferon Alpha in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 202-211 [PMID: 31912157 DOI: 10.1093/cid/ciaa013]
- 53 Wang ZL, Zheng JR, Yang RF, Huang LX, Chen HS, Feng B. An Ideal Hallmark Closest to Complete Cure of Chronic Hepatitis B Patients: High-sensitivity Quantitative HBsAg Loss. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 197-206 [PMID: 36406318 DOI: 10.14218/JCTH.2022.00289]
- 54 Zhu Y, Chen M, Xu D, Li TE, Zhang Z, Li JH, Wang XY, Yang X, Lu L, Jia HL, Dong QZ, Qin LX. The combination of PD-1 blockade with interferon- α has a synergistic effect on hepatocellular carcinoma. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 726-737 [PMID: 35459855 DOI: 10.1038/s41423-022-00848-3]
- 55 Chu F, Li HS, Liu X, Cao J, Ma W, Ma Y, Weng J, Zhu Z, Cheng X, Wang Z, Liu J, Jiang ZY, Luong AU, Peng W, Wang J, Balakrishnan K, Yee C, Dong C, Davis RE, Watowich SS, Neelapu SS. CXCR5(+)CD8(+) T cells are a distinct functional subset with an antitumor activity. *Leukemia* 2019; 33: 2640-2653 [PMID: 31028278 DOI: 10.1038/s41375-019-0464-2]
- 56 Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, Gaggar A, Nguyen AH, Subramanian GM, Schwabe C, Dunbar PR. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study. *J Hepatol* 2019; 71: 900-907 [PMID: 31306680 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.028]
- 57 Li N, Wang J, Zhang N, Zhuang M, Zong Z, Zou J, Li G, Wang X, Zhou H, Zhang L, Shi Y. Cross-talk between TNF- α and IFN- γ signaling in induction of B7-H1 expression in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 271-283 [PMID: 29090321 DOI: 10.1007/s00262-017-2086-8]
- 58 Liu L, Hou J, Xu Y, Qin L, Liu W, Zhang H, Li Y, Chen M, Deng

- M, Zhao B, Hu J, Zheng H, Li C, Meng S. PD-L1 upregulation by IFN- α / γ -mediated Stat1 suppresses anti-HBV T cell response. *PLoS One* 2020; 15: e0228302 [PMID: 32628668 DOI: 10.1371/journal.pone.0228302]
- 59 Tan AT, Schreiber S. Adoptive T-cell therapy for HBV-associated HCC and HBV infection. *Antiviral Res* 2020; 176: 104748 [PMID: 32087191 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104748]
- 60 Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68 [PMID: 25838374 DOI: 10.1126/science.aaa4967]
- 61 June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* 2018; 379: 64-73 [PMID: 29972754 DOI: 10.1056/NEJMr1706169]
- 62 Labanieh L, Majzner RG, Mackall CL. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 377-391 [PMID: 31011197 DOI: 10.1038/s41551-018-0235-9]
- 63 Ilan Y, Nagler A, Adler R, Naparstek E, Or R, Slavin S, Brautbar C, Shouval D. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 246-252 [PMID: 8340054]
- 64 Lau GK, Lok AS, Liang RH, Lai CL, Chiu EK, Lau YL, Lam SK. Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer. *Hepatology* 1997; 25: 1497-1501 [PMID: 9185774 DOI: 10.1002/hep.510250631]
- 65 Loggi E, Bihl F, Chisholm JV 3rd, Biselli M, Bontadini A, Vitale G, Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD, Bernardi M, Brander C, Andreone P. Anti-HBs re-seroconversion after liver transplantation in a patient with past HBV infection receiving a HBsAg positive graft. *J Hepatol* 2009; 50: 625-630 [PMID: 19157623 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.026]
- 66 Bonvin M, Achermann F, Greeve I, Stroka D, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Sommer P, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Greeve J. Interferon-inducible expression of APOBEC3 editing enzymes in human hepatocytes and inhibition of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 2006; 43: 1364-1374 [PMID: 16729314 DOI: 10.1002/hep.21187]
- 67 Stadler D, Kächele M, Jones AN, Hess J, Urban C, Schneider J, Xia Y, Oswald A, Nebioglu F, Bester R, Lasitschka F, Ringelhan M, Ko C, Chou WM, Geerlof A, van de Klundert MA, Wettengel JM, Schirmacher P, Heikenwälder M, Schreiner S, Bartenschlager R, Pichlmair A, Sattler M, Unger K, Protzer U. Interferon-induced degradation of the persistent hepatitis B virus cccDNA form depends on ISG20. *EMBO Rep* 2021; 22: e49568 [PMID: 33969602 DOI: 10.15252/embr.201949568]
- 68 Gordien E, Rosmorduc O, Peltekian C, Garreau F, Bréchet C, Kremsdorf D. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. *J Virol* 2001; 75: 2684-2691 [PMID: 11222692 DOI: 10.1128/JVI.75.6.2684-2691.2001]
- 69 Wang YX, Niklasch M, Liu T, Wang Y, Shi B, Yuan W, Baumert TF, Yuan Z, Tong S, Nassal M, Wen YM. Interferon-inducible MX2 is a host restriction factor of hepatitis B virus replication. *J Hepatol* 2020; 72: 865-876 [PMID: 31863794 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.009]
- 70 Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346: 1258096 [PMID: 25430774 DOI: 10.1126/science.1258096]
- 71 Kim H, Kim JS. A guide to genome engineering with programmable nucleases. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 321-334 [PMID: 24690881 DOI: 10.1038/nrg3686]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

血清胃蛋白酶原PGI/PGII联合胃泌素-17预测胃溃疡继发癌变

俞巧燕, 张洪成, 金好

俞巧燕, 张洪成, 金好, 金华广福肿瘤医院消化内科 浙江省金华市 321001

俞巧燕, 研究生, 主治医师, 研究方向为消化内科.

基金项目: 中国消化道早癌医师共同成长计划科研项目, No. GTCZ-2020-ZJ-33-007.

作者贡献分布: 此课题由俞巧燕设计; 研究过程由俞巧燕及张洪成操作完成; 研究所用试剂及分析工具由俞巧燕提供; 数据分析由俞巧燕及金好完成; 本论文写作由俞巧燕完成.

通讯作者: 俞巧燕, 研究生, 主治医师, 321001, 浙江省金华市婺城区中街道新华街含笑巷30号, 金华广福肿瘤医院消化内科. yingliuyi@aliyun.com

收稿日期: 2023-09-01

修回日期: 2023-10-09

接受日期: 2023-10-23

在线出版日期: 2023-10-28

Prediction of canceration of gastric ulcer with serum pepsinogen I / II ratio and gastrin-17

Qiao-Yan Yu, Hong-Cheng Zhang, Hao Jin

Qiao-Yan Yu, Hong-Cheng Zhang, Hao Jin, Department of Gastroenterology, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Chinese Early Gastrointestinal Cancer Physicians' Growth Program, No. GTCZ-2020-ZJ-33-007.

Corresponding author: Qiao-Yan Yu, Graduate Degree, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, No. 30 Hanxiao Lane, Xinhua Street, Wucheng District, Jinhua 321001, Zhejiang Province, China. yingliuyi@aliyun.com

Received: 2023-09-01

Revised: 2023-10-09

Accepted: 2023-10-23

Published online: 2023-10-28

BACKGROUND

Screening sensitivity markers for canceration of gastric ulcer is of great significance for the prevention and treatment of gastric cancer. Previous studies have suggested that pepsinogen and gastrin-17 (G-17) may have appreciated value in the prediction of early gastric cancer, but there is still no definitive consensus on this.

AIM

To assess the clinical value of serum pepsinogen I (PG I) / pepsinogen II (PG II) ratio combined with G-17 in predicting canceration of gastric ulcer to provide sensitive biochemical markers for early diagnosis of gastric cancer.

METHODS

A retrospective analysis was conducted on 215 patients with gastric ulcer at our hospital from July 2020 to April 2023. According to the histopathological diagnosis by gastroscopy, the patients were divided into either a simple ulcer group (184 cases) or a gastric cancer group (31 cases). Serum PG I, PG II, G-17, and tumor markers [including carbohydrate antigen (CA)724, CA199, carcinoembryonic antigen (CEA), and ferritin] were detected on admission. The delta over baseline (DOB) value of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection was measured by the ¹³C breath test.

RESULTS

There were no differences in gender, age, DOB value, or disease course between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the simple ulcer group, serum levels of PG II, G-17, CA724, CA199, and CEA in the gastric cancer group were increased, while PG I, ferritin, and PG I / PG II ratio were decreased ($P < 0.05$). Spearman test showed that PG I / PG II ratio was negatively correlated with G-17, CA724, CA199, and CEA, and positively correlated with ferritin ($P < 0.05$). G-17 was positively correlated with CA724, CA199,

Abstract



and CEA, and negatively correlated with ferritin ($P < 0.05$). Receiver operating curve (ROC) analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of PG I /PG II ratio and G-17 for diagnosing canceration of gastric ulcer was 0.804 and 0.742, respectively. The AUC of PG I /PG II ratio combined with G-17 was 0.899, significantly higher than that of either indicator alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The decrease of serum PG I /PG II ratio and increase of G-17 are closely related to the canceration of gastric ulcer. The combination of PG I /PG II ratio and G-17 has good predictive performance for canceration of gastric ulcer. PG I /PG II ratio and G-17 can serve as sensitive biomarkers for the early diagnosis of gastric cancer.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pepsin; Gastrin-17; Gastric ulcer; Gastric cancer; Ferritin; *Helicobacter pylori*

Citation: Yu QY, Zhang HC, Jin H. Prediction of canceration of gastric ulcer with serum pepsinogen I / II ratio and gastrin-17. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(20): 846-851

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/846.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.846>

摘要

背景

筛选胃溃疡继发癌变的敏感性标志物对胃癌的预防和治疗具有重要意义。先前的研究提示胃蛋白酶原和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)可能在早期胃癌的预测方面有一定的参考价值,但尚无确切统一的观点。

目的

探讨血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)/胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)联合G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值,为胃癌的早期诊断提供敏感性生化标志物。

方法

回顾性总结2020-07/2023-04我院初诊为胃溃疡患者215例,根据胃镜下组织病理学诊断分为单纯溃疡组184例和胃癌组31例。入院检测血清PG I、PG II、G-17和肿瘤标志物[包括癌抗原(cancer antigen, CA)724、CA199、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和铁蛋白],¹³C呼气试验测定幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染超基准(delta over baseline, DOB)值。

结果

两组性别、年龄、DOB值和病程比较无明显差异($P > 0.05$)。与单纯溃疡组相比,胃癌组血清PG II、

G-17、CA724、CA199和CEA水平升高,而PG I、铁蛋白和PGI/PGII下降($P < 0.05$)。Spearman检验显示,PG I /PG II与G-17、CA724、CA199和CEA呈负相关,与铁蛋白呈正相关($P < 0.05$)。G-17与CA724、CA199和CEA呈正相关,与铁蛋白呈负相关($P < 0.05$)。受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)显示,PG I /PG II和G-17诊断胃溃疡继发癌变的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.804和0.742,PG I /PG II和G-17联合诊断的AUC为0.899,显著高于单一指标($P < 0.05$)。

结论

血清PG I /PG II下降和G-17升高与胃溃疡继发癌变紧密相关,PG I /PG II联合G-17对胃溃疡继发癌变的预测性能较好,PG I /PG II和G-17可作为早期诊断胃癌的敏感性标志物。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃蛋白酶原; 胃泌素-17; 胃溃疡; 胃癌; 铁蛋白; 幽门螺旋杆菌

核心提要: 血清胃蛋白酶原 I /胃蛋白酶原 II、胃泌素-17可作为早期诊断胃癌的敏感性标志物,二者联用可为胃溃疡继发癌变的高危患者的早癌筛查提供检测手段。

文献来源: 俞巧燕, 张洪成, 金好. 血清胃蛋白酶原PG I /PG II 联合胃泌素-17预测胃溃疡继发癌变. *世界华人消化杂志* 2023; 31(20): 846-851

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/846.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.846>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染已经被证实与消化道相关疾病尤其是溃疡的发生密切相关,是胃溃疡的强效预测因子^[1]。胃溃疡有一定的癌变率,尤其是老年患者、长期难治性溃疡、继发穿孔或者出血,癌变的几率显著升高^[2,3]。早期识别溃疡继发癌变的高危患者对降低胃癌的发生率,提高胃癌手术根治率具有十分重要的临床意义。通过筛选血清敏感性标志物是早期诊断肿瘤的重要途径。早期研究认为^[4],肿瘤标志物如癌抗原(cancer antigen, CA)199、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)于消化道肿瘤的发生密切相关,但是缺乏组织特异性。胃蛋白酶原和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)是胃腺体细胞分泌的特异性组织蛋白,不仅发挥消化酶的特性,同时也能反映腺体细胞的生物学功能。在溃疡和癌变的情况下对腺体细胞的损伤程度可能不一致,从而导致胃蛋白酶原和G-17的分泌异常^[5,6]。我们推测,胃蛋白酶原和G-17在预测胃溃疡继发癌变方面可能有一定

参考价值. 搜索国内外文献尚无确切且统一的观点阐述胃蛋白酶原和G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值. 基于此, 本研究重点分析血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I) /胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II) 联合G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值, 以期为胃癌的早期诊断提供敏感性生化标志物.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性总结2020-07/2023-04我院初诊断胃溃疡患者215例. 纳入标准: (1)年龄大于18岁; (2)符合胃溃疡的诊断标准, 有完整的胃镜下组织病理学诊断结果; (3)临床资料完整. 排除标准: (1)既往进行手术或者放化疗; (2)已经确诊胃癌或者消化道其他部位肿瘤; (3)同时参与其他研究.

1.2 方法 根据胃镜下组织病理学诊断分为单纯溃疡组184例和胃癌组31例. 由我院经验丰富的胃镜室医师根据病变情况至少获取三个不同区域组织标本, 体积至少大于1 cm³. 由经验丰富的2名病理科医师对组织标本的病理图像分别判读, 再对疑虑的组织标本讨论以及综合判断确定, 仍有疑虑的咨询额外1名病理科医师共同讨论确定, 有完整的病理报告.

入院24 h内检测血清PG I、PG II、G-17和肿瘤标志物, 包括CA724、CA199、CEA和铁蛋白, ELISA法检测对应指标, 试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司, 根据说明书步骤进行.¹³C呼气试验测定*H. pylori*感染超基准(delta over baseline, DOB)值, 试剂盒购自深圳市中核海得威生物科技有限公司, 国药准字H20000021.

统计学处理 以SPSS 20.0统计软件对计量资料(均数±标准差)比较采用 t 检验, 计数资料[例(%)]比较用 χ^2 检验; Spearman检验做相关分析, 受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)计算曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度和特异度, 获取最佳临界值, AUC比较采用 Z 检验. 取双侧检验水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 两组一般临床资料的比较 两组性别、年龄、DOB值、病程、溃疡出血、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)使用率以及溃疡的严重程度比较无明显差异. 见表1.

2.2 两组血生化的比较 与单纯溃疡组相比, 胃癌组血清PG II、G-17、CA724、CA199和CEA水平升高, 而PG I、铁蛋白和PG I /PG II下降($P < 0.05$). 见表2.

2.3 相关性分析 Spearman检验显示, PG I /PG II与G-17、CA724、CA199和CEA呈负相关, 与铁蛋白呈正相关($P < 0.05$). G-17与CA724、CA199和CEA呈正相关,

与铁蛋白呈负相关($P < 0.05$). 见表3.

2.4 PG I /PG II 和G-17诊断胃溃疡继发癌变的ROC ROC显示, PG I /PG II 和G-17诊断胃溃疡继发癌变的AUC分别为0.804和0.742, PG I /PG II 和G-17联合诊断的AUC为0.899, 显著高于单一指标($Z = 4.021$ 和 4.998 , $P < 0.05$). 见表4和图1.

3 讨论

已经证实^[7], 胃溃疡是胃癌的独立危险因素. *H. pylori*引起的慢性炎症与胃癌发生有关, 胃癌的风险与胃炎的炎症程度密切相关^[8]. 虽然胃癌和胃溃疡都与*H. pylori*感染有关, 但它们的确切病因机制不同. 胃癌是由上皮细胞不受控制的增殖引起, 并伴有低酸分泌(或低氯血症); 而胃溃疡是由胃上皮层伤口愈合中断引起, 并与高氯血症有关^[9]. 虽有研究探讨了胃溃疡继发癌变的临床特征和主要危险因素^[10], 但尚未寻找到特异性用于胃溃疡继发癌变的确切的早期诊断生物标记物. 本研究则探讨了血清PG I /PG II 联合G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值, 具有一定的实践价值.

本研究显示, 两组性别、年龄、DOB值和病程比较无明显差异, 提示单纯根据*H. pylori*感染的定量DOB值不能作为评估癌变风险的主要依据. 尽管理论上*H. pylori*感染越严重, 溃疡的疾病程度可能也越严重, 溃疡相关并发症如出血和穿孔的几率越高, 癌变的风险也相应升高^[11], 但DOB值尚不能作为鉴别溃疡与胃癌的客观依据. 胃癌组血清PG II、G-17、CA724、CA199和CEA水平升高, 而PG I、铁蛋白和PG I /PG II下降. CA724、CA199、CEA和铁蛋白是评估消化道恶性肿瘤的常用指标. 如张志伟^[12]指出, 联合血清趋化因子(C-C基元)配体20、CEA和CA724可用于诊断*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎患者发生癌前病变的风险. 陈丽丽等^[13]研究显示, 联合血清胃蛋白酶原、CA724和CA199诊断早期胃癌的敏感度和特异度较好. 强金虎^[14]发现, 血浆纤维蛋白原、前清蛋白和铁蛋白检测对老年胃癌具有较高的诊断性能. 但不同的研究往往选取不同的肿瘤标志物, 目前尚无敏感度和特异度满意的标志物用于胃癌的早期鉴别诊断.

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃黏膜细胞分泌的一种天冬氨酸蛋白酶, 是胃液中胃蛋白酶的非活性前体. 它由375个氨基酸组成, 分子量约42 kDa, PG I 和PG II的基因表达位点不同, 分别位于11号和6号染色体上. PG合成后主要释放到胃里, 一小部分通过胃粘膜的毛细血管进入血液循环. PG可以反映胃黏膜的功能和状态, 与胃病变密切相关. 胃癌患者内镜治疗后PG含量高于手术前^[15]. 胃溃疡患者血清PG含量较高^[16]. PG血清

表 1 两组一般临床资料的比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	DOB值	病程(mo)	溃疡出血(例(%))	PPI抑制剂(例(%))	严重程度(轻/中/重度)
溃疡组	184	112/42	58.9 ± 9.3	92.3 ± 13.3	15.6 ± 5.3	15(8.2)	89(48.4)	45/77/62
胃癌组	31	19/12	57.6 ± 8.8	102.5 ± 16.5	17.8 ± 6.9	5(16.1)	15(48.4)	5/15/11
t/χ^2		1.633	0.659	1.124	0.432	2.001	0.000	1.081
P		0.201	0.452	0.102	0.724	0.157	0.999	0.582

DOB: 超基准; PPI: 质子泵抑制剂.

表 2 两组血生化的比较

组别	例数	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	PG I /PG II	G-17(pmol/L)	CA724(U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)	铁蛋白(ng/mL)
溃疡组	184	112.3 ± 25.6	9.8 ± 3.2	11.5 ± 2.3	21.2 ± 4.5	4.6 ± 1.3	10.2 ± 3.4	1.8 ± 0.4	65.8 ± 13.5
胃癌组	31	65.3 ± 14.7	15.8 ± 4.6	4.1 ± 0.9	30.3 ± 6.9	7.7 ± 2.2	16.5 ± 4.7	4.6 ± 1.3	36.5 ± 9.1
t		15.326	10.203	17.758	9.635	4.526	5.002	4.032	6.032
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PG I: 胃蛋白酶原 I; PG II: 胃蛋白酶原 II; G-17: 胃泌素-17; CA724: 癌抗原724; CA199: 癌抗原199; CEA: 癌胚抗原.

表 3 相关性分析

指标	PG I /PG II		G-17	
	r_s 值	P	r_s 值	P
G-17	-0.756	<0.001	-	-
CA724	-0.452	0.002	0.423	0.005
CA199	-0.469	0.001	0.467	0.001
CEA	-0.521	<0.001	0.498	<0.001
铁蛋白	0.369	0.012	-0.389	0.009

PG I: 胃蛋白酶原 I; PG II: 胃蛋白酶原 II; G-17: 胃泌素-17; CA724: 癌抗原724; CA199: 癌抗原199; CEA: 癌胚抗原.

表 4 PG I /PG II 和G-17诊断胃溃疡继发癌变的ROC

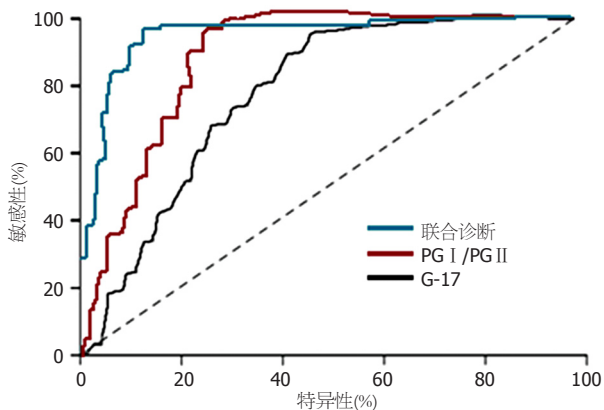
指标	AUC	95%CI	P	敏感度(%)	特异度(%)	临界值
PG I /PG II	0.804	0.745-0.866	<0.001	72.5	84.5	6.9
G-17	0.742	0.711-0.802	0.003	71.1	77.9	25.6 pmol/L
联合诊断	0.899	0.823-0.945	<0.001	83.3	95.8	-

PG I: 胃蛋白酶原 I; PG II: 胃蛋白酶原 II; G-17: 胃泌素-17; ROC: 受试者工作曲线; AUC: 曲线下面积; CI: 置信区间.

学检测具有无创性、价格低廉、便于动态监测等优点, 还具有与萎缩性胃炎和胃癌高发地区的大规模筛查相兼容的成本效益^[17]. Han等^[18]指出, PG I、PG II 和PG I /PG II 联合检测对胃癌的筛查、预防和诊断具有重要的临床价值. 陈少华^[19]指出, PG I /PG II 可作为青年胃癌的早期筛查指标. 赵茜等^[20]研究显示, 胃癌前病变*H. pylori* 感染与血清G-17、PG I /PG II 和CA724的异常表达高度相关. 段才华等^[21]也认为, 联合血清G-17、PG I、PG II

和CA724检测可提高胃癌的筛查率, 反应胃癌组织的病理严重程度.

胃泌素由胃的内分泌G细胞合成, 并刺激顶叶细胞分泌胃酸. 胃酸可将无活性的胃蛋白酶原转化为活性胃蛋白酶. G-17和G-34是经典的胃泌素, G-17在胃窦粘膜中更普遍, G-34在十二指肠中占主导地位. 胃泌素病理条件下可促进胃上皮细胞增殖、抑制细胞凋亡并支持其迁移^[22]. 基于这些生理学, 萎缩中胃腺体的损失会降低



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i20.846 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 PG I /PG II和G-17诊断胃溃疡继发癌变的ROC. PG I: 胃蛋白酶原 I; PG II: 胃蛋白酶原 II; G-17: 胃泌素-17; ROC: 受试者工作曲线.

PG和G-17水平^[23]. 健康人群中, 高水平的血清G-17(>15 pmol/L)与萎缩性胃炎的患病风险增加显著相关. 但随着胃病的进展, 血清G-17对萎缩性胃炎的诊断强度逐渐下降, 尤其是进展为胃癌时^[24]. 建议将G-17纳入胃癌前病变的筛查和预测模型中, 以实现胃癌的准确风险分层. Cai等^[25]对中国人群进行了一项全国性的多中心横断面研究, 共筛选出7个胃癌的风险预测变量(年龄、性别、PG I /II、G-17、*H. pylori*感染、腌制食品和油炸食品), 构建的量化模型对预测胃癌的发生具有较好的准确性.

本研究显示, PG I /PG II 与G-17、CA724、CA199和CEA呈负相关, 与铁蛋白呈正相关. G-17与CA724、CA199和CEA呈正相关, 与铁蛋白呈负相关. 提示, PG I /PG II 和G-17异常表达与肿瘤标志物可能存在内在联系. 进一步采用ROC显示, PG I /PG II 和G-17联合诊断胃溃疡继发癌变的AUC最高, 提示PG I /PG II 联合G-17对筛查胃溃疡继发癌变的高危患者具有一定的应用潜力.

4 结论

综上所述, 血清PG I /PG II 下降和G-17升高与胃溃疡继发癌变紧密相关, PG I /PG II 联合G-17对胃溃疡继发癌变的预测性能较好, PG I /PG II 和G-17可作为诊断胃癌早期的敏感性标志物.

文章亮点

实验背景

筛选胃溃疡继发癌变的生物标志物对胃癌的及早预防、诊断和治疗具有重要的临床应用价值.

实验动机

胃蛋白酶原和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)可能是鉴别胃癌高危人群的标志物.

实验目标

探讨血清(pepsinogen I, PG I)/胃蛋白酶原 II(pepsinogen II, PG II)联合G-17在胃溃疡继发癌变的高危患者用于胃癌风险筛查的临床应用价值.

实验方法

纳入184例胃溃疡患者和31例胃癌患者, 比较两组患者的血清PG I /PG II 及G-17和肿瘤标志物的含量差异. Spearman检验分析PG I /PG II 及G-17与肿瘤标志物的相关性, 受试者工作曲线分析PG I /PG II 和G-17诊断胃溃疡继发癌变临床价值.

实验结果

胃癌组血清PG II、G-17水平升高, 而PG I 和PG I /PG II 降低. PG I /PG II 与癌抗原724、199和癌胚抗原呈负相关, 与铁蛋白呈正相关; 而G-17反之. PG I /PG II、G-17及二者联用诊断胃溃疡继发癌变的曲线下面积分别为0.804、0.742和0.899, 其中PG I /PG II、G-17的最佳临界值分别为6.9 pmol/L和25.6 pmol/L.

实验结论

血清PG I /PG II 降低和G-17升高与胃溃疡继发癌变有关, 其区分癌变可能性的PG I /PG II、G-17的最佳临界值分别为6.9 pmol/L和25.6 pmol/L.

展望前景

PG I /PG II 联合G-17可用于胃溃疡继发癌变的高危患者的早癌风险筛查.

5 参考文献

- 1 Yu C, Qiu J, Xiong M, Ou C, Zeng M, Song H. Trends in *Helicobacter pylori*-related gastric ulcer research from 2012 to 2022: A bibliometric and visual analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;

- 9: 1027534 [PMID: 36507534 DOI: 10.3389/fmed.2022.1027534]
- 2 候聪颖. 血清胃泌素与胃蛋白酶原对胃溃疡和胃癌的诊断价值. *广州医科大学学报* 2021; 49: 88-96 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2021.05.19]
 - 3 陈绪阳, 吉茂礼, 刘雪花, 魏铁军, 张恒, 郭艺静, 张永利, 姜萌. 外周血MPV, PDW与血清CEA联合检测对胃癌和胃溃疡的鉴别诊断作用. *现代检验医学杂志* 2019; 34: 107-110+141 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.028]
 - 4 Abd Temur A, Aqeel Rashid F. Irisin and Carcinoembryonic Antigen (CEA) as Potential Diagnostic Biomarkers in Gastric and Colorectal Cancers. *Rep Biochem Mol Biol* 2021; 10: 488-494 [PMID: 34981027 DOI: 10.52547/rbmb.10.3.488]
 - 5 Dong Z, Zhang X, Chen X, Zhang J. Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: an Observational Study. *Clin Lab* 2019; 65 [PMID: 31414587 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190433]
 - 6 Lin Z, Bian H, Chen C, Chen W, Li Q. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1042-1048 [PMID: 34295555 DOI: 10.21037/jgo-21-254]
 - 7 Zhang R, Li H, Li N, Shi JF, Li J, Chen HD, Yu YW, Qin C, Ren JS, Chen WQ, He J. Risk factors for gastric cancer: a large-scale, population-based case-control study. *Chin Med J (Engl)* 2021; 134: 1952-1958 [PMID: 34310399 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001652]
 - 8 Li B, Cheung KS, Wong IY, Leung WK, Law S. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastric cancer risk after *Helicobacter pylori* eradication: A territory-wide study. *Cancer* 2021; 127: 1805-1815 [PMID: 33471380 DOI: 10.1002/cncr.33412]
 - 9 Wang J, Yao Y, Zhang Q, Li S, Tang L. Inflammatory responses induced by *Helicobacter pylori* on the carcinogenesis of gastric epithelial GES-1 cells. *Int J Oncol* 2019; 54: 2200-2210 [PMID: 31081048 DOI: 10.3892/ijo.2019.4775]
 - 10 王云溪. 慢性胃溃疡癌变的临床特点及潜在预测因子分析. *实用癌症杂志* 2017; 32: 623-626 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.04.029]
 - 11 Liatsos C, Papaefthymiou A, Kyriakos N, Galanopoulos M, Douleris M, Giakoumis M, Petridou E, Mavrogiannis C, Rokkas T, Kountouras J. *Helicobacter pylori*, gastric microbiota and gastric cancer relationship: Unrolling the tangle. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 959-972 [PMID: 35646287 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i5.959]
 - 12 张志伟, 高春艳, 王岚. CCL20与CEA和CA724对幽门螺杆菌感染相关胃癌前病变的诊断价值. *中华医院感染学杂志* 2023; 33: 364-367 [DOI: 10.11816/cn.ni.2023-213463]
 - 13 陈丽丽, 王鑫鑫, 马丽娜, 顾黎黎. 血清胃蛋白酶原、CA724及CA199联合检测在早期胃癌诊断中的应用价值. *吉林医学* 2023; 44: 924-927 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2023.04.017]
 - 14 强金虎. 血浆前清蛋白、纤维蛋白原和铁蛋白在老年胃癌实验诊断中的价值分析. *国际检验医学杂志* 2019; 40: 3045-3049 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.025]
 - 15 Trivanovic D, Plestina S, Honovic L, Dobrila-Dintinjana R, Vlastic Tanaskovic J, Vrbancic D. Gastric cancer detection using the serum pepsinogen test method. *Tumori* 2022; 108: 386-391 [PMID: 33993805 DOI: 10.1177/03008916211014961]
 - 16 谢元元, 张宁, 李清峰, 高晓霞, 李飞. 血清胃蛋白酶原与老年胃溃疡患者溃疡愈合质量的相关性. *临床消化病杂志* 2021; 33: 317-321 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2021.05.03]
 - 17 石振旺, 方东, 鲍德明, 王黎明, 许勤, 赵敏, 陈正. 胃癌高发地区慢性萎缩性胃炎血清幽门螺杆菌抗体分型情况以及癌变风险的差异. *安徽医药* 2023; 27:332-336 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.027]
 - 18 Han XL, Yi CL, Ma JD, He Y, Wu LM, Wang YF, Yang HJ, Liang DY, Shi JF. Clinical Value of Pepsinogen in the Screening, Prevention, and Diagnosis of Gastric Cancer. *Lab Med* 2022; 53: 71-77 [PMID: 34508270 DOI: 10.1093/labmed/lmab035]
 - 19 陈少华, 张倩, 孙永梅, 李明. PGI/PGII比值在青年胃癌患者诊断价值研究. *安徽理工大学学报(自然科学版)* 2022; 42:103-108
 - 20 赵茜, 彭辉. 胃癌前病变患者幽门螺杆菌感染及与血清G-17、PGI/PGII、CA72-4水平的相关性. *公共卫生与预防医学* 2022; 33:128-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2022.06.030]
 - 21 段才华, 刘九思, 王金根, 丁萍, 王延庆. 血清G-17、PGI、PGII及CA724联合外周血RDW、PDW检测在胃癌筛查中的意义分析. *现代诊断与治疗* 2021; 32:3959-3960
 - 22 Shen H, Xiong K, Wu X, Cheng S, Lou Q, Jin H, Zhang X. The Diagnostic Value of Serum Gastrin-17 and Pepsinogen for Gastric Cancer Screening in Eastern China. *Gastroenterol Res Pract* 2021; 2021: 6894248 [PMID: 33936196 DOI: 10.1155/2021/6894248]
 - 23 Li X, Feng M, Yuan G. Clinical efficacy of Weisu granule combined with Weifuchun tablet in the treatment of chronic atrophic gastritis and its effect on serum G-17, PG I and PG II levels. *Am J Transl Res* 2022; 14: 275-284 [PMID: 35173844]
 - 24 Wang R, Chen XZ. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES). *Sci Rep* 2020; 10: 4523 [PMID: 32161305 DOI: 10.1038/s41598-020-61472-7]
 - 25 Cai Q, Zhu C, Yuan Y, Feng Q, Feng Y, Hao Y, Li J, Zhang K, Ye G, Ye L, Lv N, Zhang S, Liu C, Li M, Liu Q, Li R, Pan J, Yang X, Zhu X, Li Y, Lao B, Ling A, Chen H, Li X, Xu P, Zhou J, Liu B, Du Z, Du Y, Li Z; Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China (GECA). Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut* 2019; 68: 1576-1587 [PMID: 30926654 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317556]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连-木香-肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制

朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋

朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋, 绍兴市中医院中药剂科 浙江省绍兴市 312000

朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 主要从事中药药理、临床中药学研究.

基金项目: 全国名老中医药经验专家传承工作室建设项目, No. [2022]75; 浙江省中医药科技计划项目, No. 2023ZL728和2023ZF174; 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目, No. 2019ZY09.

作者贡献分布: 此课题由朱文瑞、王铁烽、徐洪锋设计; 研究过程及文章初稿写作由朱文瑞完成; 文章修订由朱文瑞完成.

通讯作者: 朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 312000, 浙江省绍兴市越城区人民中路641号, 绍兴市中医院中药剂科. zwrtg920@163.com

收稿日期: 2023-09-07

修回日期: 2023-10-03

接受日期: 2023-10-23

在线出版日期: 2023-10-28

Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking

Wen-Rui Zhu, Tie-Feng Wang, Hong-Feng Xu

Wen-Rui Zhu, Tie-Feng Wang, Hong-Feng Xu, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Supported by: National Famous Traditional Chinese Medicine Experts Inheritance Studio Project, No. [2022]75; Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project, No. 2023ZL728 and No. 2023ZF174; Zhejiang Pharmaceutical Association Foundation for Hospital Pharmacy, No. 2019ZY09.

Corresponding author: Wen-Rui Zhu, Master, Traditional

Chinese Pharmacist, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 641 Renmin Middle Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zwrtg920@163.com

Received: 2023-09-07

Revised: 2023-10-03

Accepted: 2023-10-23

Published online: 2023-10-28

Abstract

BACKGROUND

Huanglian-Muxiang-Roudoukou (HMR) formula was recorded in the book of "Pediatric Medicine Prescription". It can improve the clinical symptoms of ulcerative colitis (UC). Using network pharmacology and other methods to study its biological mechanism is helpful to better explore the resources of traditional Chinese medicine and promote the modern development and application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of UC.

AIM

To explore the potential molecular mechanism of HMR in the treatment of UC based on gene expression omnibus (GEO) chip data mining, network pharmacology, and molecular docking technology.

METHODS

The GEO database was used to obtain UC gene expression data. Then, differentially expressed genes were identified using R software. The active components of Myristicaceae Semen (Roudoukou), Aucklandiae Radix (Muxiang), and Coptidis Rhizoma (Huanglian) were searched by using the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) database, and the corresponding targets were identified. The intersections of HMR and ulcerative colitis disease targets were obtained. The "drug-active ingredients-disease-target" network and

protein-protein interaction (PPI) network were constructed to screen out the core components and targets using Cytoscape 3.9.1 software. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were performed for the intersection targets by Metascapes database. Molecular docking between main active components and core targets was performed using AutoDock vina software.

RESULTS

A total of 967 differential genes were identified, and there were 29 active components and 163 active targets in UC. There were 24 active components in the “drug-active ingredients-disease-target” network, including quercetin, stigmaterol, berberine, beta-sitosterol, palmatine, and so on. There were 26 proteins in the PPI network, including interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), C-C motif chemokine 2 (CCL2), tumor necrosis factor (TNF), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), and so on. GO enrichment analysis demonstrated that the intersection targets were mainly concentrated in biological processes such as lipopolysaccharide response, in cellular components such as external side of plasma membrane, and in molecular functions such as cytokine activity. KEGG analysis demonstrated that the intersection targets mainly involved the TNF signal pathway, nuclear factor kappa-B (NF- κ B) pathway, Toll-like receptor (TLR) signal pathway, and so on. The results of molecular docking showed that the top five main active components had strong binding ability with the core targets IL-1 β , IL-6, CCL2, TNF, and MMP9.

CONCLUSION

HMR may act on the expression of IL-1 β , IL-6, CCL2, and other proteins through quercetin, stigmaterol, berberine, and other active components, regulate the TNF signaling pathway, and play a role in the treatment of UC *via* many mechanisms such as anti-inflammatory and intestinal immunity regulation.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Network pharmacology; Huanglian-Muxiang-Roudoukou; Molecular docking; Ulcerative colitis; Mechanism

Citation: Zhu WR, Wang TF, Xu HF. Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(20): 852-862

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/852.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.852>

摘要

背景

“黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)组方出自《小儿药证直诀》,能改

善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)临床症状,采用网络药理学等方法研究其具体的生物学作用机制有助于更好地挖掘中医药资源,促进中药防治UC的现代化开发与应用。

目的

通过基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的基因芯片分析结合网络药理学及分子对接方法探究HMR治疗UC的潜在分子机制。

方法

采用GEO数据库获取UC芯片数据,运用R语言综合分析筛选出疾病差异表达基因,获得UC的疾病靶标数据库;利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSAP)分别检索HMR的活性成分及其作用靶点;取疾病差异表达基因与药物作用靶点间的交集基因,通过Cytoscape 3.9.1软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络和蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络并进行拓扑分析,以此筛选出主要活性成分及核心靶点;同时利用Metascapes数据库进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书通路(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析;最后使用AutoDock vina软件对主要活性成分和核心靶点进行分子对接。

结果

共筛选得到UC差异表达基因967个, HMR活性成分29种,对应的靶点163个。“中药-活性成分-疾病-靶点”网络中有活性成分24个,主要活性成分涉及槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇、巴马汀等;PPI网络中有蛋白26个,核心靶点涉及白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)等;GO富集分析主要涉及脂多糖刺激变化等生物过程,质膜外侧面等细胞成分,细胞因子活性等分子功能;KEGG通路分析主要涉及TNF信号通路、核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等;运用分子对接模拟证实排名前5的主要活性成分与核心靶点之间均具有较强的结合活性。

结论

HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分,作用于IL-1 β 、IL-6、CCL2等多靶点,调节TNF信号通路、NF- κ B信号通路、TLR信号通路等多条信号通路,从抗炎和调节肠道免疫等方面发挥对UC的治疗作用。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 网络药理学; 黄连-木香-肉豆蔻; 分子对接; 溃疡性结肠炎; 作用机制

核心提要: 本研究基于生物信息学与网络药理学方法研究中医经典组方“黄连-木香-肉豆蔻”治疗溃疡性结肠炎的分子机制, 结果显示该组方治疗溃疡性结肠炎的作用机制可能与抑制炎症反应和调节肠道免疫功能有关。

文献来源: 朱文瑞, 王铁烽, 徐洪峰. GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连-木香-肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 852-862

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/852.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.852>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以腹痛、腹泻、脓血便等肠道症状为主要临床表现的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1]。目前, UC的西药治疗以5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制和生物制剂为主, 但长期应用易出现药物不良反应、药物依赖及停药后易复发等问题^[2,3], 而类似粪菌移植^[4]、干细胞移植^[5]等治疗手段多仅在临床起步阶段, 价格昂贵且疗效欠稳定。中医治疗UC有其特有的优势^[6], 从中医药宝库中挖掘安全有效的UC治疗手段迫在眉睫。“黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)组方出自经典名方豆蔻香连丸, 据记载可用于“治泄泻, 腹痛, 不拘寒热赤白。”, 其治疗症状与UC的临床表现大体相符。进一步通过数据挖掘分析姚乃礼等^[7-9]全国名老中医在治疗UC方面的用药规律, 结果发现黄连、木香、肉豆蔻是临证治疗中的高频药物。姚乃礼教授^[10]、谢晶日教授^[11]在治疗UC的经验方中, 用HMR以清肠燥湿, 涩肠止泻。综上所述, HMR是中医药治疗UC的常用药物组合, 但其治疗UC的主要成分及潜在作用机制尚不明确, 导致其在临床中的使用受到限制。中药复方成分多, 靶点复杂, 既往逐一靶点验证的研究方式太过于繁琐, 需要消耗大量的人力及物力, 无法全面性地探索药物机制。基因表达谱、网络药理学等技术的出现, 使系统全面分析探索中药治疗疾病的机制实现了可能。因此, 本文利用基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的芯片数据挖掘与UC发病相关的特异性表达基因, 获取健康人群和UC患者的核心差异表达基因, 再运用网络药理学和分子对接技术预测HMR治疗UC的可能作用机制, 以期为该组方的进一步研究与临床应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 UC差异表达基因分析: 在GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中以“ulcerative colitis”为关键词检索与UC相关的基因表达谱数据, 选取人类正常样本及UC患者样本均大于10的GEO数据芯片, 下载其对应的结果矩阵(Matrix)与平台注释文件(Platforms), 数据整理分组后导入R软件, 利用Limma包以 $|\log_2FC| > 1$ (FC表示差异倍数)、 $P < 0.05$ 为条件筛选出差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 并分别绘制差异基因火山图和排名前40位差异基因的热图。

1.2 方法

1.2.1 HMR中活性成分及靶点筛选: 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别以“肉豆蔻”、“黄连”及“木香”为关键词搜集HMR中各个中药的化学成分, 设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性指数(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件, 筛选出符合条件的活性成分和其所对应的靶点信息。借助UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>), 限定物种为“Homo sapiens”, 进行基因名匹配及标准化处理。

1.2.2 “中药-活性成分-疾病-靶点”网络的建立: 将筛选得到的药物靶点基因与疾病差异基因相互映射, 得到交集基因, 并查找与之相对应的有效成分, 将搜集到的中药、活性成分、疾病、靶标蛋白中的基因依次输入, 利用Cytoscape 3.9.1软件进行可视化处理, 构建“药物-活性成分-靶点”网络。

1.2.3 蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)的建立: 将“1.2.2”项得到的交集基因导入STRING(<https://string-db.org/>)数据库, 物种选择人类, 设置相互作用阈值为“medium confidence(置信度 > 0.400)”, 隐藏没有相互联系的节点, 将蛋白互作关系结果通过Cytoscape 3.9.1软件中进行可视化处理, 构建PPI网络, 借助cytoCNA插件进行拓扑结构分析, 计算节点的度值(Degree)、介度中心性(betweenness centrality, BC)和紧密中心性(closeness centrality, CC)值, 并以Degree、BC和CC的中位数值作为节点重要性的量化参考^[12,13], 筛选核心靶点。

1.2.4 生物学功能富集分析: 将“1.2.2”项得到的交集基因数据导入Metascape数据库(<http://metascape.org/>), 设置 $P < 0.01$, 限定物种为“Homo sapiens”, 进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

1.2.5 分子对接验证: 从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载核心靶点蛋白质结构, 利用PyMOL 2.2软件除去水分子, 分离原配体, 保存后导入Autodock Tools 1.5.6软件中加氢、计算总电荷、设置原子类型, 保存为“pdbqt”格式。从TCMSP数据库中下载上述筛选得到的核心成分(配体)的mol2结构, 利用Autodock Tools 1.5.6软件设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式文件, 最后利用Autodock-vina 1.1.2软件进行分子对接, 在PyMOL下实现对接结果可视化, 绘制对接相互作用模式图。

统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC差异基因分析 从GEO数据库中选择编号为GSE87473基因表达谱数据。该芯片数据所采用的平台为GPL13158[HT_HG-U133_Plus_PM] Affymetrix HT_HG-U133+PM Array Plate, 包含了21例健康受试者和87例成人UC患者的结肠黏膜组织样本, 以 $|logFC| > 1$ 、 $P < 0.05$ 为条件共筛选出差异表达基因967个, 其中上调基因619个, 下调基因348个。筛选所得差异基因即为UC相关的基因差异基因, UC差异基因的火山图及热图见图1。

2.2 活性成分筛选及其作用靶点预测 根据限定条件, 从TCMSP数据库收集到肉豆蔻主要活性成分9个、木香主要活性成分6个、黄连主要活性成分14个, 共得到HMR的主要活性成分29个, 见表1。根据筛选所得的活性成分, 获得其所对应的靶点输入UniProt数据库, 删除重复靶点后共得到163个有效靶点基因。

2.3 “中药-活性成分-疾病-靶点”网络的建立 将药物靶点基因与疾病差异基因相互映射, 共得到28个交集基因, 并查找与之对应的有效成分, 共得到24个有效成分, 其中黄连10个、木香6个、肉豆蔻8个。运用Cytoscape软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络, 见图2。图中共有54个节点和111条边线, 运用网络拓扑结构分析得到各节点Degree值, 其值越大意味着该节点在网络中发挥越重要的作用。通过计算结果可知: Degree值排名前5位的活性成分为槲皮素(quercetin)、豆甾醇(stigmasterol)、berberine(小檗碱)、beta-sitosterol(β -谷甾醇)、palmatine(巴马汀)。

2.4 PPI网络的建立 基于STRING数据库(<https://www.string-db.org/>)分析HMR治疗UC的靶点蛋白之间的相互作用, 得到的PPI网络, 见图3。通过Cytoscape软件及内置的Cyto NCA模块进行可视化呈现及网络拓扑分析。图中节点表示靶点蛋白, 边表示蛋白之间的关联,

Degree值越大, 则对应的节点越大和颜色越浓。该PPI网络图中共涉及26个节点、224条边, 经拓扑学分析结果后, 以Degree、BC和CC的均大于其相应的中位数值为条件^[12-14], 并按照Degree值由大到小排序, 筛选出白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)共11个核心靶点。

2.5 生物学功能富集分析 运用Metascape数据库将28个药物靶点基因与UC疾病差异基因的交集基因进行GO功能富集分析, 主要包括生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC), 筛选各项排列前5的条目所对应靶点具有的功能信息, 绘制气泡图, 见图4。由图4可知, HMR治疗UC的BP主要涉及脂多糖刺激变化过程、对神经炎症反应调节、对辐射的反应、对肽的反应、对细胞外刺激的反应等; MF主要涉及细胞因子活性、整合素结合、丝氨酸型内肽酶活性、DNA结合转录因子结合、血红素结合等; CC主要涉及质膜外侧面、膜筏、细胞外基质、RNA聚合酶II转录调控复合物、内质网管腔等。运用Metascape数据库进行KEGG功能富集分析, 筛选排列前10的条目所对应靶点具有的功能信息, 绘制气泡图, 见图5。由图5可知, HMR治疗UC靶点关联的通路主要有TNF信号通路、核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等。

2.6 分子对接验证 将“2.4”项下“中药-活性成分-疾病-靶点”网络中Degree值排名前5的活性成分, 与“2.5”项下PPI网络中Degree值排名前5的核心靶点进行分子对接, 计算活性成分与核心靶点间的结合能, 结果见表2。结合能值越小表示结合能越高, 活性成分越容易与蛋白结合, 结合能-5.0 kcal/mol表明两者之间结合活性较好; 小于-7.0 kcal/mol表明两者之间有很强结合活性^[15]。然后再分别选取结合能最低的成分, 并用PyMol软件对其对接结果进行可视化展示, 见图6。

对接结果显示, 槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇、巴马汀与关键靶点IL6、CCL2、TNF、IL-1 β 、MMP9的结合能均小于-5.0 kcal·mol⁻¹, 说明活性成分与靶点之间具有较好结合活性, 槲皮素与MMP9, β -谷甾醇与TNF的结合能小于-9.0 kcal·mol⁻¹, 说明两者之间具有强烈的结合活性。分子对接可视化分析研究发现, 槲皮素通过氨基酸残基Q227、A242、R249与MMP9形成3条氢键, β -谷甾醇通过氨基酸残基TYR-119与TNF形成1条氢键, β -谷甾醇通过氨基酸残基GLY-44、PHE-96、PHE-

表 1 HMR主要活性成分信息

编号	TCMSP编号	成分	OB/%	DL/%	来源
1	MOL009264	Tetrahydrofuroguaiacin B	62.86	0.32	肉豆蔻
2	MOL009254	Galbacin	61.00	0.53	肉豆蔻
3	MOL009255	(-)-licarin B	53.11	0.40	肉豆蔻
4	MOL009265	Threo-austrobailignan-5	49.49	0.32	肉豆蔻
5	MOL009243	Isoguaiacin	48.78	0.31	肉豆蔻
6	MOL009259	Kudos	45.06	0.38	肉豆蔻
7	MOL009263	Saucernetindiol	41.85	0.32	肉豆蔻
8	MOL000358	Beta-sitosterol	36.91	0.75	肉豆蔻
9	MOL007920	Meso-dihydroguaiaretic acid	31.32	0.26	肉豆蔻
10	MOL010828	Cynaropicrin	67.50	0.38	木香
11	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	木香
12	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	木香
13	MOL010839	Lappadilactone	38.56	0.73	木香
14	MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75	木香
15	MOL010813	Benzo[a]carbazole	35.22	0.22	木香
16	MOL002907	Corchoroside A _{qt}	104.95	0.78	黄连
17	MOL008647	Moupinamide	86.71	0.26	黄连
18	MOL000785	Palmatine	64.60	0.65	黄连
19	MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	黄连
20	MOL002903	(R)-Canadine	55.37	0.77	黄连
21	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28	黄连
22	MOL002668	Worenine	45.83	0.87	黄连
23	MOL013352	Obacunone	43.29	0.77	黄连
24	MOL002897	Epiberberine	43.09	0.78	黄连
25	MOL001454	Berberine	36.86	0.78	黄连
26	MOL002904	Berlambine	36.68	0.82	黄连
27	MOL002894	Berberrubine	35.74	0.73	黄连
28	MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65	黄连
29	MOL001458	Coptisine	30.67	0.86	黄连

HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; OB: 生物利用度; DL: 类药性指数。

表 2 分子对接结果

靶蛋白	PDB ID	最低结合能/($\text{kal}\cdot\text{mol}^{-1}$)				
		槲皮素	豆甾醇	小檗碱	β -谷甾醇	巴马汀
IL6	1ALU	-6.3	-7.4	-6.8	-6.7	-6.3
CCL2	4DN4	-6.9	-7.1	-7.7	-7.0	-6.8
TNF	6OP0	-8.2	-6.9	-8.4	-9.9	-8.1
IL-1 β	5R8E	-7.4	-6.1	-6.6	-7.3	-7.0
MMP9	6ESM	-9.8	-7.4	-7.8	-8.3	-7.6

PDB: 蛋白质数据库; IL-1 β : 白介素1 β ; IL-6: 白介素6; CCL2: 趋化因子配体2; TNF: 肿瘤坏死因子; MMP9: 基质金属蛋白酶9。

98、TRP-47与MMP9形成4条氢键,并且上述配体化合物均能良好地包埋在受体靶蛋白的活性口袋中。

3 讨论

中药复方具有多成分、多靶点、多通路的作用特点,传

统的药理学方法不能系统阐述其治疗UC的作用机制。随着生物信息学的迅速发展,网络药理学因能多系统阐述药理作用机制,与中医整体观相契合而被广泛应用于中医药治疗疾病作用机制研究^[16,17]。为了更好地挖掘和利用我国丰富的中医药资源,本文立足于网络药理学方

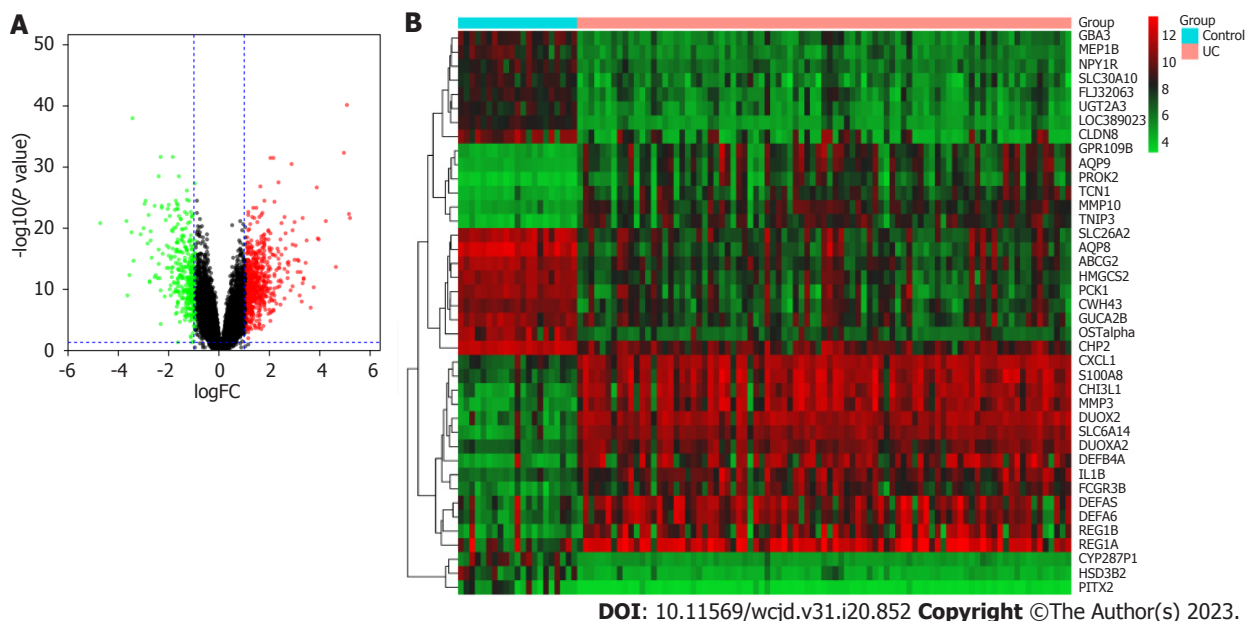


图 1 UC差异基因分析. A: 火山图; B: 热图. 红色: 上调基因; 绿色: 下调基因; 黑色: 无差异基因; UC: 溃疡性结肠炎; FC: 差值倍数.

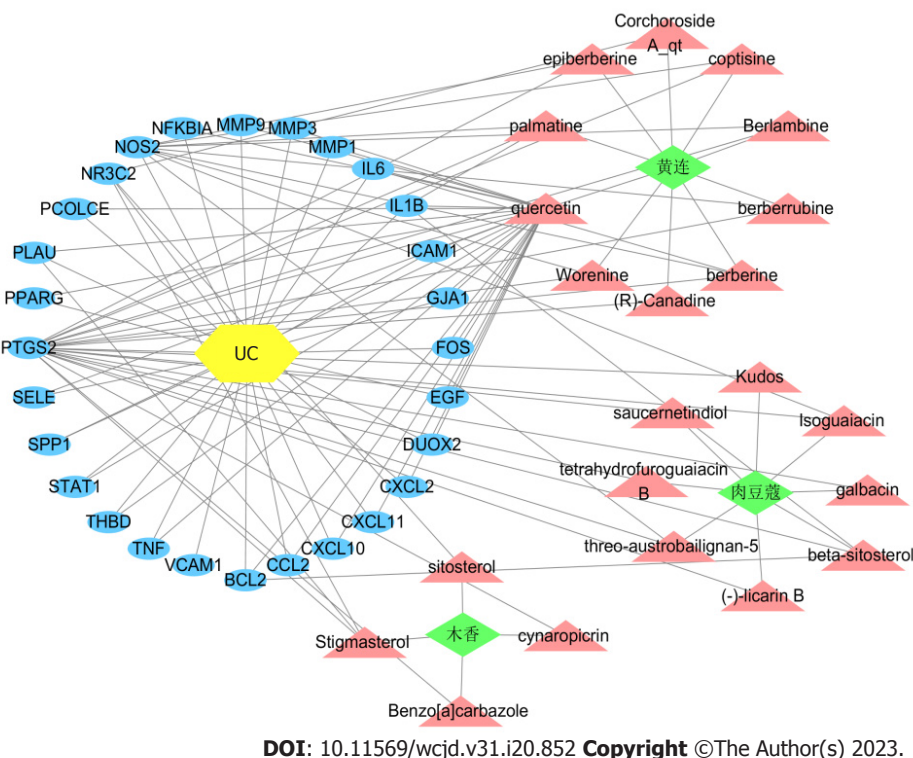
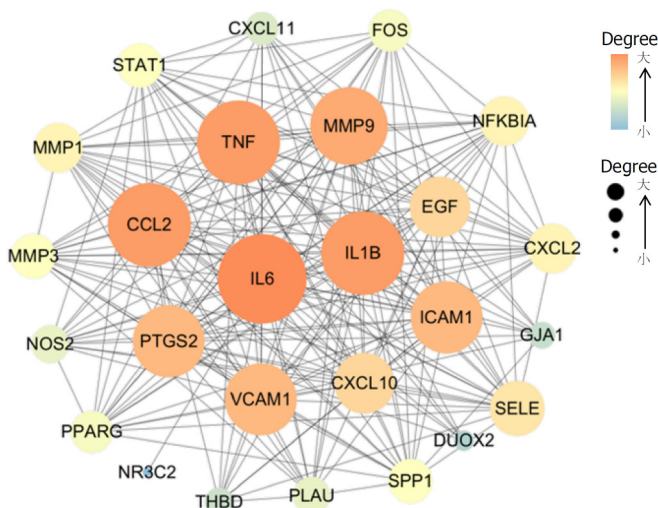


图 2 HMR治疗UC的“中药-活性成分-疾病-靶点”网络图. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; MMP9: 基质金属蛋白酶9; MMP3: 基质金属蛋白酶3; MMP1: 基质金属蛋白酶1; GJA1: 缝隙连接蛋白 α ; IL-6: 白介素6; IL-1 β : 白介素1 β ; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; Fos: 原癌基因蛋白; EGF: 表皮生长因子; DUOX2: 双氧化酶; CXCL2: CXC趋化因子配体2; CXCL11: CXC趋化因子配体11; CXCL10: CXC趋化因子配体10; CCL2: CC趋化因子配体2; BCL2: 结合蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2; VCAM1: 血管细胞粘附分子1; TNF: 肿瘤坏死因子; THBD: 血栓调节素; STAT1: 信号传导转录激活因子1; SPP1: 分泌磷蛋白1; SELE: E选择素; PTGS2: 环加氧酶2; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; PLAU: 尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活因子; PCOLCE: 前胶原C-蛋白酶增强蛋白; NR3C2: 核受体亚家族C组成员2; NOS2: 诱导型一氧化氮合酶; NFKBIA: 核因子 κ B抑制剂 α .

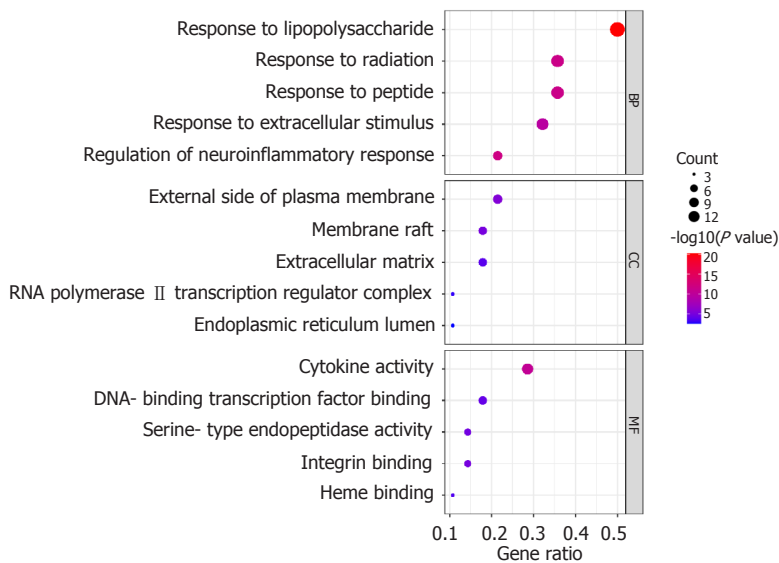
法和分子对接技术系统地探讨HMR治疗UC的物质基础和作用机制.

本研究发现HMR中含有的槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇和巴马汀等为治疗UC的主要活性成分.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 HMR治疗UC的PPI网络. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; PPI: 蛋白互作; Degree: 度值; MMP9: 基质金属蛋白酶9; MMP3: 基质金属蛋白酶3; MMP1: 基质金属蛋白酶1; GJA1: 缝隙连接蛋白 α ; IL-6: 白介素6; IL-1 β : 白介素1 β ; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; Fos: 原癌基因蛋白; EGF: 表皮生长因子; DUOX2: 双氧化酶; CXCL2: CXC趋化因子配体2; CXCL11: CXC趋化因子配体11; CXCL10: CXC趋化因子配体10; CCL2: CC趋化因子配体2; VCAM1: 血管细胞粘附分子1; TNF: 肿瘤坏死因子; THBD: 血栓调节素; STAT1: 信号传导转录激活因子1; SPP1: 分泌磷蛋白1; SELE: E选择素; PTGS2: 环加氧酶2; PPARG: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; PLAU: 尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活因子; NR3C2: 核受体亚家族C组成员2; NOS2: 诱导型一氧化氮合酶; NFKBIA: 核因子 κ B抑制剂 α .



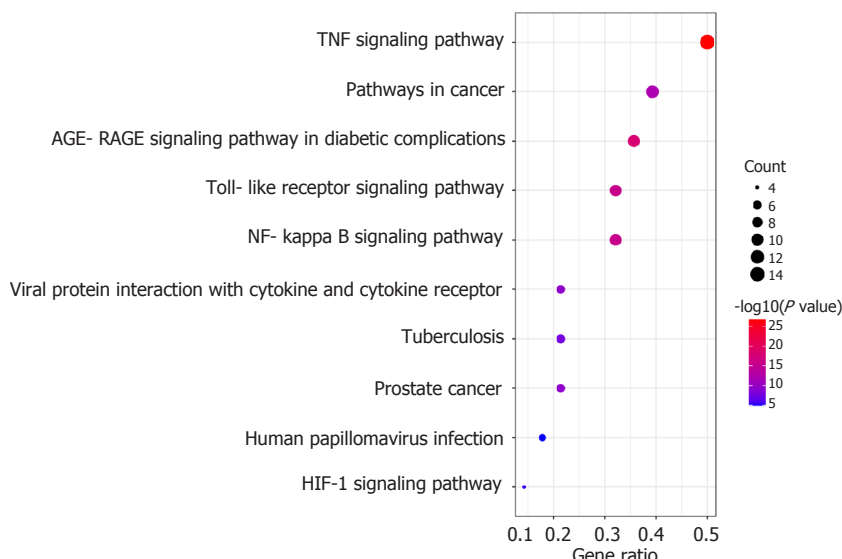
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 HMR治疗UC的GO分析. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; GO: 基因本体; BP: 生物过程; MF: 分子功能; CC: 细胞组分.

研究表明^[18], 槲皮素通过诱导紧密连接蛋白修复UC模型小鼠的肠上皮细胞, 并显著降低肠道炎症损伤; 豆甾醇在结肠炎中通过激活丁酸-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 轴修复调节性T细胞与辅助性T细胞17平衡, 可抑制模型小鼠血液中炎症细胞增殖, 有效控制结肠组织损伤^[19]; β -谷甾醇以浓度依赖的方式降低UC模型小鼠结肠组织中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平, 并且 β -谷甾醇可显著增加肠道上皮细胞抗菌肽的表达, 降低致病菌(含伤寒沙门氏菌等)的存活率^[20]; 小檗碱以微生物依赖的方式恢

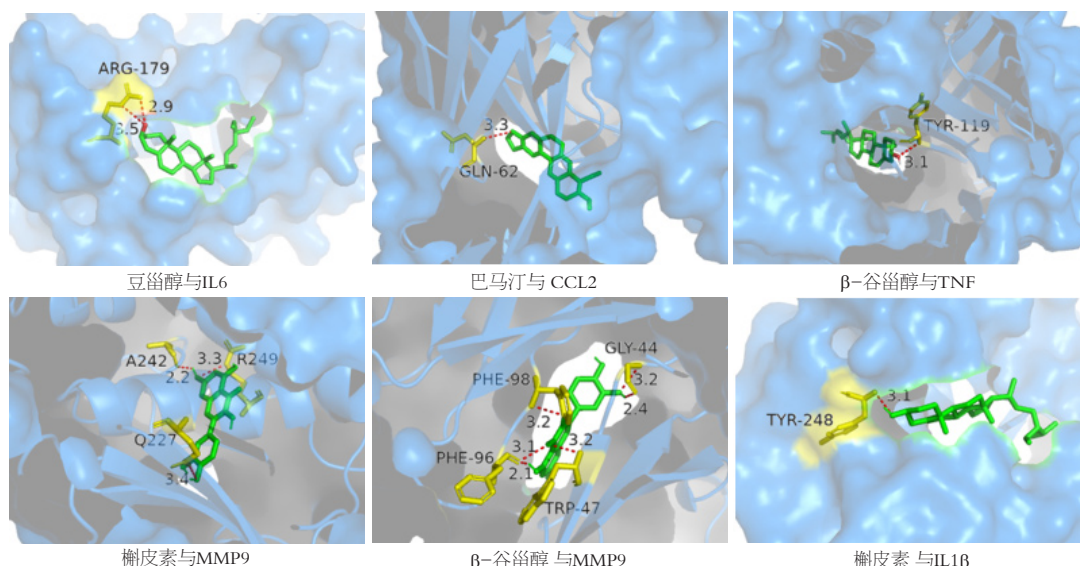
复葡聚糖硫酸钠诱导的UC小鼠炎症, 并且小檗碱通过维持肠黏膜屏障的结构和功能、调节肠黏膜免疫稳态来发挥对结肠的保护作用^[21-23]; 巴马汀通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体的活化, 降低UC小鼠结肠中髓过氧化物酶、IL-1 β 、TNF- α 的水平^[24]. 以上结果表明从HMR中的筛选得到的多种活性成分在治疗UC方面发挥着重要的作用.

通过PPI网络拓扑分析发现, HMR治疗UC核心靶点有IL-1 β 、IL-6、CCL2、TNF、MMP9等. 炎症反应



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 HMR治疗UC的KEGG分析. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; KEGG: 京都基因与基因组百科全书; TNF: 肿瘤坏死因子; HIF-1: 缺氧诱导因子1.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 活性成分与关键靶点的分子对接模式. 绿色: 配体; 黄色: 与配体对接的氨基酸残基; 红色虚线: 氢键; IL-1β: 白介素1β; IL-6: 白介素6; CCL2: 趋化因子配体2; TNF: 肿瘤坏死因子; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

是UC病理生理基础, 炎症因子在UC肠道炎症持续过程中发挥着重要作用. 研究发现, UC发病期间IL-1β分泌增加直接介导了UC初期炎症的发生, 且IL-1β分泌过多可激活树突样细胞、促进白细胞介素-2受体过表达, 加重结肠黏膜局部的炎症反应; IL-6分泌增加影响肠上皮细胞电解质分泌紊乱, 介导其他炎症细胞发生炎症反应^[26,27]. TNF-α参与细胞免疫炎症反应, 在UC患者受损肠黏膜中呈高水平表达, 诱导结肠上皮细胞大量凋亡, 从而增加肠道上皮细胞通透性^[28-30]. CCL2是一种重要的趋化因子^[31], 肠道炎症时, 内皮细胞、单核细胞等细胞

在TNF-α、IL-1等炎症因子刺激下会大量释放CCL2, 而该趋化因子可高度特异性地激活并趋化淋巴细胞和单核-巨噬细胞等免疫细胞向正常肠黏膜组织聚集, 并促进这些免疫细胞潜入发炎的肠黏膜组织, 进而使肠黏膜发生更严重的免疫炎症损害^[32]. 此外, 一项临床发现^[33] MMP9在活动性UC患者结肠黏膜中持续高表达, 而活化的MMP9可分解多种蛋白底物, 甚至导致抗TNF药物无效. 近年来有学者提出, 高效且高选择性的MMP抑制剂的研发或将成为UC生物制剂研发的新方向^[34]. 上述结果提示PPI网络筛选出的核心靶点在UC的调节炎症反应和

免疫应答上有着重要作用, 表明HMR治疗UC主要通过上述多靶点发挥作用。

KEGG富集分析显示, HMR治疗UC主要涉及的通路为炎症反应及肠黏膜免疫相关通路, 如TNF信号通路、NF- κ B信号通路、Toll样受体信号通路等。本研究发现在HMR治疗UC中TNF信号通路的基因数富集最多且表达显著。TNF信号通路可通过影响肠黏膜T细胞的活化、增殖, 促进Th1细胞的极化及效应功能, 上调 γ 干扰素的表达, 从而促进肠黏膜的炎症反应^[35]。同时, 还可作用于辅助性T细胞17使其分泌白介素17(interleukin-17, IL-17)增加, 导致肠黏膜免疫失调引发肠道炎症反应。此外, TNF信号通路还能激活下游NF- κ B通路, 促进IL-1 β 、IL-6、IL-17等炎症因子释放^[36], 而这些炎症因子又可以反作用于NF- κ B信号通路, 调控多种炎症因子相关基因, 进一步加重肠道炎症反应。GO富集分析显示, HMR治疗UC与脂多糖刺激变化等生物过程有关, 且多发生在细胞的质膜外侧面、膜筏、细胞外基质区域, 通过影响细胞因子活性、整合素结合、丝氨酸型内肽酶活性等分子功能发挥作用。本研究通过GO、KEGG富集分析证明HMR治疗UC是多个分子、多条信号通路对多种细胞生物学行为进行调节的结果。

4 结论

综上所述, HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分, 作用于IL-1 β 、IL-6、CCL2等多靶点, 调节TNF信号通路、NF- κ B信号通路、TLR信号通路等多种信号通路, 从抗炎和调节肠道免疫等方面发挥对UC的治疗作用。本次分析结果表明HMR治疗UC的多成分、多靶点、多通路的作用机制, 为今后临床应用和基础研究提供了一定的思路和参考。

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性肠病, 常反复发作, 缠绵难愈, 多数需要终身用药维持。长期使用抗UC药物可引发药物不良反应。随着中医治疗的发展, 越来越多的中药方剂在治疗UC上展现出了较好的疗效。“黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)是众多名老中医治疗UC的常用组方, 研究其抗UC机制有助于药物开发和推广。

实验动机

探索HMR治疗UC的作用机制, 以期为该组方的进一步

研究与临床应用提供参考。

实验目标

通过基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的基因芯片分析结合网络药理学及分子对接方法探究HMR治疗UC的潜在分子机制。

实验方法

采用GEO数据库获取UC芯片数据, 运用R语言综合分析筛选出疾病差异表达基因, 获得UC的疾病靶标数据库; 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别检索HMR的活性成分及其作用靶点; 取疾病差异表达基因与药物作用靶点间的交集基因, 通过Cytoscape软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络和蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络并进行拓扑分析, 以此筛选出主要活性成分及核心靶点; 同时利用Metascapes数据库进行进行基因本体(gene ontology, GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路; 最后使用AutoDock vina软件对主要活性成分和核心靶点进行分子对接。

实验结果

共筛选得到UC差异表达基因967个, HMR活性成分29种, 对应的靶点163个。“中药-活性成分-疾病-靶点”网络中有活性成分24个, 主要活性成分涉及槲皮素、豆甾醇、小檗碱、 β -谷甾醇、巴马汀等; 蛋白互作网络中有蛋白26个, 核心靶点涉及白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)等; GO富集分析主要涉及脂多糖刺激变化等生物过程, 质膜外侧面等细胞成分, 细胞因子活性等分子功能; KEGG通路分析主要涉及TNF信号通路、核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等; 运用分子对接模拟证实排名前5的主要活性成分与核心靶点之间均具有较强的结合活性。

实验结论

通过生物信息学方法筛选及预测, HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分, 作用于IL-1 β 、IL-6、CCL2等多靶点, 调节TNF信号通路、NF- κ B信号通路、

TLRs信号通路等多种信号通路,进而影响UC涉及的炎症、肠道免疫等多种方式,来发挥改善UC的作用。

展望前景

基于以上分析,HMR治疗UC是通过多靶点、多通路的,也提示中药的研究是较为复杂的,需要从多维度、多靶点进行的研究。基于生物信息学方法,本研究初步揭示了HMR治疗UC相关靶点之间的复杂关系,也挖掘了其潜在治疗靶点及可能参与机制。但对于HMR整体治疗UC的机制仍是初步的,考虑到具体到临床中的个人更为复杂,如药物的剂量、煎煮方法、剂型等不同,会起到不一样的临床疗效。因此,基于以上不足,仍需进一步开展相关的药理学实验,进一步验证和阐明HMR治疗UC的作用机制。

5 参考文献

- 1 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识. 中国中西医结合杂志. 2023; 43: 5-11 [DOI: 10.7661/j.cjm.20221027.215]
- 2 王晓春,肖景东. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究概况. 中国民族民间医药 2020; 29: 40-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2020.2.zgmzmjyzz202002012]
- 3 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1465-1496.e17 [PMID: 31945351 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007]
- 4 周从顺,韩宇,张彩凤,常廷民,曹芳芳. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的临床应用前景探讨. 中国微生态学杂志 2022; 34: 739-744 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202206022]
- 5 彭昊,董筠. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究进展. 河南中医 2021; 41: 448-453 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2021.03.0103]
- 6 黄友,杨莎莎,林夏,赵生嘉,魏馨怡,傅超美,张臻. 基于网络药理学-分子对接研究附子理中丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 药理学学报 2020; 55: 1812-1822 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0936]
- 7 张强,徐慧慧,张润顺,张小平,张若宣,吕文良. 基于方剂计量学与数据挖掘方法探讨姚乃礼教授治疗溃疡性结肠炎临证经验与用药规律分析. 辽宁中医药大学学报 2020; 22: 106-110 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2020.05.026]
- 8 孟梦,周强,朱春洋,张声生. 张声生教授辨治溃疡性结肠炎中医临证经验. 世界中医 2022; 17: 838-842 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.06.015]
- 9 钟彩玲,缪旺冬,赵喜颖,罗云坚,张北平. 基于数据挖掘方法罗云坚教授治疗溃疡性结肠炎用药规律研究. 中医药学报 2018; 46: 20-24 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.180172]
- 10 黄昊,刘绍能,姚乃礼. 姚乃礼辨治溃疡性结肠炎之经验. 江苏中医药 2023; 55: 26-28 [DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2023.04.007]
- 11 李昊天,谢晶日,孙志文. 谢晶日教授辨治溃疡性结肠炎经验. 浙江中医药大学学报 2023; 47: 624-628 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2023.06.008]
- 12 Huang S, Zhang Z, Li W, Kong F, Yi P, Huang J, Mao D, Peng W, Zhang S. Network Pharmacology-Based Prediction and Verification of the Active Ingredients and Potential Targets of Zuojinwan for Treating Colorectal Cancer. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2725-2740 [PMID: 32764874 DOI: 10.2147/DDDT.S250991]
- 13 毛琳慎,任维,梁盼,马悦,刘佳利,罗钢,李亚琴,杨思进. 基于GEO数据库多芯片联合分析与网络药理学探索黄芪治疗心肌梗死再灌注损伤的机制研究. 时珍国医国药 2021; 32: 2140-2144 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.09.25]

- 14 邹孟龙,黄晓燕,陈雅璐,宁芯. GEO芯片分析联合网络药理学探讨雷公藤治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 中国药理学通报 2021; 37: 1743-1749 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.019]
- 15 赖思佳,王达洋,李天力,蒲凤兰,王显. 基于分子对接和网络药理学的五指毛桃-贯叶金丝桃治疗微血管性心绞痛的机制研究. 中国中药杂志 2021; 46: 6474-6483 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210902.401]
- 16 王子怡,王鑫,张岱岩,胡元佳,李梢. 中医药网络药理学:《指南》引领下的新时代发展. 中国中药杂志 2022; 47: 7-17 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210914.702]
- 17 黄业保,肖倩,李红梅,刘春强. 网络药理学在经典方剂治疗溃疡性结肠炎中的应用研究进展. 世界中医药 2023; 18: 560-565 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.04.021]
- 18 Riemschneider S, Hoffmann M, Slanina U, Weber K, Hauschildt S, Lehmann J. Indol-3-Carbinol and Quercetin Ameliorate Chronic DSS-Induced Colitis in C57BL/6 Mice by AhR-Mediated Anti-Inflammatory Mechanisms. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 [PMID: 33668818 DOI: 10.3390/ijerph18052262]
- 19 Wen S, He L, Zhong Z, Zhao R, Weng S, Mi H, Liu F. Stigmasterol Restores the Balance of Treg/Th17 Cells by Activating the Butyrate-PPAR γ Axis in Colitis. *Front Immunol* 2021; 12: 741934 [PMID: 34691046 DOI: 10.3389/fimmu.2021.741934]
- 20 Ding K, Tan YY, Ding Y, Fang Y, Yang X, Fang J, Xu DC, Zhang H, Lu W, Li M, Huang SC, Cai ML, Song Y, Ding YJ, Zhang SM. β -Sitosterol improves experimental colitis in mice with a target against pathogenic bacteria. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5687-5694 [PMID: 30548286 DOI: 10.1002/jcb.27853]
- 21 李恒,左建平,唐炜. 小檗碱通过调控溃疡性结肠炎肠道神经免疫炎症保护黏膜屏障损伤. 中国药理学与毒理学杂志 2019; 33: 673
- 22 Dong Y, Fan H, Zhang Z, Jiang F, Li M, Zhou H, Guo W, Zhang Z, Kang Z, Gui Y, Shou Z, Li J, Zhu R, Fu Y, Sarapultsev A, Wang H, Luo S, Zhang G, Hu D. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 1381-1397 [PMID: 35280677 DOI: 10.7150/ijbs.65476]
- 23 Fujii A, Okuyama T, Wakame K, Okumura T, Ikeya Y, Nishizawa M. Identification of anti-inflammatory constituents in Phellodendri Cortex and Coptidis Rhizoma by monitoring the suppression of nitric oxide production. *J Nat Med* 2017; 71: 745-756 [PMID: 28681120 DOI: 10.1007/s11418-017-1107-4]
- 24 Mai CT, Wu MM, Wang CL, Su ZR, Cheng YY, Zhang XJ. Palmatine attenuated dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis via promoting mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation. *Mol Immunol* 2019; 105: 76-85 [PMID: 30496979 DOI: 10.1016/j.molimm.2018.10.015]
- 25 Shimoda M, Horiuchi K, Sasaki A, Tsukamoto T, Okabayashi K, Hasegawa H, Kitagawa Y, Okada Y. Epithelial Cell-Derived a Disintegrin and Metalloproteinase-17 Confers Resistance to Colonic Inflammation Through EGFR Activation. *EBioMedicine* 2016; 5: 114-124 [PMID: 27077118 DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.007]
- 26 张智,钟子劭,余卫峰,陈远方,黄穗平. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 403-407 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.06.01]
- 27 Dinallo V, Marafini I, Di Fusco D, Laudisi F, Franzè E, Di Grazia A, Figliuzzi MM, Caprioli F, Stolfi C, Monteleone I, Monteleone G. Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 772-784 [PMID: 30715224 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy215]
- 28 Priem D, Devos M, Druwé S, Martens A, Slowicka K, Ting AT, Pasparakis M, Declercq W, Vandenabeele P, van Loo G, Bertrand MJM. A20 protects cells from TNF-induced apoptosis through linear ubiquitin-dependent and -independent mechanisms. *Cell Death Dis* 2019; 10: 692 [PMID: 31534131 DOI: 10.1038/s41419-019-1937-y]

29 缪志伟, 徐艳, 宁丽琴, 严晶, 顾鸣佳, 叶柏. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎分子机制的网络药理学分析及初步验证. *中国中药杂志* 2020; 45: 1808-1815 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20191112.406]

30 李旭辉, 肖炜明. T细胞和B细胞及其细胞因子在炎症性肠病中的作用研究进展. *医学综述* 2020; 26: 209-213 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.02.001]

31 张兴华, 邢洁, 孙灿, 张希, 王拥军. 溃疡性结肠炎中B细胞对巨噬细胞趋化作用的初步研究. *首都医科大学学报* 2022; 43: 42-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.01.009]

32 Lopetuso LR, Gasbarrini A. Fighting the Hype for Predictors of Efficacy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 764-765 [PMID: 31689346 DOI: 10.1093/ibd/izz274]

33 Bai X, Bai G, Tang L, Liu L, Li Y, Jiang W. Changes in MMP-2, MMP-9, inflammation, blood coagulation and intestinal mucosal permeability in patients with active ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2020; 20: 269-274 [PMID: 32536995 DOI: 10.3892/etm.2020.8710]

34 唐舒婷, 廖桂彬, 龚嘉倩, 吴苑, 黄梦芬, 陈明榆, 赵利娜, 陈斌. 基于网络药理学联合分子对接探析香连丸治疗溃疡性结肠炎的分子机制. *中药新药与临床药理* 2021; 32: 365-373 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.010]

35 尹凤荣, 战蓉蓉, 王冬, 宋佳, 李辉, 张红, 张晓岚. TL1A通过调控IL-17和IFN- γ 促进慢性实验性结肠炎相关肠纤维化的发生. *中国病理生理杂志* 2020; 36: 1096-1103 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.06.019]

36 Jarosz-Griffiths HH, Holbrook J, Lara-Reyna S, McDermott MF. TNF receptor signalling in autoinflammatory diseases. *Int Immunol* 2019; 31: 639-648 [PMID: 30838383 DOI: 10.1093/intimm/dxz024]

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 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的术前鉴别

傅天炜, 张成武, 方海星

傅天炜, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

张成武, 杭州医学院附属浙江省人民医院肿瘤中心普通外科, 肝胆胰外科, 微创外科 浙江省杭州市 314408

方海星, 浙江中医药大学附属富阳区第一人民医院普通外科, 肝胆外科 浙江省杭州市 311499

傅天炜, 住院医师, 在读硕士, 主要研究肝脏、胆道疾病。

作者贡献分布: 研究设计、数据分析、论文撰写由傅天炜完成。论文修改及指导意见由张成武及方海星完成。

通讯作者: 方海星, 医学硕士, 主任医师, 311499, 浙江省杭州市富阳区富春街道北环路429号, 浙江省杭州市富阳区第一人民医院肝胆外科。frankson79@hotmail.com

收稿日期: 2023-09-10

修回日期: 2023-10-05

接受日期: 2023-10-23

在线出版日期: 2023-10-28

Preoperative differential diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder carcinoma

Tian-Wei Fu, Cheng-Wu Zhang, Hai-Xing Fang

Tian-Wei Fu, The Second Clinical Medical College & Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Cheng-Wu Zhang, Department of General Surgery, Cancer Center; Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital & Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 314408, Zhejiang Province, China

Hai-Xing Fang, Department of Hepatobiliary Surgery, Fuyang District First People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311499, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Xing Fang, Master of Medicine, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Fuyang District First People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Zhejiang

Chinese Medical University, No. 429 North Ring Road, Fuchun Street, Fuyang District, Hangzhou 311499, Zhejiang Province, China. frankson79@hotmail.com

Received: 2023-09-10

Revised: 2023-10-05

Accepted: 2023-10-23

Published online: 2023-10-28

Abstract

BACKGROUND

Because the clinical and imaging features of xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) and gallbladder carcinoma (GBC) are very similar, it is often difficult to distinguish them clinically. Based on abdominal ultrasound and contrast-enhanced CT, this study analyzed the differences in demographic characteristics, laboratory indicators, tumor markers, and imaging features between patients with XGC and those with GBC. Then a diagnostic model was constructed to assist clinicians in the diagnosis and treatment of the two conditions.

AIM

To analyze the differences in clinical and imaging features between XGC and GBC patients, and to establish a diagnostic model for the two conditions.

METHODS

From January 2011 to September 2022, 67 patients with XGC and 139 patients with GBC who underwent abdominal ultrasonography and abdominal contrast-enhanced CT and had definite postoperative pathological diagnosis at Zhejiang Provincial People's Hospital were retrospectively analyzed. The differences in clinical manifestations and laboratory and imaging findings between the two groups were analyzed.

RESULTS

Gender, γ -glutamyl transpeptidase (GGT), carcinoembryonic antigen (CEA), mean gallbladder wall thickness, gallbladder

wall thickening pattern (gallbladder wall involvement < 50%), gallstones, and retroperitoneal lymphadenopathy were independent risk factors for differentiating XGC from GBC. The cut-off values for GGT and CEA were 28 U/L and 3.2 ug/L, respectively.

CONCLUSION

There are significant differences in some clinical and imaging features between XGC and GBC, which can provide reference value for their preoperative differential diagnosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Xanthogranulomatous cholecystitis; Gallbladder carcinoma; Differential diagnosis; Clinical analysis; Gallbladder stones

Citation: Fu TW, Zhang CW, Fang HX. Preoperative differential diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(20): 863-870
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/863.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.863>

摘要

背景

由于黄色肉芽肿性胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC)和胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)临床及影像学特征过于相似, 故在临床诊疗过程中两者常常难以区别. 本研究基于腹部超声及增强CT, 分析两者人口学特征、实验室指标、肿瘤标志物以及影像学特征的差异. 进而构建诊断模型, 辅助临床医生诊疗.

目的

回顾性分析黄色肉芽肿性胆囊炎和胆囊癌病人临床及影像学特征的差异, 归纳鉴别二者的危险因素并构建诊断模型.

方法

回顾性分析浙江省人民医院2011-01/2022-09本院术前腹部超声联合腹部增强CT且术后病理诊断明确的67例XGC患者和139例GBC患者, 分析2组患者的临床表现、实验室和影像学表检查的差异.

结果

分析两组患者临床及影像学特征, 性别、 γ -谷氨酰胺转移酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式(胆囊壁受累<50%)、是否合并胆囊结石和腹膜后淋巴结肿大是鉴别XGC与GBC的独立危险因素. GGT和CEA的最佳临界值分别为28 U/L、CEA3.2 ug/L.

结论

XGC与GBC的部分临床及影像学特征存在显著差异, 可以为术前鉴别诊断提供参考价值.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 黄色肉芽肿性胆囊炎; 胆囊癌; 鉴别诊断; 临床分析; 胆囊结石

核心提要: 本研究纳入单中心较大样本量黄色肉芽肿性胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC)和胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)患者. 性别、 γ -谷氨酰胺转移酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式(受累<50%)、是否合并胆囊结石和腹膜后淋巴结肿大是鉴别XGC与GBC的独立危险因素. GGT和CEA的最佳临界值分别为28 U/L、CEA3.2 ug/L.

文献来源: 傅天炜, 张成武, 方海星. 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的术前鉴别. *世界华人消化杂志* 2023; 31(20): 863-870

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/863.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.863>

0 引言

黄色肉芽肿性胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC), 即纤维性黄色肉芽肿性胆囊炎或蜡质样组织细胞肉芽肿, 是一种以胆囊慢性炎症为基础、较为少见的特殊类型的良性胆囊炎性病变^[1]. 其病因目前尚不明确, 可能与急慢性胆管结石和胆囊压力升高引起的胆道梗阻相关^[2]. 也有不少学者认为与罗-阿氏窦破裂或溃疡相关, 胆汁进入胆囊壁并向组织间隙浸润, 导致组织对胆汁进行吞噬的炎症反应. 镜下表现为泡沫细胞、多核巨细胞及纤维组织增生, 切片中可见胞浆内含脂质的吞噬细胞^[2,3]. 广泛的炎性纤维导致胆囊壁增厚和形成多个黄褐色结节^[4]. 炎症过程通常扩散到邻近的器官, 从而在胆囊周围形成一个类似肿瘤的肿块^[5]. 由于XGC的临床表现及影像学特征与胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)极为相似, 两者在临床工作中鉴别诊断较为困难. 而正确的临床诊断对XGC和GBC病人的下一步治疗至关重要, 早期识别和鉴别这两类疾病可以显著改善患者预后.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析浙江省人民医院2011-01/2022-09术后病理诊断明确的67例XGC患者和139例GBC患者, 纳入标准如下.

纳入标准: (1)术后病理诊断明确为XGC和GBC; (2)临床表现、实验室检查、影像学检查包括腹部超声联

合腹部增强CT等资料完整; (3)年龄18-90岁。

排除标准: (1)除去XGC合并GBC患者; (2)GBC组除去继发性胆囊恶性肿瘤患者; (3)XGC组除去合并恶性肿瘤患者。

所有实验均按照《赫尔辛基宣言》进行, 涉及人类参与者的研究中进行的所有程序均按照伦理委员会的伦理标准进行。由于本研究是回顾性研究, 使用并分析了回顾性数据, 因此放弃IRB书面知情同意。

1.2 方法 回顾性分析2组患者的临床资料: (1)基本资料和临床表现, 包括性别、年龄、BMI, 有无腹痛、黄疸、发热、恶心呕吐; (2)实验室检查结果, 包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、血小板(platelet, PLT)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰胺转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 血清肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和糖类抗原15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3); (3)纳入患者既往行腹部超声和腹部增强CT检查, 影像学特征包括平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式(局部增厚定义为胆囊所有CT层面增厚的胆囊壁受累 $<50\%$, 弥漫增厚定义为任一平面胆囊壁受累 $\geq 50\%$), 以及有无胆囊粘膜中断、胆囊结石、肝内外胆管扩张、胆囊颈和腹膜后淋巴结肿大。分析比较XGC患者和GBC患者术前临床及影像学特征差异, 构建诊断模型, 明确鉴别两者的独立危险因素, 为临床医生诊断提供参考信息。

统计学处理 研究数据采用SPSS 26.0软件进行分析。计量资料中, 满足正态分布者以平均值(mean)±标准差(SD)表示, 偏态分布者以中位数及其四分位数范围(IQR)表示, 并使用Mann-Whitney *U*检验进行比较。计数资料则以频数及百分比表示, 适当情况下行卡方检验或费舍尔精确检验进行比较。统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.001$, 取双尾。

2 结果

本研究最终收录浙江省人民医院2011-01/2022-09术后病理诊断明确的69例XGC患者和139例GBC患者, 其临床及影像学特征如表1、表2所示。

2.1 患者基本资料 胆囊炎组女性患者24例(35.8%), 平均年龄65.7岁±11.0岁。胆囊癌组女性患者93例(66.9%),

平均年龄63.7岁±15.3岁。两组对比下, 患者年龄及体重BMI指数无统计学差异, 性别构成比差异存在统计学意义($P<0.001$)。

2.2 患者临床症状和体征 2组比较, 入院时上腹部疼痛、腹胀、发热存在统计学意义($P<0.05$), 而恶心呕吐及外观黄疸无统计学差异。

2.3 患者实验室及肿瘤标志物检查 两组比较WBC、ALB、GGT、PT、AFP、CEA存在统计学差异($P<0.05$), 剩余实验室检查未见统计学差异。

2.4 患者腹部B超及腹部增强CT表现 2组患者比较, XGC组和GBC组患者胆囊壁较正常胆囊均存在不同程度胆囊壁的增厚, XGC组胆囊壁厚度中位数及其四分位间距为6(4,9) mm, GBC组胆囊壁厚度中位数及其四分位间距为14(8,28) mm, 两组患者胆囊壁平均厚度比较差异具有统计学意义($Z = -6.16, P<0.001$)。本研究中XGC组患者胆囊壁由62.7%弥漫性增厚和37.3%局限性增厚构成。而在GBC组中, 胆囊壁增厚方式为36.7%弥漫性增厚和63.3%局限性增厚构成。比较两组患者胆囊壁增厚方式, 其差异存在统计学意义($P<0.001$)。除此之外, 合并胆囊粘膜壁中断、胆囊结石及腹膜后淋巴结肿大在XGC组和GBC组患者中的差异均具有统计学意义($P<0.05$), 而两者合并肝内外胆管扩张和胆囊颈淋巴结肿大无统计学差异。

2.5 诊断模型构建 存在显著统计学意义的连续变量通过ROC曲线分析选择最佳并转换为二分类变量。本研究中CEA最佳临界值为3.15 ug/L(图1), GGT和平均胆囊壁厚度最佳临界值分别为27.5 U/L、9.25 mm。CEA、GGT及平均胆囊壁厚度依次按照3.2 ug/L、28 U/L、10 mm转换为二分类变量, 转换后的变量在两组间的差异仍具备显著统计学(如表3所示)。逐步将变量纳入二元Logistic回归模型, 性别女、GGT <28 U/L、CEA ≥ 3.2 ug/L、平均胆囊壁厚度 ≥ 10 mm、胆囊壁局灶性增厚(胆囊壁受累 $<50\%$)、不合并胆囊结石和腹膜后淋巴结肿大是诊断GBC的独立预测危险因素(表4)。通过ROC曲线评估CEA数值和诊断模型诊断效能, 模型ROC曲线下面积为0.894(95%CI: 0.845-0.943)(图2), 其校正曲线如图3所示。

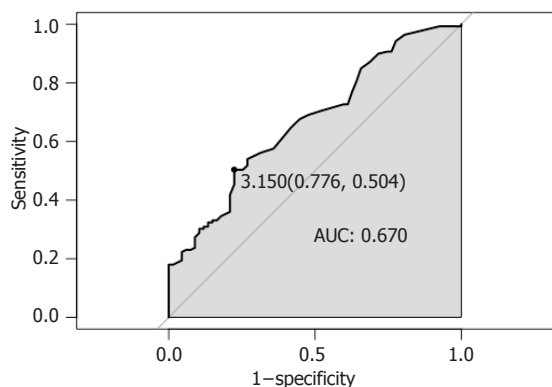
3 讨论

XGC是一类病因机制不明确且少见的胆囊良性疾病, 病理可见胆囊壁增厚伴有黄色肉芽肿形成, 囊壁呈重度增生及纤维化, 可见泡沫状组织细胞, 部分可出现囊壁钙化及出血等表现^[6]。伴随XGC慢性炎症的进展, 其肝脏及周边邻近器官粘连致密, 局部纤维组织增多, 部分患者病灶侵犯附近器官继而形成内瘘^[7]。GBC存在肿瘤的局部浸润和肝脏侵犯, 故XGC和GBC在形态学和影像学上

表 1 一般资料对比

	合计(<i>n</i> = 206)	XGC组(<i>n</i> = 67)	GBC组(<i>n</i> = 139)	<i>P</i>
性别, 女(%)	117(57.8%)	24(35.8%)	93(66.9%) ^a	<0.001
年龄, 岁	65.0 ± 12.56	63.7 ± 15.3	65.7 ± 11.0	0.575
BMI, kg/m ²	22.8 ± 3.3	22.9 ± 2.86	22.7 ± 3.57	0.391
上腹痛(%)	154(74.8%)	63(94.0%)	91(65.5%) ^a	<0.001
腹胀(%)	59(28.6%)	26(38.8%)	33(23.7%) ^b	0.025
发热(%)	59(28.6%)	26(38.8%)	33(23.7%) ^b	0.025
恶心呕吐(%)	55(26.7%)	23(34.3%)	32(23.0%)	0.086
黄疸(%)	43(20.9%)	15(22.4%)	28(20.1%)	0.711
WBC, 10 ⁹ /L	6.52(4.90, 8.95)	8.19(5.86, 11.54)	6.05(4.70, 7.72) ^b	<0.001
HB, g/L	124.3 ± 18.7	126.4 ± 18.6	123.2 ± 18.7	0.419
PLT, 10 ⁹ /L	223(174, 282)	233(176, 290)	218(173, 278)	0.612
ALB, g/L	38.0 ± 5.3	36.1 ± 5.2	39.0 ± 5.1 ^a	<0.001
ALT, U/L	29(14, 98)	39(16, 127)	26(13, 92)	0.266
AST, U/L	28(21, 77)	31(19, 85)	27(21, 75)	0.584
GGT, U/L	66(26, 296)	125(39, 280)	56(22, 306) ^b	0.010
ALP, U/L	121(85, 240)	129(96, 284)	112(82, 235)	0.119
TB, μmol/L	16.4(11.9, 38.2)	18.5(13.0, 38.1)	16.0(11.8, 39.7)	0.466
TBA, μmol/L	6.9(3.8, 18.0)	7.0(4.1, 14.5)	6.9(3.5, 27.2)	0.829
PT, s	11.9(11.1, 12.6)	12.2(11.6, 12.9)	11.8(11.1, 12.3) ^a	0.008
AFP, μg/L	2.4(1.8, 3.4)	2.1(1.6, 3.3)	2.5(1.8, 3.7) ^b	0.026
CEA, μg/L	2.6(1.6, 4.6)	2(1.1, 3.1)	3.2(1.7, 5.5) ^a	<0.001
CA19-9, U/mL	43.5(13.2, 223.1)	60(16.1, 275.8)	35.1(12.1, 191.6)	0.564
CA125, U/mL	22.2(12.0, 35.7)	23.1(12.0, 34.2)	21.6(11.7, 37.8)	0.106
CA15-3, U/mL	11.1(8.3, 16.1)	10.1(7.9, 16.1)	11.5(8.6, 16.2)	0.099

^a*P*<0.01, ^b*P*<0.05, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较。XGC: 黄色肉芽肿性胆囊炎; GBC: 胆囊癌; WBC: 白细胞计数; ALB: 白蛋白; HB: 血红蛋白; PLT: 血小板; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; TBA: 总胆汁酸; PT: 凝血酶原时间; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖类抗原19-9; CA125: 糖类抗原125; CA15-3: 糖类抗原125。



DOI: 10.11569/wjcd.v31.i20.863 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 CEA水平的ROC曲线分析及最佳临界值。CEA: 癌胚抗原; ROC曲线: 受试者操作特征曲线; AUC: 曲线下面积。

都极为相似。而XGC和GBC临床均可表现急性或慢性胆囊炎的特征, 如右上腹痛、寒战发热、恶心呕吐、黄疸等表现。

XGC治疗理论上行单纯胆囊切除即可达到治疗效果, 但其常侵犯邻近器官, 包括肝脏、十二指肠、结肠

肝区等, 继发的内瘘、炎性狭窄、胆囊穿孔和Mirizzi综合征等极大地提高了手术难度^[8], 且XGC术后并发症概率高达20%^[9], 术前评估尤其重要。而GBC患者的手术治疗重点在于评估肿瘤分期, 考虑浆膜侵犯甚至肝脏侵犯患者应该扩大切除范围完整切除肿瘤并行术中冰冻病

表 2 影像学特征对比

	合计(n = 206)	XGC组(n = 67)	GBC组(n = 139)	P
胆囊壁厚度, mm	11(5, 20)	6(4, 9)	14(8, 28) ^a	<0.001
胆囊壁增厚方式				<0.001
局灶性增厚	113(54.9%)	25(37.3%)	88(63.3%) ^a	
弥漫性增厚	93(45.1%)	42(62.7%)	51(36.7%) ^a	
胆囊壁粘膜中断	162(78.6%)	32(47.8%)	130(93.5%) ^a	<0.001
合并胆囊结石	121(58.7%)	58(86.6%)	63(45.3%) ^a	<0.001
肝内外胆管扩张	81(39.3%)	22(32.8%)	59(42.4%)	0.187
胆囊颈淋巴结肿大	61(29.6%)	17(25.4%)	44(31.7%)	0.417
腹膜后淋巴结肿大	34(16.5%)	2(3.0%)	32(23.0%) ^a	<0.001

^aP<0.01, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较. XGC: 黄色肉芽肿性胆囊炎; GBC: 胆囊癌.

表 3 连续变量临界值转换

	合计(n = 206)	XGC组(n = 67)	GBC组(n = 139)	P
GGT(U/L)				<0.001
<28	54(26%)	5(7%)	49(35%) ^a	
≥28	152(74%)	62(93%)	90(65%) ^a	
CEA(ug/L)				<0.001
<3.2	121(59%)	52(78%)	69(50%) ^a	
≥3.2	85(41%)	15(22%)	70(50%) ^a	
胆囊壁厚度(mm)				<0.001
<10	97(47%)	52(78%)	45(32%) ^a	
≥10	109(53%)	15(22%)	94(68%) ^a	

^aP<0.01, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较. XGC: 黄色肉芽肿性胆囊炎; GBC: 胆囊癌; GGT: γ -谷氨酰胺转移酶; CEA: 癌胚抗原.

表 4 术前鉴别模型构建

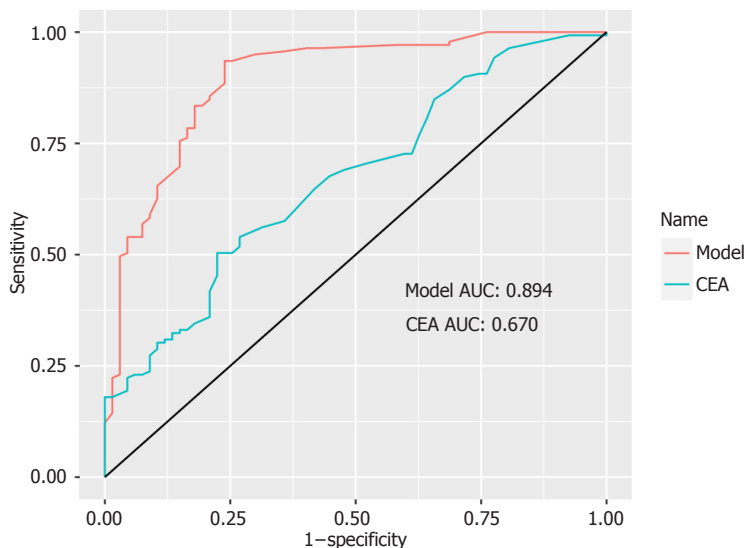
变量	单因素OR值(95%CI)	P	多因素OR值(95%CI)	P
性别, 女	3.62(1.97-6.68)	<0.001	4.54(1.95-10.58)	<0.001
GGT≥28 U/L	0.15(0.06-0.39)	<0.001	0.21(0.07-0.65)	0.007
CEA≥3.2 ug/L	3.52(1.81-6.83)	<0.001	4.42(1.83-10.65)	0.001
胆囊壁厚度≥10 mm	7.24(3.69-14.23)	<0.001	3.70(1.58-8.68)	0.003
胆囊壁增厚方式	0.30(0.17-0.56)	<0.001	0.40(0.18-0.90)	0.027
合并胆囊结石	0.13(0.06-0.28)	<0.001	0.16(0.06-0.44)	<0.001
腹膜后淋巴结肿大	9.72(2.25-41.91)	<0.001	5.91(1.04-33.6)	<0.001

^aP<0.05, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较. GGT: γ -谷氨酰胺转移酶; CEA: 癌胚抗原.

理检查切缘, 预期的术式是包括淋巴结清扫在内的胆囊癌根治术^[9]. 因此, 正确的术前诊断至关重要, XGC患者误诊为GBC将大大增加手术切除范围、手术难度及术后并发症的概率, 而可根治切除的GBC患者误诊为XGC行单纯的胆囊切除将严重影响患者生存预后.

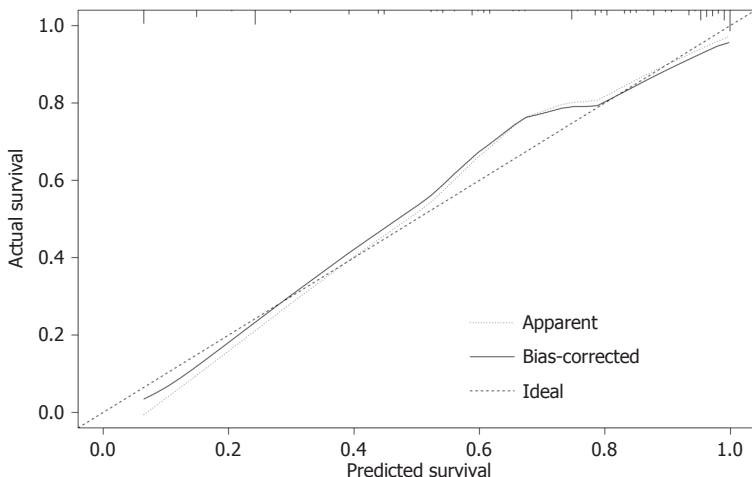
XGC纳入研究的病例数有限且地区差异性大, 因此各个中心患病年龄及性别构成的报道差异也较大,

有文献报道XGC男性发病率较女性高^[10]. 而较为共识的是GBC在女性中的发病率是男性的2到6倍^[11], 本研究中XGC患者男性多见, 而GBC患者则以女性更为多见. 其次, 模型纳入CEA和GGT两个实验室指标. XGC组患者血清GGT普遍高于GBC组患者, 本研究最佳临界值为28 U/L, 与临床常用临界值较为接近. 血清GGT多反映胆道受累情况^[12], 作者认为这可能与XGC



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.863 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 CEA及诊断模型的ROC曲线. CEA: 癌胚抗原; ROC曲线: 受试者操作特征曲线; AUC: 曲线下面积.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.863 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 诊断模型的校正曲线.

胆囊壁肉芽肿压迫胆管、侵犯周围肝脏、甚至与肝内胆管形成瘻管相关. XGC的侵袭性预示着其大多数患者伴随着GGT数值升高, 而早期GBC患者可不累犯胆管, 甚至不表现为胆囊炎症. 不少学者对XGC和GBC患者肿瘤标志物表达差异进行研究, Yu等^[13]认为XGC中肿瘤标志物的升高加大了其与GBC鉴别的难度, 胆管结石合并胆管炎、胆道梗阻、GBC以及XGC引起的胆道损伤等均可能导致肿瘤标志物如CA19-9升高^[14]. 一项包含240例XGC和GBC患者的回顾性研究显示, GBC患者血CEA水平显著高于XGC($P = 0.007$)^[15], 本研究中两者CEA数值存在显著差异且最佳临界值为3.2 ug/L, 作者认为GBC患者CEA临界值降低可能有助于其与其他胆囊疾病相鉴别.

腹部超声及腹部增强CT是胆囊手术术前较为普及的影像学检查, 但两者可用于鉴别诊断的影像学特征目前尚且存在较大争议^[15,16], XGC和GBC均可伴随胆囊壁弥漫性增厚和胆囊结石^[7]. XGC患者合并胆囊结石的比例可高达85%-100%^[17], 胆管结石也是XGC形成机制中的重要一环. 而长期胆囊结石伴慢性炎症是GBC公认的发生机制, 近60%-90%合并有胆囊结石. 本项研究胆囊所有CT层面增厚胆囊壁是否受累50%为界限, GBC胆囊壁以局灶性增厚为主, 而XGC则以弥漫性为主, 以上结果同既往文献相似^[18], 且GBC组平均胆囊壁厚度显著大于XGC组. 先前研究证实此分类标准在鉴别XGC和GBC中的可行性^[9], 而胆囊壁厚度临界值划分包括10 mm^[16]以及20 mm^[7]等, 本项研究最佳临界值接近前者. 此外, 本

文章亮点

实验背景

回顾性分析单中心较大样本量的黄色肉芽肿胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC)和胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)患者病例, 纳入多项人口学、实验室以及影像学特征, 总结归纳了鉴别两者的独立危险因素. XGC和GBC在临床工作中难以区别, 两者存在相似的症状和影像学特征. 目前两者术前鉴别仍是难点, 术者需要多方面评估鉴别这两类病人.

实验动机

关于XGC和GBC鉴别的术前鉴别, 当前国内外大多数文献局限于肿瘤标志物和影像学特征, 少有文献报道两者实验室指标的差别. 而腹部超声及腹部增强CT是胆囊炎最为常见的术前检查.

实验目标

构建涵盖人口学、实验室以及影像学特征的模型, 并对连续变量划分最佳临界值.

实验方法

对病例诊断明确的患者进行筛选, 统计分析XGC和GBC患者存在统计学差异的变量, 对纳入多因素模型的连续变量根据最佳临界值进行二分类转换, 最终构建术前诊断模型.

实验结果

本研究达到预期目标, 发现XGC和GBC患者在人口学、实验室以及影像学特征存在统计学意义($P < 0.05$). γ -谷氨酰胺转移酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及平均胆囊壁厚度最佳临界值为3.2 ug/L、28 U/L、10 mm. 验证了CEA及胆囊壁厚度在先前研究中的差异. 创新性得引入GGT以及CEA的最佳临界值.

实验结论

本研究创新性提出GGT在XGC与GBC间的差异表达, 首次提出鉴别两者的CEA、GGT最佳临界值, 分别为3.2 ug/L、28 U/L. 最终纳入模型的变量, 性别、GGT、癌胚抗原、平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式、是否合并胆囊结石以及腹膜后淋巴结肿大.

展望前景

尽管高准确性的影像学检查和术中冰冻切片仍是鉴别XGC和GBC的最可靠方式, 但是我们仍可以从多方面发

研究中两者胆囊颈部及周围淋巴结肿大的差异未见统计学差异, 而腹膜后淋巴结肿大预示着GBC进展导致的淋巴结转移, 在GBC中晚期患者中多见. Zhou等^[16]影像学特征的机器学习的研究报道中, 是否合并胆囊结石、粘膜线中断、外周淋巴结肿大(>10 mm)、胆管扩张和壁内结节是腹部增强CT鉴别XGC和GBC的典型征象. 而本研究中两者合并肝内外胆管扩张无显著差异, 这可能与未进行肝内和肝外胆管扩张分类相关.

仍有许多存在统计学差异的变量未纳入诊断模型. 腹痛多见于XGC患者, 这可能与肉芽肿压迫继发梗阻性黄疸、与邻近器官的内瘘形成以及胆囊慢性炎症急性发作相关, 而部分GBC患者可无明显腹痛. 其次, XGC和GBC患者实WBC、ALB、PT数值均存在统计学差异. WBC升高和PT延长多与胆囊炎症相关. 两组患者ALB也存在显著差异, 出乎我们意料的是GBC组ALB数值普遍比XGC组高. 尽管如此, 作者认为ALB与个体营养状况相关且个体差异大, 纳入模型仍需要进一步论证. 胆囊粘膜线中断存在统计学差异, XGC因结石或胆汁淤积等因素致使胆汁渗入到胆囊壁内产生胆固醇和脂质, 形成的黄色肉芽肿性病变推压胆囊上皮使其移位, 故挤压较少造成粘膜中断, 粘膜中断多提示GBC^[20,21].

随着影像学研究进展, 腹部增强MR、DWI信号和ADC信号等影像学特征在鉴别XGC和GBC方面起重要作用^[16], 基于机器学习的影像学算法也多有报道^[22,23], 甚至有文献报道XGC和GBC血清样本外泌体mRNA、lncRNA和circRNA存在差异表达^[24]. 尽管目前在影像学上诊断XGC的准确率有所提高, 但两者的术前鉴别诊断仍不令人满意. XGC在临床工作中较为罕见, 且大多数XGC患者因影像学特征不显著而诊断为胆囊炎症, 仅有少部分难以鉴别的患者行进一步的增强MR检查. 所以作者认为高敏感度及特异性的检查难以在该类人群中普及是两者难以鉴别的原因之一, 目前有效鉴别两者仍依赖于术前检查和术中冰冻切片. 在两者难以鉴别时, 手术方式仍偏向过度治疗. 然而, 一项胆囊癌病理的回顾性研究中, 8%的GBC患者术中因术中大体观正常而漏诊^[25], 术中冰冻切片尚且存在取样的误差. 本研究构建的模型旨在识别诊断GBC的危险因素, 辅助术中冰冻切片结果的判读.

4 结论

综上所述, XGC和GBC术前鉴别仍十分非常困难, 目前尚无完全可靠的确定性诊断手段, 需结合患者各方面信息综合分析, 也期待未来更大样本量以及更多影像学特征的研究.

现两者存在差异. 如何更科学筛选两者存在差异的变量纳入模型, 如何运用临床模型弥补影像学以及术中冰冻的局限性, 以上都是我们前进的方向.

5 参考文献

- 1 Zhao F, Lu PX, Yan SX, Wang GF, Yuan J, Zhang SZ, Wang YX. CT and MR features of xanthogranulomatous cholecystitis: an analysis of consecutive 49 cases. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1391-1397 [PMID: 23726123 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.04.026]
- 2 Benbow EW. Xanthogranulomatous cholecystitis associated with carcinoma of the gallbladder. *Postgrad Med J* 1989; 65: 528-531 [PMID: 2690047 DOI: 10.1136/pgmj.65.766.528]
- 3 Roberts KM, Parsons MA. Xanthogranulomatous cholecystitis: clinicopathological study of 13 cases. *J Clin Pathol* 1987; 40: 412-417 [PMID: 3584484 DOI: 10.1136/jcp.40.4.412]
- 4 Kwon AH, Matsui Y, Uemura Y. Surgical procedures and histopathologic findings for patients with xanthogranulomatous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 204-210 [PMID: 15275874 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.018]
- 5 Garcea G, Rajesh A, Dennison AR. Surgical management of cystic lesions in the liver. *ANZ J Surg* 2013; 83: E3-E20 [PMID: 22537174 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2012.06096.x]
- 6 Jordan AR, Becker N, Jöhren HP, Zimmer S. Early Childhood Caries and Caries Experience in Permanent Dentition: A 15-year Cohort Study. *Swiss Dent J* 2016; 126: 114-119 [PMID: 26915485]
- 7 严焕军, 忻畅, 卓奇峰, 陈磊, 陈明良. 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的特征鉴别分析. *中国中西医结合外科杂志* 2016; 22: 485-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2016.05.019]
- 8 郑渤伟, 李丹. 黄色肉芽肿性胆囊炎223例诊治分析. *中国中西医结合外科杂志* 2015; 21: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.01.011]
- 9 李镇利, 杨田. 黄色肉芽肿性胆囊炎的诊断和外科治疗. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 247-252 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.02.007]
- 10 王建美, 杨宏远, 纪建美, 肖杨锐. 黄色肉芽肿性胆囊炎的诊断及鉴别诊断. *医学影像学杂志* 2013; 23: 1729-1732+1739
- 11 Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-1602 [PMID: 16397865 DOI: 10.1002/ijc.21683]
- 12 Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 41-54 [PMID: 15062192 DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00136-3]
- 13 Yu H, Yu TN, Cai XJ. Tumor biomarkers: help or mislead in the diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis?-analysis of serum CA 19-9, carcinoembryonic antigen, and CA 12-5. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3044-3047 [PMID: 23981609]
- 14 Shetty GS, Abbey P, Prabhu SM, Narula MK, Anand R. Xanthogranulomatous cholecystitis: sonographic and CT features and differentiation from gallbladder carcinoma: a pictorial essay. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 480-485 [PMID: 22488612 DOI: 10.1007/s11604-012-0080-9]
- 15 Xiao J, Zhou R, Zhang B, Li B. Noninvasive preoperative differential diagnosis of gallbladder carcinoma and xanthogranulomatous cholecystitis: A retrospective cohort study of 240 patients. *Cancer Med* 2022; 11: 176-182 [PMID: 34837350 DOI: 10.1002/cam4.4442]
- 16 Zhou QM, Liu CX, Zhou JP, Yu JN, Wang Y, Wang XJ, Xu JX, Yu RS. Machine Learning-Based Radiological Features and Diagnostic Predictive Model of Xanthogranulomatous Cholecystitis. *Front Oncol* 2022; 12: 792077 [PMID: 35280759 DOI: 10.3389/fonc.2022.792077]
- 17 张旭日, 崔乃强, 赵二鹏, 张毓青, 公国旺. 45例黄色肉芽肿性胆囊炎临床治疗分析. *中国中西医结合外科杂志* 2011; 17: 352-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2011.04.005]
- 18 田刚, 魏梦绮, 王霞, 李恒, 张晟, 韩志巍. CT检查在黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌鉴别诊断中的价值. *陕西医学杂志* 2022; 51: 1528-1531 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2022.12.014]
- 19 吴世勇, 胡苗苗, 李梅, 郑银元. 厚壁型胆囊癌与黄色肉芽肿性胆囊炎的影像学鉴别诊断. *医学影像学杂志* 2019; 29: 79-82
- 20 廖谦和, 安慧敏, 李伟华. 黄色肉芽肿性胆囊炎23例临床病理分析. *中国实验诊断学* 2015; 19: 783-785
- 21 王亮亮, 刘希胜, 孙娜娜, 王德杭, 徐青. 黄色肉芽肿性胆囊炎多层螺旋CT表现及误诊分析. *实用放射学杂志* 2016; 32: 1710-1712 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.11.015]
- 22 Fujita H, Wakiya T, Ishido K, Kimura N, Nagase H, Kanda T, Matsuzaka M, Sasaki Y, Hakamada K. Differential diagnoses of gallbladder tumors using CT-based deep learning. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 6: 823-832 [PMID: 36338581 DOI: 10.1002/ags3.12589]
- 23 Rana P, Gupta P, Kalage D, Soundararajan R, Kumar-M P, Dutta U. Grayscale ultrasonography findings for characterization of gallbladder wall thickening in non-acute setting: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 16: 59-71 [PMID: 34826262 DOI: 10.1080/17474124.2021.2011210]
- 24 Ren J, Chen S, Ye F, Gong X, Lu Y, Cai Q, Chen Y. Exploration of differentially-expressed exosomal mRNAs, lncRNAs and circRNAs from serum samples of gallbladder cancer and xanthogranulomatous cholecystitis patients. *Bioengineered* 2021; 12: 6134-6143 [PMID: 34486489 DOI: 10.1080/21655979.2021.1972780]
- 25 Jamal K, Ratansingham K, Siddique M, Nehra D. Routine histological analysis of a macroscopically normal gallbladder-a review of the literature. *Int J Surg* 2014; 12: 958-962 [PMID: 25058481 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.07.010]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性研究

邱雷, 危贵君

邱雷, 危贵君, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

邱雷, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为消化.

作者贡献分布: 此课题由邱雷、危贵君设计; 研究过程由邱雷操作完成; 研究用新试剂及分析工具由危贵君提供; 数据分析由邱雷、危贵君完成; 本论文写作由邱雷完成.

通讯作者: 邱雷, 主治医师, 313000, 湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院消化内科. azrsm10451@163.com

收稿日期: 2023-07-22

修回日期: 2023-09-08

接受日期: 2023-09-26

在线出版日期: 2023-10-28

Association of disintegrin-metalloproteinase 33 gene polymorphisms with cholangiocarcinoma and serum tumor marker levels

Lei Qiu, Gui-Jun Wei

Lei Qiu, Gui-Jun Wei, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Lei Qiu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Huzhou, No. 158 Guangchang Hou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. azrsm10451@163.com

Received: 2023-07-22

Revised: 2023-09-08

Accepted: 2023-09-26

Published online: 2023-10-28

Abstract

BACKGROUND

Cholangiocarcinoma (CC) is a malignant tumor originating

from bile duct epithelial cells. Due to its insidious onset and poor prognosis, effective radical treatment is still lacking. Disintegrin and metalloproteinase (ADAM) 33 plays an important role in the occurrence and development of tumors and inflammation. The relationship between the ADAM33 gene polymorphisms rs678881 and rs2853209 and susceptibility to CC remains to be investigated.

AIM

To investigate the relationship between the ADAM33 gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs678881 and rs2853209 and susceptibility to CC.

METHODS

Two hundred and twelve patients undergoing surgery for CC at our hospital from January 2021 to June 2022 were selected as a study group, and 186 healthy cases who underwent physical examination at our hospital during the same period were selected as a control group. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism was used to detect the genotypes of ADAM33 gene rs678881 and rs2853209. Serum sICAM-1 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels were detected by electrochemiluminescence method.

RESULTS

The gene distribution frequency of ADAM33 rs678881 GC and rs678881 CC in the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The frequency of ADAM33 rs678881 C allele distribution in the study group was also higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the study group and the control group in the genetic polymorphism of ADAM33 rs2853209 ($P > 0.05$). The levels of CA19-9, sICAM-1, and CEA in the study group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of CA19-9,

sICAM-1, and CEA in patients with ADAM33 rs678881GG, GC, and CC genotypes increased sequentially, and the differences in their levels between the genotypes were statistically significant ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ADAM33 rs678881 GC and CC genotypes and C allele increase the susceptibility to CC and the levels of serum tumor markers, and may be related to the progression of the disease.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholangiocarcinoma; Disintegrin-metalloproteinase 33; Single nucleotide polymorphism; Susceptibility

Citation: Qiu L, Wei GJ. Association of disintegrin-metalloproteinase 33 gene polymorphisms with cholangiocarcinoma and serum tumor marker levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(20): 871-876
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/871.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.871>

摘要

背景

胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)是发源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,由于起病隐匿,预后较差,尚缺乏有效根治手段。解整合素-金属蛋白酶(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33在肿瘤、炎症的发生发展中发挥重要作用。本研究观察了C ADAM33 rs678881及rs2853209与CC的易感性的关系。

目的

探讨ADAM33基因rs678881、rs2853209单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与胆管癌的易感性的关系。

方法

选取2017-01/2020-06期间于我院诊治的胆管癌手术患者212例作为研究组,以同期在我院体检的健康查体者186例作为对照组,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法检测研究对象血清中ADAM33基因rs678881及rs2853209位点的基因型,采用酶联免疫吸附法检测血清可溶性细胞间分子-1(soluble intercellular molecule-1, sICAM-1)水平,电化学发光法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、癌细胞表面抗原(cancer cell surface antigen, CA19-9)水平。

结果

研究组的ADAM33 rs678881 GC及rs678881 CC的基因分布频率较对照组高($P < 0.05$)。研究组的ADAM33 rs678881C等位基因分布频率较对照组高($P < 0.05$)。研究组与对照组在ADAM33 rs2853209的基因多态性方

面比较无显著性差异。研究组患者CA19-9、sICAM-1及CEA水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ADAM33 rs678881GG、GC、CC基因型患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平依次升高,各基因型之间水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

ADAM33 rs678881 GC、CC基因型及C等位基因增加胆管癌的易感性及血清肿瘤标志物的水平,并可能参与了疾病的进展。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆管癌; 解整合素-金属蛋白酶33; 单核苷酸多态性; 易感性

核心提要: 目前认为胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)的发病与肝炎、糖尿病、吸烟、饮酒、基因多态性、肥胖等多种因素有关。研究发现,胆管癌组织中(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33蛋白表达显著升高,且与预后不良有关。ADAM33 rs678881 GC、CC基因型及C等位基因增加胆管癌的易感性及血清肿瘤标志物的水平,可能参与了CC的病理进程。

文献来源: 邱雷, 危贵君. 解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(20): 871-876

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/871.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i20.871>

0 引言

胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)是发源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,根据病灶的解剖部位可分为肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝外胆管癌。ICC的恶性程度较高,发病隐匿,约占胆管癌的十分之一,患者预后差^[1]。目前认为其发病与肝炎、糖尿病、吸烟、饮酒、基因多态性、肥胖等多种因素有关。由于CC临床症状不典型,早期发现较为困难,且病情发展迅速,尚缺乏有效根治手段,手术、放疗及化疗等常规抗肿瘤的远期疗效不佳,易导致术后的复发及转移,预后较差^[2,3]。因此,寻找新的诊疗手段具有重要临床意义。

解整合素-金属蛋白酶(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33为ADAM家族的一员^[4],能够通过其所拥有的解体蛋白及金属蛋白酶结构域加速细胞-细胞-基质之间的相互作用,在肿瘤、炎症的发生发展中发挥重要作用^[5,6]。张国华等^[7]研究显示,胆管癌组织中ADAM33蛋白表达显著升高,且与预后不良有关。马兰红等^[8]研究发现携带ADAM33 rs678881GC、CC基因型

的支气管哮喘患儿血浆白细胞介素-4、免疫球蛋白E水平较高而 γ -干扰素水平较低, 且消化道反应的发生率高, ADAM33 rs678881GC、CC基因型可能参与了儿童支气管哮喘的发展. 故本研究观察了CC患者肿瘤组织中ADAM33 rs678881及rs2853209基因SNP的表达水平并分析ADAM33 rs678881及rs2853209与CC的易感性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2020-06期间于我院诊治的胆管癌手术患者212例作为研究组, 其中男性109例、女性103例, 年龄(65.2±16.4)岁; 肿瘤部位: 肝内胆管癌患者114例, 肝外胆管癌患者98例; 分化程度: 高、中、低分化者分别为17例、139例及56例; 有淋巴结转移者136例; 术后1年复发或出现进展者71例; 临床分期: I/II期73例, III/IV期139例. 纳入标准: (1)所有患者均行胆管癌切除手术, 且术后均经病理组织学确诊为胆管癌; (2)术前均未进行抗肿瘤治疗; (3)临床资料完整. 以同期在我院体检的健康查体者186例作为对照组, 患者均无合并免疫性疾病、无严重心肺肝肾疾病. 其中, 男性97例、女性89例, 年龄(63.3±17.5)岁. 两组病例的性别、年龄基线资料比较无差异, 具有可比性. 本研究已获得本院医学伦理委员会审批.

1.2 方法

1.2.1 基因序列的SNP检测: 患者入院后即抽取空腹肘部静脉血, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法进行SNP的检测. 采用贝克曼公司生产的基因组DNA提取试剂盒进行外周血DNA提取, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 鉴定DNA的浓度及纯度并采用核酸电泳检测序列的完整性, 进行PCR反应, ADAM33 rs678881上游引物5'-TTCAAAGCCTCCCCCTCTCATC-5', 下游引物5'-TGATCCAGGAAAAGCCACAGC-3'; ADAM33 rs2853209上游引物5'-AGGGTGAGGCAGCCAGCT-3', 下游引物5'-CTTCCTCAGTGGCCTCCCAGTCAATCG-3', 引物由上海宝成生物技术有限公司合成. PCR总反应体系25 μ L. PCR反应条件: 95 $^{\circ}$ C下预变性3 min, 94 $^{\circ}$ C变性30 s, 60 $^{\circ}$ C退火45 s, 72 $^{\circ}$ C下延伸30 s, 72 $^{\circ}$ C延伸7 min, 共45个循环. 取8 μ L PCR产物, 加入2 U限制性核酸内切酶I(restriction endonuclease I, EcoR I), 用双蒸水补足总反应体系至10 μ L, 37 $^{\circ}$ C水浴4 h, 进行酶切反应, 反应结束后进行凝胶电泳并鉴定基因型.

1.2.2 肿瘤标志物的检测: 患者入院后即抽取空腹肘部静脉血4 mL. 采用酶联免疫吸附法检测血清sICAM-1水平, 电化学发光法检测血清癌胚抗原

(carcinoembryonic antigen, CEA)、癌细胞表面抗原(cancer cell surface antigen, CA19-9)水平.

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据的分析及计算, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用单因素方差分析; 不同基因型之间变异发生率的比较 χ^2 检验, 均值比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 ADAM33 rs678881、rs2853209与胆管癌易感性的相关关系 研究组ADAM33 rs678881 GC、CC的基因分布频率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示携带ADAM33 rs678881GC、CC基因型的人群更易发生胆管癌. 研究组ADAM33 rs678881C等位基因分布频率显著高于对照组($P < 0.05$). 两组ADAM33 rs2853209各基因型及等位基因分布频率比较, 差异均无统计学意义. 提示携带ADAM33 rs678881 C等位基因型的人群更易发生胆管癌. 见表1.

2.2 两组肿瘤标志物水平比较 研究组患者CA19-9、sICAM-1及CEA水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 提示胆管癌患者血清CA19-9、sICAM-1及CEA等肿瘤标志物水平显著增高. 见表2.

2.3 研究组各基因型患者CA19-9、sICAM-1及CEA水平比较 ADAM33 rs678881GG、GC、CC基因型患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平依次升高, 各基因型之间水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$). rs2853209患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平各基因型之间比较, 差异均无统计学意义. 在ADAM33 rs678881患者中, 不同基因型患者的血清肿瘤标志物水平不同, 尤以CC基因型患者的水平最高. 见表3.

2.4 研究组各基因型患者单核苷酸多态性与胆管癌临床病理关系 根据ADAM33基因rs678881、rs2853209与胆管癌易感性的关系研究发现, 携ADAM33 rs678881 C等位基因型的人群更易发生胆管癌, 因此将ADAM33 rs678881位点的GC和CC基因型合并, 来比较GC/CC基因型、CC基因型与胆管癌临床病理的关系. 在212例胆管癌患者中, GC/CC基因型在性别、年龄分层、肿瘤部位、分化程度、方面的发病频率比较, 差异无统计学意义. 在临床TNM分期I/II型患者中GC/CC基因型频率显著低于III/IV期患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 在有淋巴结转移的患者组中GC/CC基因型频率显著高于无淋巴结转移患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 在有复发或进展的患者组中GC/CC基因型频率显著高于无复发或无进展患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 提示ADAM33基因rs678881位点GC/CC基因型可能是胆管癌发病的危险因素, 与胆管癌的淋巴结转移、复发或进展

表 1 ADAM33基因rs678881、rs2853209与胆管癌易感性的相关关系[n(%)]

基因位点	基因型或等位基因	研究组(n = 212)	对照组(n = 186)	OR值(95%CI)	P
rs678881	基因型				
	GG	86(40.57)	123(66.13)	1.00(Ref)	-
	GC	78(36.79)	47(22.17)	2.15(1.12, 3.88)	0.042
	CC	48(22.64)	16(8.60)	1.63(0.47, 5.75)	0.020
	等位基因				
rs2853209	G	254(59.91)	272(73.12)	1.00(Ref)	-
	C	170(40.09)	100(26.88)	1.79(0.97, 2.81)	0.013
	基因型				
	AA	78(36.79)	59(31.72)	1.00(Ref)	-
	AT	75(35.38)	63(33.87)	0.57(0.44, 1.23)	0.835
rs2853209	TT	59(27.83)	74(40.44)	0.89(0.61, 2.35)	0.961
	等位基因				
	A	241(56.84)	211(56.72)	1.00(Ref)	-
rs2853209	T	183(43.16)	161(43.28)	0.63(0.57, 1.51)	0.794

表 2 两组CA19-9、sICAM-1及CEA水平的比较(mean ± SD)

基因型	n	CA19-9(ng/mL)	sICAM-1(IU/mL)	CEA(μg/L)
研究组	212	154.25 ± 64.17	984.25 ± 417.35	5.95 ± 3.66
对照组	186	26.33 ± 10.15	166.58 ± 12.09	2.57 ± 1.04
t		26.890	26.706	12.206
P		<0.001	<0.001	<0.001

sICAM-1: 可溶性细胞间分子-1; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 癌细胞表面抗原.

表 3 ADAM33 rs678881、rs2853209各基因型胆管癌患者患儿的CA19-9、sICAM-1及CEA水平比较(mean ± SD)

基因型	n	CA19-9(ng/mL)	sICAM-1(IU/mL)	CEA(μg/L)
rs678881				
GG	86	121.73 ± 75.28	912.69 ± 193.72	5.62 ± 3.14
GC	78	167.26 ± 83.36 ^a	1024.25 ± 209.36 ^a	6.79 ± 4.68 ^a
CC	48	180.62 ± 92.44 ^{ab}	1205.63 ± 227.31 ^{ab}	9.81 ± 5.42 ^{ab}
F		10.040	30.743	14.627
P		0.000	0.000	0.000
rs2853209				
AA	78	151.72 ± 50.88	911.27 ± 112.41	5.37 ± 3.08
AT	75	153.21 ± 68.37	938.69 ± 131.79	5.93 ± 4.46
TT	59	159.60 ± 57.39	959.21 ± 127.35	5.82 ± 4.77
F		0.289	2.502	0.432
P		0.750	0.084	0.650

^aP<0.05, 与GG相比; ^bP<0.05, 与GC相比. sICAM-1: 可溶性细胞间分子-1; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 癌细胞表面抗原.

和临床 NM分期晚关系密切. 见表4.

2.5 ADAM33基因rs678881多态性与胆管癌预后的关系
所有患者均连续3年, 失访5例, 失访率为2.35%. 其中, GC/CC基因型患者中位生存时间为17.6 mo, 3年生存率

为21.7%; 而GG基因型患者中位生存时间为23 mo, 3年生存率为33.0%. GC/CC基因型患者的中位生存时间及3年生存率均显著低于GG基因型患者. 提示ADAM33基因rs678881GC/CC基因型可作为判断胆管癌预后的重要

表 4 ADAM33基因rs678881与胆管癌临床病理的相关关系[n(%)]

项目		基因型		χ^2	P
		GC/CC(n = 164)	GG(n = 48)		
性别	男	83	26	0.188	0.665
	女	81	22		
年龄	≥55岁	79	30	3.052	0.081
	<55岁	85	18		
肿瘤部位	肝内	85	29	1.102	0.294
	肝外	79	19		
分化程度	高	12	5	3.189	0.203
	中	104	35		
	低	48	8		
淋巴结转移	有	115	21	11.229	0.001
	无	49	27		
复发或进展	有	40	31	6.873	0.009
	无	124	17		
临床分期	I/II	47	26	10.701	0.001
	III/IV	117	22		

指标。

3 讨论

CC多为源自胆管黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,治疗仍以外科手术为主^[9,10],由于早期临床症状不典型,往往易漏诊,由于手术根治率不高,术后缺乏有效治疗药物,5年生存率不足30%。因此,探索胆管癌的发病机制,寻找早期有效的治疗药物十分重要。

ADAM33基因是新近研究较多基因,研究发现其与支气管哮喘发生发展有关,可能是易感基因^[11],其存在特殊的结构域,包括信号肽、金属蛋白酶、解整合素等,性质较为保守,通过其变化能够参与各种信号途径的转导。研究表明^[12,13],ADAMs家族蛋白与肿瘤细胞的侵袭及转移过程密切相关,可能是导致肿瘤复发及转移的重要因素。有研究发现^[14],ADAM33在胃癌组织中表达升高,能够促进胃癌细胞的增殖及迁移。张国华等^[7]研究发现,胆管癌组织中ADAM33蛋白表达上调,且与预后不良有关,但ADAM33基因的单核苷酸多态性与胆管癌发病的相关性尚未见报道。

本研究结果显示,研究组的ADAM33 rs678881 GC、CC的基因分布频率显著高于对照,提示携带ADAM33 rs678881GC、CC基因型的人群更易发生胆管癌。研究组的ADAM33 rs678881C等位基因分布频率显著高于对照组,提示携带ADAM33 rs678881C等位基因型的人群更易发生胆管癌。而两组ADAM33 rs2853209各基因型及等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义。提示

ADAM33 rs2853209与胆管癌的发病相关性较小。

同时,本研究还发现,ADAM33 rs678881GG、GC、CC基因型患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平依次升高,各基因型之间水平比较差异具有统计学意义。表明ADAM33基因rs678881的单核苷酸多态性能够反映胆管癌的恶性程度,其可能参与了胆管癌的发展。

将含C等位基因和不含C等位基因分成两组,研究不同基因型组与胆管癌临床病理的关系,结果显示,在212例胆管癌患者中,GC/CC基因型和GG两组基因型在不同年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤分化程度组间分布中比较,差异无显著性。但GC/CC基因型频率在有淋巴结转移、TNM III/IV期、有复发或进展组明显高于无淋巴结转移、TNM I/II期、无复发或进展组,差异具有统计学意义。提示GC/CC基因型可能与胆管癌的浸润和转移相关。

在为期3年的随访期中,GC/CC基因型患者3年生存率低于GG基因型患者,说明AG/GG基因型可能时预测胆管癌预后的重要因素。

4 结论

综上所述,ADAM33 rs678881GC、CC基因型及C等位基因与胆管癌的发病密切相关,可能是易感基因,而rs2853209基因多态性可能与胆管癌的易感性无关。但由于本研究样本量较小,研究时间较短,并未进一步研究不同类型胆管癌中基因型的分布差异,在下一步的研究中将加以验证。

文章亮点

实验背景

胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)是临床常见的恶性肿瘤之一,其临床症状不典型,往往预后较差.胆管癌组织中(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33蛋白表达显著升高,可能是导致CC预后不良的一个重要因素,但其基因多态性与CC发病的相关关系研究相对较少.

实验动机

本研究试图探讨遗传因素之基因多态性对与CC病情进展及预后之间的联系,为CC患者的诊断及更有效治疗提供基因分型的依据.

实验目标

本研究旨在通过对ADAM33基因进行分型,分析ADAM33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性,从而确定不同基因型的患者对CC的易感性,为CC患者的诊断及治疗提供借鉴和依据.

实验方法

本研究主要采用数据分析的方法,分析CC患者ADAM33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性,统计并分析ADAM33基因型与CC患者临床病理及预后的关系,从而阐述ADAM33基因型对CC患者易感性的影响.

实验结果

研究组的ADAM33 rs678881 GC及rs678881 CC的基因分布频率较对照组高.研究组的ADAM33 rs678881C等位基因分布频率较对照组高.GC/CC基因型频率在有淋巴结转移、TNM III/IV期、有复发或进展组明显高于无淋巴结转移、TNM I/II期、无复发或进展组.

实验结论

ADAM33 rs678881GC、CC基因型及C等位基因与CC的发病密切相关,可能是易感基因,参与了CC的病程进展.

展望前景

本研究随访时间相对较短,病例数较少,且为单中心研

究,对于ADAM33引起CC的分子机制不明确.下一步将对这些患者做进一步的跟踪随访,分析在更长的时间段内ADAM33与CC复发的关系及具体作用机制.

5 参考文献

- 1 费健,韩天权.胆管癌流行病学,危险因素及分型,分期的研究进展.中华肝脏外科手术学电子杂志 2015;4:4
- 2 游俊琦,夏浩明,黄子越,陈佳丽,徐艺,崔云甫.胆管癌药物治疗的研究进展.中国普通外科杂志 2023;32:9
- 3 史华帝,左瑜芳,钟富兰,易小琼,徐祖敏.基于TCGA数据库建立胆管癌自噬相关基因预后预测模型及其应用.山东医药 2021;61:6-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.02.002]
- 4 Rudziska-Radecka M. A potential impact of A Disintegrin and Metalloproteinase Domain-Like Protein Decysin-1(ADAMDEC1) on clear cell renal cell carcinoma propagation. *BIOCELL* 2022; 46: 1893-1901 [DOI: 10.32604/biocell.2022.019724]
- 5 张森,刘华,闫立萍,罗天雯,侯彦军. ADAM33基因S2位点多态性与COPD相关炎症反应的关系. 医学研究杂志 2022; 4: 51
- 6 海迪娅·艾尔肯,迪丽努尔·乌甫尔,闫芳,木叶沙尔·皮达义,何元兵. ADAM33在维吾尔族COPD患者原代肺成纤维细胞中的表达. 国际呼吸杂志 2018; 38: 1719-1723 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.22.009]
- 7 张国华,谭大勇,李娜,王晓临,王威力. ADAM33在胆管癌中的表达及临床意义. 临床肿瘤学杂志 2020; 25: 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.10.006]
- 8 马兰红,白玲,李奇凤. 解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与儿童支气管哮喘易感性及血浆炎症因子水平的关系. 广西医学 2021 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2021.01.06]
- 9 Chen J, Zhou W, Zhu X, Li H. Development a Nomogram for Predicting Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Biliary Calculi after Surgery. *Research Square* 2021 [DOI: 10.21203/rs.3.rs-430314/v1]
- 10 龚金龙,彭创,谭正,袁文加,何翔,蒋波,吴金术. 手术与非手术治疗进展期肝内胆管癌疗效比较. 中华肝胆外科杂志 2018; 24: 676-680 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.10.006]
- 11 Vega CCA, Nuez RM, Celestino-Segura WG, López LMS, Mera AEM. Characterization of the V4 and T1 polymorphism of the ADAM33 gene and its association with the development of asthma. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 2021; 21: 261-268 [DOI: 10.25176/RFMH.v21i2.3450]
- 12 Saha N, Xu K, Zhu Z, Robev D, Kalidindi T, Xu Y, Himanen J, de Stanchina E, Pillarsetty NVK, Dimitrov DS, Nikolov DB. Inhibitory monoclonal antibody targeting ADAM17 expressed on cancer cells. *Transl Oncol* 2022; 15: 101265 [PMID: 34768098 DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101265]
- 13 李晨. ADAM-17介导人结肠癌化疗耐药及肠胃清对其作用的实验研究. 陕西中医药大学 2015
- 14 Yang PJ, Hou MF, Tsai EM, Liang SS, Chiu CC, Ou-Yang F, Kan JY, Peng CY, Wang TN. Breast cancer is associated with methylation and expression of the a disintegrin and metalloproteinase domain 33 (ADAM33) gene affected by endocrine-disrupting chemicals. *Oncol Rep* 2018; 40: 2766-2777 [PMID: 30226539 DOI: 10.3892/or.2018.6675]

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*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_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. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、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

