

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024年6月28日 第32卷 第6期 (Volume 32 Number 6)



6 / 2024

《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

- 387 上海市胃食管反流病中医分级诊疗指南
方盛泉, 王轶, 王宏伟
- 397 TL1A作为炎症性肠病治疗靶点的研究进展
战蓉蓉, 王冬, 张晓岚

文献综述

- 405 长链非编码RNA SNHG16在消化系统肿瘤中作用机制研究进展
叶惠, 李明月, 施瑞华
- 412 一种罕见的胃癌-胃肝样腺癌
朱宇, 应力
- 418 肠道微生物与结直肠癌发生的相关性和其潜在应用研究
杨立顺, 高程, 康建华

临床实践

- 424 四联疗法联合益生菌治疗对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患儿的临床疗效及其对炎症因子的影响
钟亚敏, 朱焰
- 430 老年胃癌根治术后并发耐药菌感染的影响因素及耐药菌分布特点研究
金晓姣, 徐磊, 王玉莹
- 438 SDF+合生元对老年重症AECOPD肠内营养患者营养和耐受性及肠屏障功能影响
杨勤, 蔡惠芳, 钟丹
- 447 肠内营养采用腹内压联合24 h胃残余量监测调适方案在呼吸科ICU鼻饲患者中的作用评估
沈敏瑾, 王黎明, 胡春晓, 董佳月

病例报告

- 453 结肠镜检查致脾破裂1例
谈涛, 刘胜新, 金雷

消息

- 396 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
429 《世界华人消化杂志》栏目设置
452 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

本刊编委杨洋, 副主任医师, 医学博士, 南京医科大学附属逸夫医院消化内科. 长期从事炎症性肠病及其并发症的发病机制基础与临床研究. 目前担任美国胃肠病学会会员、欧洲炎症性肠病学会会员、亚太炎症性肠病学会会员、国际肠道超声学会会员、海峡两岸医药卫生交流协会消化病学青年委员会委员、海峡两岸医药卫生交流协会消化内镜青年委员会委员、中国炎症性肠病基金会认证医师等学术任职. 近5年科研主要聚焦于脂代谢紊乱在炎症性肠病及肠道纤维化中的调控作用机制研究. 主持国家自然科学基金、重庆市自然科学基金、解放军普通外科研究所黎介寿院士基金共3项. 以(共同)第一作者/通讯作者发表SCI文章13篇.

本期责任人

编务 吴云晓健; 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

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2024-06-28

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12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 32 Number 6 June 28, 2024

EDITORIAL

- 387 Guidelines for tiered diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine in Shanghai
Fang SQ, Wang Y, Wang HW
- 397 Progress in research of TNF-like cytokine 1A as a therapeutic target for inflammatory bowel disease
Zhan RR, Wang D, Zhang XL

REVIEW

- 405 Advances in understanding of mechanism of long non-coding RNA SNHG16 in digestive system tumors
Ye H, Li MY, Shi RH
- 412 Hepatoid adenocarcinoma of the stomach
Zhu Y, Ying L
- 418 Correlation between intestinal microbiota and occurrence of colorectal cancer: Potential applications
Yang LS, Gao C, Kang JH

CLINICAL PRACTICE

- 424 Quadruple therapy combined with probiotics for treatment of children with *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer: Efficacy and influence on inflammatory factors
Zhong YM, Zhu Y
- 430 Drug-resistant bacterial infection after radical resection of gastric cancer in elderly patients: Influencing factors and distribution characteristics of pathogens
Jin XJ, Xu L, Wang YY
- 438 Effect of soluble dietary fiber plus synbiotics on nutrition status, tolerance of enteral nutrition, and intestinal barrier function in elderly patients with severe acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease on enteral nutrition
Yang Q, Cai HF, Zhong D
- 447 Application of enteral nutrition adjusted by intra-abdominal pressure combined with 24-h gastric residual volume monitoring in patients with nasogastric feeding in respiratory intensive care unit
Shen MJ, Wang LM, Hu CX, Dong JY

CASE REPORT

- 453 Spleen rupture caused by colonoscopy: A case report
Tan T, Liu SX, Jin L

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yang Yang, M.D., Deputy Chief Physician, Department of Gastroenterology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, No. 109 Long Mian Avenue, Jiangning District, Nanjing 211112, Jiangsu Province, China. yyang_tmmu@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* 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 June 28, 2024

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 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2024 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.

上海市胃食管反流病中医分级诊疗指南

方盛泉, 王轶, 王宏伟

方盛泉, 王轶, 王宏伟, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海市 200437

方盛泉, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的中西医结合诊治。

基金项目: 上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划-胃食管反流病中医专病联盟建设, No. ZY(2021-2023)-0302; 上海市级医院消化内科临床能力促进与提升专科联盟, No. SHDC22021311; 上海市卫健委卫生行业临床研究专项, No. 202140171; 朱生樾全国名老中医药专家传承工作室建设项目, No. 国中医药人教函(2022)75号; 上海中医药大学“杏林中青年人才”培养项目, No. 上中医人字(2020)23号。

作者贡献分布: 方盛泉组织成立专家组及学术指导委员会并统筹推进指南制定; 王轶、王宏伟负责整理专家组意见并修改校对; 三位作者对此文所作贡献均等。

通讯作者: 方盛泉, 主任医师, 教授, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科. fsq20032003@163.com

收稿日期: 2024-02-19

修回日期: 2024-04-12

接受日期: 2024-05-22

在线出版日期: 2024-06-28

Guidelines for tiered diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine in Shanghai

Sheng-Quan Fang, Yi Wang, Hong-Wei Wang

Sheng-Quan Fang, Yi Wang, Hong-Wei Wang, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Supported by: The Three-Year Action Plan for Further Accelerate the Inheritance, Innovation, and Development of Traditional Chinese Medicine in Shanghai - The Construction of The Traditional Chinese Medicine Alliance for Gastroesophageal Reflux Disease, No. ZY(2021-2023)-0302; Specialist Alliance among Municipal Hospitals of Digestive Clinical Ability Promotion and Enhancement in Shanghai, No. SHDC22021311; Special Project of Health Industry Clinical Research from Health Commission in Shanghai, No. 202140171;

Project of National Famous Traditional Chinese Medicine Expert (Shengliang Zhu) Inheritance Studio, No. NATCM HR(2022)75; Training Project for Xinglin Young and Middle Aged Talents of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. SHUTCM HR(2020)23.

Corresponding author: Sheng-Quan Fang, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. fsq20032003@163.com

Received: 2024-02-19

Revised: 2024-04-12

Accepted: 2024-05-22

Published online: 2024-06-28

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common clinical disease, and its incidence in China has been increasing year by year. Traditional Chinese medicine (TCM) has certain characteristics and advantages in the diagnosis and treatment of GERD. In recent years, there have been many advances in TCM diagnosis and treatment of GERD, but their application and promotion in grassroots hospitals are still insufficient. Therefore, it is necessary to develop a municipal plan for the TCM diagnosis and treatment of GERD to better guide clinical practice. The guidelines presented here were formulated through multiple rounds of discussion and voting by a committee composed of relevant experts in the field, organized by the Digestive Endoscopy Professional Committee of Shanghai Association of Chinese Integrative Medicine, the Traditional Chinese Medicine Professional Alliance of Gastroesophageal Reflux Disease in Shanghai, and the Shanghai Municipal Hospital Specialized Alliance of Digestive Clinical Ability Promotion and Enhancement.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux; Traditional Chinese

Medicine; Graded diagnosis and treatment; Consensus

Citation: Fang SQ, Wang Y, Wang HW. Guidelines for tiered diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine in Shanghai. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 387-396

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/387.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.387>

摘要

胃食管反流病是临床常见病, 在我国的患病率逐年上升, 中医药诊治本病有一定的特色和优势, 近年来也取得不少进展, 但在基层医院中的应用推广仍不足。因此有必要制定市级中医分级诊疗方案以更好地指导临床实践。本指南由上海市中西医结合学会消化内镜专业委员会、上海市胃食管反流病中医专病联盟、上海市级医院消化内科临床能力促进与提升专科联盟组织我市本领域的有关专家组成专家委员会进行多轮讨论并投票, 最终达成共识。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流; 中医; 分级诊疗; 共识

核心提要: 上海市专家在胃食管反流病流行病学、疾病分类、诊断、中医治疗、疗效评定、预防调摄、分级诊疗服务流程、双向转诊标准、健康管理等多方面达成共识, 形成胃食管反流病中医分级诊疗指南, 有利于提升本病中医药整体服务水平。

文献来源: 方盛泉, 王轶, 王宏伟. 上海市胃食管反流病中医分级诊疗指南. *世界华人消化杂志* 2024; 32(6): 387-396

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/387.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.387>

0 引言

2006年蒙特利尔会议将胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)定义为胃内容物反流入食管引起的反流相关症状和(或)并发症的一种疾病^[1]。2013年GERD诊治指南将定义更新为胃内容物反流至食管、口腔(包括咽喉)和/或肺导致的一系列症状、终末器官效应和/或并发症的一种疾病^[2]。此定义进一步明确了食管外反流是GERD的重要组成部分。其发病原因多样, 主要与抗反流防御机制减弱及反流物对食管黏膜的攻击作用增强有关。中医药作为一种综合诊疗手段, 通过辨病与辨证相结合的方法对该病进行论治, 具有一定特色优势。基于此, 中华中医药学会脾胃病分会于2023年公布了最新版胃食管反流病中医诊疗专家共识^[3], 但仍存在患者的就医意识薄弱及基层医院诊疗不规范等问题。海派中

医以名医荟萃、流派纷呈、学术争鸣、中西汇通为特征, 在GERD诊治方面独树一帜, 为了更好地传承学术经验并使诊疗规范化, 现有必要制定上海市GERD中医分级诊疗方案, 以适应临床需要, 更好地为广大患者服务。

上海市胃食管反流病中医专病联盟于2021年12月成立了《胃食管反流病中医分级诊疗方案》起草小组。小组成员依据循证医学的原理, 广泛搜集循证资料, 并先后组织市内脾胃病专家就胃食管反流病的证候分类、辨证治疗、诊治流程、疗效标准、转诊标准、健康管理等一系列关键问题进行总结讨论, 形成本分级诊疗指南初稿, 之后按照国际通行Delphi法进行了投票。[表决选择: (1)完全同意; (2)同意, 但有一定保留; (3)同意, 但有较大保留; (4)不同意, 但有保留; (5)完全不同意。如果>2/3的人数选择(1), 或>85%的人数选择(1)+(2), 则作为条款通过]。

1 流行病学

GERD全球患病率为8%-33%^[4], 近期流行病学调查显示, 我国GERD总体患病率为5.6%^[5], 低于发达国家, 与东亚国家相近^[6]。上海各区县间患病率可能存在差异, 并随时间呈上升趋势。

如以至少每周一次的反流和/或烧心为定量标准, 北美GERD患病率为18.1%-27.8%, 南美为23.0%^[7]; 欧洲为8.8%-25.9%, 西欧法国和西班牙分别约为10%^[8]和15%^[9], 中欧瑞士患病率为17.6%^[10], 东欧俄罗斯患病率为13.3%^[11], 中东为8.7%-33.1%^[7], 澳洲GERD患病率为11.6%^[12]; 亚洲日本、韩国社区居民GERD的患病率分别为15%、7.1%^[13,14]; 在我国, 华东、西北、华南、华中、华北的患病率依次为5.88%、8.99%、8.45%、7.06%、8.48%^[15]。1996年北京和上海常住人口的GERD总患病率为5.77%^[16], 2009年上海整体GERD患病率为6.2%^[17], 2015年上海宝山地区患病率为8.5%^[18], 2018年上海浦东张江社区中老年人患病率为4.9%-7.8%^[19]。相比欧美, 虽然GERD在我国的发病率略低, 但呈逐年上升的趋势, 也引起了人们越来越多的关注。

2 分类

GERD根据内镜下的不同表现, 可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)三大临床类型。其中, NERD是指有典型的烧心、反流症状, 胃镜检查未见食管黏膜破损, 其他辅助检查提示存在异常的食管酸暴露, 并排除其他引起症状的原因, 即可诊断; EE是指胃镜检查可见食管下段存在纵行的黏膜破损; BE是指食管下段可见齿状线规则或不规则上移, 或

呈现岛状改变, 病理活检提示鳞状上皮被柱状上皮所取代。目前认为这三种类型相对独立, 若未经干预, 相互之间不转化或很少转化。

3 诊断

3.1 中医诊断

3.1.1 中医病名: 2023年中医诊疗共识意见中以“食管瘕”作为胃食管反流病的中医病名, 基本上可反映本病的病位、病因病机与主症^[3]。食管瘕的病名和证型参考《国家中医病证分类与代码》(2020年中华人民共和国国家标准GB/T 15657-2021)和中华中医药学会脾胃病分会所公布的《胃食管反流病中医诊疗专家共识》中的诊断与辨证分型。

3.1.2 病因: 情志不遂, 思虑太过; 饮食不节, 烟酒无度; 素罹胆病, 胆邪犯胃以及素体脾胃虚弱等为主要病因^[20]。

3.1.3 病位: 病位在食管和胃, 与肝、胆、脾、肺等脏腑功能失调密切相关^[3,20]。

3.1.4 病机: 胃失和降, 胃气上逆为胃食管反流病基本病机^[21], 肝胆失于疏泄、脾失健运、胃失和降、肺失宣肃、胃气上逆, 上犯食管, 形成本病的一系列临床症状。肝主升, 胆主降; 脾主运化, 升则健, 胃主受纳, 降则和。脾的升清作用必赖以肝木升发之气, 而胃的降浊作用必赖以胆木的下降之气。肝脾同升, 胆胃共降, 乃为升降调和的生理状态, 所谓“土得木而达”。一旦出现邪在肝胆, 木郁肝气侮土, 脾气当升不升, 胃气当降不降, 肝不随脾升, 胆不随胃降之时, 临床上就出现了胃食管反流病, 即胆胃之气上逆的一系列临床症状。因此肝胆失于疏泄、脾胃升降失常、胃气上逆是本病的病机关键。

3.2 中医证型分类^[3]

3.2.1 肝胃郁热证: 主症: (1)烧心; (2)反酸。

次症: (1)胸骨后灼痛; (2)胃脘灼痛; (3)脘腹胀满; (4)嗝气或反食; (5)易怒; (6)易饥。

舌脉: 舌红苔黄, 脉弦。

3.2.2 胆胃不和: 主症: (1)口苦咽干; (2)烧心。

次症: (1)胁肋胀痛; (2)胸背痛; (3)反酸; (4)嗝气或反食; (5)心烦失眠; (6)易饥。

舌脉: 舌红苔黄腻, 脉弦滑。

3.2.3 脾胃气虚证: 主症: (1)反酸或泛吐清水; (2)嗝气或反流。

次症: (1)胃脘隐痛; (2)胃痞胀满; (3)食欲不振; (4)神疲乏力; (5)大便溏薄。

舌脉: 舌淡苔薄, 脉细弱。

3.2.4 痰气交阻证: 主症: (1)咽喉不适如有痰梗; (2)胸膈不适。

次症: (1)嗝气或反流; (2)吞咽困难; (3)声音嘶哑; (4)

半夜呛咳。

舌脉: 舌苔白腻, 脉弦滑。

3.2.5 瘀血内停证: 主症: (1)胸骨后灼痛或刺痛。

次症: (1)后背痛; (2)呕血或黑便; (3)烧心; (4)反酸; (5)嗝气或反食; (6)胃脘刺痛。

舌脉: 舌质紫暗或有瘀斑, 脉涩。

3.2.6 脱管痹阻证: 主症: (1)胸闷胸痛; (2)咽部异物感。

次症: (1)反胃; (2)嗝气; (3)烧心。

舌脉: 舌质紫暗, 舌苔白腻或黄腻, 脉濡或紧。

以上主症必备, 加次症两项, 参考舌脉, 即可诊断证候。

3.3 西医诊断 胃食管反流病(K21.900)可分为内镜阴性GERD(NERD)及内镜阳性GERD(EE)和BE三种类型。西医诊断参照中华医学会消化病学分会制定的《2020年中国胃食管反流病专家共识》^[22]和2018年《里昂共识》^[4], 对NERD和BE进行诊断; 参照1994年在美国洛杉矶召开的世界胃肠病大会反流性食管炎内镜诊断标准对EE进行诊断。

3.3.1 临床症状: 临床表现多样, 烧心、反流是最常见的典型症状, 胸痛亦是常见症状; 其他不典型症状有上腹痛、上腹胀、嗝气、恶心等消化不良症状, 或同时伴有咽喉不适、吞咽困难、睡眠障碍; 食管外症状表现有慢性咳嗽、支气管哮喘、慢性咽喉炎、牙侵蚀症等, 并发症包括上消化道出血、食管狭窄等^[23]。

3.3.2 内镜检查: 内镜检查证实有黏膜破损。内镜诊断及分级按1994年美国洛杉矶世界胃肠病大会制订的LA分类法。内镜检查分级标准(表1)。

BE的诊断主要根据内镜检查和食管黏膜活检, 当内镜检查发现食管远端有明显的柱状上皮化生并得到病理学检查证实时, 即可诊断为BE。

3.3.3 反流监测: 采用24小时食道内pH-阻抗联合监测连续记录并分析24小时食道内酸、非酸物反流频率和反流物中的气体液体组成。食道内测量电极定位借助食管测压, 将pH导管的铂电极置于食管下端括约肌(lower esophageal sphincter, LES)上5 cm处, 将阻抗探头分布于不同的通道水平。记录酸反流次数、酸长反流次数、最长酸反流时间、pH<4总时间百分比、立位pH<4时间百分比、卧位pH<4时间百分比和DeMeester评分; 酸和非酸反流次数、酸和非酸反流时间, 气体反流、液体反流、混合反流情况。

评定标准^[22,24-26]: (1)病理性酸反流: 酸暴露时间(acid exposure time, AET)>4.2%或/和DeMeester评分>14.72; (2)反流高敏感: AET≤4.2%且DeMeester评分≤14.72, 但症状相关概率(symptom association probability, SAP)>95%或症状指数(symptom index, SI)>50%; (3)功能性烧心:

表 1 反流性食管炎内镜下分级

食管炎分级	内镜下食管黏膜表现
A	一条或几条黏膜破损, 纵行黏膜破损长度 ≤ 5 mm
B	一条或几条黏膜破损, 纵行黏膜破损长度 > 5 mm, 但破损间无融合现象
C	两条或以上的黏膜融合性损伤, 但范围 $< 75\%$ 食管周径
D	两条或以上的黏膜融合性损伤, 且范围 $\geq 75\%$ 食管周径

AET $\leq 4.2\%$ 且DeMeester评分 ≤ 14.72 , 同时SAP $\leq 95\%$ 且SI $\leq 50\%$; (4)酸反流、弱酸反流及弱碱反流: 酸(pH值 < 4)、弱酸(pH值为4-7), 弱碱(pH值 > 7)。

4 治疗

4.1 中医辨证分型治疗

4.1.1 肝胃郁热证: 治法: 疏肝泄热, 和胃降逆。

推荐方药: 柴胡疏肝散(《景岳全书》)合左金丸(《丹溪心法》)加减。

药物: 柴胡9 g、陈皮6 g、川芎9 g、香附12 g、枳壳12 g、白芍12 g、甘草6 g、黄连6 g、吴茱萸3 g。

加减: 反酸多者, 加煅瓦楞15 g、乌贼骨10 g、浙贝母9 g; 烧心重者, 加珍珠母15 g、玉竹12 g。

4.1.2 胆胃不和证: 治法: 清化胆热, 降气和胃。

推荐方药: 小柴胡汤(《伤寒论》)合温胆汤(《备急千金要方》)加减。

药物: 柴胡9 g、黄芩12 g、栀子9 g、人参15 g、半夏9 g、生姜3 g、大枣9 g、竹茹9 g、枳实12 g、陈皮6 g、茯苓15 g、甘草6 g。

加减: 口苦呕恶重者, 加香附12 g、龙胆草3 g; 津伤口干甚者, 加北沙参15 g、芦根15 g。

4.1.3 脾胃气虚证: 治法: 益气健脾, 和胃降逆。

推荐方药: 六君子汤(《医学正传》)合旋覆代赭汤(《伤寒论》)加减。

药物: 人参15 g、白术15 g、茯苓15 g、旋覆花9 g、代赭石15 g、生姜3 g、半夏9 g、大枣9 g、甘草6 g、陈皮6 g。

加减: 暖气频者, 加砂仁3 g、佛手6 g; 大便溏薄甚者, 加赤石脂15 g、白扁豆15 g。

4.1.4 痰气交阻证: 治法: 开郁化痰, 降气和胃。

推荐方药: 半夏厚朴汤(《金匱要略》)加减。

药物: 半夏9 g、厚朴12 g、茯苓15 g、生姜3 g、紫苏叶9 g。

加减: 咽喉不透明显者, 加紫苏梗9 g、玉蝴蝶6 g、连翘9 g、浙贝母9 g; 痰多胸痞明显者, 酌加苏子9 g、白芥子9 g、莱菔子9 g。

4.1.5 瘀血内停证: 治法: 活血行气, 和胃止痛。

推荐方药: 血府逐瘀汤(《医林改错》)加减。

药物: 桃仁10 g、红花6 g、当归9 g、生地12 g、川芎9 g、赤芍12 g、牛膝15 g、桔梗6 g、柴胡9 g、枳壳12 g、甘草6 g。

加减: 胸痛明显者, 加制没药6 g、三七粉3 g、全瓜蒌15 g; 瘀热互结甚者, 加丹皮12 g、郁金12 g。

4.1.6 腕管痹阻证: 治法: 通阳下气, 宣痹降逆。

推荐方药: 枳实薤白桂枝汤(《金匱要略》)加减。

药物: 枳实12 g、薤白9 g、桂枝6 g、厚朴12 g、瓜蒌15 g。

加减: 大便溏滞严重者, 加木香12 g、黄芩12 g、茯苓15 g; 胃脘灼痛甚者, 加吴茱萸3 g、煅瓦楞15 g、乌贼骨10 g。

4.2 常用协定方

4.2.1 疏肝和胃方: 组成: 旋覆梗12 g、代赭石15 g、柴胡9 g、延胡索9 g、黄连3 g、吴茱萸3 g、生姜3 g、煅瓦楞15 g、枳壳12 g、香附12 g、焦栀子9 g、甘草6 g。

功能主治: 疏肝理气, 和胃降逆。

主治: 肝胃不和证。

临床应用: 本方为治疗胃食管反流病的基础方, 尤其对难治性胃食管反流病、非糜烂性反流病疗效显著。症见: 咽喉不适, 暖气反流, 口苦咽干, 胸骨后胀痛或隐痛, 胃痞胀满。舌脉: 舌红, 苔薄, 脉弦。

4.2.2 丁香降气方: 组成: 丁香3 g、厚朴12 g、柴胡9 g、枳壳12 g、黄连6 g、吴茱萸3 g、焦栀子9 g、黄精15 g、珍珠母15 g、煅瓦楞15 g、延胡索9 g。

功能主治: 疏肝泄热, 降气和胃。

主治: 肝胃郁热证。

临床应用: 本方主治胃食管反流病。症见: 烧心反酸, 胸骨灼痛, 胃脘灼痛, 心烦易怒, 嘈杂易饥。舌脉: 舌红, 苔黄, 脉滑数。

4.3 针灸 针灸是治疗胃食管反流病的非药物疗法之一, 体针疗法常用穴位: 实证用内关、足三里、中脘; 虚证用脾俞、胃俞、肾俞、膻中、曲池、合谷、太冲、天枢、关元、三阴交等, 以泻法和平补平泻为主。

4.4 中西医结合治疗 对于诊断为重度反流性食管炎(LA-C、D级)、难治性胃食管反流病、合并食管裂孔

疝、重叠功能性胃肠病等患者必要时需采取中西医结合治疗, 包括中西药联合、中西药序贯等。常用西药包括质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)、抗酸剂、促动力药等^[22]。中西医结合治疗可提高临床疗效, 改善患者生活质量, 并逐渐减少抑酸药用量乃至撤药, 从而减少长期应用抑酸药所导致的不良反应。

5 疗效评定

5.1 症状疗效评定标准

5.1.1 主要单项症状评价: 包括反酸、烧心、胸骨后疼痛或不适、暖气反流等典型反流症状。

主要症状分级记录: 0级(无): 没有症状, 积0分。I级(轻度): 症状轻微, 不影响日常生活, 积1分。II级(中度): 症状中等, 部分影响日常生活, 积2分。III级(重度): 症状严重, 影响到日常生活, 难以坚持工作, 积3分。

评价标准: (1)临床痊愈: 原有症状消失; (2)显效: 原有症状改善2级者; (3)有效: 原有症状改善1级者; (4)无效: 原有症状无改善或原症状加重。

5.1.2 主要症状综合疗效评定标准: 按改善百分率 = $[(\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}) / \text{治疗前总积分}] \times 100\%$, 计算症状改善百分率。痊愈: 症状消失, 症状改善百分率 $\geq 95\%$; 显效: $95\% >$ 症状改善百分率 $\geq 70\%$; 有效: $30\% \leq$ 症状改善百分率 $< 70\%$; 无效: 症状改善百分率 $< 30\%$ 。

5.2 证候疗效评定标准 按上述标准, 所有症状均分为无、轻度、中度、重度四级(0、I、II、III级), 主症分别记0、2、4、6分, 次症分别记0、1、2、3分^[27], 证候总积分为主次症状积分之和。(1)临床痊愈: 反流/烧心症状消失, 疗效指数 $\geq 95\%$; (2)显效: 反流/烧心症状基本消失, 虽偶有症状但很快消失, $70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$; (3)有效: 反流/烧心症状未消失, 但较以前减轻, $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$; (4)无效: 反流/烧心症状未消失, 程度未减轻, 甚或加重, 疗效指数 $< 30\%$ 。

采用尼莫地平法计算: 疗效指数 = $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。参照《中药新药临床研究指导原则》^[27]有关标准拟定。

5.3 胃镜下黏膜破损改善程度评价 治疗前后胃镜下食管黏膜破损改善情况: 按1994年美国洛杉矶世界胃肠病大会制订的《洛杉矶分类(LA分类)法》^[28]。痊愈: 内镜下食管黏膜正常。显效: 食管黏膜表现在LA分类中改善2个级别及以上, 但黏膜破损仍未消失者。有效: 食管黏膜表现在LA分类中改善1个级别, 但黏膜破损仍未消失者。无效: 食管黏膜表现未改善。

5.4 食管运动功能与24小时pH及阻抗监测评价 高分辨率食管测压参照Chicago诊断标准^[29], 主要观察指标包

括远端收缩积分(单位: mmHg·s·cm)、完整松弛压力(单位: mmHg); 远端潜伏期(单位: s)、食团内部压力(单位: mmHg)、收缩前沿速度(单位: cm/s)。

24小时食管阻抗监测指标^[30,31]: 包括液体反流、混合反流、气体反流、食团清除时间(min)、24小时食团暴露时间(min)、近段反流事件次数以及近段反流事件百分比。阻抗监测指标正常范围采用Savarino等^[25]研究结果, 符合下列任意1项定义为阻抗抗性: SI $> 50\%$ 、SAP $> 95\%$ 。

24小时食管pH监测评定^[32]: 主要观察指标: (1)患者监测期间出现的反酸、反胃、胃灼热和咳嗽等; (2)食管上、下电极的Demeester; (3)食管上、下电极的6项参数: 24小时食管pH < 4 的次数, 反流时间 > 5 min的次数, 最长反流时间, 总pH < 4 的时间占监测时间的百分比, 立位、卧位pH < 4 的时间占监测时间的百分比; (4)酸反流(pH < 4)、弱酸反流(pH 4-7)、弱碱反流(pH > 7)。

5.5 生存质量评价标准 (1)胃食管反流病生存质量量表(GERD-Health Related Quality of Life, GERD-HRQL)共包含10个条目, 测评内容围绕烧心、吞咽、药物疗效和一般健康状态展开, 条目少, 应答率高, 统计患者近1月内反流对生存质量的影响。计分标准: 0 = 无症状; 1 = 有症状, 未觉不适; 2 = 有不适, 但不是每天出现; 3 = 每天有不适症状, 但不影响日常生活; 4 = 症状影响日常生活; 5 = 不能忍受, 不能从事日常生活。整个量表分值范围是0-50分, 分数越高, 生存质量越差; (2)《SF-36健康量表》是最常用的普适性测量工具, 适用于评估胃食管反流病患者健康相关生命质量和临床干预效果^[33]; 胃食管反流病生存质量量表(Quality of Life Questionnaire for Gastro-esophageal Reflux Disease, GERD-QOL)是香港学者Chan等^[34]为GERD患者研制的用于临床疗效评价和生存质量流行病学调查的自评工具, GERD-QOL量表应用广泛, 其资料收集不受患者年龄和教育水平的影响, 扩大了受试人群; 同时量表围绕日常活动、治疗反应和情感状态等多领域对胃食管反流病患者进行考察, 是一个实用性强的生存质量测评工具^[35]; (3)患者报告结局指标(patient-reported outcomes, PRO)是近些年来国外在健康相关的生存质量之上发展起来的评价指标。PRO量表即患者报告结局指标的测评量表。在慢性病领域, 从患者报告结局指标的角度入手, 以量表作为工具来多维度评价中医临床疗效, 已经逐渐被认可。目前国外可用于GERD评价的PRO量表有胃肠道症状评定量表、反流疾病问卷(reflux disease questionnaire, RDQ)、胃肠道生活质量指数、胃食管反流问卷、GERD-HRQL、反流和消化不良生活质量、烧心特异性生活质量、克利夫兰诊所食道问卷^[36,37]等。国内现有《中医脾胃系统

疾病患者报告结局量表(SSD-PRO评分)^[38], 继续借鉴PRO量表的制作原则和方法, 研制并完善具有中医特色的脾胃系疾病PRO量表, 对GERD的疗效评价有重要意义。

6 预防调摄

6.1 注意情志调摄 胃食管反流患者往往存在一定程度的肝气郁结之象, 所以保持心情舒畅尤为重要, 宜疏导患者, 保持积极乐观的心态, 及时调节好心情, 以利疾病早日康复。

6.2 加强饮食管理 (1)减少高脂肪膳食的摄入, 因高脂肪食物可促进小肠黏膜释放胆囊收缩素, 从而降低食道下端括约肌张力, 使胃内容物易反流; (2)忌食咖啡、巧克力、薄荷, 因其可以减低食管下端括约肌张力; (3)禁烟、酒。长期大量摄入酒精, 可引起“酒精性”食管炎, 吸烟也可能降低食道下端括约肌张力; (4)避免进食过冷、过热及甜酸辛辣等刺激性食物, 以防疼痛症状加重, 导致病情反复。

6.3 避免腹内压增高 (1)对于肥胖的患者, 要控制饮食, 平衡营养, 尽快减轻体重; (2)不宜穿太紧的内衣, 裤带不宜过紧, 避免过度弯腰、屏气提重物; (3)保持大便通畅, 避免大便时用力过度增加腹内压。

6.4 注意用药宜忌 避免服用抗胆碱能、茶碱类、钙通道阻滞剂等可降低食管下端括约肌张力的药物, 常见的如溴丙胺太林、颠茄、阿托品、氨茶碱、烟酸、维拉帕米、硝苯地平、地西泮等。建议GERD患者在相关专科医师指导下更换上述药物, 如无法调整, 建议服药同时酌情使用抑酸剂或抗酸剂。

6.5 加强起居调摄 (1)由于反流易发生在夜间, 睡眠时应抬高床头15 cm-20 cm; (2)睡前不进食, 晚餐与入睡的间隔应拉长, 不得少于3小时, 以减少夜间食物刺激泌酸; (3)每餐后处于直立位或餐后散步, 借助重力促进食物排空, 避免剧烈运动。

7 胃食管反流病的分级诊疗服务目标、流程、双向转诊标准与各级医院服务对象

7.1 目标 充分发挥各级医院服务功能, 指导患者合理就医和规范治疗, 节约医疗资源, 缓解胃食管反流病患者的症状, 提高患者的生活质量; 做好胃食管反流病的预防、筛查和诊治工作, 以期降低我市胃食管反流病的发病率并提高诊治有效率。

7.2 分级诊疗服务流程 分级诊疗服务流程, 见图1。

7.3 双向转诊标准

7.3.1 基层医疗机构上转至二级以上医院的标准: (1)具有GERD典型症状, RDQ积分 ≥ 12 分或PPI试验阳性,

需进一步检查以明确诊断的患者; (2)具有GERD不典型症状, RDQ积分 < 12 分, PPI试验阳性, 需进一步检查以明确诊断的患者; (3)GERD症状不典型, 伴有吞咽困难、吞咽痛、体重减轻、贫血、呕血、黑便、上腹部肿块、有肿瘤家族史者; (4)经基层医院治疗, GERD症状未能改善的患者。

符合上述条件之一, 需要在有条件的医院进行电子胃镜及食管相关检查, 以明确胃食管反流病的诊断, 同时结合相关实验室检查及影像学检查排除其他器质性疾病。

7.3.2 二级医院上转至三级医院的标准: (1)已行相关检查, 但未能明确诊断, 需进一步行食管测压和(或)24小时食管pH-阻抗监测评估者; (2)已明确诊断, 但二级医院制定的治疗方案未能获效。

7.3.3 三级医院下转至二级及以下医院的标准: (1)已行必要检查并排除器质性、系统性或代谢性疾病如消化性溃疡、胃肠道肿瘤、肝胆恶性肿瘤、寄生虫感染、慢性胰腺疾病、甲状腺功能亢进或减退、慢性肾功能衰竭、电解质紊乱和部分药物治疗不良反应; (2)已明确诊断, 经治疗后有效, 但仍需定期复查; (3)已明确诊断, 排除心理障碍性疾病, 可由下级医院规范化治疗的患者。

7.4 各级医疗机构的服务对象

7.4.1 基层医疗机构: (1)以胃食管反流症状初次就诊的患者; (2)已确诊胃食管反流病伴有症状的患者; (3)上级医院已制定治疗方案并获效的患者; (4)病情稳定需要健康宣教及定期随访的患者。

7.4.2 二级医院: (1)在基层医院对症处理, 胃食管反流症状未能改善者; (2)需要排除器质性、系统性或代谢性疾病的胃食管反流症状患者; (3)上级医院已制定治疗方案并获效的患者。

7.4.3 三级医院: (1)在二级医院确定的胃食管反流病治疗方案, 症状未能改善者, 需要行食管动力学检测和(或)24小时食管pH-阻抗监测评估者(包括难治性胃食管反流病患者); (2)由于二级医院医疗资源限制, 需要进一步排除器质性、系统性或代谢性疾病的伴有胃食管反流症状的患者; (3)胃食管反流病患者, 经二级医院治疗症状仍未缓解, 需进行精神心理因素评估与抗焦虑/抗抑郁治疗的患者; (4)对于食管癌高危人群(出生或长期居住于食管癌高发地区; 一级亲属有食管癌病史; 本人患有食管癌前疾病或癌前病变; 本人有头颈部肿瘤病史; 合并其他食管癌高危因素: 热烫饮食、饮酒 ≥ 15 g/d、吸烟、进食过快、室内空气污染、牙齿缺失等), 需要在三级医院进行规律性内镜监测, 采用普通白光内镜检查, 结合色素内镜、电子染色内镜、

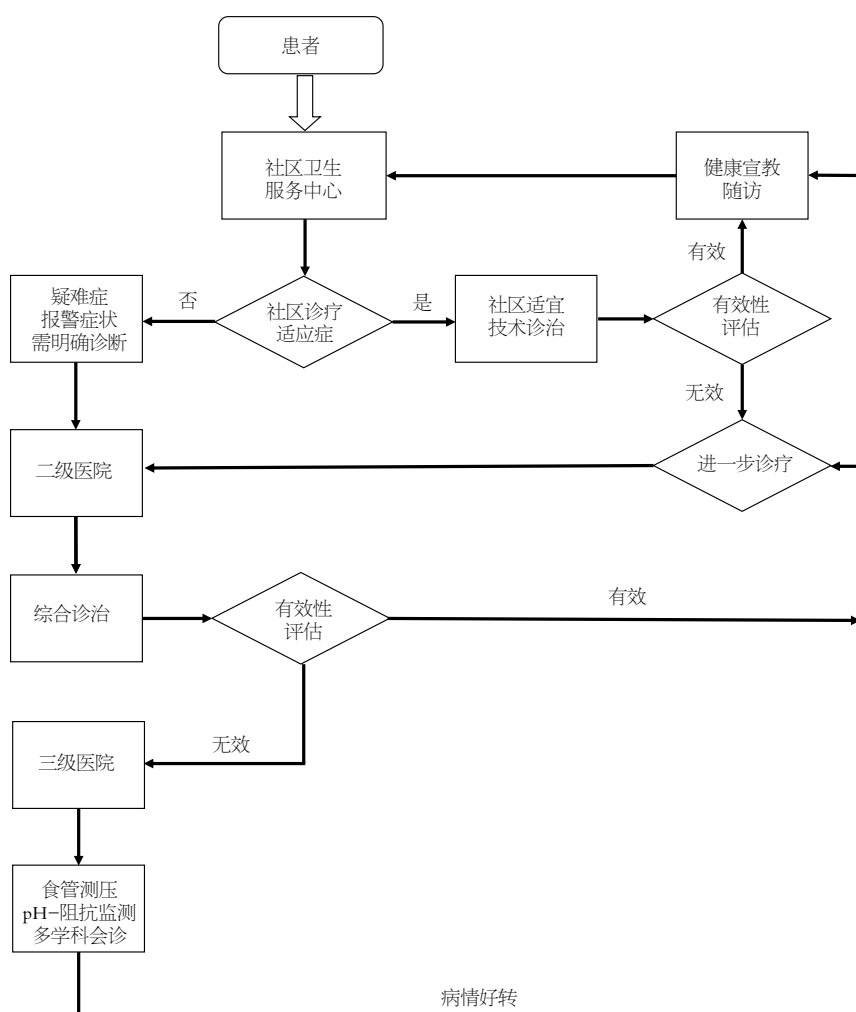


图1 分级诊疗服务流程.

放大内镜和超声内镜等特殊内镜检查技术以强化早期食管癌的内镜下表现, 提高早期癌的检出率, 提供病变深度、范围及组织病理学等信息; (5)对于内科治疗效果不佳或发现食管早期癌变, 需要内镜治疗或外科手术者; (6)内科治疗效果不佳或因早期癌变接受内镜治疗或外科手术的患者术后随访。

8 胃食管反流病的健康管理服务规范

胃食管反流病的健康管理实质就是预防、治疗及康复相结合。要求: (1)不同级别的医院相互协作、共同进行管理。作为各级医疗机构, 首先要对人民群众开展健康教育、普及胃食管反流病的防治知识; (2)各级医疗机构依据自身条件, 结合患者的病情, 采取最合理有效的诊疗方法来保证胃食管反流病的治疗质量, 提高治疗效果; (3)各级医院应当规定准入制度, 规定不同级别的医院在诊断治疗方面必须具备的基本标准, 从而提高胃食管反流病患者的诊疗质量; (4)建立健全健康档案, 提供多方面的预防、诊治、护理、随访等服务。

8.1 胃食管反流病人群的内镜检查指征 (1)有报警症状, 如有不明原因消瘦、黑便、呕吐、吞咽困难或吞咽痛、贫血, 建议立即行胃镜检查。 (2)高危人群如: ①年龄40岁以上, 男女不限; ②食管癌高发地区人群; ③食管癌患者一级亲属; ④本人患有食管癌前疾病或癌前病变; ⑤本人有头颈部肿瘤病史; ⑥存在其他高危因素(热烫饮食、饮酒 ≥ 15 g/d、吸烟、进食过快、室内空气污染、牙齿缺失等), 建议行胃镜检查。 (3)具有反流症状的初诊患者, 应进行胃镜检查。

8.2 胃食管反流病患者的门诊随访 多数胃食管反流病患者病情稳定, 在门诊随访中应注意以下问题。 (1) Barrett食管患者, 要定期行内镜和病理组织学检查随访。糜烂性食管炎及非糜烂性反流病患者可酌情内镜随访; (2)加强相关学科的协作处理: 对于焦虑抑郁症状比较明显的患者, 应建议患者就诊心理医学专科。对于随访中发现的食管癌, 根据病理分期选择内镜黏膜下剥离术或转诊至胸外科、肿瘤科。

8.3 胃食管反流病患者的自我管理

- 8.3.1 饮食: 避免进食甜食、酸性、辛辣、油炸、高脂肪、过冷过热食物, 如薄荷、巧克力、大蒜、洋葱、辣椒、番茄、浓茶、咖啡、柑橘类水果和碳酸饮料, 少食多餐, 不宜过饱。
- 8.3.2 习惯: 戒烟戒酒, 尼古丁会加重反流, 酒精可刺激胃酸分泌; 保持排便通畅; 减轻体重。
- 8.3.3 入睡: 将床头垫高15 cm-20 cm, 并采取左侧卧位, 避免睡前3小时内进食, 可以减轻夜间反流。
- 8.3.4 情绪: 保持心情舒畅, 减轻压力, 避免精神刺激。
- 8.3.5 减少增加腹内压的活动: 如过度弯腰、穿紧身衣裤、扎紧腰带、用力咳嗽、用力排便、屏气提重物等。
- 8.3.6 长期用药的自我管理: 重度食管炎(洛杉矶分级为C级和D级)、Barrett食管、难治性胃食管反流病、部分食管外反流、停药后症状易复发患者或合并消化道狭窄、食管裂孔疝、向心性肥胖患者可能需长期服用制酸剂, 因此应重视使用制酸剂存在的风险。如PPI短期应用的潜在不良反应包括白细胞减少、头痛、腹泻、食欲减退; 长期应用的不良反应包括维生素缺乏、矿物质缺乏、继发性感染、骨质疏松、髌骨骨折、肠道菌群移位、心脑血管疾病、慢性肾病、上消化道肿瘤所致的死亡风险增加等^[39,40]。故应定期评估长期应用制酸剂的剂量, 使用最低有效剂量以降低不良反应发生的风险^[41], 必要时考虑内镜下或腹腔镜下抗反流治疗^[6,42,43]。

9 指南制定专家组成员和学术指导委员会成员

- 9.1 指南制定专家组成员(按姓氏汉语拼音排序) 葛玲玉(上海市嘉定区南翔镇社区卫生服务中心)、黄天生(上海市光华中西医结合医院)、韩海琼(上海市嘉定区江桥镇社区卫生服务中心)、胡伟民(上海市杨浦区殷行社区卫生服务中心)、江益(上海市虹口区四川北路街道社区卫生服务中心)、廖起(上海建工医院)、李秀清(上海市崇明区第三人民医院)、李亚娟(上海市浦东新区联洋社区卫生服务中心)、毛翔(上海市虹口区嘉兴路街道社区卫生服务中心)、尚莹莹(上海市嘉定区中医医院)、田芸(上海市长宁区天山中医医院)、王勇军(上海市杨浦区中医医院)、杨立宏(上海市黄浦区豫园街道社区卫生服务中心)、姚俊旻(上海市杨浦区五角场社区卫生服务中心)、郑昕(上海市虹口区曲阳路街道社区卫生服务中心)、周莉(上海市徐汇区斜土街道社区卫生服务中心)、左光亮(上海市静安区临汾路街道社区卫生服务中心)。
- 9.2 指南制定学术指导委员会成员(按姓氏汉语拼音排序) 戴彦成(上海市中西医结合医院)、邓玉海(上海中

医药大学附属岳阳中西医结合医院)、郭召平(上海市中医医院)、韩吉(上海市普陀区中心医院)、郝微微(上海中医药大学附属曙光医院)、林江(上海中医药大学附属龙华医院)、凌江红(上海中医药大学附属曙光医院)、李黎(上海市光华中西医结合医院)、孙永顺(上海市中医医院)、王松坡(上海市第一人民医院)、肖定洪(上海中医药大学附属龙华医院)、袁建业(上海中医药大学附属龙华医院)、周秉舵(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、朱生樑(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)。

10 参考文献

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1055/s-2007-963633]
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]
- 张北华, 周秉舵, 唐旭东. 胃食管反流病中医诊疗专家共识(2023). *中医杂志* 2023; 64: 1935-1944 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.18.019]
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67: 1351-1362 [PMID: 29437910 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722]
- Liu Z, Gao X, Liang L, Zhou X, Han X, Yang T, Huang K, Lin Y, Deng S, Wang Z, Wang C. Prevalence, General and Periodontal Risk Factors of Gastroesophageal Reflux Disease in China. *J Inflamm Res* 2023; 16: 235-244 [PMID: 36691403 DOI: 10.2147/JIR.S395777]
- 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 陈冬. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识. *中华胃食管反流病电子杂志* 2020; 7: 1-28 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8765.2020.01.001]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
- Bruley des Varannes S, Löfman HG, Karlsson M, Wahlqvist P, Ruth M, Furstnau ML, Despiégl N, Stållhammar NO. Cost and burden of gastroesophageal reflux disease among patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitor therapy: an observational study in France. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 39 [PMID: 23448382 DOI: 10.1186/1471-230X-13-39]
- Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqué JM; Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 175-184 [PMID: 16393295 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02733.x]
- Schwenkglens M, Marbet UA, Szucs TD. Epidemiology and costs of gastroesophageal reflux disease in Switzerland: a population-based study. *Soz Präventivmed* 2004; 49: 51-61 [PMID: 15040129 DOI: 10.1007/s00038-003-2090-y]
- Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasil'ev IuV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA, Butov MA, Eremina Elu, Zinchuk LI, Tsukanov VV. [Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE)]. *Ter Arkh*

- 2011; 83: 45-50 [PMID: 21446202 DOI: 616.329-002.2-02.616.33-008.17]-036.22]
- 12 Harrison C, Henderson J, Miller G, Britt H. The prevalence of diagnosed chronic conditions and multimorbidity in Australia: A method for estimating population prevalence from general practice patient encounter data. *PLoS One* 2017; 12: e0172935 [PMID: 28278241 DOI: 10.1371/journal.pone.0172935]
 - 13 Kasugai K, Ogasawara N. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology and New Treatment Trends. *Intern Med* 2024; 63: 1-10 [PMID: 36927966 DOI: 10.2169/internalmedicine.1551-23]
 - 14 Min BH, Huh KC, Jung HK, Yoon YH, Choi KD, Song KH, Keum B, Kim JW; Functional Dyspepsia Study Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2721-2729 [PMID: 24925147 DOI: 10.1007/s10620-014-3243-y]
 - 15 周金池, 赵曙光, 王新, 魏廷, 韩伟, 程浩, 李丽丽, 窦维佳, 刘震雄. 中国部分地区基于社区人群胃食管反流病患病率Meta分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2020; 29: 1012-1020 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.09.012]
 - 16 潘国宗, 许国铭, 郭慧平, 柯美云, 韩少梅, 李兆申, 方秀才, 邹多武, 鲁素彩, 刘婧. 北京上海胃食管反流症状的流行病学调查. *中华消化杂志* 1999; 19: 8-11
 - 17 Wang R, Yan X, Ma XQ, Cao Y, Wallander MA, Johansson S, He J. Burden of gastroesophageal reflux disease in Shanghai, China. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 110-115 [PMID: 18706874 DOI: 10.1016/j.dld.2008.06.014]
 - 18 李爽, 周康年, 侯立新, 黄兰蔚, 崔永康, 梅灿勇, 许多, 刘成海. 上海宝山区胃食管反流病流行病学研究及生活质量评价. *临床消化病杂志* 2015; 27: 333-336 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2015.06.04]
 - 19 王波, 胡晔东, 刘菲, 陈永群. 上海张江社区中老年人胃食管反流病患病状况研究. *上海医药* 2018; 39: 36-38, 41
 - 20 杨旭, 潘飞辰, 李平. 沈洪教授治疗胃食管反流病临床经验. *河北中医* 2015; 37: 653-655 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2015.05.004]
 - 21 李敬华, 胡建华, 张丽颖, 王凤云, 王萍, 卞立群, 唐旭东. 唐旭东通降法治疗胃食管反流病经验. *中医杂志* 2012; 53: 1779-1780 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2012.20.019]
 - 22 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识. *中华消化杂志* 2020; 40: 649-661 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558]
 - 23 Pasta A, Pelizzaro F, Marabotto E, Calabrese F, Formisano E, Djahandideh Shejani S, Brandimarte G, Manes G, Gravina AG, Savarino EV. Patient journey in gastroesophageal reflux disease: real-world perspectives from Italian gastroenterologists, primary care physicians, and ENT specialists. *Therap Adv Gastroenterol* 2024; 17: 17562848241239590 [PMID: 38524789 DOI: 10.1177/17562848241239590]
 - 24 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
 - 25 Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 665-676 [PMID: 28951582 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.130]
 - 26 Liu S, Xu M, Yang J, Qi H, He F, Zhao X, Zhou P, Zhang L, Ming D. Research on Gastroesophageal Reflux Disease Based on Dynamic Features of Ambulatory 24-Hour Esophageal pH Monitoring. *Comput Math Methods Med* 2017; 2017: 9239074 [PMID: 29270211 DOI: 10.1155/2017/9239074]
 - 27 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则(试行)*. 北京: 中国医药科技出版社 2002: 124-129
 - 28 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180 [PMID: 10403727 DOI: 10.1136/gut.45.2.172]
 - 29 Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lenglinger J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©). *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14058 [PMID: 33373111 DOI: 10.1111/nmo.14058]
 - 30 易丽莎, 陈莹, 孙会会, 姜元喜, 许树长. 24 h 食管pH阻抗联合监测诊断胃食管反流病的价值评估. *同济大学学报(医学版)* 2013; 34: 40-44 [DOI: 10.3969/j.issn1008-0392.2013.03.010]
 - 31 王晓辉, 崔立红, 弓三东, 闫志辉, 李超, 贺星. 高分辨率食管测压联合双通道24 h 食管pH监测对胃食管反流病发病机制研究中的应用. *解放军医药杂志* 2014; 26: 50-53 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.08.014]
 - 32 Forootan M, Zojaji H, Ehsani MJ, Darvishi M. Advances in the Diagnosis of GERD Using the Esophageal pH Monitoring, Gastro-Esophageal Impedance-pH Monitoring, And Pitfalls. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6: 1934-1940 [PMID: 30455777 DOI: 10.3889/oamjms.2018.410]
 - 33 官小莉, 汪晖. 胃食管反流病患者生存质量测评量表的研究进展. *中华护理杂志* 2015; 50: 97-101 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2015.01.023]
 - 34 Chan Y, Ching JY, Cheung CM, Tsoi KK, Polder-Verkiel S, Pang SH, Quan WL, Kee KM, Chan FK, Sung JJ, Wu JC. Development and validation of a disease-specific quality of life questionnaire for gastro-oesophageal reflux disease: the GERD-QOL questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 452-460 [PMID: 19878152 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04187.x]
 - 35 Shaw M, Dent J, Beebe T, Junghard O, Wiklund I, Lind T, Johnsson F. The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 31 [PMID: 18447946 DOI: 10.1186/1477-7525-6-31]
 - 36 Talley NJ, Wiklund I. Patient reported outcomes in gastroesophageal reflux disease: an overview of available measures. *Qual Life Res* 2005; 14: 21-33 [PMID: 15789938 DOI: 10.1007/s11136-004-0613-5]
 - 37 Sudarshan M, Tasnim S, Ramji S, Rappaport J, Barron JO, Bribriescio AC, Schraufnagel DP, Lapin B, Li Y, Raymond DP, Blackstone EH, Murthy SC, Raja S. Development and validation of a universal esophageal patient-reported outcome measure: The Cleveland Clinic Esophageal Questionnaire (CEQ). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024; 167: 1490-1497.e17 [PMID: 37625617 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2023.08.032]
 - 38 朱生樑. *胃食管反流病基础与中西医结合临床*. 上海: 上海科学技术出版社 2015: 112-113
 - 39 Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016; 14: 179 [PMID: 27825371 DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z]
 - 40 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会. *消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 胃食管反流病基层诊疗指南(2019年)*. *中华全科医师杂志* 2019; 18: 635-641 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.07.006]
 - 41 质子泵抑制剂预防性应用专家共识写作组. *质子泵抑制剂预防*

性应用专家共识(2018). 中国医师杂志 2018; 20: 1775-1781 [DOI: 10/cma.j.issn.1008-1372.2018.12.005]

42 Akcelik A, Miller C, Bakhos C, Abbas A, Petrov R. Endoscopic interventions in the management of the gastroesophageal reflux: a narrative review. *Ann Esophagus* 2023; 6 [PMID: 37113384 DOI:

10.21037/aoe-21-52]

43 Lee J, Lee I, Oh Y, Kim JW, Kwon Y, Alromi A, Eledreesi M, Khalid A, Aljarbou W, Park S. Current Status of Anti-Reflux Surgery as a Treatment for GERD. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60 [PMID: 38541244 DOI: 10.3390/medicina60030518]

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 © 2024 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、发病机制和治疗进展; 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)。

TL1A作为炎症性肠病治疗靶点的研究进展

战蓉蓉, 王冬, 张晓岚

战蓉蓉, 王冬, 张晓岚, 河北医科大学第二医院消化内科, 河北省消化病学研究所消化内科重点实验室 河北省石家庄市 050000

战蓉蓉, 主治医师, 研究方向为炎症性肠病.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81370501和No. 81870381.

作者贡献分布: 战蓉蓉与王冬对此文所作贡献两均等; 本论文写作由战蓉蓉、王冬完成; 张晓岚修改审核.

通讯作者: 张晓岚, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市鹿泉区槐安西路501号, 河北医科大学第二医院. xiaolanzh@126.com

收稿日期: 2024-02-06

修回日期: 2024-03-08

接受日期: 2024-05-28

在线出版日期: 2024-06-28

Progress in research of TNF-like cytokine 1A as a therapeutic target for inflammatory bowel disease

Rong-Rong Zhan, Dong Wang, Xiao-Lan Zhang

Rong-Rong Zhan, Dong Wang, Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81370501 and No. 81870381.

Corresponding author: Xiao-Lan Zhang, Chief Physician, The Second Hospital of Hebei Medical University, No. 501 Huai'an West Road, Luquan District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2024-02-06

Revised: 2024-03-08

Accepted: 2024-05-28

Published online: 2024-06-28

Abstract

TNF and TNF receptor superfamily proteins (TNFSF and

TNFRSF) are composed of a variety of molecules that play a key role in the development and function of the immune system. TNF-like cytokine 1A (TL1A), encoded by the *TNFSF15* gene, is a type II transmembrane protein that exists in both soluble and membrane-bound forms. By binding to its functional receptor-death receptor 3 (DR3 or TNFRSF25), TL1A provides stimulation signals to downstream signaling pathways, and then regulates the proliferation, activation, apoptosis, and production of cytokines and chemokines in effector cells. The TL1A/DR3 cytokine system has become an important module of mucosal immunity, which is involved in maintaining intestinal homeostasis and promoting the occurrence and development of chronic inflammatory response, so it also plays an important role in the occurrence and development of inflammatory bowel disease.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor necrosis factor-like ligand 1 aberrance; Inflammatory bowel disease; Intestinal fibrosis; Therapeutic target; Expert review

Citation: Zhan RR, Wang D, Zhang XL. Progress in research of TNF-like cytokine 1A as a therapeutic target for inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 397-404

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/397.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i6.397>

摘要

肿瘤坏死因子超家族成员(TNF superfamily member, TNFSF)和肿瘤坏死因子受体超家族蛋白由多种分子组成, 对免疫系统的发育和功能起着关键作用. *TNFSF15*基因编码的肿瘤坏死因子样配体1(tumor necrosis factor-like ligand 1 aberrance, TL1A)是一种II型跨膜蛋白, 有可溶性或膜结合两种存在形式, 通过结合其功能性受体-死亡受体3[(death receptor 3, DR3)

或TNFRSF25]为下游信号通路提供刺激信号, 调节效应细胞的增殖、激活、凋亡以及细胞因子、趋化因子的产生. TL1A/DR3细胞因子系统已成为黏膜免疫的重要模块, 参与维持肠道稳态, 促进慢性炎症反应的发生和发展. 因此, 在炎症性肠病的发生发展过程中也发挥重要作用.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: TL1A; 炎症性肠病; 肠纤维化; 治疗靶点; 专家述评

核心提要: 肿瘤坏死因子样配体1(tumor necrosis factor-like ligand 1 aberrance, TL1A)通过结合其功能性受体-死亡受体3参与维持肠道稳态, 促进慢性炎症反应的发生和发展, 促进黏膜的炎症反应及肠壁纤维化的发生. 本文将从TL1A作为炎症性肠病的治疗靶点进行评述.

文献来源: 战蓉蓉, 王冬, 张晓岚. TL1A作为炎症性肠病治疗靶点的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(6): 397-404

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/397.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.397>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是一种病因和发病机制至今尚不十分清楚的非特异性肠道疾病, 具有慢性及反复发作的特点. 近年来IBD的患病率在西方世界约为0.5%, 在世界范围内总体呈上升趋势^[1]. 我国IBD发病率和患病率尤其是近些年呈明显上升趋势^[2]. 据不完全统计, 2005-2014年我国IBD的总病例数约为35万, 预计到2025年我国IBD患者将达到150万例^[1]. 在过去的日子里, 针对参与IBD发病机制的细胞因子和受体的生物制剂的开发使IBD的治疗达到了更好的治疗效果, 改变了IBD的疾病进程. 然而, 目前已经上市的TNF- α 抑制剂、抗白细胞介素-12/23和抗整合素等药物在大约33.3%的患者中原发性失应答, 40%的患者随着用药时间的推移会出现继发性失应答^[3,4], 因此对于IBD的治疗仍面临诸多困难, 进一步探讨IBD的发病机制和寻找新的治疗靶点等相关研究至关重要.

TL1A是TNFSF15的蛋白产物, 可通过结合其DR3, 产生协同刺激信号, 激活T淋巴细胞, 对机体的免疫调节产生影响^[5]. 证据表明, TL1A在骨髓细胞或者淋巴细胞的表达, 可使肠道T淋巴细胞表达的趋化因子受体CCR9、CCR10增加, 使Foxp3⁺调节性T细胞(Treg)的数目增加, 从而可提高Th1的活性, 且持续高表达可促进黏膜的炎症反应及肠壁纤维化的发生^[6]. TNFSF15基因编

码的TL1A作为黏膜免疫的调节剂, 并参与IBD发病机制的免疫途径, 尤其是2023年多个关于IBD的临床试验均来自于此靶点. 本文将在国内外研究数据的基础上, 结合笔者的临床经验, 从TL1A作为炎症性肠病的治疗靶点进行评述.

1 TL1A的生物学特点

1997年Tan等^[7]通过筛选人脐静脉血管内皮细胞cDNA文库, 从表达序列标签(expressed sequenced tag, EST)库中寻找TNF和Fas配体的同源分子时, 发现了一种肿瘤坏死因子家族新成员-血管内皮细胞生长抑制因子, 亦称为TNFSF15. TNFSF15基因编码的蛋白有3种亚型, 其中最早发现的是TNF样配体1(TNF like ligand 1, TL1), Migone等^[8]发现的与TL1高度同源性的EST克隆cDNA编码251个氨基酸残基, 其蛋白质C-末端的151个氨基酸残基与TL1 C-末端的氨基酸残基完全相同, 为了与TL1相区别而将这个预测蛋白命名为TL1A. 氨基酸序列分析表明, TL1A是II型跨膜蛋白, 全长含有251个氨基酸, 分子量为22 kD, 分为胞内区、跨膜区与胞外区, 胞外C末端的149个氨基酸残基组成可溶性分子, 具有抑制内皮细胞增殖的作用. TL1A除了以膜结合形式存在以外, 同时也存在可溶性形式^[8]. 但近来研究表明, TL1A在炎症组织巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)和黏膜固有层T淋巴细胞中也有表达. TL1A作为TNF的配体, 可通过与DR3结合, 为T淋巴细胞的激活提供协同刺激信号, 促进Th1和Th17细胞的极化及效应功能, 进而在机体免疫调节中发挥重要作用.

2 TL1A是IBD易感基因

全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)表明, IBD的发病中可能存在多重基因的作用和种族差异性. 在GWAS以及多项研究均显示TNFSF15是亚洲和欧洲IBD患者共有的易感基因, 并且在韩国最近的一项研究也证实了包括TNFSF15在内的多个UC风险基因位点^[9]. 同时, 在南亚的印度IBD患者中的研究同样显示TNFSF15单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与IBD有强相关性^[10]. 同时在IBD发病中也存在着种族差异性, 例如非犹太人中TNFSF15单体型A和B分别是IBD的风险和保护因素, 而犹太人中TNFSF15单体型B则是CD发病的一个重要风险因素.

TNFSF15的单核苷酸多态性与IBD的严重程度密切相关. 欧洲的一项大型基因研究显示, TNFSF15 rs4263839位点的IBD患者不仅进行肠切除的手术几率增加, 并且从发病到手术的时间间隔较短^[11]. 来自韩国的一项研究显示, TNFSF15 rs6478108位点的IBD患者更

容易发生肠管狭窄和非肛周的瘘管并发症, 而*TNFSF15* rs4574921位点的IBD患者则发生肛周瘘管的几率增加^[12]. *TNFSF15* rs4263839位点的CD患者如果抗酿酒酵母菌抗体(anti-saccharomyces cerevisiae antibody, ASCA)-IgA阳性, 则更容易发生狭窄或穿孔, 导致病情加重^[13].

2023年我国刘占举、李明松等共同发表的研究揭示了东亚和欧洲血统的炎症性肠病的遗传结构^[14]. 研究结果之一*TNFSF15*在东亚人(EAS)中增加CD风险的幅度远大于欧洲人(EUR), 这一尚不解释的差异可能是由临床异质性或基因-环境/基因-基因相互作用驱动的. 2023年Cordero等^[15]首次尝试使用MANTRA识别AA中的位点, 该方法考虑了不同祖先之间的异质性, 同时允许密切相关的人群之间的相似性, 并对EUR和EAS的IBD患者进行荟萃及免疫芯片研究检测到20个新位点, 其中含有免疫相关基因或具有IBD或免疫介导疾病相关性的其他证据的基因: PLEKHG5; TNFSFR25(编码死亡受体3, TNFSF15基因产物TL1A的受体)、XKR6、ELMO1、BC021024等.

以上研究均表明, TL1A作为IBD的易感基因可能与IBD的发病时间、部位、严重程度及并发症等诸多方面有关. 因此, 明确IBD患者的种族和基因型就有可能决定其是否能够应用阻断TL1A的方法进行治疗.

3 TL1A具有促进IBD肠道炎症及相关肠纤维化的作用

近年来, TL1A与其受体在自身免疫性疾病发生中的作用日益受到国内外学者的广泛关注^[16]. 有研究表明, TL1A基因敲除实验动物的实验性自身免疫性脑脊髓炎临床症状的严重程度减轻, 而且TL1A^{-/-}树突状细胞刺激Th17细胞的分化与增殖的能力下降^[17]; 也有研究表明TL1A及其受体DR3在特异性皮炎中的表达上调^[18]. 而TL1A及其受体在IBD发病中的作用, 更是成为了众多学者研究的焦点(见图1).

TL1A具有促进肠道炎症的作用. Dr. Targan及其课题组成员最初体外研究表明, TL1A可通过与其受体结合协同刺激白介素12-/白介素-18(interleukin-12/interleukin-18, IL-12/IL-18), 促进T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)分泌^[19], 同时在自体抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)与T细胞共培养实验中也发现, 单核细胞和/或树突细胞(dendritic cells, DC)产生的TL1A可诱导CD4⁺T细胞中IFN- γ 的产生^[20], 并且发现免疫复合物介导的Fc γ R信号激活可上调巨噬细胞和DC中TL1A mRNA和蛋白表达^[21], 而TLR8(Toll样受体8)或TLR7/8配体(R848)可剂量依赖性地抑制单核细胞活化导致的TL1A表达^[22]. 通过对IL-12/IL-18预处理的CD4⁺T细胞与

HEK-293细胞共培养, 也发现膜结合型TL1A可通过与其受体结合诱导IFN-g表达^[23]. 随着研究的深入, Takedatsu等^[24]进一步采用DSS慢性结肠炎模型和结肠炎基因*Gai2*敲除的T细胞转移模型鼠进行研究, 发现TL1A不仅可单独或协同IL-12和IL-23作用于Th1细胞分泌IFN-g, 同时还可作用于Th17细胞使其分泌IL-17增加. 中国医科大学Meng^[25]的研究发现TL1A/DR3在T-T和DC-T细胞相互作用中促进了Th1和Th17细胞的分化, T细胞和DC-T细胞相互作用的方式促进Th1和Th17细胞分化. Di Sabatino等^[26]的研究表明TNF- α 单抗--英夫利西单抗(Infliximab)可减少胶原分泌, 增加TIMP-1的表达, 阻断TNF- α 不但能够促进伤口修复, 而且能阻断肠纤维化发生. Infliximab的出现使人们相信特异性的TNF家族成员TL1A可能成为新的生物学治疗靶点. 为此, Biener-Ramanujan及Targan等^[23]继续应用抗鼠TL1A单克隆抗体(19E06A)治疗慢性结肠炎模型小鼠, 结果发现其可通过下调Th1和Th17细胞的活化阻止炎症进一步发展; 体外研究亦证实, 抗人TL1A单克隆抗体可通过抑制TL1A/DR3通路降低人CD4⁺T细胞表面IFN-g的表达^[23]. 以上研究揭示TL1A及其受体可通过影响肠黏膜T细胞的活化、增殖, 诱导Th细胞极化, 致肠黏膜免疫系统耐受机制紊乱, 由此引发肠道炎症反应, 从而参与IBD的发生.

TL1A具有促进肠纤维化的作用. 我们课题组同Dr. Targan和Dr. Shih的研究小组一起, 进一步采用淋巴细胞过表达TL1A和髓样细胞过表达TL1A的两种转基因小鼠作为研究对象, 以具有相同遗传背景的野生型小鼠作为对照, 探讨TL1A过表达诱发自发性结肠炎的可能性. 结果发现TL1A过表达引起轻微的、不均匀分布的小肠炎, 尤以回肠明显; 同时也发现TL1A转基因小鼠的肠道有纤维化发生^[25]. 我们课题组的李辉、战蓉蓉应用淋巴细胞过表达TL1A的转基因小鼠建立了TNBS、DSS诱导的实验性结肠炎模型, 发现TL1A过表达可促进TNBS、DSS诱导的实验性结肠炎小鼠肠成纤维细胞活化、I型与III型胶原合成增强以及TIMP.1表达上调以及TGF- β 1/Smad3信号转导通路介导的肠成纤维细胞活化, 可能是肠道炎症并发肠纤维化的机制之一. 抗TL1A抗体可减轻TL1A介导的结肠炎相关肠纤维化, 预防性干预效果优于治疗性干预. 并且抗TL1A抗体可能通过抑制肠成纤维细胞活化、抑制TGF- β /Smad信号通路减轻T细胞转移结肠炎小鼠肠纤维化的发生^[27-29]. 贾文秀等研究证实TL1A与IBD患者肠纤维化发生呈正相关, 并且可能通过TGF- β /Smad3通路参与肠纤维化中上皮间质转化发生^[28]. 另外, TL1A可能通过上皮间质转化促进慢性实验性结肠炎小鼠肠纤维化形成, 并且TL1A可在体外促进HT-29细胞系发生上皮间质转化以及TL1A可能通过直

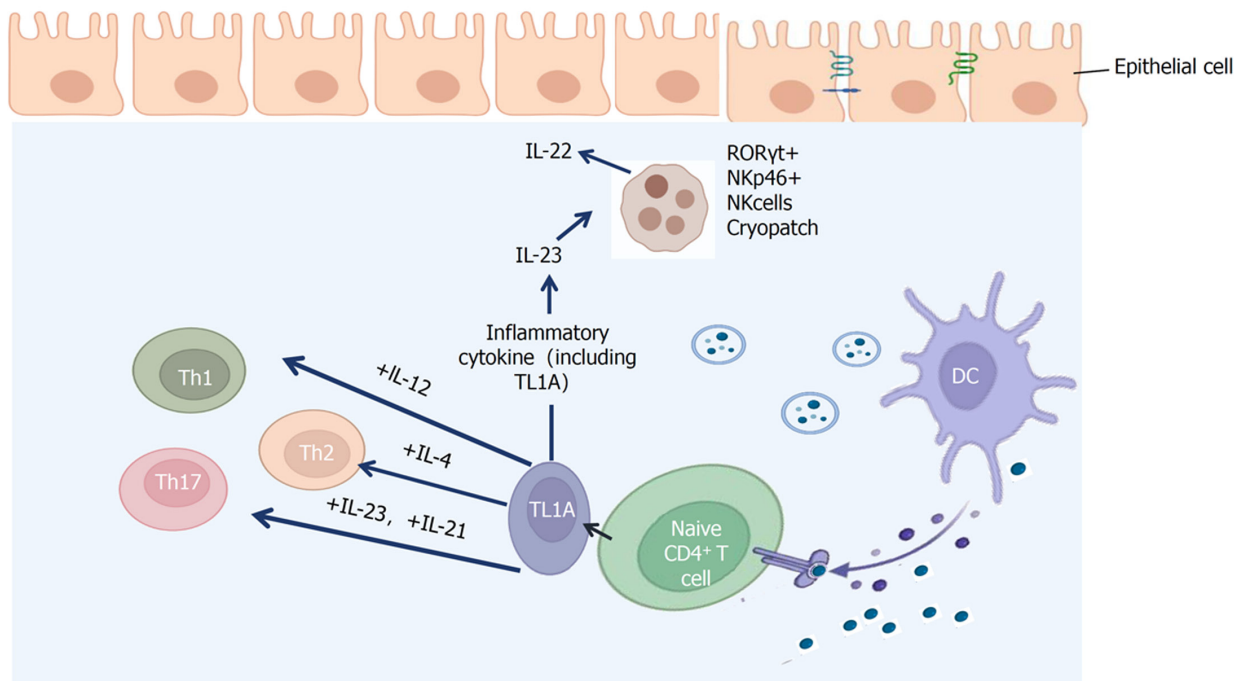


图 1 TL1A在IBD发病中的免疫机制. Epithelial cell: 上皮细胞; NKcells: 自然杀伤细胞; ROR γ t+: 视黄酸受体相关孤儿受体 γ t; NKp46+: 为IgSF家族成员, 特异表达于NK细胞表面, 作为激动性靶点; Inflammatory cytokine: 炎症因子; DC: 树突状细胞; Naive CD4+ T cell: 初始T细胞CD4+; TL1A: 肿瘤坏死因子样配体1; IL-23: 白介素-23; IL-21: 白介素-21; IL-4: 白介素-4; IL-12: 白介素-12; IL-22: 白介素-22.

接与DR3结合或间接分泌IL-13以干预TGF- β /Smad3通路进而影响EMT相关转录因子Snail1以及ZEB1表达^[30].

4 TL1A在IBD固有免疫中的作用

肠道免疫功能异常是IBD发病的关键因素, 其中固有免疫作为启动因素, 在机体识别外来病原并抵御其入侵时发挥重要作用. 其参与IBD发病的细胞主要为组织定植的单核吞噬细胞, 包括巨噬细胞(macrophages, MPs)和树突状细胞(dendritic cells, DCs), 而肠黏膜组织中的DCs是肠道最重要的抗原递呈细胞. 研究发现, 黏膜MPs和DCs激活后可迅速上调TL1A基因表达^[13]. IBD患者肠组织标本及肠黏膜固有层单核细胞中TL1A mRNA和蛋白表达均上调, 尤以CD患者肠黏膜固有层MPs中表达更为显著^[31]. 黏膜在共生菌如大肠杆菌的刺激下, 肠黏膜固有层CD14⁺MPs可以产生更多膜结合型TL1A; 在UC患者中, IgG免疫复合物可以刺激肠黏膜固有层MPs的TL1A表达升高^[32].

TL1A在肠道和外周血单核细胞来源的DCs中均有表达. 本课题组韩菲发现髓系细胞高表达TL1A的转基因小鼠可发生自发性小肠炎, 肠系膜淋巴结和脾脏DCs的CD80和CD86表达升高, 提示TL1A可能有促进肠道DCs活化的作用^[33]. 此外, Taraban等^[34]进一步构建DCs高表达TL1A的转基因小鼠, 探讨其对适应性免疫的影响时发现TL1A高表达的DCs可促进脾脏和小肠黏膜固有

层T细胞活化. 临床研究显示, 儿童UC患者的外周血单核细胞中的DCs表达DR3显著升高^[35]; 体外研究同样证实, 大肠杆菌可活化DCs进而分泌TL1A^[21]. 同时, TL1A亦可通过与DCs表面的DR3受体结合, 促进DCs活化^[22].

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC)是一类新近定义的细胞家族, 分泌一系列类似于Th细胞分泌的细胞因子, 被认为是Th细胞的“镜像细胞”. 依据产生的细胞因子分为ILC1、ILC2和ILC3三群. TL1A(TNFSF15)通过与DR3结合, 促进T细胞抵抗病原体入侵, 并直接刺激ILC2和ILC3, 在高表达TL1A转基因小鼠中可以通过刺激ILC2导致T细胞的激活与增加, 促进肠道增生和炎症^[36]. 此外, 细胞实验中发现ILC2细胞表面有DR3的表达, 并且应用TL1A刺激人类ILC2细胞株后IL-5和IL-13的生成增加, 并且分泌IL-25和IL-33增多; 在TL1A诱导激活ILC2分泌IL-13的同时, DR3也能够促进ILC2数量进一步增加^[25,37].

临床研究发现^[38], CD患者较正常对照组产生IFN- γ 的ILC1数量明显增加, 并且生成IL-22的NKp44⁺ ILC3数量减少, 这表明ILC1和ILC3在肠道炎症中可能发挥着相反的作用.

5 TL1A在IBD适应性免疫中的作用

TL1A能够协同诱导T细胞激活, 增加辅助性T细胞(T helper cells, Th)1、Th2、Th17、Th9及调节性T细胞

(regulatory T cells, Treg)等效应细胞功能, 调控免疫及炎症组织T细胞的聚集, 进而在适应性免疫中发挥重要作用, 参与IBD的发生发展。

在慢性结肠炎小鼠模型中, TL1A通过上调肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphatic tissue, GALT)CD4+细胞中的Th1细胞亚基功能进而IFN- γ 生成增加; 而TL1A缺陷小鼠中IFN- γ +CD4+T细胞数量明显下降, 这表明TL1A可以促进Th1细胞的分化, 进而在肠道黏膜炎症的发展中发挥重要的调节作用^[24]。大量的研究表明CCR9、CD161和IL-18Ra是TL1A特异性结合的T细胞亚基, 这些T细胞亚基在TL1A和IL-12及IL-18协同刺激下可诱导Th1细胞DR3表达增加, 进而分泌更多的IFN- γ ^[39,40]。此外, 外源性TL1A可以使CD患者肠黏膜固有层单核细胞和外周血单核细胞分泌更多IFN- γ 。

在不同的结肠炎实验模型中Th17细胞通过致病性或非致病性特征发挥不同作用。致病性Th17细胞可以生成IL-17A, 并表达IL-18R1和CXCR3趋化因子受体3等特异性的表面标志。研究发现UC和CD患者的结肠炎症黏膜中IL-17A和TL1A的mRNA水平与对照组相比均明显增加, DR3的mRNA没有明显变化, 但是在外周血中却没有发现上述的变化, 说明TL1A导致IBD发病可能是通过肠道局部诱导了IL-17A的产生^[35]。在慢性结肠炎中应用TL1A中和抗体则能够通过下调Th1细胞和Th17细胞数量来缓解慢性结肠炎模型的肠道炎症^[24]。

TL1A在Th2细胞功能及其介导的疾病中发挥重要的作用, 它通过激活NKT细胞协同刺激IL-13的生成, 在Th2细胞分化的CD4细胞中发挥着Th2细胞效应功能。IL-13在慢性炎症中可以损伤上皮细胞屏障的完整性以及诱导上皮细胞的凋亡, 故认为是IBD发病的重要环节^[41]。Meylan等^[42]对T细胞或DCs过表达TL1A的转基因小鼠进行研究发现, TL1A过表达可诱发IL-13介导的自发性结肠炎, 并增强Th2细胞介导的免疫反应。同时有研究表明, TL1A转基因小鼠末端回肠黏膜层出现了潘氏细胞和杯状细胞的紊乱和肥大, 而阻断IL-13后明显改善了小肠的炎症, 进一步研究证实这主要通过Th2细胞效应进而导致IL-13表达升高; 并且在小鼠的炎症肠道中, NKT细胞、记忆CD4⁺T细胞或嗜酸性粒细胞可能是通过TL1A-DR3信号通路诱导产生Th2细胞因子的主要来源^[34,42]。以上研究说明TL1A/DR3在黏膜免疫反应中可以导致Th2/IL-13反应的增加, 并且目前已经发现了IL-13的中和抗体, 提示TL1A及IL-13等相关细胞因子的生物治疗可能成为IBD治疗的新方法。

Th9细胞是一类新近定义的Th细胞家族成员, 近期涌现的大量研究揭示了Th9细胞在过敏性疾病和自身免疫性疾病中的重要致病作用^[28]。本课题组王冬等发现

Th9细胞主要通过分泌IL-9发挥促炎作用。在葡聚糖硫酸钠(dextran Sulfate Sodium Salt, DSS)诱导的实验性结肠炎小鼠中应用IL-9抗体后肠道黏膜的炎症明显减轻, 表明IL-9抗体可能具有治疗作用^[43]。而在过敏性肺炎小鼠模型中, 与野生型小鼠相比, DR3^{-/-}小鼠肺组织IL-9 mRNA表达明显下降, T细胞活化减少, 同时肺组织炎症减轻; 进一步的体外细胞实验证实应用TL1A能够促进Naïve CD4⁺T细胞向Th9细胞分化, 并呈剂量依赖性, 并且该实验证实TL1A与DR3结合后通过其转录因子PU.1及Traf6通路促进Th9细胞分化及IL-9生成增加^[43]。临床研究发现, 活动性UC患者肠上皮细胞IL-9R和黏膜固有层T细胞的IL-9表达均明显升高^[44-46]。因此, TL1A可能参与IBD发生过程中Th9细胞的分化与IL-9细胞因子的分泌。TL1A可能通过影响Th9细胞的分化、募集与分泌功能参与IBD的发病, 如果能够通过进一步的深入研究明确在IBD中TL1A与Th9细胞之间的联系, 那么就可能为IBD的治疗提供新的治疗靶点。

Th22细胞是近年发现的一类辅助性T细胞, 其功能主要通过IL-22实现。IL-22是IL-10亚群的成员, 在包括IBD在内的多种人类炎性疾病中发挥重要调节作用。Sugimoto等^[47]在DSS诱导的实验性结肠炎模型中发现转染IL-22基因后肠道炎症迅速得到缓解, 表明IL-22在UC发病中可能发挥重要的防御作用。在CD患者中发现TL1A可以诱导记忆性CD4⁺T细胞和Th17细胞大量表达IL-22, 并发现了IL-9的表达, 而应用IL-9抗体后无IL-22分泌, 说明TL1A通过IL-9诱导了记忆性CD4⁺T细胞和Th17细胞中IL-22的表达^[48]。这表明TL1A和Th22以及IL-9在IBD的发病中可能起着重要的作用, 但具体的关系和机制尚需进一步研究明确。

Treg细胞在维持肠道的免疫耐受和通过调节固有免疫和适应性免疫抑制肠道炎症反应中发挥着重要的作用。在实验性结肠炎模型中过表达或持续表达TL1A不仅可以导致效应性T细胞的增加, 而且可以导致Treg细胞的激活和增加; 在外源性或内源性TL1A存在的情况下Treg细胞可以抑制T细胞的增殖^[19,30]。Sidhu-Varma及Targan等^[6]最近的研究显示低水平的TL1A表达有利于维持Treg细胞的功能, 进而减轻实验性结肠炎小鼠模型的炎症, 提示在治疗中完全阻断TL1A/DR3可能并不是有益的。这揭示了TL1A在调控T细胞介导的免疫反应及IBD发病中的新的作用, 同时也需注意在应用针对TL1A的生物治疗时也可能导致Treg细胞功能的受损, 进而出现疗效的下降。

6 抗TL1A抗体在临床试验中良好的疗效

目前全球共有14款TL1A靶点药物在研, 适应症主要集

中在UC、CD, 进展最快的产品是Prometheus公司的PRA023, 目前已经进入到临床III期; 此外, TEV-574、PF-06480605进入临床II b期试验; 其余产品均处于临床I期临床试验和临床早期阶段^[49].

2022-12, 抗TL1A单克隆抗体PRA023在治疗CD与UC的两项2期临床试验中的临床数据表明: 在治疗中重度活动性CD患者的开放标签II a期临床试验中, PRA023组中26.0%获得内镜缓解, 与预先确定的安慰剂组缓解率(12%)相比差异显著. 从发表的数据上来看, 无论是CD还是UC PRA023均表现出了优异的治疗效果. 在治疗中重度UC的随机双盲2期临床试验中, PRA023达到主要终点. 即用药12 wk治疗后, PRA023组中26.5%的患者达到临床缓解的主要终点, 对照组这一数值为1.5%. PRA023组中36.8%的患者达到内镜改善的次要终点, 安慰剂组的数值为6.0%^[49].

2023-10-23, 作为首个完全人源化的TL1A IgG1单抗PF-06480605(RVT-3101), 展现出良好的维持期治疗效果让人瞩目. 不论是临床缓解率还是内镜评分指标, PF-06480605都展现出了与诱导期相似的优异成果^[51]. TUSCANY-2是一项大型、全球性、随机、双盲、安慰剂对照的剂量范围IIb期研究, 旨在调查PF-06480605在中度至重度UC成年参与者中的疗效、安全性和药代动力学^[52]. TUSCANY-2是一项为期56 wk的研究, 在第14周测量了诱导期的关键疗效分析, 将PF-06480605的不同剂量与安慰剂进行比较. 在56 wk观察所有患者接受RVT-3101维持缓解治疗的关键结果, 在诱导期接受RVT-3101的患者被预先分配在缓解期接受相同或更低的剂量. 2023-01, Roivant报告了诱导缓解期的阳性数据, USCANY-2维持缓解的结果如下: 对于所有在诱导期和维持期接受预期第3阶段剂量的患者, 56 wk临床缓解率为36%(而第14周为29%), 56 wk内镜缓解50%(相比第14周为36%), 56 wk 21%的内镜缓解(相比之下, 第14周为11%). 对于预先指定的生物标志物检测呈阳性并在诱导缓解和维持缓解接受预期第3阶段剂量的患者, 56 wk临床缓解率为43%(而第14周为33%), 56 wk内镜缓解64%(相比之下, 第14周为47%), 56 wk内镜缓解率为36%(第14周为13%). 研究者发现对PF-06480605治疗前后的粪便样品进行分析发现与炎症性肠病相关的病原菌也显著减少. 基于初期这么好的试验结果, 相信抗TL1A治疗炎症性肠病临床试验可能会继续增多^[52,53].

7 结论

TL1A是IBD的易感基因; TL1A作为新发现的肿瘤坏死因子超家族成员, 通过与其受体结合, 在淋巴细胞活化、炎症反应调节及IBD发生发展中起重要作用; TL1A

通过固有免疫、适应性免疫在IBD中发挥重要作用, TL1A的表达上调可促进肠黏膜炎症和纤维化的发生, 目前进行的相关临床试验及研究数据已经取得了可观的效果. 因此, TL1A与IBD及其相关肠纤维化具有相关性, 干预TL1A可能成为治疗IBD及逆转肠纤维化的新靶点.

8 参考文献

- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
- Zhang Y, Liu J, Han X, Jiang H, Zhang L, Hu J, Shi L, Li J. Long-term trends in the burden of inflammatory bowel disease in China over three decades: A joinpoint regression and age-period-cohort analysis based on GBD 2019. *Front Public Health* 2022; 10: 994619 [PMID: 36159285 DOI: 10.3389/fpubh.2022.994619]
- Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S, Pansieri C, Piovani D, Fiorino G, Fantini MC, Caprioli F, Daperno M, Armuzzi A; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD); Working panel; Review panel. Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis* 2023; 55: 442-453 [PMID: 36792429 DOI: 10.1016/j.dld.2023.01.155]
- Furfaro F, Alfarone L, Gilardi D, Correale C, Allocca M, Fiorino G, Argollo M, Zilli A, Zacharopoulou E, Loy L, Roda G, Danese S. TL1A: A New Potential Target in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Drug Targets* 2021; 22: 760-769 [PMID: 33475057 DOI: 10.2174/1389450122999210120205607]
- Higashiyama M, Hokari R. New and Emerging Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2023; 104: 74-81 [PMID: 36366823 DOI: 10.1159/000527422]
- Sidhu-Varma M, Shih DQ, Targan SR. Differential Levels of T1a Affect the Expansion and Function of Regulatory T Cells in Modulating Murine Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 548-559 [PMID: 26818423 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000653]
- Tan KB, Harrop J, Reddy M, Young P, Terrett J, Emery J, Moore G, Truneh A. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene* 1997; 204: 35-46 [PMID: 9434163 DOI: 10.1016/s0378-1119(97)00509-x]
- Migone TS, Zhang J, Luo X, Zhuang L, Chen C, Hu B, Hong JS, Perry JW, Chen SF, Zhou JX, Cho YH, Ullrich S, Kanakaraj P, Carrell J, Boyd E, Olsen HS, Hu G, Pukac L, Liu D, Ni J, Kim S, Gentz R, Feng P, Moore PA, Ruben SM, Wei P. TL1A is a TNF-like ligand for DR3 and TR6/DcR3 and functions as a T cell costimulator. *Immunity* 2002; 16: 479-492 [PMID: 11911831 DOI: 10.1016/s1074-7613(02)00283-2]
- Ye BD, Choi H, Hong M, Yun WJ, Low HQ, Haritunians T, Kim KJ, Park SH, Lee I, Bang SY, Kim TH, Shin HD, Kang D, Youn HS, Li Y, Liu J, McGovern DP, Yang SK, Song K. Identification of Ten Additional Susceptibility Loci for Ulcerative Colitis Through Immunochip Analysis in Koreans. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 13-19 [PMID: 26398853 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000584]
- Baskaran K, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Protective association of tumor necrosis factor superfamily 15 (TNFSF15) polymorphic haplotype with Ulcerative Colitis and Crohn's disease in an Indian population. *PLoS One* 2014; 9: e114665 [PMID: 25501099 DOI: 10.1371/journal.pone.0114665]
- Cleyen I, González JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M, Crusius BJ, Vecchi M, Artieda M, Szczypiorska M, Bethge J, Arteta D, Ayala E, Danese S, van Hogezaand RA, Panés

- J, Peña SA, Lukas M, Jewell DP, Schreiber S, Vermeire S, Sans M. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013; 62: 1556-1565 [PMID: 23263249 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300777]
- 12 Yang DH, Yang SK, Song K, Hong M, Park SH, Lee HS, Kim JB, Lee HJ, Park SK, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Kim JH, Shin US, Yu CS, Lee I. TNFSF15 is an independent predictor for the development of Crohn's disease-related complications in Koreans. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1315-1326 [PMID: 24835165 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.002]
- 13 Tung CC, Wong JM, Lee WC, Liu HH, Chang CH, Chang MC, Chang YT, Shieh MJ, Wang CY, Wei SC. Combining TNFSF15 and ASCA IgA can be used as a predictor for the stenosis/perforating phenotype of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 723-729 [PMID: 24783249 DOI: 10.1111/jgh.12496]
- 14 Liu Z, Liu R, Gao H, Jung S, Gao X, Sun R, Liu X, Kim Y, Lee HS, Kawai Y, Nagasaki M, Umeno J, Tokunaga K, Kinouchi Y, Masamune A, Shi W, Shen C, Guo Z, Yuan K; FinnGen; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Chinese Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Zhu S, Li D, Liu J, Ge T, Cho J, Daly MJ, McGovern DPB, Ye BD, Song K, Kakuta Y, Li M, Huang H. Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries. *Nat Genet* 2023; 55: 796-806 [PMID: 37156999 DOI: 10.1038/s41588-023-01384-0]
- 15 Cordero RY, Cordero JB, Stiemke AB, Datta LW, Buyske S, Kugathasan S, McGovern DPB, Brant SR, Simpson CL. Trans-ancestry, Bayesian meta-analysis discovers 20 novel risk loci for inflammatory bowel disease in an African American, East Asian and European cohort. *Hum Mol Genet* 2023; 32: 873-882 [PMID: 36308435 DOI: 10.1093/hmg/ddac269]
- 16 Xu WD, Li R, Huang AF. Role of TL1A in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Front Immunol* 2022; 13: 891328 [PMID: 35911746 DOI: 10.3389/fimmu.2022.891328]
- 17 Pappu BP, Borodovsky A, Zheng TS, Yang X, Wu P, Dong X, Weng S, Browning B, Scott ML, Ma L, Su L, Tian Q, Schneider P, Flavell RA, Dong C, Burkly LC. TL1A-DR3 interaction regulates Th17 cell function and Th17-mediated autoimmune disease. *J Exp Med* 2008; 205: 1049-1062 [PMID: 18411337 DOI: 10.1084/jem.20071364]
- 18 Hisamoto T, Suga H, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. Increased Serum Levels of Tumor Necrosis Factor-like Ligand 1A in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 36768135 DOI: 10.3390/ijms24031813]
- 19 Papadakis KA, Prehn JL, Landers C, Han Q, Luo X, Cha SC, Wei P, Targan SR. TL1A synergizes with IL-12 and IL-18 to enhance IFN-gamma production in human T cells and NK cells. *J Immunol* 2004; 172: 7002-7007 [PMID: 15153521 DOI: 10.4049/jimmunol.172.11.7002]
- 20 Shih DQ, Kwan LY, Chavez V, Cohavy O, Gonsky R, Chang EY, Chang C, Elson CO, Targan SR. Microbial induction of inflammatory bowel disease associated gene TL1A (TNFSF15) in antigen presenting cells. *Eur J Immunol* 2009; 39: 3239-3250 [PMID: 19839006 DOI: 10.1002/eji.200839087]
- 21 Prehn JL, Thomas LS, Landers CJ, Yu QT, Michelsen KS, Targan SR. The T cell costimulator TL1A is induced by FcγR signaling in human monocytes and dendritic cells. *J Immunol* 2007; 178: 4033-4038 [PMID: 17371957 DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4033]
- 22 Saruta M, Michelsen KS, Thomas LS, Yu QT, Landers CJ, Targan SR. TLR8-mediated activation of human monocytes inhibits TL1A expression. *Eur J Immunol* 2009; 39: 2195-2202 [PMID: 19637197 DOI: 10.1002/eji.200939216]
- 23 Biener-Ramanujan E, Gonsky R, Ko B, Targan SR. Functional signaling of membrane-bound TL1A induces IFN-gamma expression. *FEBS Lett* 2010; 584: 2376-2380 [PMID: 20403353 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.04.030]
- 24 Takedatsu H, Michelsen KS, Wei B, Landers CJ, Thomas LS, Dhall D, Braun J, Targan SR. TL1A (TNFSF15) regulates the development of chronic colitis by modulating both T-helper 1 and T-helper 17 activation. *Gastroenterology* 2008; 135: 552-567 [PMID: 18598698 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.037]
- 25 Meng F, Jiang X, Wang X, Zheng Q, Wang XN, Mei C, Yan S, He Y, Xue J, Zhang X, Fu W, You Y, Zhai J, Wang Y, Sun X. Tumor necrosis factor-like cytokine 1A plays a role in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2023; 120: e2120771120 [PMID: 37579137 DOI: 10.1073/pnas.2120771120]
- 26 Di Sabatino A, Pender SL, Jackson CL, Prothero JD, Gordon JN, Picariello L, Rovedatti L, Docena G, Monteleone G, Rampton DS, Tonelli F, Corazza GR, MacDonald TT. Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007; 133: 137-149 [PMID: 17631138 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.069]
- 27 Li H, Song J, Niu G, Zhang H, Guo J, Shih DQ, Targan SR, Zhang X. TL1A blocking ameliorates intestinal fibrosis in the T cell transfer model of chronic colitis in mice. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 217-227 [PMID: 29254800 DOI: 10.1016/j.prp.2017.11.017]
- 28 战蓉蓉, 王冬, 贾文秀, 宋佳, 吴梦瑶, 李辉, 尹凤荣, 王娜, 彭晨星, 张红, 宋梅, 陈爽, David Quan Shih, 张晓岚. 肿瘤坏死因子样配体1A在慢性实验性结肠炎相关肠纤维化中的作用与机制. *中华消化杂志* 2019; 39: 452-457 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.07.004]
- 29 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]
- 30 Wenxiu J, Mingyue Y, Fei H, Yuxin L, Mengyao W, Chenyang L, Jia S, Hong Z, Shih DQ, Targan SR, Xiaolan Z. Effect and Mechanism of TL1A Expression on Epithelial-Mesenchymal Transition during Chronic Colitis-Related Intestinal Fibrosis. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 5927064 [PMID: 34257516 DOI: 10.1155/2021/5927064]
- 31 Ślebioda TJ, Bojarska-Junak A, Stanisławowski M, Cyman M, Wierzbicki PM, Roliński J, Celiński K, Kmiec Z. TL1A as a Potential Local Inducer of IL17A Expression in Colon Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Scand J Immunol* 2015; 82: 352-360 [PMID: 26072972 DOI: 10.1111/sji.12324]
- 32 Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, Kaito D, Yoneno K, Kitazume MT, Mori M, Sugita A, Koganei K, Matsuoka K, Kanai T, Hibi T. Mucosal CXCR4+ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcγR-mediated CD14 macrophage activation. *Gut* 2013; 62: 1734-1744 [PMID: 23013725 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303063]
- 33 Han F, Song J, Jia W, Yang M, Wang D, Zhang H, Shih DQ, Targan SR, Zhang X. TL1A primed dendritic cells activation exacerbated chronic murine colitis. *Life Sci* 2020; 262: 118220 [PMID: 32781075 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118220]
- 34 Taraban VY, Ślebioda TJ, Willoughby JE, Buchan SL, James S, Sheth B, Smyth NR, Thomas GJ, Wang EC, Al-Shamkhani A. Sustained TL1A expression modulates effector and regulatory T-cell responses and drives intestinal goblet cell hyperplasia. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 186-196 [PMID: 20962771 DOI: 10.1038/mi.2010.70]
- 35 Ślebioda TJ, Bojarska-Junak A, Cyman M, Landowski P, Kaminska B, Celinski K, Kmiec Z. Expression of death receptor 3 on peripheral blood mononuclear cells differs in adult IBD patients and children with newly diagnosed IBD. *Cytometry B Clin Cytom* 2017; 92: 165-169 [PMID: 27001939 DOI: 10.1002/cyto.b.21372]
- 36 Ferdinand JR, Richard AC, Meylan F, Al-Shamkhani A, Siegel RM. Cleavage of TL1A Differentially Regulates Its Effects on

- Innate and Adaptive Immune Cells. *J Immunol* 2018; 200: 1360-1369 [PMID: 29335258 DOI: 10.4049/jimmunol.1700891]
- 37 Yu X, Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, Caplazi P, Zhang J, Yan D, Xu M, Lee WP, Grogan JL. TNF superfamily member TL1A elicits type 2 innate lymphoid cells at mucosal barriers. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 730-740 [PMID: 24220298 DOI: 10.1038/mi.2013.92]
- 38 Bernink JH, Peters CP, Munneke M, te Velde AA, Meijer SL, Weijer K, Hreggvidsdottir HS, Heinsbroek SE, Legrand N, Buskens CJ, Bemelman WA, Mjösberg JM, Spits H. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013; 14: 221-229 [PMID: 23334791 DOI: 10.1038/ni.2534]
- 39 Jin S, Chin J, Seeber S, Niewoehner J, Weiser B, Beaucamp N, Woods J, Murphy C, Fanning A, Shanahan F, Nally K, Kajekar R, Salas A, Planell N, Lozano J, Panes J, Parmar H, DeMartino J, Narula S, Thomas-Karyat DA. TL1A/TNFSF15 directly induces proinflammatory cytokines, including TNF α , from CD3+CD161+ T cells to exacerbate gut inflammation. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 886-899 [PMID: 23250276 DOI: 10.1038/mi.2012.124]
- 40 Holmkvist P, Roepstorff K, Uronen-Hansson H, Sandén C, Gudjonsson S, Patschan O, Grip O, Marsal J, Schmidtchen A, Hornum L, Erjefält JS, Håkansson K, Agace WW. A major population of mucosal memory CD4+ T cells, coexpressing IL-18R α and DR3, display innate lymphocyte functionality. *Mucosal Immunol* 2014; 8: 545-558 [PMID: 25269704 DOI: 10.1038/mi.2014.87]
- 41 Mannon P, Reinisch W. Interleukin 13 and its role in gut defence and inflammation. *Gut* 2012; 61: 1765-1773 [PMID: 22942239 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303461]
- 42 Meylan F, Song YJ, Fuss I, Villarreal S, Kahle E, Malm IJ, Acharya K, Ramos HL, Lo L, Mentink-Kane MM, Wynn TA, Migone TS, Strober W, Siegel RM. The TNF-family cytokine TL1A drives IL-13-dependent small intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 172-185 [PMID: 20980995 DOI: 10.1038/mi.2010.67]
- 43 Wang D, Li H, Duan YY, Han F, Luo YX, Wu MY, Yang MY, Zhan RR, Song J, Zhang H, Zhang XL. TL1A modulates the severity of colitis by promoting Th9 differentiation and IL-9 secretion. *Life Sci* 2019; 231: 116536 [PMID: 31176785 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.06.011]
- 44 Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, Lehr HA, Wirtz S, Vieth M, Waisman A, Rosenbauer F, McKenzie AN, Weigmann B, Neurath MF. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 676-686 [PMID: 24908389 DOI: 10.1038/ni.2920]
- 45 Richard AC, Tan C, Hawley ET, Gomez-Rodriguez J, Goswami R, Yang XP, Cruz AC, Penumetcha P, Hayes ET, Pelletier M, Gabay O, Walsh M, Ferdinand JR, Keane-Myers A, Choi Y, O'Shea JJ, Al-Shamkhani A, Kaplan MH, Gery I, Siegel RM, Meylan F. The TNF-family ligand TL1A and its receptor DR3 promote T cell-mediated allergic immunopathology by enhancing differentiation and pathogenicity of IL-9-producing T cells. *J Immunol* 2015; 194: 3567-3582 [PMID: 25786692 DOI: 10.4049/jimmunol.1401220]
- 46 Nalleweg N, Chiriack MT, Podstawa E, Lehmann C, Rau TT, Atreya R, Krauss E, Hundorfean G, Fichtner-Feigl S, Hartmann A, Becker C, Mudter J. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC. *Gut* 2015; 64: 743-755 [PMID: 24957265 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305947]
- 47 Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, Blumberg RS, Xavier RJ, Mizoguchi A. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008; 118: 534-544 [PMID: 18172556 DOI: 10.1172/JCI33194]
- 48 Thomas LS, Targan SR, Tsuda M, Yu QT, Salumbides BC, Haritunians T, Mengesha E, McGovern DP, Michelsen KS. The TNF family member TL1A induces IL-22 secretion in committed human T(h)17 cells via IL-9 induction. *J Leukoc Biol* 2017; 101: 727-737 [PMID: 27733581 DOI: 10.1189/jlb.3A0316-129R]
- 49 Ditrich F, Blümel S, Biedermann L, Fournier N, Rossel JB, Ellinghaus D, Franke A, Stange EF, Rogler G, Scharl M; Swiss IBD Cohort Study Group. Genetic risk factors predict disease progression in Crohn's disease patients of the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820959252 [PMID: 33281934 DOI: 10.1177/1756284820959252]
- 50 Danese S, Klopocka M, Scherl EJ, Romatowski J, Allegretti JR, Peeva E, Vincent MS, Schoenbeck U, Ye Z, Hassan-Zahraee M, Rath N, Li G, Neelakantan S, Banfield C, Lepsy C, Chandra DE, Hung KE. Anti-TL1A Antibody PF-06480605 Safety and Efficacy for Ulcerative Colitis: A Phase 2a Single-Arm Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2324-2332.e6 [PMID: 34126262 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.011]
- 51 Banfield C, Rudin D, Bhattacharya I, Goteti K, Li G, Hassan-Zahraee M, Brown LS, Hung KE, Pawlak S, Lepsy C. First-in-human, randomized dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of PF-06480605 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 812-824 [PMID: 31758576 DOI: 10.1111/bcp.14187]
- 52 Hassan-Zahraee M, Ye Z, Xi L, Baniecki ML, Li X, Hyde CL, Zhang J, Raha N, Karlsson F, Quan J, Ziemek D, Neelakantan S, Lepsy C, Allegretti JR, Romatowski J, Scherl EJ, Klopocka M, Danese S, Chandra DE, Schoenbeck U, Vincent MS, Longman R, Hung KE. Antitumor Necrosis Factor-like Ligand 1A Therapy Targets Tissue Inflammation and Fibrosis Pathways and Reduces Gut Pathobionts in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 434-446 [PMID: 34427649 DOI: 10.1093/ibd/izab193]
- 53 Joyce A, Shea C, You Z, Gorovits B, Lepsy C. Determination of Anti-drug Antibody Affinity in Clinical Study Samples Provides a Tool for Evaluation of Immune Response Maturation. *AAPS J* 2022; 24: 114 [PMID: 36324032 DOI: 10.1208/s12248-022-00759-1]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



长链非编码RNA SNHG16在消化系统肿瘤中作用机制研究进展

叶惠, 李明月, 施瑞华

叶惠, 李明月, 施瑞华, 东南大学附属中大医院消化内科 江苏省南京市 210000

叶惠, 医师, 研究方向为消化系统肿瘤的诊断与治疗.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82300638.

作者贡献分布: 本文由叶惠和李明月完成; 施瑞华负责修改审阅.

通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210000, 江苏省南京市鼓楼区丁家桥87号, 东南大学附属中大医院消化内科. ruihuashi@126.com

收稿日期: 2024-02-19

修回日期: 2024-04-06

接受日期: 2024-05-22

在线出版日期: 2024-06-28

Advances in understanding of mechanism of long non-coding RNA SNHG16 in digestive system tumors

Hui Ye, Ming-Yue Li, Rui-Hua Shi

Hui Ye, Ming-Yue Li, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82300638.

Corresponding author: Rui-Hua Shi, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, No. 87 Dingjiaqiao, Gulou District, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2024-02-19

Revised: 2024-04-06

Accepted: 2024-05-22

Published online: 2024-06-28

Abstract

The long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene

16 (SNHG16), a member of the small nucleolar RNA host gene family, is mainly located in the cytoplasm. Studies have showed that SNHG16 is abnormally highly expressed in prostate cancer, breast cancer, bladder cancer, stomach cancer, colon cancer, and other malignant tumors. It influences the proliferation, invasion, migration, and apoptosis of tumor cells through various mechanisms. In this paper, we summarize the role of SNHG16 in digestive system malignant tumors, including its abnormal expression, molecular function, regulatory network, and related clinical features, with an aim to provide new ideas for early diagnosis and early treatment of tumors.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA; SNHG16; Digestive system tumor

Citation: Ye H, Li MY, Shi RH. Advances in understanding of mechanism of long non-coding RNA SNHG16 in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 405-411

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/405.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i6.405>

摘要

长链非编码RNA小核仁RNA宿主基因16(long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 16, LncRNA SNHG16), 是小核仁RNA宿主基因家族的成员, 主要位于细胞质中. 研究表明SNHG16在前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、结肠癌等多种恶性肿瘤中异常高表达. 通过多种途径调控肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡等. 本文主要总结了SNHG16在消化系统恶性肿瘤中的作用, 包括SNHG16的异常表达、分子功能、调控网络以及相关临床特征, 为肿瘤的早期诊断和早期治疗提供新思路.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; SNHG16; 消化系统恶性肿瘤

核心提要: 消化系统恶性肿瘤发病隐匿, 早期诊断困难, 预后差, 寻找高特异性和敏感性的肿瘤标志物对于肿瘤的诊治至关重要, 近年研究发现长链非编码小核仁RNA宿主基因16(long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 16, lncRNA SNHG16)是参与肿瘤发生发展的关键因素, 本文就SNHG16在消化系统恶性肿瘤中的研究进展做一综述.

文献来源: 叶惠, 李明月, 施瑞华. 长链非编码RNA SNHG16在消化系统肿瘤中作用机制研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(6): 405-411

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/405.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.405>

0 引言

癌症作为全球性重大公共卫生问题, 一直是世界范围内主要的死亡原因之一, 也是临床研究的重点^[1]. 癌症的发生与基因突变、表观遗传改变、染色体易位、缺失和扩增密切相关^[2]. 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200个核苷酸的线性非编码RNA, 可以从外显子、内含子、基因间区或5/3非翻译区转录, 并折叠成复杂的二级结构, 已便于与DNA、RNA和蛋白质的相互作用^[3], 最终影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡、转移与血管生成等. 因此, lncRNA可作为致癌或抑癌基因, 在人类肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用.

1 长链非编码RNA SNHG16的概述

长链非编码小核仁RNA宿主基因16(long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 16, lncRNA SNHG16)是小核仁RNA宿主基因家族的成员, 主要位于细胞质中, 最早发现于神经母细胞瘤中^[4]. 随后的研究表明SNHG16在前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、结肠癌等多种肿瘤中发挥重要作用^[5]. 本文将对SNHG16在消化系统肿瘤中的作用机制及潜在应用展开综述, 以期对消化系统肿瘤的临床诊治提供新的思路和方向.

2 SNHG16与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的恶性肿瘤之一, 也是癌症相关死亡的第四大原因^[6]. 胃癌的发生与年龄、遗传、环境、饮食、饮酒、幽门螺旋杆菌感染等因素有关. 研究GC的潜在致病机制, 对于GC的早诊早治意义重大.

Lian等^[7]最早发现SNHG16在胃癌组织中表达升高, 并通过影响细胞的增殖、侵袭、迁徙、凋亡, 发挥促癌作用. 随后, Wang等^[8]的研究表明高水平的SNHG16与胃癌患者的肿瘤大小、TNM(Tumor node metastasis)分期呈正相关, 与生存率呈负相关. SNHG16作为内源性RNA, 通过与JAK2竞争性结合miR-135a, 启动JAK2/STAT3信号通路, 促进细胞增殖、集落形成和细胞侵袭. 此外, SNHG16通过miR-506-3p-PTBP1-葡萄糖代谢轴, 介导胃癌细胞的5-Fu耐药分子机制, 可能为5-Fu耐药的胃癌治疗提供新的治疗策略^[9]. 胃癌患者预后与是否发生肿瘤转移密切相关, 恶性肿瘤细胞通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)获得迁徙和侵袭能力, SNHG16通过下调GC细胞中WNT信号通路抑制剂3促进EMT过程, 因此SNHG16可能被作为预测GC患者转移的生物标志物^[10]. 在GC细胞中, 抑制SNHG16表达, 显著下调c-Myc的表达, 影响p27/cyclin D1/CDK6、p53/cyclin E1和cyclin A2/CDK2复合物的形成, 导致细胞停滞在G1期, 加快细胞凋亡^[11], 这些证据提示SNHG16也可能成为GC治疗的新靶点(图1A).

3 SNHG16与结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大最常见的恶性肿瘤, 也是导致癌症相关死亡的第二大原因^[12]. 结直肠癌的发生涉及遗传因素、慢性炎症刺激和免疫功能障碍, 目前临床上对结直肠癌的治疗主要有手术、放疗和化疗, 深入研究结直肠癌发生发展的具体机制, 对寻找结直肠癌治疗特异性靶基因, 开发新的免疫治疗靶点, 以有效延长患者的生存率至关重要.

早在2016年, Christensen等^[13]发现SNHG16在结直肠癌组织中较正常组织明显上调, SNHG16的表达受Wnt通路调控, 与Wnt通路调控的转录因子ASCL2、ETC2、c-myc的表达呈正相关, 从而影响肿瘤细胞的活力、凋亡和迁移. 随后, Li等^[14]发现SNHG16通过靶向miR-200a-3p, 促进结直肠癌细胞的生长和侵袭. 然而, SNHG16通过具体何种机制影响结肠癌的发展还尚未知晓. Ke等^[15]通过StarBase数据库预测, 确定miR-302a-3p是SNHG16的靶标, 通过miRanda数据库预测确定Akt是miR-302a-3p的靶标, 首次发现SNHG16通过靶向miR-302a-3p/AKT轴调控结肠癌细胞的增殖. 当SNHG16与miRNA的相互作用在结直肠癌中被证实, 更多miRNA被相继研究, 后续研究发现SNHG16同样可通过SNHG16/miR-132-3p/USP22通路^[16]、SNHG16/miR-214-3p/ABCB1轴影响结肠癌细胞的生长、凋亡等^[17]. 这些研究都表明, SNHG16在结直肠癌中起致癌作用. 此外, SNHG16也可通过miR-124-3p/MCP-1轴促进结直肠癌细胞迁移和EMT^[18]. 肝脏是结

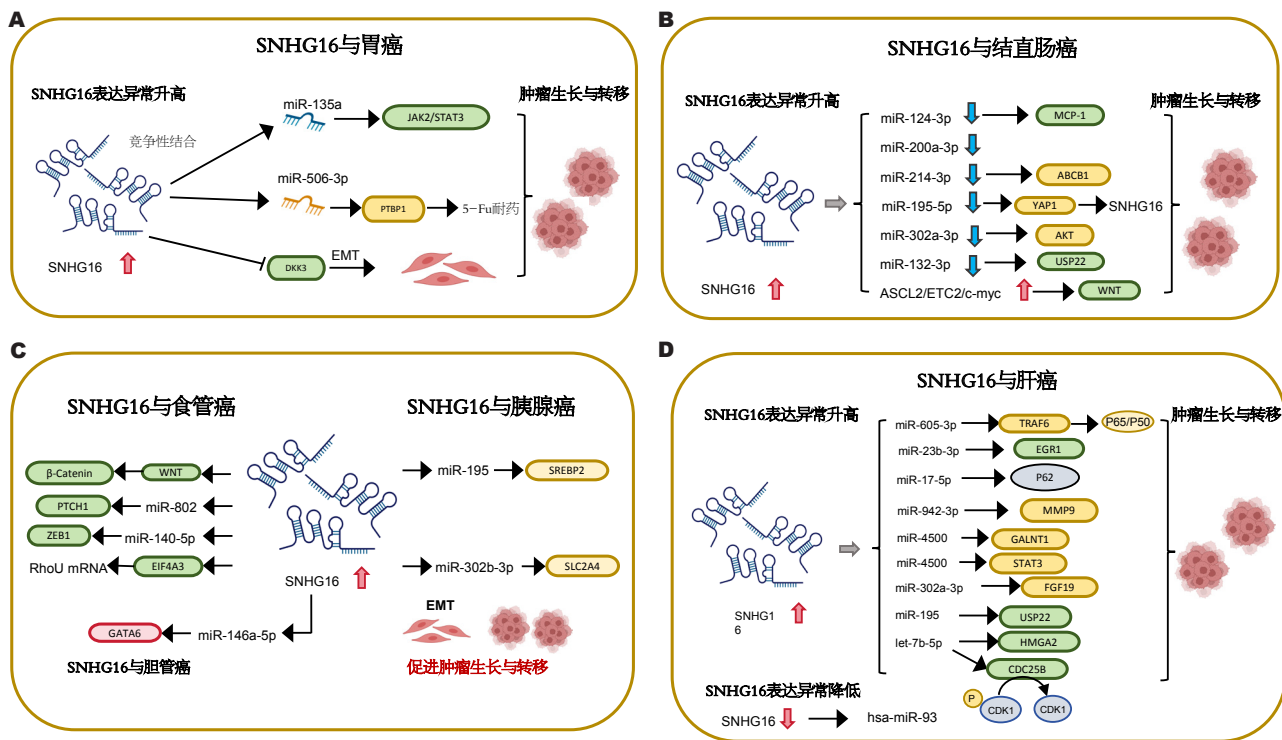


图 1 SNHG16在胃癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌、胆管癌和肝癌中的作用机制. SNHG16: 小核仁RNA宿主基因16; EMT: 上皮间质转换; DKK3: Dickkopf WNT信号通路抑制因子3.

直肠癌远处转移最常见的部位, SNHG16的表达与结直肠癌患者TNM分期、远处转移、预后不良相关. 一方面, SNHG16通过“海绵化”miR-195-5p, 保护YAP1免受抑制, 通过YAP1促进CRC增殖、迁移、侵袭以及肝脏转移; 另一方面, YAP1可通过形成转录复合物, 结合SNHG16启动子位点, 调控其转录; 形成SNHG16-YAP1/TEAD1正反馈回路^[19], 上调SNHG16的表达. 综上所述, SNHG16可能是CRC的潜在治疗靶点(图1B).

4 SNHG16与食管癌

食管癌是世界上第八大最常见的癌症类型, 也是导致癌症死亡的第六大原因. 其发生的危险因素包括巴雷特食管、胃食管反流、肥胖、吸烟、饮酒、热饮和亚硝胺的摄入等^[20]. 食管癌死亡率高, 诊断预后差, 深入了解食管癌的致病机制, 提高预防和治疗策略, 对患者的早诊早治、生存改善至关重要.

有文献报道^[21], SNHG16在食管癌组织和细胞系中表达上调, SNHG16的表达水平与肿瘤分期、淋巴结转移密切相关. SNHG16通过WNT/β-catenin途径, 影响食管癌细胞的增殖; 此外, SNHG16可作为食管癌患者总生存率的独立预测因子. RNA-RNA的相互作用在食管癌中也同样被多次研究, SNHG16作为食管癌中致癌lncRNA, 通过“海绵化”miR-140-5p, 调节靶基因ZEB1, 促进细胞的增殖、迁移和EMT^[22]; 通过“海绵化”miR-802, 上调PTCH1, 激活Hedgehog通路, 促进食管癌细胞的自我

更新^[23], 通过结合RNA结合蛋白-真核生物翻译起始因子(EIF4A3)并为之形成复合物, 联合调控Ras同源家族成员U mRNA的稳定性, 发挥促癌作用^[24].

5 SNHG16与胰腺癌

胰腺癌是一种高度侵袭性的恶性肿瘤, 有致命风险, 主要见于男性和老年人. 近年来, 胰腺癌患者年轻化, 由于疾病早期缺乏特异性症状, 严重影响患者预后, 确定早期诊断方案是提高胰腺癌的诊出和生存率的重要途径^[25].

多项研究表明^[26,27], SNHG16参与胰腺癌的发生发展. SNHG16在胰腺癌组织和细胞系中表达明显升高, 与肿瘤TNM分期、远处转移和不良预后密切相关. lncRNA最常通过“海绵化”miRNA, 发挥促癌或抑癌作用. SNHG16通过负向调节miR-302b-3p的表达, 直接靶向SLC2A4促进肿瘤进展^[26]; 通过海绵吸附miR-195调节SREBP2的表达, 促进脂肪生成, 加速胰腺癌的进程^[27]. 肿瘤耐药是肿瘤治疗的一大挑战, 最新的一项研究发现, SNHG16可通过EZH2介导的表观遗传修饰, 结合Smad4启动子下调其表达, 诱导胰腺癌的化疗耐药^[28]. lncRNA与miRNA的相互作用以及参与转录水平调控, 为胰腺癌的诊断和治疗提供了新的见解.

6 SNHG16与胆管癌

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是人类常见的恶性肿瘤, 近年来发病率迅速上升, CCA可分为肝内胆管癌

表 1 SNHG16在消化系统肿瘤中的功能作用

肿瘤类型	表达水平	致癌/抑癌基因	功能作用	miRNAs	目标基因	参考文献
GC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, apoptosis	/	/	[7]
GC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, invasionability, apoptosis	miR-135a-5p	JAK2/STAT3	[8]
GC	Up-regulated	Oncogene	Mediating 5-fu resistance	miR-506-3p	PTBP1	[9]
GC	Up-regulated	Oncogene	EMT, invasion	/	DKK3	[10]
GC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, apoptosis, migration, invasion	/	P53, c-Myc	[11]
CRC	Up-regulated	Oncogene	Migration, apoptosis	/	ASCL2, ETS2, c-Myc	[13]
CRC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration	miR-200a-3p	/	[14]
Colon cancer	Up-regulated	Oncogene	Proliferation	miR-302a-3p	AKT	[15]
CRC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, apoptosis	miR-132-3p	USP22	[16]
CRC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, apoptosis	miR-214-3p	ABCB1	[17]
CRC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, EMT	miR-124-3p	MCP-1	[18]
CRC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, EMT	miR-195-5p	YAP1/TEAD1	[19]
ESCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, invasion, apoptosis	/	c-myc, cyclin	[21]
ESCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, apoptosis, EMT	miR-140-5p	ZEB1	[22]
EC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation	miR-802	PTCH1	[23]
ESCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration	/	EIF4A3/RhoU	[24]
PC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, apoptosis	miR-302b-3p	SLC2A4	[26]
PC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, lipogenesis	miR-195	SREBP2	[27]
CCA	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, apoptosis	miR-146a-5p	GATA6	[29]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion	/	/	[31]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, apoptosis	miR-17-5p	P62	[32]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Invasiveness, proliferation	/	/	[33]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion	miR-186	/	[34]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, invasion tumorigenesis	miR-195	/	[35]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, apoptosis and EMT	miR-4500	STAT3	[36]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation	miR-302a-3p	FGF19	[37]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Metastasis, EMT	miR-605-3p	TRAF6, NF- κ B	[38]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Viability, apoptosis	miR-23b-3p	EGR1	[39]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Proliferation, migration, invasion, EMT, apoptosis	let-7b-5p	CDC25B, HMGA2	[41]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Angiogenesis	miR-4500	GALNT1, PI3K/Akt/ mTOR	[43]
HCC	Up-regulated	Oncogene	Metastasis	miR 942 3p	MMP9	[44]
HCC	Down-regulated	Tumor suppressor	Proliferation, chemoresistance, tumorigenicity	hsa-miR-93	/	[45]

SNHG16: 小核仁RNA宿主基因16; EMT: 上皮间质转换; DKK3: Dickkopf WNT信号通路抑制因子3; TEAD1: YAP1结合TEA结构域转录因子1; GC:胃癌; CRC: 结直肠癌; ESCC: 食管鳞癌; PC: 胰腺癌; HCC: 肝细胞癌; CAA: 胆管癌。

(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门周围胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)和远端胆管癌三种亚型。目前手术是CCA最有效的治疗方法。由于缺乏早期有效和敏感的诊断方法,许多患者错过了治疗的最佳时间窗,因此,迫切需要寻找新的治疗方法来改善CCA患者的预后,延长患者的生存时间。

Wu等^[29]通过TCGA数据库中的信息,分析CCA中SNHG16的表达。与正常组织相比,SNHG16在癌组织中表达明显上调,与CCA细胞系中的结果一致,过表达

SNHG16显著促进CCA细胞增殖,抑制凋亡。机制研究提示:SNHG16作为ceRNA,通过直接靶向miR-146a-5p/GATA6轴在CCA中实现促瘤作用,这可能为CCA的诊断和治疗提供新的见解,打开了CCA后续研究的新思路。SNHG16在食管癌、胰腺癌、胆管癌中的作用机制见图1C。

7 SNHG16与肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发

表 2 SNHG16在消化系统肿瘤中的临床病理特征

肿瘤类型	临床特征	参考文献
GC	Invasion depth, lymph node metastasis, TNM stage, histological differentiation	[7]
GC	Tumor size, TNM stage, poor survival	[8]
GC	Invasion depth	[11]
CRC	TNM stage	[13]
CRC	Metastasis, lymph node	[14]
CRC	LV1, PNI, TNM stage, lymph node, metastasis, distant metastasis, poor prognosis	[19]
ESCC	Tumor stage, lymph nodes metastasis, clinical stage, poor survival, poor prognosis	[21]
ESCC	Tumour differentiation, T stage	[24]
PC	Poor prognosis	[26]
PC	Gemcitabine resistance	[28]
HCC	Tumor size, AFP level, PVTT, metastasis, poor survival, sorafenib resistance	[31]
HCC	Multiple tumors, macrovascular invasion, poor prognosis	[32]
HCC	Serum AFP level, poor prognosis	[33]
HCC	Tumor size, TNM stage, ALT level, HBV DNA level	[34]
HCC	Tumor size, lymph node status, TNM stage and poor prognosis	[36]
HCC	Poor prognosis	[37]
HCC	Tumour diameter, tumour thrombus, tumour satellites, poor prognosis	[38]
HCC	Sorafenib resistance	[39]
HCC	Tumor size, TNM stage, vascular invasion, sorafenib resistance	[40]
HCC	Poor prognosis	[44]

SNHG16: 小核仁RNA宿主基因16; GC: 胃癌; CRC: 结直肠癌; ESCC: 食管鳞癌; PC: 胰腺癌; HCC: 肝细胞癌; LVI: 淋巴血管侵袭; PNI: 神经周围侵犯; PVTT: 门静脉肿瘤血栓; AFP: 甲胎蛋白; TNM: 肿瘤, 淋巴结, 转移; HBV: 乙型肝炎病毒; ALT: 丙氨酸转氨酶。

性肝癌类型, HCC是导致癌症相关死亡的第二大原因^[30]。由于其高复发、易远处转移, 导致患者总生存期较差, 一直备受关注。因此, 揭示HCC发生、进展、转移等全面而复杂的分子机制具有关键意义。

Guo等^[31]通过逆转录PCR技术检测到肝癌组织和细胞系中SNHG16的表达增高, 其表达水平与肿瘤大小、甲胎蛋白水平、门静脉肿瘤血栓形成、转移相关。SNHG16高表达促进HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡, 与患者预后不良相关, 可作为HCC的独立预后因素^[32]。在机制上, SNHG16作为内源性RNA, 在HCC中同样参与多条通路调控肿瘤发展。SNHG16通过激活ECM受体相互作用途径促进HCC细胞恶性行为^[33]。通过作为ceRNA调控miR-186, 促进HCC细胞增殖、迁移和侵袭^[34]; 通过结合miR-195, 起到“海绵化”作用, 导致其表达下调^[35]; 通过海绵miR-4500和靶向STAT3表达促进HCC进展^[36]; 通过SNHG16/miR-302a-3p/FGF19轴促进肝癌细胞的增殖^[37]; 通过竞争性结合miR-17-5p, 抑制p62的表达, 促进HCC的^[32]; 通过SNHG16/miR-605-3p/TRAF6/NF- κ B通路, 调控HCC细胞的转移效应, 高表达的SNHG16能够活化NF- κ B促进肿瘤转移, 反过来, 活化的NF- κ B作用于SNHG16, 介导其上调, 形成正反馈

回路^[38], 这可能是HCC中SNHG16高表达的原因之一; SNHG16还可通过“海绵化”miR-23b-3p调控EGR1的表达, 调节Hep3B细胞的自噬; 促进索拉非尼耐药^[39]; 也可通过海绵化miR-140-5p诱导肝癌细胞索拉非尼的耐药^[40]。SNHG16一方面通过直接作用于let-7b-5p/CDC25B/cdk1轴促进HCC细胞G2/M周期转变; 一方面通过let-7b-5p/HMGA2轴诱导细胞转移和EMT进展^[41]; 另外, 外泌体被认为是组织微环境和循环系统中细胞间信号传递的重要成员, HCC中肿瘤源性外泌体被证实通过激活肿瘤微环境中的周围细胞参与促进癌细胞的转移^[42]。外泌体SNHG16可通过海绵吸附miR-4500, 通过PI3K/AKT/mTOR途径靶向GALNT1, 转运至血管内皮细胞发挥促血管生成作用^[43], 导致HCC快速生长、早期转移等; 还可通过竞争性结合miR-942-3p促进间质细胞分泌MMP9, 同样发挥促进HCC转移的作用^[44]。以上多项研究提示: SNHG16在HCC发挥促癌作用。然而, Xu等^[45]的一项研究发现SNHG16在HCC组织和HCC细胞系中均较正常对照组表达显著下调。过表达SNHG16抑制HCC细胞增殖、5-FU化疗耐药和肿瘤生长, 提示SNHG16可能作为肿瘤抑制因子抑制HCC的发展。目前关于SNHG16在HCC中的作用(图1D), 研究者意见不一, 这可能与肿瘤特定微环

境有关, 仍需后续进一步临床和实验研究.

8 结论

综上所述, SNHG16在几乎所有消化道肿瘤中都被认为是一种致癌的lncRNA. SNHG16通过影响下游靶基因或经典信号通路的表达, 参与肿瘤细胞的增殖、迁移、凋亡, 通过调控肿瘤微环境介导转移, 通过“海绵化”miRNA介导肿瘤细胞耐药反应等, 目前已发现超过20种miRNA与SNHG16相互作用, 我们总结了消化道肿瘤中SNHG16与miRNA的海绵作用及功能研究(表1), 以及SNHG16的表达与肿瘤临床特征之间的相关性(表2). 尽管目前在消化道肿瘤的研究中提示, SNHG16主要作为ceRNA发挥作用, 但lncRNA机制复杂多样, 整体且详尽的调控机制有待进一步挖掘. 另外, 虽然研究证实不同肿瘤类型的组织样本中SNHG16表达升高, 但尚未评估该lncRNA是否可以作为早期检测癌症的循环标志物. 因此, 探索SNHG16作为恶性肿瘤早期诊断的价值和意义以及开发新型靶向药物仍是我们未来努力的方向.

9 参考文献

- 1 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 12-49 [PMID: 38230766 DOI: 10.3322/caac.21820]
- 2 Feinberg AP, Levchenko A. Epigenetics as a mediator of plasticity in cancer. *Science* 2023; 379: eaaw3835 [PMID: 36758093 DOI: 10.1126/science.aaw3835]
- 3 Wang N, Yu Y, Xu B, Zhang M, Li Q, Miao L. Pivotal prognostic and diagnostic role of the long non-coding RNA colon cancer-associated transcript 1 expression in human cancer (Review). *Mol Med Rep* 2019; 19: 771-782 [PMID: 30535444 DOI: 10.3892/mmr.2018.9721]
- 4 Yu M, Ohira M, Li Y, Niizuma H, Oo ML, Zhu Y, Ozaki T, Isogai E, Nakamura Y, Koda T, Oba S, Yu B, Nakagawara A. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int J Oncol* 2009; 34: 931-938 [PMID: 19287950 DOI: 10.3892/ijo.00000219]
- 5 Xiao Y, Xiao T, Ou W, Wu Z, Wu J, Tang J, Tian B, Zhou Y, Su M, Wang W. LncRNA SNHG16 as a potential biomarker and therapeutic target in human cancers. *Biomark Res* 2020; 8: 41 [PMID: 32944244 DOI: 10.1186/s40364-020-00221-4]
- 6 Machlowska J, Baj J, Sitarz N, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
- 7 Lian D, Amin B, Du D, Yan W. Enhanced expression of the long non-coding RNA SNHG16 contributes to gastric cancer progression and metastasis. *Cancer Biomark* 2017; 21: 151-160 [PMID: 29081409 DOI: 10.3233/CBM-170462]
- 8 Wang X, Kan J, Han J, Zhang W, Bai L, Wu H. LncRNA SNHG16 Functions as an Oncogene by Sponging MiR-135a and Promotes JAK2/STAT3 Signal Pathway in Gastric Cancer. *J Cancer* 2019; 10: 1013-1022 [PMID: 30854107 DOI: 10.7150/jca.29527]
- 9 Ding Y, Gao S, Zheng J, Chen X. Blocking lncRNA-SNHG16 sensitizes gastric cancer cells to 5-Fu through targeting the miR-506-3p-PTBP1-mediated glucose metabolism. *Cancer Metab* 2022; 10: 20 [PMID: 36447254 DOI: 10.1186/s40170-022-00293-w]

- 10 Zhou C, Zhao J, Liu J, Wei S, Xia Y, Xia W, Bi Y, Yan Z, Huang H. LncRNA SNHG16 promotes epithelial-mesenchymal transition via down-regulation of DKK3 in gastric cancer. *Cancer Biomark* 2019; 26: 393-401 [PMID: 31561329 DOI: 10.3233/CBM-190497]
- 11 Zhao JJ, Liu JJ, Zhang YY, Xia Y, Du H, Yan ZQ, Zhou CH, Xia WS, Zellmer L, Liao DJ, Wei SX, Huang H. SNHG16 lncRNAs are overexpressed and may be oncogenic in human gastric cancer by regulating cell cycle progression. *Neoplasia* 2022; 69: 49-58 [PMID: 34881626 DOI: 10.4149/neo_2021_210518N680]
- 12 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72: 7-33 [PMID: 35020204 DOI: 10.3322/caac.21708]
- 13 Christensen LL, True K, Hamilton MP, Nielsen MM, Damas ND, Damgaard CK, Ongen H, Dermitzakis E, Bramsen JB, Pedersen JS, Lund AH, Vang S, Stribolt K, Madsen MR, Laurberg S, McGuire SE, Ørntoft TF, Andersen CL. SNHG16 is regulated by the Wnt pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism. *Mol Oncol* 2016; 10: 1266-1282 [PMID: 27396952 DOI: 10.1016/j.molonc.2016.06.003]
- 14 Li Y, Lu Y, Chen Y. Long non-coding RNA SNHG16 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer via sponging miR-200a-3p. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 30962265 DOI: 10.1042/BSR20182498]
- 15 Ke D, Wang Q, Ke S, Zou L, Wang Q. Long-Non Coding RNA SNHG16 Supports Colon Cancer Cell Growth by Modulating miR-302a-3p/AKT Axis. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 1605-1613 [PMID: 31502038 DOI: 10.1007/s12253-019-00743-9]
- 16 He X, Ma J, Zhang M, Cui J, Yang H. Long Non-Coding RNA SNHG16 Activates USP22 Expression to Promote Colorectal Cancer Progression by Sponging miR-132-3p. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 4283-4294 [PMID: 32547062 DOI: 10.2147/OTT.S244778]
- 17 Tan P, Xu M, Nie J, Qin J, Liu X, Sun H, Wang S, Pan Y. LncRNA SNHG16 promotes colorectal cancer proliferation by regulating ABCB1 expression through sponging miR-214-3p. *J Biomed Res* 2022; 36: 231-241 [PMID: 35965433 DOI: 10.7555/JBR.36.20220049]
- 18 Chen ZY, Wang XY, Yang YM, Wu MH, Yang L, Jiang DT, Cai H, Peng Y. LncRNA SNHG16 promotes colorectal cancer cell proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition through miR-124-3p/MCP-1. *Gene Ther* 2022; 29: 193-205 [PMID: 32859986 DOI: 10.1038/s41434-020-0176-2]
- 19 Xiang Z, Huang G, Wu H, He Q, Yang C, Dou R, Liu Q, Song J, Fang Y, Wang S, Xiong B. SNHG16 upregulation-induced positive feedback loop with YAP1/TEAD1 complex in Colorectal Cancer cell lines facilitates liver metastasis of colorectal cancer by modulating CTCs epithelial-mesenchymal transition. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 5291-5308 [PMID: 36147462 DOI: 10.7150/ijbs.73438]
- 20 Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13: 1010-1021 [PMID: 32965635 DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x]
- 21 Han GH, Lu KJ, Wang P, Ye J, Ye YY, Huang JX. LncRNA SNHG16 predicts poor prognosis in ESCC and promotes cell proliferation and invasion by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3795-3803 [PMID: 29949155 DOI: 10.26355/eurrev_201806_15262]
- 22 Zhang K, Chen J, Song H, Chen LB. SNHG16/miR-140-5p axis promotes esophagus cancer cell proliferation, migration and EMT formation through regulating ZEB1. *Oncotarget* 2018; 9: 1028-1040 [PMID: 29416674 DOI: 10.18632/oncotarget.23178]
- 23 Zhang L, Liang H, Zhang J, Yang Y, Ling X, Jiang H. Long Non-coding RNA SNHG16 Facilitates Esophageal Cancer Cell Proliferation and Self-renewal through the microRNA-802/PTCH1 Axis. *Curr Med Chem* 2022; 29: 6084-6099 [PMID: 35579168 DOI: 10.2174/0929867329666220510090418]

- 24 Ren L, Fang X, Shrestha SM, Ji Q, Ye H, Liang Y, Liu Y, Feng Y, Dong J, Shi R. LncRNA SNHG16 promotes development of oesophageal squamous cell carcinoma by interacting with EIF4A3 and modulating RhoU mRNA stability. *Cell Mol Biol Lett* 2022; 27: 89 [PMID: 36221055 DOI: 10.1186/s11658-022-00386-w]
- 25 Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820962117 [PMID: 33357065 DOI: 10.1177/1533033820962117]
- 26 Xu H, Miao X, Li X, Chen H, Zhang B, Zhou W. LncRNA SNHG16 contributes to tumor progression via the miR-302b-3p/SLC2A4 axis in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 51 [PMID: 33435953 DOI: 10.1186/s12935-020-01715-9]
- 27 Yu Y, Dong JT, He B, Zou YF, Li XS, Xi CH, Yu Y. LncRNA SNHG16 induces the SREBP2 to promote lipogenesis and enhance the progression of pancreatic cancer. *Future Oncol* 2019; 15: 3831-3844 [PMID: 31664866 DOI: 10.2217/fo-2019-0321]
- 28 Yu Y, Zou YF, Hong RQ, Chen WJ, Chen L, Chen WQ, Wang HP, Yu Y. Long non-coding RNA SNHG16 decreased SMAD4 to induce gemcitabine resistance in pancreatic cancer via EZH2-mediated epigenetic modification. *Kaohsiung J Med Sci* 2022; 38: 981-991 [PMID: 36053032 DOI: 10.1002/kjm.212574]
- 29 Wu T, Lei MS, Gao XZ, Xiong TG, Yang K, Gong Q, Tang R, Tian YP, Fu XH. lncRNA SNHG16 Mediates Cell Proliferation and Apoptosis in Cholangiocarcinoma by Directly Targeting miR-146a-5p/GATA6 Axis. *Biochem Genet* 2021; 59: 1311-1325 [PMID: 33797690 DOI: 10.1007/s10528-021-10059-6]
- 30 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- 31 Guo Z, Zhang J, Fan L, Liu J, Yu H, Li X, Sun G. Long Noncoding RNA (lncRNA) Small Nucleolar RNA Host Gene 16 (SNHG16) Predicts Poor Prognosis and Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *Med Sci Monit* 2019; 25: 2079-2086 [PMID: 30893293 DOI: 10.12659/MSM.915541]
- 32 Zhong JH, Xiang X, Wang YY, Liu X, Qi LN, Luo CP, Wei WE, You XM, Ma L, Xiang BD, Li LQ. The lncRNA SNHG16 affects prognosis in hepatocellular carcinoma by regulating p62 expression. *J Cell Physiol* 2020; 235: 1090-1102 [PMID: 31256427 DOI: 10.1002/jcp.29023]
- 33 Zhang QJ, Li DZ, Lin BY, Geng L, Yang Z, Zheng SS. SNHG16 promotes hepatocellular carcinoma development via activating ECM receptor interaction pathway. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022; 21: 41-49 [PMID: 34600815 DOI: 10.1016/j.hbpd.2021.09.006]
- 34 Chen H, Li M, Huang P. LncRNA SNHG16 Promotes Hepatocellular Carcinoma Proliferation, Migration and Invasion by Regulating miR-186 Expression. *J Cancer* 2019; 10: 3571-3581 [PMID: 31293662 DOI: 10.7150/jca.28428]
- 35 Xie X, Xu X, Sun C, Yu Z. Long intergenic noncoding RNA SNHG16 interacts with miR-195 to promote proliferation, invasion and tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res* 2019; 383: 111501 [PMID: 31306653 DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111501]
- 36 Lin Q, Zheng H, Xu J, Zhang F, Pan H. LncRNA SNHG16 aggravates tumorigenesis and development of hepatocellular carcinoma by sponging miR-4500 and targeting STAT3. *J Cell Biochem* 2019; 120: 11604-11615 [PMID: 30779219 DOI: 10.1002/jcb.28440]
- 37 Li W, Xu W, Song JS, Wu T, Wang WX. LncRNA SNHG16 promotes cell proliferation through miR-302a-3p/FGF19 axis in hepatocellular carcinoma. *Neoplasma* 2019; 66: 397-404 [PMID: 30784284 DOI: 10.4149/neo_2018_180720N504]
- 38 Hu YL, Feng Y, Chen YY, Liu JZ, Su Y, Li P, Huang H, Mao QS, Xue WJ. SNHG16/miR-605-3p/TRAF6/NF- κ B feedback loop regulates hepatocellular carcinoma metastasis. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 7637-7651 [PMID: 32436333 DOI: 10.1111/jcmm.15399]
- 39 Jing Z, Ye X, Ma X, Hu X, Yang W, Shi J, Chen G, Gong L. SNHG16 regulates cell autophagy to promote Sorafenib Resistance through suppressing miR-23b-3p via sponging EGR1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2020; 9: 4324-4338 [PMID: 32324343 DOI: 10.1002/cam4.3020]
- 40 Ye J, Zhang R, Du X, Chai W, Zhou Q. Long noncoding RNA SNHG16 induces sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma cells through sponging miR-140-5p. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 415-422 [PMID: 30655679 DOI: 10.2147/OTT.S175176]
- 41 Li S, Peng F, Ning Y, Jiang P, Peng J, Ding X, Zhang J, Jiang T, Xiang S. SNHG16 as the miRNA let-7b-5p sponge facilitates the G2/M and epithelial-mesenchymal transition by regulating CDC25B and HMGA2 expression in hepatocellular carcinoma. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2543-2558 [PMID: 31696971 DOI: 10.1002/jcb.29477]
- 42 Li R, Wang Y, Zhang X, Feng M, Ma J, Li J, Yang X, Fang F, Xia Q, Zhang Z, Shang M, Jiang S. Exosome-mediated secretion of LOXL4 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis. *Mol Cancer* 2019; 18: 18 [PMID: 30704479 DOI: 10.1186/s12943-019-0948-8]
- 43 Li S, Qi Y, Huang Y, Guo Y, Huang T, Jia L. Exosome-derived SNHG16 sponging miR-4500 activates HUVEC angiogenesis by targeting GALNT1 via PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *J Physiol Biochem* 2021; 77: 667-682 [PMID: 34423392 DOI: 10.1007/s13105-021-00833-w]
- 44 Xu Y, Luan G, Li Z, Liu Z, Qin G, Chu Y. Tumour-derived exosomal lncRNA SNHG16 induces telocytes to promote metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-942-3p/MMP9 axis. *Cell Oncol (Dordr)* 2023; 46: 251-264 [PMID: 36434360 DOI: 10.1007/s13402-022-00746-w]
- 45 Xu F, Zha G, Wu Y, Cai W, Ao J. Overexpressing lncRNA SNHG16 inhibited HCC proliferation and chemoresistance by functionally sponging hsa-miR-93. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8855-8863 [PMID: 30573973 DOI: 10.2147/OTT.S182005]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



一种罕见的胃癌-胃肝样腺癌

朱宇, 应力

朱宇, 大连市第五人民医院窥镜室 辽宁省大连市 116000

应力, 大连医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省大连市 116000

朱宇, 住院医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 朱宇与应力对此文所作贡献均等; 此课题由朱宇、应力设计; 本论文写作由朱宇完成, 应力审核.

通讯作者: 应力, 主任医师, 116000, 辽宁省大连市沙河口区中山路467号, 大连医科大学附属第二医院消化内科. yingli0209@163.com

收稿日期: 2024-03-25

修回日期: 2024-05-02

接受日期: 2024-05-22

在线出版日期: 2024-06-28

Hepatoid adenocarcinoma of the stomach

Yu Zhu, Li Ying

Yu Zhu, Endoscopy Room of Dalian Fifth People's Hospital, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Li Ying, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Corresponding author: Li Ying, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 467 Zhongshan Road, Shahekou District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. yingli0209@163.com.

Received: 2024-03-25

Revised: 2024-05-02

Accepted: 2024-05-22

Published online: 2024-06-28

Abstract

Different from common gastric cancer, hepatoid adenocarcinoma of the stomach (HAS) is highly malignant, invasive, and prone to liver metastasis, lymphatic metastasis, and poor prognosis. The diagnosis, clinicopathologic features, and prognosis of HAS are still controversial. In order to help

clinicians understand this rare type of gastric cancer better, this paper systematically reviews the diagnosis, clinicopathological features, and prognosis of HAS from the origin of alpha-fetoprotein, so as to provide constructive suggestions for the clinical diagnosis and treatment of this special gastric cancer.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach tumor; Hepatoid adenocarcinoma; Alpha-fetoprotein; Clinical pathology; Diagnosis; Prognosis

Citation: Zhu Y, Ying L. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 412-417

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/412.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i6.412>

摘要

胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)是一种表现在肝脏外的罕见的特殊胃恶性肿瘤,与一般的胃癌不同, HAS的恶性程度高、侵袭性高,容易出现肝转移、淋巴转移、预后差,但是 HAS的诊断、临床病理特征和预后仍有较大的争论. 为了帮助临床医生更了解这种胃癌,本文从甲胎蛋白的起源开始对HAS的诊断、临床病理特征及其预后等进行系统综述,从而为这种特殊胃癌的临床诊治提供建设性的意见及帮助.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肿瘤; 肝样腺癌; 甲胎蛋白; 临床病理; 诊断; 预后

核心提要: 胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)是一种罕见的原发性胃癌,组织病理学上具有肝样分化,其恶性程度高,进展快,易发生转移、复发,预后不佳. 临床表现缺乏特异性,因此早期诊断和早期治疗是提高HAS预后的关键.

文献来源: 朱宇, 应力. 一种罕见的胃癌-胃肝样腺癌. 世界华人消化杂志 2024; 32(6): 412-417

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/412.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.412>

0 引言

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)最初在人类胎儿中发现, 通常在胎儿肝脏和卵黄囊中产生^[1], 出生后逐渐停止. Bourreille等^[2]于1970年首次报道了一例AFP升高并发肝转移的产AFP胃癌(alpha-fetoprotein producing gastric cancer, AFPGC). 1985年Ishikura等^[3]报道1例胃腺癌在组织病理学上具有肝细胞癌样分化, 并且AFP在血清和肿瘤中都得到了检测, 故后来命名为胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS), HAS是一种特殊的胃癌类型, 组织学上与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)相似, 是AFPGC的主要组织学类型. 由于其侵袭性行为, 尤其是易发生肝转移和预后不良而受到越来越多的关注, 潜在机制可能因肝脏和胃在胚胎时期均属于前肠器官, 细胞具有同源性有一定的关系, 但具体的发病机制尚不明确. 因此, 对于这种罕见肿瘤的正确识别、诊断以及改善不良预后的有效治疗, 对病理科及临床医生仍然是一个挑战.

1 AFP的起源

AFP是一种致癌糖蛋白, 最初于1956年在人类胎儿中发现, 主要在胎儿肝脏和卵黄囊中产生, 胎儿肝脏是AFP最主要的来源, 这种蛋白质一般从妊娠6周开始由发育中的肝脏合成, 最高血清浓度出现在妊娠12至15周之间, 但这种合成在出生时或接近出生时停止^[1]. 因此1岁以上患者血清AFP升高通常是肝脏疾病的指征. 在病理条件下, 在患有HCC、卵黄囊瘤和与肝再生相关的非癌性肝病(如肝硬化和肝炎)的成人血清中可检测到AFP被认为是肝早期分化的标志物质^[4-7]. 20世纪60年代AFP首次被作为HCC的血清学标志物引入, 被认为是世界范围内应用最广泛的HCC生物标志物^[8]. 目前, AFP作为筛选或监测HCC、性腺源性肿瘤或卵黄囊肿瘤的有用的肿瘤标记物被广泛应用于临床中.

2 AFPGC与HAS的关系

一些研究表明, 其他肿瘤也可以产生AFP如肺癌、膀胱癌、直肠癌、胆囊癌、胰腺癌等^[9], 胃是肝样腺癌最常见的部位^[10]. 关于AFPGC有许多不同的定义, Bourreille等^[2]于1970年首次报道了一例AFP升高并发肝转移的胃癌. 后来一些研究人员在光学显微镜下观察到肿瘤中某些病变模仿肝细胞样形态, 特别是在这些血清AFP水平高的AFPGCs中, 细胞由大的多角形细胞组成, 含有丰富

的嗜酸性细胞质^[11], 将AFPGC定义为“免疫组织化学中AFP阳性”. 1981年, Kodama等^[12]通过免疫组织化学证实了AFP在胃癌中的表达, 并建立了“产生AFP的胃癌”的概念, 命名为AFPGC. 也有一些研究者将AFPGC定义为“血清和免疫组织化学中AFP均为阳性”. Motoyama等^[13]将AFPGC的组织学类型分为三类, 即肝样型、卵黄囊瘤样型和胎儿胃肠型. 1985年Ishikura等^[3]报道1例胃腺癌在组织病理学上具有肝细胞癌样分化, 并且在血清和肿瘤中都检测到了AFP, 故后来命名为HAS. AFPGC和HAS是胃癌的两种特殊亚型, 许多研究表明, AFPGC和HAS具有更强的侵袭性生物学行为, 并且由于晚期、易复发和频繁的肝和淋巴结转移, 通常预后不良. 二者之间既有相关性也有差异性, HAS是AFPGC的一种独特亚型, 是一种比较罕见的类型, HAS的主要特征是组织学上具有肝细胞样分化, 大多数HAS血清AFP水平具有不同程度的升高. Motoyama等^[13]报道肝样腺癌是最常观察到的AFPGC的组织学类型. 但盖娜等指出^[14], 胃肝样腺癌的诊断不依赖于是否产生AFP, 认为基于典型的组织学特征进行诊断更好. 很多患者被诊断为HAS时, 血清AFP水平有着不同程度的升高, 肝样细胞成分的比例越高, 则分泌的AFP越多. 但也有一些HAS患者的血清AFP水平在正常范围内. 因此目前HAS主要以病理组织学具有肝细胞样分化的特征为诊断依据, 无论血清AFP水平是否升高. HAS和AFPGC都是胃癌的特殊亚型, 但由于二者的罕见性及组织学重叠性, 它们之间的临床病理学差异还有待进一步深入研究.

3 HAS的发生机制

对于HAS的发生机制目前仍不明确, 有一种潜在机制认为与肝脏和胃在胚胎时期均属于前肠器官, 细胞具有同源性有关. 癌症基因组图谱研究网络将胃恶性肿瘤的主要基因型定义为爱泼斯坦-巴尔病毒阳性、微卫星不稳定、基因组稳定肿瘤和染色体不稳定肿瘤, 由于HAS的稀少性和地理分布特征, 被排除在这些肿瘤之外^[15]. 研究发现, HAS组织的发生发展, 仅在侵袭性病变中观察到肝细胞样分化, 表明胃癌黏膜的进展, 在肿瘤侵袭和增殖过程中分化为HAS, 获得了产生AFP的能力, 所以往往伴有血清AFP升高. AFP的出现导致胃腺癌中的肝样病灶, 可能是癌细胞去分化为HAS祖细胞的结果. 获得AFP表型表达的HAS可通过遗传分化等进化成各种微观组织学形态, 包括肠母细胞癌和低分化髓样癌^[16]. Tatematsu和他的同事^[17]研究表明, 人类胃癌的表型有可能从胃型转变为肠型, HAS是转分化的结果, 从肠型转变为肝型. 发现管状腺癌区癌细胞的细胞表型与肝样分化区癌细胞的细胞表型相同, 表明两者是同一克隆起源. 进一步对腺癌分泌的粘液进行研究发现大部分的管状

腺癌属于肠型, 由此提出了胃肝样腺癌是由肠型腺癌转化而来的假说. Wang等^[18]的一项研究使用基于483个癌症相关基因的靶向测序确定了HAS中的几个高度突变的基因, 如TP53和CEBPA. Akazawa等^[19]的另一项研究表明, HAS与肠母细胞分化的胃腺癌具有重叠的组织学特征, 并且HAS可能是肠母细胞分化的胃腺癌的一个亚群. 这两项研究都为HAS的分子病理特征提供了比较有意义的见解. 与癌症基因组图谱数据库一致, 以前的报告也发现HAS和胃癌中最常见的基因突变是TP53^[17-19]. 除了基因突变, HAS是一种拷贝数增长(copy number gains, CNGs)显著增加的肿瘤. 患有CNGs的患者位于染色体的20q11.21-13.12, 具有血清AFP浓度增加的趋势, 与不利的生物行为相关, 包括低分化、更多的神经和血管侵犯、更显著的肝转移, 并与更差的预后相关. Liu等^[20]揭示了HAS的单克隆来源, 并发现HAS表现出高水平的干细胞和蛋氨酸代谢活性, 并且该途径中的两种关键酶MAT2A和AHCY可能是HAS治疗的新靶点.

4 HAS的特点

4.1 HAS的组织病理学特征 HAS是一种十分罕见的胃癌, 缺乏明确的认识可能会导致HAS的误诊. 病理学是诊断HAS的“金标准”. 目前, HAS有肝样型、肠母细胞分化型、以及其他缺乏肝细胞或肠母细胞分化的形态学特点的肿瘤, 表现为普通腺癌特征的肿瘤类型. 宏观上, HAS的病理类型主要是Borrmann II型和Borrmann III型, 腺癌主要表现为管状和乳突状. 显微镜下, 组织由管状部分和肝样部分组成, 但是管状部分与肝样部分的关系仍不清楚. 苏木精-伊红染色显示HAS主要由与HCC形态相似的大型嗜酸性粒细胞组成, 其胞浆清澈丰富, 部分细胞中央可见多形性和深染的核仁. 细胞表现为小梁状或实性巢状排列, 由窦状血管通道分隔, 还可见到不同程度的类似胚胎前肠上皮的透明细胞分化^[21-23]. 在肝样细胞和腺癌细胞中偶尔发现胞浆内透明小球, 经高碘酸-希夫染色, 抗淀粉酶消化, 肿瘤的某些区域可见出血和坏死. 进一步的免疫组化染色显示大多数HAS在肝细胞癌样细胞中显示AFP阳性, 检测值高或极高于正常值^[24]. Yan等^[25]进一步研究, 在电镜下, 肿瘤细胞呈立方或多边形, 呈片状排列, 胞浆嗜酸性或透明, 偶见透明小球, 细胞核大, 椭圆形, 核仁突出, 通常含1-2个核仁. 肿瘤细胞的细胞质丰富, 含有丰富的内质网、核糖体和大量圆形致密电子颗粒. 此外, 在两个肿瘤细胞的连接处可见桥粒. HAS也可呈现巢状或带状, 容易与腺癌相混淆^[26]. 目前组织学上具有肝样分化可诊断为胃肝样腺癌的观点被大多数学者所认可, 然而血清学和免疫组化中AFP阳性并不作为诊断的必备条件. 所以对于HAS的明

确诊断需要临床及病理医生的充分重视.

4.2 HAS的临床特征 HAS的发病率仅占普通胃癌的0.17%-15.0%^[27]. HAS大多数好发于中年男性, 男女比例为2.3:1. 和普通胃癌一样, 没有特殊的消化道症状, 主要表现包括反酸嗝气、恶心呕吐、腹胀腹痛、体重减轻等, 也有少数患者以黑便、呕血为主要特征. 有些患者以肝区疼痛为首发症状而就诊, 有些则是体检时才发现. 因此从临床症状很难做出诊断. 病变部位主要在胃窦部, 约占45.7%-67.5%, 其次是胃体部, 贲门部少见, 胃镜下则以溃疡型病变为主. 大多数患者血清AFP升高, 范围从小于1.0到475000 ng/mL^[28]. HAS疾病进展迅速, 恶性程度高, 侵袭性强, 部分HAS在刚确诊时会发现已经出现了转移, 常见的转移部位是淋巴结和肝脏, 同时也可转移至肺、脑、脾脏、胰腺.

5 胃肝样腺癌的诊断

HAS由于没有特异的临床表现以及与HCC有着相似的临床病理特征, 因此难以区分, 甚至血清AFP水平的升高会是医生误诊为HCC. HAS的诊断主要通过影像学及病理组织学的综合检查进行确诊, 进一步鉴别诊断则依赖于特征性的免疫组化染色. 钡餐检查可见病灶外充盈缺损, 腹部计算机断层扫描检查可见胃壁偏心性增厚, 磁共振成像可能有助于提供更具体的诊断, 胃镜检查 and 活检对准确诊断特别有帮助. HAS的病理学诊断基于类似HCC的组织学特征, 对组织学肝样分化的诊断没有定量要求, 对部分有局灶样肝分化的病例也可诊断HAS^[29]. 此外, 循环生物标志物可以促进癌症的筛查, 因为它们容易获得且无创^[8]. 免疫组织化学染色可以阐明HAS和HCC之间的差异, 但至今还没有单一的免疫组织化学染色可以区别二者. 在两种肿瘤中AFP、Her-Par 1和磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3基本都呈阳性, 癌胚抗原和细胞角蛋白19只在HAS中阳性表达, 而在HCC中不表达. 大部分患者通过活检被诊断为HAS, 如果使用IHC染色, 准确率会更高^[24]. 先前的研究已经确定了HAS的几种免疫组织化学标记, 包括AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3、Hep Par1和多克隆CEA(p-CEA)^[30-35]. 由于这四种标志物在HAS和HCC中均可表达, 它们对HAS的诊断显示出良好的敏感性, 但相对特异性较低, 因此这4种标记物在二者的鉴别诊断中意义不大. SALL4是一种是调控胚胎腹部运动神经元发育的重要转录因子. 在胚胎干细胞及原始生殖细胞中, SALL4通过与SOX2结合共同结合于OCT3/4的启动子区域调控其转录活性, 从而调控胚胎干细胞多向分化潜能及原始生殖细胞的分化及发育, 它的异常表达往往暗示着原发性生殖细胞肿瘤的发生. Ushiku等^[36]首次报道了SALL4在原发性HAS的表达, 在他们的研究中

SALL4在89%的原发性胃肝样癌中呈阳性. 随后的两项研究进一步证实了SALL4染色对原发性HAS的诊断价值, 其敏感性分别为95%和47%^[31,37]. SALL4已显示在产生AFP的原发性HAS中高度表达, 而在非HAS或HCC中很少表达^[31,36,37]. LIN28是一种用于区分HAS和HCC的特异性标记物, 虽然它的敏感性不如SALL4, 但它具有较高的特异性. 而且联合使用LIN28和SALL4可以进一步提高区分经典型HAS和HCC的灵敏度^[26]. 但是, 目前对LIN28在HAS的诊断中的作用还没有充分的研究. 目前有很多关于HAS的研究, 但大多数的研究都是病理报道, 由于缺乏对HAS的认识, 它的诊断、治疗仍然都是不规范的, 误诊的比率也是很高的, 经常导致错误的治疗, 因此精确的诊断和合理的治疗对于延长生存时间和带来更高质量的生活是非常重要的. 在今后的发展中, 能够更广泛地发现新的、非侵入性的生物标记物, 将成为HAS的一个重要发展方向.

6 胃肝样腺癌的治疗

对于HAS的治疗, 手术是较好的选择, 但由于对本病的认识不足, HAS的诊断经常被延迟, 至少一半的患者在诊断时已经是晚期疾病. 且由于疾病本身容易转移的特点, 根治性手术结合辅助化疗被认为是最佳的治疗方法, 也是改善病人预后的关键治疗方法, 辅助化疗也是较好预后的独立因素之一, 尤其是对诊断为淋巴结转移或/和远处器官转移的HAS患者^[38,39]. 有远处转移的HAS患者可行根治性手术切除联合术后辅助化疗, 或先行新辅助化疗减小癌灶, 再行姑息性手术切除及术后辅助化疗, 必要时可考虑靶向治疗, 如曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂、雷莫芦单抗和索拉菲尼等^[40-42]. 采用了辅助化疗的患者需要表明应该使用哪种药物或药物组合, 但基于有限的临床经验, 证据的说服力还不够^[24,43,44]. 对于新辅助化疗和姑息全身治疗也是如此^[45,46]. 目前化疗方案多采用以铂类、紫杉醇类以及氟尿嘧啶类为主的联合化疗方案^[47]. 以顺铂为基础的化疗方案被认为是转移性HAS的一线治疗方案^[48], 其他方案如奥沙利铂、伊立替康、吉西他滨和5-FU, 作为一线或二线治疗, 单独或联合用于晚期HAS情况的有效性仍然不清楚^[49]. 尽管常规外科及全身化学疗法都能提高HAS患者的预后, 但其疗效并不理想. 随着进一步的研究进展, 免疫检查点抗体已被批准用于多数肿瘤, 包括肺癌、肝癌、食道癌、肾癌和胃癌, 但目前免疫疗法应用于HAS的报道很少. 免疫疗法作为一种可能的治疗手段, 有待于在HAS患者中进一步探索和临床实验中得到验证^[50].

7 胃肝样腺癌的预后

值得注意的是HAS不良的预后, 大部分患者的总生存期

不到1年^[51]. HAS病人的生存率和非疾病生存率都低于其它类型的病人. 血清AFP表达水平较高患者的OS明显较低^[11]. 正如Ishikura等^[52]在1986年首次描述该肿瘤时所述, 不良的预后可能归因于观察到的腺癌病灶和肝样区的混合, 以及AFP的产生和 α -1抗胰蛋白酶和 α -1抗糜蛋白酶的存在, 它们具有免疫抑制和蛋白酶抑制的特性. 这种胃癌亚型的不良预后和侵袭性生物学行为也可以通过在AFP阳性胃癌中比AFP阴性胃癌具有更高的恶性潜能来进行解释. 手术彻底性是预后好坏的关键, 即使已经有肝转移但仍有积极手术的价值, 尽管HAS恶性程度高, 但经过积极手术结合全身化疗和局部介入治疗, 仍有治疗有效且长期生存的病例. 对于术中冰冻病理发现肝样分化癌细胞积极切除原发癌灶, 并尽可能行肝转移灶切除及周围淋巴清扫, 无法切除转移灶者, 应积极给予术后介入化疗, 结合全身化疗. 术前、术后血清AFP的变化与手术的彻底性有很大关系, 所以要在术后进行血清动态监测, 以掌握疗效. 此外, 由于术后易出现肝转移及远处转移, 因此需要对患者进行密切观察和长期随访.

8 结论

HAS是一种罕见的原发性胃癌, 组织病理学上具有肝样分化, 其恶性程度高, 进展快, 易发生转移、复发, 预后不佳. 临床表现缺乏特异性, 常伴有血AFP升高, 病理检查是HAS诊断和鉴别诊断的金标准, 免疫组化检查在其中具有重要的作用. 目前, 没有针对HAS的指南作为诊疗依据, 疾病的诊治过程中主要参照胃癌的相关原则开展临床实践, 手术和化疗是HAS的主要治疗手段, 靶向治疗等方法为晚期患者提供了更多的选择. 早期诊断和早期治疗是提高HAS预后的关键. 相较其他常见肿瘤, 我们对HAS的了解仍很有限, 如何有效的防治仍需要更多中心、更大样本、更加深入细致的研究, 同时随着基因表达调控、免疫微环境等研究在肿瘤领域的开展, 相信我们对HAS的认识会更加的深入, 对于恶性肿瘤的正确诊断、肿瘤类型的精确分类和疾病的适当分期都是提供合适的和个性化的外科或肿瘤治疗以改善预后和患者护理的重要因素. 胃肠病学家、肝病学家、内镜学家、胃肠外科医生、病理学家、放射科医生和肿瘤学家都应该引起他们对这种疾病的注意, 以达到正确的诊断, 从而可以进行适当的治疗, 以改善患者护理和这种病理学的不良预后.

9 参考文献

- 1 Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8: 174 [PMID: 13351554 DOI: 10.3109/00365515609049266]
- 2 Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. [Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary

- cancer of the liver]. *Presse Med* (1893) 1970; 78: 1277-1278 [PMID: 5426134]
- 3 Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985; 56: 840-848 [PMID: 2410093 DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<840::aid-cncr2820560423>3.0.co;2-e]
 - 4 Purves LR, Bersohn I, Geddes EW. Serum alpha-feto-protein and primary cancer of the liver in man. *Cancer* 1970; 25: 1261-1270 [PMID: 4987264 DOI: 10.1002/1097-0142(197006)25:6<1261::aid-cncr2820250603>3.0.co;2-j]
 - 5 Breborowicz J, Mackiewicz A, Breborowicz D. Microheterogeneity of alpha-fetoprotein in patient serum as demonstrated by lectin affino-electrophoresis. *Scand J Immunol* 1981; 14: 15-20 [PMID: 6171874 DOI: 10.1111/j.1365-3083.1981.tb00179.x]
 - 6 Ezaki T, Yukaya H, Ogawa Y, Chang YC, Nagasue N. Elevation of alpha-fetoprotein level without evidence of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1880-1883 [PMID: 2451558 DOI: 10.1002/1097-0142(19880501)61:9<1880::aid-cncr2820610926>3.0.co;2-s]
 - 7 Ganjei P, Nadji M, Albores-Saavedra J, Morales AR. Histologic markers in primary and metastatic tumors of the liver. *Cancer* 1988; 62: 1994-1998 [PMID: 2458825 DOI: 10.1002/1097-0142(19881101)62:9<1994::aid-cncr2820620920>3.0.co;2-0]
 - 8 Luo P, Wu S, Yu Y, Ming X, Li S, Zuo X, Tu J. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 599-603 [PMID: 30661224 DOI: 10.1007/s12253-019-00585-5]
 - 9 Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Ono R, Noguchi M, Yoda H, Naruke T. AFP-producing squamous cell carcinoma of the lung in an adolescent. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 103-106 [PMID: 8609692 DOI: 10.1093/oxfordjournals.jjco.a023181]
 - 10 Li N, Bai C, Zhang R, Ma L, Ren X, Zhang J, Fu Z, Zhao L. Efficacy and safety of apatinib for the treatment of AFP-producing gastric cancer. *Transl Oncol* 2021; 14: 101004 [PMID: 33383486 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.101004]
 - 11 Chen EB, Wei YC, Liu HN, Tang C, Liu ML, Peng K, Liu T. Hepatoid Adenocarcinoma of Stomach: Emphasis on the Clinical Relationship with Alpha-Fetoprotein-Positive Gastric Cancer. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 6710428 [PMID: 31915699 DOI: 10.1155/2019/6710428]
 - 12 Kodama T, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y, Ohkura H, Mukojima T, Kitaoka H. Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. *Cancer* 1981; 48: 1647-1655 [PMID: 6169423 DOI: 10.1002/1097-0142(19811001)48:7<1647::aid-cncr2820480729>3.0.co;2-v]
 - 13 Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, Fukase M, Saito K. alpha-Fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 654-661 [PMID: 7508672 DOI: 10.1111/j.1440-1827.1993.tb02549.x]
 - 14 Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Cancer* 1993; 72: 1827-1835 [PMID: 7689918 DOI: 10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1827::aid-cncr2820720606>3.0.co;2-8]
 - 15 Tang X, Hu Y. The role of TCGA molecular classification in clear cell endometrial carcinoma. *Front Oncol* 2023; 13: 1147394 [PMID: 37456263 DOI: 10.3389/fonc.2023.1147394]
 - 16 Fujii H, Ichikawa K, Takagaki T, Nakanishi Y, Ikegami M, Hirose S, Shimoda T. Genetic evolution of alpha fetoprotein producing gastric cancer. *J Clin Pathol* 2003; 56: 942-949 [PMID: 14645355 DOI: 10.1136/jcp.56.12.942]
 - 17 Akiyama S, Tamura G, Endoh Y, Fukushima N, Ichihara Y, Aizawa K, Kawata S, Motoyama T. Histogenesis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: molecular evidence of identical origin with coexistent tubular adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2003; 106: 510-515 [PMID: 12845645 DOI: 10.1002/ijc.11246]
 - 18 Wang Y, Sun L, Li Z, Gao J, Ge S, Zhang C, Yuan J, Wang X, Li J, Lu Z, Gong J, Lu M, Zhou J, Peng Z, Shen L, Zhang X. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a unique subgroup with distinct clinicopathological and molecular features. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1183-1192 [PMID: 30989433 DOI: 10.1007/s10120-019-00965-5]
 - 19 Akazawa Y, Saito T, Hayashi T, Yanai Y, Tsuyama S, Akaike K, Suehara Y, Takahashi F, Takamochi K, Ueyama H, Murakami T, Watanabe S, Nagahara A, Yao T. Next-generation sequencing analysis for gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: emphasis on the relationship with hepatoid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2018; 78: 79-88 [PMID: 29751042 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.022]
 - 20 Liu Z, Wang A, Pu Y, Li Z, Xue R, Zhang C, Xiang X, E JY, Bu Z, Bai F, Ji J. Genomic and transcriptomic profiling of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Oncogene* 2021; 40: 5705-5717 [PMID: 34326469 DOI: 10.1038/s41388-021-01976-2]
 - 21 Zhou K, Wang A, Ao S, Chen J, Ji K, He Q, Ji X, Wu X, Zhang J, Li Z, Bu Z, Ji J. The prognosis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a propensity score-based analysis. *BMC Cancer* 2020; 20: 671 [PMID: 32680468 DOI: 10.1186/s12885-020-07031-9]
 - 22 Liu XM, Chen GQ, Li SL, Zai TS. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015; 9: 2133-2136 [PMID: 26136947 DOI: 10.3892/etm.2015.2393]
 - 23 Zhang JF, Shi SS, Shao YF, Zhang HZ. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1470-1476 [PMID: 21740800]
 - 24 Yang J, Wang R, Zhang W, Zhuang W, Wang M, Tang C. Clinicopathological and prognostic characteristics of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 140587 [PMID: 24669215 DOI: 10.1155/2014/140587]
 - 25 Yan XY, Ju HY, Hou FJ, Li XT, Yang D, Tang L, Wang YK, Li ZW, Sun YS, Gao SY. Analysis of enhanced CT imaging signs and clinicopathological prognostic factors in hepatoid adenocarcinoma of stomach patients with radical surgery: a retrospective study. *BMC Med Imaging* 2023; 23: 167 [PMID: 37884901 DOI: 10.1186/s12880-023-01125-z]
 - 26 Zhao M, Sun L, Lai JZ, Shi H, Mei K, He X, Jin X, Lai J, Cao D. Expression of RNA-binding protein LIN28 in classic gastric hepatoid carcinomas, gastric fetal type gastrointestinal adenocarcinomas, and hepatocellular carcinomas: An immunohistochemical study with comparison to SALL4, alpha-fetoprotein, glypican-3, and Hep Par1. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1707-1712 [PMID: 30196987 DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.037]
 - 27 Xia R, Zhou Y, Wang Y, Yuan J, Ma X. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Current Perspectives and New Developments. *Front Oncol* 2021; 11: 633916 [PMID: 33912455 DOI: 10.3389/fonc.2021.633916]
 - 28 Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 321-327 [PMID: 23372352 DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.321]
 - 29 Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu X, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Analysis of clinicopathologic features and prognostic factors in hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1465-1471 [PMID: 20871221 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f0a873]
 - 30 Arora K, Bal M, Shih A, Moy A, Zukerberg L, Brown I, Liu X, Kelly P, Oliva E, Mullen J, Ahn S, Kim KM, Deshpande V. Fetal-type gastrointestinal adenocarcinoma: a morphologically distinct entity with unfavourable prognosis. *J Clin Pathol* 2018; 71: 221-227 [PMID: 28814568 DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204535.]

- 31 Osada M, Aishima S, Hirahashi M, Takizawa N, Takahashi S, Nakamura K, Tanaka M, Maehara Y, Takayanagi R, Oda Y. Combination of hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 1243-1250 [PMID: 24767858 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.02.003]
- 32 Kinjo T, Taniguchi H, Kushima R, Sekine S, Oda I, Saka M, Gotoda T, Kinjo F, Fujita J, Shimoda T. Histologic and immunohistochemical analyses of α -fetoprotein-producing cancer of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 56-65 [PMID: 22173117 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31823aafec]
- 33 Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, Ota S, Matsuzaka K, Nomura S, Kaminishi M, Aburatani H, Kodama T, Fukayama M. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. *Cancer Sci* 2009; 100: 626-632 [PMID: 19243386 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01108.x]
- 34 Hishinuma M, Ohashi KI, Yamauchi N, Kashima T, Uozaki H, Ota S, Kodama T, Aburatani H, Fukayama M. Hepatocellular oncofetal protein, glypican 3 is a sensitive marker for alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma. *Histopathology* 2006; 49: 479-486 [PMID: 17064293 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02522.x]
- 35 Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, Vasei M, Lehmann FS, Vecchione R, Tornillo L. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1302-1312 [PMID: 14508391 DOI: 10.1097/0000478-200310000-00002]
- 36 Ushiku T, Shinozaki A, Shibahara J, Iwasaki Y, Tateishi Y, Funata N, Fukayama M. SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer, and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 533-540 [PMID: 20182341 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d1dcd1]
- 37 Ikeda H, Sato Y, Yoneda N, Harada K, Sasaki M, Kitamura S, Sudo Y, Ooi A, Nakanuma Y. α -Fetoprotein-producing gastric carcinoma and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma show similar morphology but different histogenesis with respect to SALL4 expression. *Hum Pathol* 2012; 43: 1955-1963 [PMID: 22516245 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.11.022]
- 38 Zeng XY, Yin YP, Xiao H, Zhang P, He J, Liu WZ, Gao JB, Shuai XM, Wang GB, Wu XL, Tao KX. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Evaluation of a Pooled Case Series. *Curr Med Sci* 2018; 38: 1054-1061 [PMID: 30536069 DOI: 10.1007/s11596-018-1983-1]
- 39 Xiao C, Wu F, Jiang H, Teng L, Song F, Wang Q, Yang H. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Nine case reports and treatment outcomes. *Oncol Lett* 2015; 10: 1605-1609 [PMID: 26622718 DOI: 10.3892/ol.2015.3430]
- 40 Søreide JA. Therapeutic Approaches to Gastric Hepatoid Adenocarcinoma: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 1469-1477 [PMID: 31920320 DOI: 10.2147/TCRM.S204303]
- 41 邓靖宇, 张楠楠. 临床非常见型胃癌的研究进展. *中华胃肠外科杂志* 2018; 21: 228-234 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.023]
- 42 俞程彬, 马贵亮, 毛伟征. 胃肝样腺癌的诊治现状. *中国普外基础与临床杂志* 2020; 27: 515-552 [DOI: 10.7507/1007-9424.201907070]
- 43 Baek SK, Han SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 56 [PMID: 21592404 DOI: 10.1186/1471-230X-11-56]
- 44 Velut G, Mar F, Wind P. Adjuvant chemotherapy by FOLFOX for gastric hepatoid adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2014; 12: 1135-1136
- 45 Kochi M, Fujii M, Kaiga T, Takahashi T, Morishita Y, Kobayashi M, Kasakura Y, Takayama T. FLEP chemotherapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Oncology* 2004; 66: 445-449 [PMID: 15452373 DOI: 10.1159/000079498]
- 46 Nakao S, Nakata B, Tendo M, Kuroda K, Hori T, Inaba M, Hirakawa K, Ishikawa T. Salvage surgery after chemotherapy with S-1 plus cisplatin for α -fetoprotein-producing gastric cancer with a portal vein tumor thrombus: a case report. *BMC Surg* 2015; 15: 5 [PMID: 25591731 DOI: 10.1186/1471-2482-15-5]
- 47 刘巍, 吴志勇. 胃肝样腺癌. *中华外科杂志* 2007; 45: 1069-1070
- 48 Yoshizawa J, Ishizone S, Ikeyama M, Nakayama J. Gastric hepatoid adenocarcinoma resulting in a spontaneous gastric perforation: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2017; 17: 368 [PMID: 28545511 DOI: 10.1186/s12885-017-3357-7]
- 49 Simmet V, Noblecourt M, Lizée T, Morvant B, Girault S, Soulié P, Capitain O. Chemotherapy of metastatic hepatoid adenocarcinoma: Literature review and two case reports with cisplatin etoposide. *Oncol Lett* 2018; 15: 48-54 [PMID: 29387209 DOI: 10.3892/ol.2017.7263]
- 50 Zou M, Li Y, Dai Y, Sun L, Huang T, Yuan X, Qiu H. AFP-producing hepatoid adenocarcinoma (HAC) of peritoneum and omentum: a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 7649-7654 [PMID: 31571915 DOI: 10.2147/OTT.S216501]
- 51 Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, Størset S. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach--proper identification and treatment remain a challenge. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 646-653 [PMID: 26728165 DOI: 10.3109/00365521.2015.1124286.]
- 52 Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986; 58: 119-126 [PMID: 2423220 DOI: 10.1002/1097-0142(19860701)58:1<119::aid-cnrcr2820580121>3.0.co;2-u]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肠道微生物与结直肠癌发生的相关性和其潜在应用研究

杨立顺, 高程, 康建华

杨立顺, 高程, 康建华, 天津市北辰区中医医院检验科 天津市 300400

杨立顺, 主任技师, 研究方向为医学检验.

基金项目: 天津市卫健委科研课题(青年项目), No. TJWJ2024QN107.

作者贡献分布: 此课题由杨立顺设计; 高程负责搜集文献资料; 康建华负责文章审核; 本论文写作由杨立顺、高程、康建华完成.

通讯作者: 杨立顺, 主任技师, 300400, 天津市北辰区京津路436号, 天津市北辰区中医医院检验科. yanglishunyls@163.com

收稿日期: 2024-03-26

修回日期: 2024-05-01

接受日期: 2024-05-22

在线出版日期: 2024-06-28

Correlation between intestinal microbiota and occurrence of colorectal cancer: Potential applications

Li-Shun Yang, Cheng Gao, Jian-Hua Kang

Li-Shun Yang, Cheng Gao, Jian-Hua Kang, Department of Clinical Laboratory, Tianjin Beichen District Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300400, China

Supported by: Tianjin Municipal Health Commission Research Project (Youth Project), No. TJWJ2024QN107.

Corresponding author: Li-Shun Yang, Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, Tianjin Beichen District Chinese Medicine Hospital, No. 436 Jingjin Road, Beichen District, Tianjin 300400, China. yanglishunyls@163.com

Received: 2024-03-26

Revised: 2024-05-01

Accepted: 2024-05-22

Published online: 2024-06-28

Abstract

Colorectal cancer (CRC), as the fourth leading cause of cancer-related deaths, presents a significant public health challenge. Epidemiological studies indicate that

both genetic and environmental factors contribute to the development of CRC. Dysbiosis of the gut microbiota is commonly observed in CRC patients. With the continuous advancement of omics technologies, the mechanisms by which microorganisms such as *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Escherichia coli*, and *Bacteroides fragilis* promote carcinogenesis in CRC have gradually been elucidated. The "driver-passenger" model helps us understand the role of the gut microbiota in promoting the progression from polyps to adenomas and CRC. Pathogenic bacteria create a favorable microenvironment for cancer cell growth by occupying advantageous ecological niches, interacting with the host, stimulating inflammation, regulating metabolism, producing genotoxins, and accumulating mutations. Combining gut microbiota analysis with existing screening methods such as colonoscopy and fecal immunochemical testing significantly enhances the accuracy of CRC detection, with an area under the curve as high as 0.96, and a detection accuracy of 0.89 for early adenomas. Moreover, *F. nucleatum* can serve as a prognostic biomarker, providing practical manipulability for early screening and prognostic assessment of CRC. Additionally, the gut microbiota plays a crucial role in immunotherapy and chemotherapy of CRC.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Gut microbiota; Microecology; Biomarkers; Treatment

Citation: Yang LS, Gao C, Kang JH. Correlation between intestinal microbiota and occurrence of colorectal cancer: Potential applications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 418-423

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/418.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i6.418>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为第四大致死性癌症。流行病学调查显示, 遗传和环境风险有助于CRC

的发展. 肠道菌群失调在CRC患者中普遍存在. 伴随着组学的不断发展, 在CRC形成过程中, 具核梭杆菌、大肠埃希氏菌、脆弱类杆菌等在促进癌变进程中的机制被逐渐揭晓. “司机-乘客”模型为我们解析了肠道菌群在促进息肉、腺瘤和CRC转变进程中的作用, 致病菌通过占据有利生态位, 与宿主相互作用, 刺激炎症、调控代谢、产生基因毒素、集聚突变等最终创造有利于癌细胞成长的微环境, 诱发癌变. 肠道微生物结合现有的结肠镜筛查和粪便免疫化学试验(fecal immunochemical test, FIT), 可提升CRC检测准确性(area under curve, AUC)高达0.96, 对早期腺瘤的检测准确性高达0.89, 同时具核梭杆菌可以作为预后标记物, 这为CRC的早筛和预后评估提供了现实的可操作性. 同时肠道菌群在CRC的免疫治疗和化疗中发挥重要作用.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 肠道菌群; 微生态; 标记物; 治疗

核心提要: 遗传、环境和肠道菌群失调与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生密不可分. 而肠道菌群、结肠镜及粪便免疫化学试验可提升CRC检测准确性, 肠道菌群可作为早筛和预后的标记物, 此外, 肠道菌群在CRC的免疫治疗和化疗中具有重要价值.

文献来源: 杨立顺, 高程, 康建华. 肠道微生物与结直肠癌发生的相关性和其潜在应用研究. 世界华人消化杂志 2024; 32(6): 418-423

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/418.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.418>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)又称大肠癌、大肠直肠癌或肠癌, 为源自直肠或大肠的癌症. CRC作为严重威胁人类健康的癌症之一, 目前全球每年有约185万的新发病例, 约有85万人死于CRC, 全球CRC防治面临着严峻的形势^[1]. 中国作为癌症病发大国, 2016年新发CRC约41万例, 死亡约20万例^[2], 散发性年轻发病例逐年增加, CRC的多发性严重影响着人民大众的健康生活.

与许多其他肿瘤的发生机制类似, 肠肿瘤的形成是遗传与环境相互作用所引起的^[3]. 10%-20%的CRC患者有家族史, 并且罹患病的风险与亲属患病数量、程度和年龄等密切相关^[4,5]. 遗传性CRC可以进一步细分为非息肉性(林奇综合征和家族性CRC)和息肉性CRC. 除了年龄因素外, 肥胖, 缺乏体育锻炼, 西式的饮食与膳食纤维的缺乏等均为CRC病发的风险因子, 此外流行病学调查发现, 女性CRC发病和致死率大约比男性低约25%^[6](图1). 同时, 在54597名非裔美国人的统计调查结果显示, 糖尿

病与CRC的发生存在显著相关, 进行有效的糖尿病控制可能降低CRC的发生^[7]. 微生物研究表明, 特定微生物的感染, 可能在无形中增加了CRC的风险^[8-10]. CRC患者与正常群体相比, 肠道微生物的组成和肠道微生态均有较大差异, 功能学的研究和动物模型也指出, 几种细菌在CRC进展中扮演重要的角色, 例如具核梭杆菌、大肠埃希菌、脆弱类杆菌等^[11,12].

通过荟萃分析, 本文将从肠道微生态与CRC的关联性, 肠道微生物用于CRC筛查和预后评估的标记物, 肠道微生态调控和改善用于CRC的预防和治疗可行性方面进行论述, 以期对CRC的防治提供更多的证据.

1 肠道微生物与CRC的相关性

CRC的发展进程, 从单发性的息肉, 进展到早期腺瘤和晚期腺瘤, 最终进展到癌, 侵入肠粘膜组织, 这个过程包括一系列的遗传突变, 包括腺瘤性息肉病基因的丢失, 鼠类肉瘤病毒癌基因(*Kristen rat sarcoma, KRAS*)、磷脂酰肌醇-3-激酶催化σ亚基(*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA*)、*p53*蛋白的激活等^[13]. Grivennikov等^[14]研究发现, CRC的发生是基因突变和微生物共同作用的结果, 上皮细胞的遗传突变, 会导致连接蛋白的丢失, 从而导致肠粘膜完整性破坏, 这时微生物会由腔管进入到固有层, 细菌产物与toll样受体(toll-like receptors, TLR)结合, 促进白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-23的释放, 进而进一步驱动信号转导和激活转录本3的激活, 导致异常的上皮细胞进一步增生、存活, 从而形成信号的级联放大效果, 导致突变的进一步积累, 最终发展为浸润性的癌症.

成人的肠道栖息着大约1000多种微生物物种, 微生物含量高达 10^{14} 个^[15], 小肠管腔中微生物的含量高达 10^8 个/毫升, 而大肠中管腔含量高达惊人的 10^{11} 个/毫升^[16], 健康人群中肠道微生物群主要由四个门组成, 其中厚壁菌门、拟杆菌门占据微生物群的90%以上, 同时含有少量的放线菌门、变形菌门以及疣微菌门, 大多数的细菌栖息于胃肠消化道, 厌氧菌主要定植于大肠中^[17], 人体内肠道菌群的扰动, 与许多肠道疾病相关, 例如肠易激综合征、炎症性肠病(包括溃疡性肠病和克罗恩病)、CRC^[18]. CRC中另一个重要因素是肿瘤的侧边性和微生物的空间分布, 右侧的CRC(包括盲肠、升结肠和肝曲)和左侧(包括脾曲、降结肠、乙状结肠和直肠乙状结肠)在生物学、病理学、流行病学等方面具有差异. 右侧肿瘤呈现粘液和印戒组织学, 微卫星不稳定性高, CpG岛甲基化高, 分化低, 免疫浸润, PIK3CA、KRAS、V-raf鼠肉瘤病毒癌基因同源体B突变率高, 多发于老年和妇女. 总体预后差, 并且表现为抗-表皮生长因子受体和抗-血管

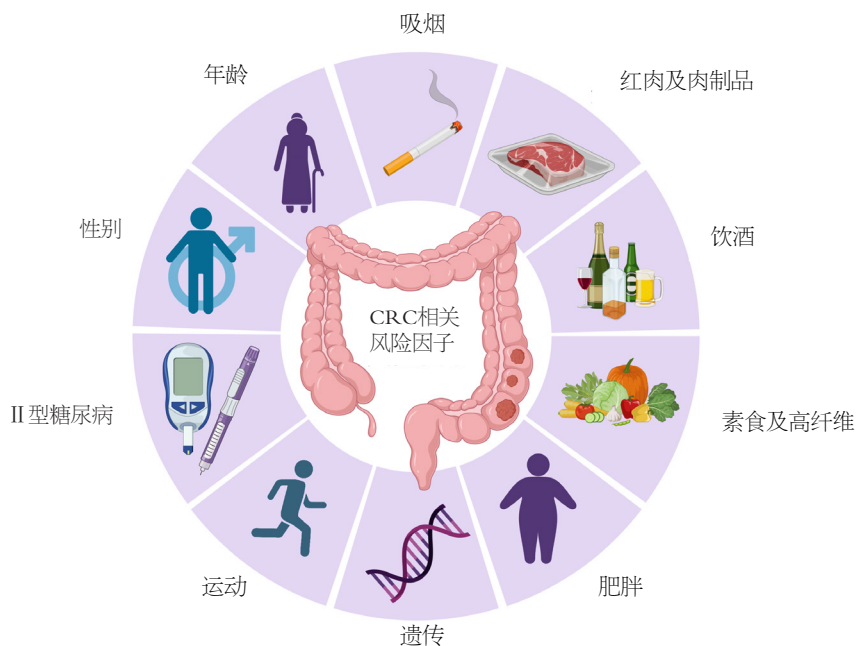


图 1 CRC相关风险因子. 其中遗传、年龄、性别、吸烟、饮酒、西式饮食、肥胖、II型糖尿病等与CRC发生密切相关, 而运动, 素食及高纤维食品有助于预防CRC发生. CRC: 结直肠癌.

内皮生长因子治疗^[19]. 微生物常侵入结肠隐窝. 同时, 微生物的多样性和丰度与左侧相比也存在较大差异^[11].

随着16S rRNA测序和宏基因组测序技术的不断成熟, 许多细菌的疾病模型被建立, 致病机制正逐渐被揭晓, 具核梭杆菌通过microRNA介导激活Toll受体(TLR2/TLR4)信号从而抑制凋亡^[20]; 脆弱类杆菌通过分泌毒素蛋白, 引起肠粘膜免疫反应和结肠上皮细胞的改变从而起到促癌作用^[21]; 消化链球菌通过营造酸性的缺氧的肿瘤微环境, 从而促进癌症的发生; 大肠埃希菌通过产生基因毒素介导DNA损伤; 另外一些细菌通过代谢物, 在宿主免疫系统与癌细胞之间建立交互作用, 例如, 微生物代谢产物L-2-羟戊二酸、D-2-羟戊二酸、琥珀酸盐、延胡索酸盐、乳酸盐等在癌细胞的集聚, 而一些代谢产物, 如乳酸可以作为癌细胞生长的营养并且促进癌症进展, 而丁酸盐则可能抑制促炎基因和肿瘤的生长^[11].

同时, 我们也不应该忽略真菌在CRC病程中的作用, 通过宏基因组测序184例CRC, 197例腺瘤和204例健康群体表明担子菌门与子囊菌门在CRC患者肠道内存在严重的比例失衡, CRC患者肠道内的某些真菌丰度显著高于健康群体, 如马拉色菌、*Moniliophthora*、红酵母、*Acremonium*、根串珠霉、*Pisolithus*^[22,23].

细菌与真菌的致癌机制目前已在多种癌症发病机制中得到了充分的研究, 包括胃癌、淋巴瘤、Merkel细胞癌、宫颈癌和肝癌. 然而, 目前尚不清楚病毒与CRC发生的关系^[24,25].

2 肠道微生物作为诊断标记物和预后标记物的研究

传统的CRC筛查方式包括结肠镜、乙状结肠镜、结肠CT成像技术、FIT、多靶点粪便FIT-DNA^[26]. 结肠镜作为检测CRC的金标准, 属于侵入性操作, 肠出血率和穿孔率为万分之22.4和6.4, 并且病患依从性较差, 而结肠CT成像技术虽然可以无创检查CRC, 但在人群筛查中仍有一定的局限性, 需要严格的肠道准备, 专业设备和技术人员, 放射线辐射等, 多靶点的粪便FIT-DNA联合检测(包括FIT与KRAS突变、NDRG4甲基化和BMP3甲基化)相较于常规的FIT具有更高的灵敏度, 但是对早期腺癌的诊断灵敏度只有42.4%. 随着测序技术的不断成熟和肠道微生态研究的不断深入, 体外研究与动物模型的建立, 研究者逐渐将目光转移到菌群失调与CRC发生、发展、转移的关系上. 通过对不同地域的526份样本进行宏基因组测序, 7种与CRC相关的细菌标记物被鉴定(包括脆弱类杆菌、具核梭杆菌、不解糖卍淋单胞菌、微小微单胞菌、中间普雷沃菌、*Alistipes finegoldii*、*Thermanaerovibrio acidaminovorans*), 且其与健康群体相比较, 检测准确性为0.8^[27], 这表明肠道菌群可作为潜在的诊断标志物. 而FIT结合多种细菌标记进行qPCR, 可以提升检测的准确性0.89-0.96^[28-30], 而有报道FIT结合具核梭杆菌也能将检测准确性提升到0.95^[31]. 这实现了高效、低成本、实时的检测. Wu等^[32]通过对1056例粪便样本分析, 鉴定了26个微生物标记, 利用随机森林法对模型进行优化发现, 利用11个和26个微生物标记进行结直

肠早期腺瘤检测的准确性分别为0.80和0.89, 而通过验证数据进行模型确认后, 检测准确性为0.78和0.84, 这远优于多靶点FIT对早期腺瘤的检测。

具核梭杆菌作为肠道内一种特异的菌种, 在多项研究中发现其丰度介于正常人和CRC患者之间^[29,33-36], 并且目前也有多项研究报道了其结合多种微生物标记物或者FIT用于腺瘤的诊断^[37,38]。与具核梭杆菌阴性的相比, 低丰度的具核梭杆菌风险比(hazard ratio, HR)是1.25, 而高丰度的HR是1.58^[39]。Chen等^[40]从高风险II期和III期的CRC病人处获得了91份CRC组织样本, 通过比较分析, 发现瘤体内具核梭杆菌的增加会导致神经浸润, 血管肿瘤血栓和微卫星的突变, 导致预后较差。Lee等^[41]研究发现, 右侧结肠丰富的具核梭杆菌与OS无关, 而右侧结肠具核梭杆菌丰度高的病人有更短的一线治疗后无疾病进展期(progression-free survival, PFS)(9.7 mo vs 11.2 mo)和更短的二线治疗后PFS(3.7 mo vs 6.7 mo)。这些发现, 提示我们可以利用肠道菌群, 如具核梭杆菌丰度作为预后标记物, 同时也提醒我们, 可以通过调控具核梭杆菌丰度来改善预后和提高生存率。

3 通过调控肠道菌群用于CRC的预防和治疗

预防是一项降低疾病负担的优选措施, 流行病学调查显示超过一半的CRC可以通过生活方式的改变进行预防, 包括饮食、肥胖、体育锻炼和健康规律的生活方式。一项在非裔美国人和土著非洲人的研究表明^[42], 高蛋白、高脂的摄入与低膳食纤维的摄入与CRC的发生息息相关, 非裔美国人肠道菌群中含有更高丰度的拟杆菌。而通过饮食干预能够重塑肠道菌群, 从而在更深层次影响CRC的发生。有意思的是, 当我们调整研究中非裔美国人的饮食为高纤维、低脂两周时间后, 能够提升肠道菌群多样性, 并且降低炎症和肿瘤细胞增殖标记^[43]。相反, 转变土著非洲人的饮食到高脂、低纤维则会导致肿瘤风险相关的黏膜标记增加。纤维主要包括可溶性纤维和不可溶性纤维, 如果聚糖和半乳糖寡糖, 通过改变胃肠道微生物的组成, 增加有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌, 并且可增加粪便中的丁酸盐浓度。而红肉以及肉制品的摄入过量(>140 g/d), 则可能增加CRC风险^[44]。同时, 一项历时长达7年的随访调查也显示, 长期的坚持使用素食也会降低CRC风险^[45]。肥胖是诱发CRC发生的另一重要因子, 当人体身体质量指数>27 kg/m², 罹患CRC的风险增高^[46]。这些研究提示我们健康科学的饮食管理和日常体育锻炼在预防CRC中的重要潜能。

大量的研究表明益生菌(包括双歧杆菌、乳酸杆菌)通过抑制癌细胞增殖, 诱导凋亡, 调控宿主免疫, 失活致癌毒素和产生抗癌物质, 从而起到抗癌功效。临床

研究也表明, 口服*Lactobacillus casei*可以降低肿瘤的发生^[47], 而合成的益生菌*Lactobacillus rhamnosus GG*、*Bifidobacterium lactis Bb12*可以诱导结直肠息肉患者粪便微生物群的变化, 从而降低细胞增殖、改善肠壁功能^[48]。尽管已有许多的实验数据支持益生菌在预防CRC中的功效, 但是, 我们仍然需要更多的试验去验证益生菌在防治CRC中临床作用。

肠道菌群除了在癌变和肿瘤进展发挥重要作用外, 越来越多的证据表明, 肠道菌群在化疗和免疫治疗中发挥重要作用。在癌症免疫治疗中, 宿主免疫与肠道菌群之间存在复杂的交互反应, 病原菌对肿瘤具有免疫调控作用, 而肿瘤反过来也会影响宿主的肠道微生物组成, 同时某些细菌的代谢产物可能影响免疫过程, 例如厚壁菌门的某些菌株可通过分泌丁酸盐抑制组蛋白去乙酰化, 从而抑制多种致癌信号通路和炎症反应, 从而抑制CRC发展^[49]。此外, 肠道菌群也能够通过微生物移位、免疫调控、代谢、酶促降解和生态多样性的降低, 来影响化疗药物的抗癌效果, 例如具核梭杆菌能够激活细胞自噬从而产生奥利沙铂和5-氟尿嘧啶抗药性^[50]。同时研究也发现肠道菌群能够改善PD-1的抗肿瘤效果, 宏基因组揭示了免疫阻断点与肠道*Akkermansia muciniphila*的丰度相关, 在进行了粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)后, IL-12介导了CCR9+CXCR3+CD4+T淋巴细胞的募集, 从而逆转了PD-1的阻断作用^[51]。晚期CRC患者5年生存率不足10%, CRC患者在接受一段时间化疗后, 出现抗药性, 而抗药的出现与肠道微生物密切相关。近年来FMT在治疗难治梭菌感染上取得丰硕的成果, 虽然FMT在治疗CRC中的效果还有待检验, 但是现在依然有许多的试验去调查其在免疫治疗和化疗中的作用^[25,52]。

4 结论

人类作为一个微生物集合体, 肠道内的菌群处于动态平衡中, 而这种生态平衡一旦被打破, 疾病也就接踵而至, 体内微生态的维持, 是一个长期而持久的过程, 正所谓防病防口, 我们应该将饮食以及生活习惯的改变, 作为预防CRC发生发展的重要举措, 同时在传统诊疗手段的基础上, 应该结合新的前沿研究成果, 应用于CRC诊疗上, 可以将肠道的甚至口腔的某些微生物作为诊断评估CRC的重要生物标记, 同时治疗CRC时可以辅以肠道微生态菌群的调节或改善, 标本兼治, 同时我们也应该科学、直观的审视目前的FMT在治疗难治的肠道病原菌感染以及CRC术后恢复治疗的疗效。总之, 以肠道微生态为突破口, 或许可以让广大的CRC患者受益, 同时也为我们科学的防癌治癌提供新的解决办法。

5 参考文献

- 1 Chhikara BS, Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters* 2023; 10: 451-451 Available from: <https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/451>
- 2 Zheng R, Zhang S, Zeng H, Wang S, Sun K, Chen R, Li L, Wei W, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center* 2022; 2: 1-9 [DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002]
- 3 Xing C, Du Y, Duan T, Nim K, Chu J, Wang HY, Wang RF. Interaction between microbiota and immunity and its implication in colorectal cancer. *Front Immunol* 2022; 13: 963819 [PMID: 35967333 DOI: 10.3389/fimmu.2022.963819]
- 4 Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, Zallen DT, Calonge N, Ganiats TG, Janssens AC, Zauber A, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Whitlock EP. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med* 2015; 17: 702-712 [PMID: 25590981 DOI: 10.1038/gim.2014.188]
- 5 Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, Pinsky PF. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015; 149: 1438-1445.e1 [PMID: 26255045 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.055]
- 6 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- 7 Lawler T, Walts ZL, Steinwandel M, Lipworth L, Murff HJ, Zheng W, Warren Andersen S. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2343333 [PMID: 37962884 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43333]
- 8 Iadsee N, Chuaypen N, Techawiwattanaboon T, Jinato T, Patcharatrakul T, Malakorn S, Petchlorlian A, Praditpornsilpa K, Patarakul K. Identification of a novel gut microbiota signature associated with colorectal cancer in Thai population. *Sci Rep* 2023; 13: 6702 [PMID: 37095272 DOI: 10.1038/s41598-023-33794-9]
- 9 Pandey H, Tang DWT, Wong SH, Lal D. Gut Microbiota in Colorectal Cancer: Biological Role and Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)* 2023; 15 [PMID: 36765824 DOI: 10.3390/cancers15030866]
- 10 Bai X, Wei H, Liu W, Coker OO, Gou H, Liu C, Zhao L, Li C, Zhou Y, Wang G, Kang W, Ng EK, Yu J. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites. *Gut* 2022; 71: 2439-2450 [PMID: 35387878 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325021]
- 11 Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 690-704 [PMID: 31554963 DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8]
- 12 Ternes D, Karta J, Tsenkova M, Wilmes P, Haan S, Letellier E. Microbiome in Colorectal Cancer: How to Get from Metagenomics to Mechanism? *Trends Microbiol* 2020; 28: 401-423 [PMID: 32298617 DOI: 10.1016/j.tim.2020.01.001]
- 13 Gallimore AM, Godkin A. Epithelial barriers, microbiota, and colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 282-284 [PMID: 23323906 DOI: 10.1056/NEJMcibr1212341]
- 14 Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
- 15 Xie Y, Hu F, Xiang D, Lu H, Li W, Zhao A, Huang L, Wang R. The metabolic effect of gut microbiota on drugs. *Drug Metab Rev* 2020; 52: 139-156 [PMID: 32116054 DOI: 10.1080/03602532.2020.1718691]
- 16 Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol* 2016; 7: 979 [PMID: 27446020 DOI: 10.3389/fmicb.2016.00979]
- 17 Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, Zhou QA. Gut Microbiome-Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chem Neurosci* 2023; 14: 1717-1763 [PMID: 37156006 DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00127]
- 18 Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sassaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 4053-4060 [PMID: 36157114 DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4053]
- 19 Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2021; 21: 1325 [PMID: 34895176 DOI: 10.1186/s12885-021-09054-2]
- 20 Ranjbar M, Salehi R, Haghjooy Javanmard S, Rafiee L, Faraji H, Jafarpor S, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Manian M, Nedaeinia R. The dysbiosis signature of Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer-cause or consequences? A systematic review. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 194 [PMID: 33823861 DOI: 10.1186/s12935-021-01886-z]
- 21 贾盛佼, 王莉莉, 于新娟, 董开芯, 田宇彬, 董全江. 肠道菌群参与结直肠癌发生的模式. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 779-784 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i9.779]
- 22 Coker OO, Nakatsu G, Dai RZ, Wu WKK, Wong SH, Ng SC, Chan FKL, Sung JY, Yu J. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut* 2019; 68: 654-662 [PMID: 30472682 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317178]
- 23 Dickson I. Fungal dysbiosis associated with colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 76 [PMID: 30626900 DOI: 10.1038/s41575-019-0105-2]
- 24 Maisonneuve C, Irrazabal T, Martin A, Girardin SE, Philpott DJ. The impact of the gut microbiome on colorectal cancer. *Annual Review of Cancer Biology* 2018; 2: 229-249 [DOI: 10.1146/annurev-cancerbio030617-05024]
- 25 McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, Wargo JA. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20: e77-e91 [PMID: 30712808 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30952-5]
- 26 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京). *中国肿瘤* 2021; 30: 1-28 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A001]
- 27 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]
- 28 Guo S, Li L, Xu B, Li M, Zeng Q, Xiao H, Xue Y, Wu Y, Wang Y, Liu W, Zhang G. A Simple and Novel Fecal Biomarker for Colorectal Cancer: Ratio of Fusobacterium Nucleatum to Probiotics Populations, Based on Their Antagonistic Effect. *Clin Chem* 2018; 64: 1327-1337 [PMID: 29914865 DOI: 10.1373/clinchem.2018.289728]
- 29 Xie YH, Gao QY, Cai GX, Sun XM, Sun XM, Zou TH, Chen HM, Yu SY, Qiu YW, Gu WQ, Chen XY, Cui Y, Sun D, Liu ZJ, Cai SJ, Xu J, Chen YX, Fang JY. Fecal Clostridium symbiosum for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies. *EBioMedicine* 2017; 25: 32-40 [PMID: 29033369 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.005]
- 30 Liang Q, Chiu J, Chen Y, Huang Y, Higashimori A, Fang J, Brim H, Ashktorab H, Ng SC, Ng SSM, Zheng S, Chan FKL, Sung JY, Yu J. Fecal Bacteria Act as Novel Biomarkers for Noninvasive Diagnosis of Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2061-

- 2070 [PMID: 27697996 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1599]
- 31 Wong SH, Kwong TNY, Chow TC, Luk AKC, Dai RZW, Nakatsu G, Lam TYT, Zhang L, Wu JCY, Chan FKL, Ng SSM, Wong MCS, Ng SC, Wu WKK, Yu J, Sung JY. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut* 2017; 66: 1441-1448 [PMID: 27797940 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312766]
- 32 Wu Y, Jiao N, Zhu R, Zhang Y, Wu D, Wang AJ, Fang S, Tao L, Li Y, Cheng S, He X, Lan P, Tian C, Liu NN, Zhu L. Identification of microbial markers across populations in early detection of colorectal cancer. *Nat Commun* 2021; 12: 3063 [PMID: 34031391 DOI: 10.1038/s41467-021-23265-y]
- 33 Martin-Gallausiaux C, Salesse L, Garcia-Weber D, Marinelli L, Beguet-Crespel F, Brochard V, Le Gléau C, Jamet A, Doré J, Blotière HM, Arriemerlou C, Lapaque N. *Fusobacterium nucleatum* promotes inflammatory and anti-apoptotic responses in colorectal cancer cells via ADP-heptose release and ALPK1/TIFA axis activation. *Gut Microbes* 2024; 16: 2295384 [PMID: 38126163 DOI: 10.1080/19490976.2023.2295384]
- 34 Wang S, Liu Y, Li J, Zhao L, Yan W, Lin B, Guo X, Wei Y. *Fusobacterium nucleatum* Acts as a Pro-carcinogenic Bacterium in Colorectal Cancer: From Association to Causality. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 710165 [PMID: 34490259 DOI: 10.3389/fcell.2021.710165]
- 35 McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS One* 2013; 8: e53653 [PMID: 23335968 DOI: 10.1371/journal.pone.0053653]
- 36 Suehiro Y, Zhang Y, Hashimoto S, Takami T, Higaki S, Shindo Y, Suzuki N, Hazama S, Oka M, Nagano H, Sakaida I, Yamasaki T. Highly sensitive faecal DNA testing of TWIST1 methylation in combination with faecal immunochemical test for haemoglobin is a promising marker for detection of colorectal neoplasia. *Ann Clin Biochem* 2018; 55: 59-68 [PMID: 28081635 DOI: 10.1177/0004563217691064]
- 37 Xing C, Zhihao L, Ji D. Diagnostic value of fecal *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer. *Arch Med Sci* 2023; 19: 1929-1933 [PMID: 38058703 DOI: 10.5114/aoms/174261]
- 38 Zhang X, Zhu X, Cao Y, Fang JY, Hong J, Chen H. Fecal *Fusobacterium nucleatum* for the diagnosis of colorectal tumor: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019; 8: 480-491 [PMID: 30636375 DOI: 10.1002/cam4.1850]
- 39 Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, Yang J, Dou R, Masugi Y, Song M, Kostic AD, Giannakis M, Bullman S, Milner DA, Baba H, Giovannucci EL, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Garrett WS, Huttenhower C, Meyerson M, Meyerhardt JA, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2016; 65: 1973-1980 [PMID: 26311717 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101]
- 40 Chen Y, Lu Y, Ke Y, Li Y. Prognostic impact of the *Fusobacterium nucleatum* status in colorectal cancers. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17221 [PMID: 31574832 DOI: 10.1097/MD.00000000000017221]
- 41 Lee JB, Kim KA, Cho HY, Kim D, Kim WK, Yong D, Lee H, Yoon SS, Han DH, Han YD, Paik S, Jang M, Kim HS, Ahn JB. Association between *Fusobacterium nucleatum* and patient prognosis in metastatic colon cancer. *Sci Rep* 2021; 11: 20263 [PMID: 34642332 DOI: 10.1038/s41598-021-98941-6]
- 42 David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-563 [PMID: 24336217 DOI: 10.1038/nature12820]
- 43 Helmkink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* 2019; 25: 377-388 [PMID: 30842679 DOI: 10.1038/s41591-019-0377-7]
- 44 Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6: e20456 [PMID: 21674008 DOI: 10.1371/journal.pone.0020456]
- 45 Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, Knutsen SF, Beeson WL, Jaceldo-Siegl K, Butler TL, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 767-776 [PMID: 25751512 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.59]
- 46 Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* 2017; 18: e457-e471 [PMID: 28759385 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4]
- 47 Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, Ishiguro S, Miyaoka E, Sobue T, Kakizoe T. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005; 116: 762-767 [PMID: 15828052 DOI: 10.1002/ijc.21115]
- 48 Rafta J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Reckemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 488-496 [PMID: 17284748 DOI: 10.1093/ajcn/85.2.488]
- 49 Chen J, Zhao KN, Vitetta L. Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31067776 DOI: 10.3390/nu11051026]
- 50 Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, Qian Y, Kryczek I, Sun D, Nagarsheth N, Chen Y, Chen H, Hong J, Zou W, Fang JY. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell* 2017; 170: 548-563.e16 [PMID: 28753429 DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.008]
- 51 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquolot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
- 52 D'Haens GR, Jobin C. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Gastroenterology* 2019; 157: 624-636 [PMID: 31220424 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.053]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



四联疗法联合益生菌治疗对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患儿的临床疗效及其对炎症因子的影响

钟亚敏, 朱焰

钟亚敏, 朱焰, 湖州市第一人民医院儿科 浙江省湖州市 313000

钟亚敏, 主治医师, 研究方向为小儿消化内科相关, 小儿胃镜, 肠道病原体, 幽门螺杆菌。

作者贡献分布: 钟亚敏与朱焰对此文所作贡献两均等。

通讯作者: 朱焰, 主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院. zhuyan19650215@163.com

收稿日期: 2024-02-23

修回日期: 2024-03-22

接受日期: 2024-04-29

在线出版日期: 2024-06-28

Quadruple therapy combined with probiotics for treatment of children with *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer: Efficacy and influence on inflammatory factors

Ya-Min Zhong, Yan Zhu

Ya-Min Zhong, Yan Zhu, Pediatrics Department of The First People's Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan Zhu, Chief Physician, Pediatrics Department of The First People's Hospital of Huzhou City, No. 158 Plaza Back Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. zhuyan19650215@163.com

Received: 2024-02-23

Revised: 2024-03-22

Accepted: 2024-04-29

Published online: 2024-06-28

Abstract

BACKGROUND

Microecological therapy can regulate the balance of flora in

the body and stabilize the gastrointestinal microecosystem by fostering normal flora. It was believed that the combination of probiotics and conventional quadruple therapy may show better clinical efficacy in children with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-positive gastric ulcer.

AIM

To investigate the clinical efficacy of quadruple therapy combined with probiotics in children with *H. pylori*-positive gastric ulcer and the effect on inflammatory factors.

METHODS

One hundred children with *H. pylori*-positive gastric ulcer treated at our hospital from January 2021 to January 2022 were selected as the research subjects. They were divided into either a control group ($n = 50$) or an observation group ($n = 50$) using the random number table method. Both groups were given conventional quadruple therapy (Colloidal Bismuth Pectin Capsules, Rabeprazole, Clarithromycin, and Amoxicillin), and the observation group was additionally given Bifico Powder. The clinical data of the two groups were collected and the clinical efficacy was compared. The clinical symptom score, *H. pylori* eradication rate, ulcer healing rate, serum inflammatory factor levels, and safety were also compared between the two groups before and after treatment.

RESULTS

The clinical efficacy in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The clinical symptom scores, *H. pylori* eradication rate, ulcer healing rate, and tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 levels in both groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and these indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference

in gastrointestinal discomfort, rash, or vomiting between the two groups.

CONCLUSION

Quadruple therapy combined with probiotics has significant clinical effects in children with *H. pylori*-positive gastric ulcer, and can improve the eradication rate of *H. pylori* and healing rate of ulcer and reduce the levels of inflammatory factors with good safety.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *H. pylori*-positive gastric ulcer; Quadruple therapy; Probiotics; Inflammatory factors

Citation: Zhong YM, Zhu Y. Quadruple therapy combined with probiotics for treatment of children with *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer: Efficacy and influence on inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 424-429
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/424.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.424>

摘要 背景

微生态疗法可通过扶植正常菌群调节机体内的菌群平衡、稳定胃肠道微生态系统。因此本研究在常规四联疗法的基础上加用益生菌, 认为二者联用对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患儿可能会表现出更好的临床疗效。

目的

探究四联疗法联合益生菌治疗对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性胃溃疡患儿的临床疗效及其对炎症因子的影响。

方法

纳入2021-01/2022-01在我院就诊的100例*H. pylori*阳性胃溃疡患儿作为研究对象, 根据治疗方式将其分为对照组($n=50$)和观察组($n=50$)。对照组给予常规四联疗法(胶体果胶铋胶囊、雷贝拉唑、克拉霉素、阿莫西林联用), 观察组在对照组的基础上给予培菲康散剂治疗。统计两组患儿临床资料并比较其临床疗效, 并比较治疗前后两组患儿临床症状评分、*H. pylori*根除率、溃疡愈合率、血清炎症因子水平及安全性分析结果。

结果

治疗后, 观察组临床疗效显著高于对照组($P<0.05$)。两组患儿临床症状评分、*H. pylori*根除率、溃疡愈合率及肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1、白细胞介素-6水平显著降低($P<0.05$), 且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。两组患儿胃肠道不适、皮疹、呕吐比较差

异无统计学意义。

结论

四联疗法联合益生菌治疗对*H. pylori*阳性胃溃疡患儿具有显著疗效, 可提高患儿*H. pylori*根除率及溃疡愈合率, 降低患儿体内炎症因子水平, 且安全性良好。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: *H. pylori*阳性胃溃疡; 四联疗法; 益生菌; 炎症因子

核心提要: 益生菌与常规四联疗法可更有效的根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)菌阳性胃溃疡患儿的*H. pylori*并促进溃疡愈合, 同时减轻患儿体内的炎症反应。

文献来源: 钟亚敏, 朱焰. 四联疗法联合益生菌治疗对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患儿的临床疗效及其对炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2024; 32(6): 424-429
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/424.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.424>

0 引言

胃溃疡是一种常见的消化道疾病, 多因幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染导致患者贲门至幽门间的胃粘膜发生炎性损伤或出现局部溃烂。小儿因消化系统发育不全, 肠胃较弱, 更易受*H. pylori*侵袭, 导致该病的发生^[1]。患儿胃肠道受*H. pylori*感染后将激活体内的炎症反应, 引起患儿体内炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的大量分泌, 以促使患儿体内的免疫系统产生应答并对*H. pylori*进行杀灭, 但过度的炎症反应易对患儿病灶周围的组织造成损伤, 引发其他相关并发症^[2]。四联疗法(两种抗生素联合质子泵抑制剂和胃粘膜保护剂)是治疗*H. pylori*阳性胃溃疡的主治方式, 主要通过抑制*H. pylori*的增殖以达到治疗效果, 但由于抗生素耐药菌株不断增加, 导致*H. pylori*根除效果不甚理想^[3,4]。研究发现^[5], 长期使用抗生素类药物也易引起患儿胃部菌落失衡, 从而加剧胃溃疡。微生态疗法可扶植正常菌群, 有助于维持机体微生物稳态以改善细菌感染, 且具有良好的安全性^[6]。故而考虑在四联疗法的基础上, 加入益生菌调理患者胃部菌群。培菲康散剂是由双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌组成的复方益生菌制剂, 可直接对胃肠道有益菌群进行补充, 抑制患儿体内有害菌类的繁殖, 以此调节胃肠道内菌群平衡。基于此, 本研究将益生菌与四联疗法联合用于*H. pylori*阳性胃溃疡患儿治疗, 旨在探究二者联合治疗此类患儿

表 1 两组一般资料比较(mean ± SD)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)	溃疡直径(mm)
		男	女			
对照组	50	31	19	8.88 ± 1.67	4.24 ± 1.22(1-9)	5.28 ± 1.70(1-10)
观察组	50	28	22	8.96 ± 1.80	4.34 ± 1.49(1-10)	5.14 ± 1.44(1-10)
χ^2/t			0.372	0.230	-0.367	0.444
<i>P</i>			0.542	0.818	0.715	0.658

的临床效果, 期望为治疗临床治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2021-01/2022-01在我院就诊的100例*H. pylori*阳性胃溃疡患儿作为研究对象, 利用随机数字表法将其随机分为对照组($n = 50$)和观察组($n = 50$)。参考相关文献^[7], 以对照组TNF- α 水平154.22 ng/L ± 10.68 ng/L, 观察组TNF- α 水平130.13 ng/L ± 10.45 ng/L为主要结局, 两组样本量预设1:1, I类错误为0.05, 功效为0.9, 样本脱落率为10%, 使用软件PASS计算两组最少样本量, 得出每组至少7人才能具有统计学意义, 因此本研究每组50例是有效的。两组患儿性别、年龄、病程、溃疡直径比较差异无统计学意义, 具有可比性, 见表1。本研究已获得潮州市第一人民医院医学科研与临床试验伦理委员会审批通过, 且所有患者均签署知情同意书。

纳入标准: (1)符合中华医学会儿科学分会感染小化学组^[8]制定的有关胃小儿溃疡诊断标准; (2)经¹³C呼气检测^[8]确诊为*H. pylori*阳性胃溃疡的患儿; (3)年龄6-12岁的患儿; (4)各项检查完善且基本资料完整, 经监护人同意参与本次研究的患儿。

排除标准: (1)胃粘膜异型增生; (2)胃部肿瘤; (3)幽门梗阻、穿孔等; (4)对本研究药物不耐受或有过敏史; (5)严重肝肾肺等器官功能障碍; (6)依从性差无法配合治疗。

1.2 方法 (1)对照组给予常规四联疗法: 雷贝拉唑钠肠溶片(双鹤药业海南有限公司, H20110160, 10 mg × 14片)0.3-0.4 mg/kg/次, 2次/d, 最大剂量20 mg/次, 餐前服用; 胶体果胶铋胶囊(山西振东安欣生物制药有限公司, H20058476, 100 mg × 24粒)3-4 mg/kg/次, 2次/d, 餐前服用; 克拉霉素片(浙江贝得药业有限公司, H20083281, 0.25 g × 8片)10 mg/kg/次, 2次/d, 最大剂量0.5 g/次, 餐后服用; 阿莫西林胶囊(石药集团中诺药业, H13023964, 0.25 g × 30粒)25 mg/kg/次, 2次/d, 最大剂量1 g/次, 餐后服用; (2)观察组在对照组基础上给培菲康散剂(上海上药信宜药厂有限公司, S10970104, 2 g × 6包)1-2 g/次, 3次/d, 餐后服用。两组均连续治疗14 d。

1.3 检测指标

1.3.1 临床症状评分及临床疗效: 治疗前及治疗14 d后, (1)评估两组患儿的临床症状改善情况。腹胀、厌食恶心、反酸嗝气、黑便症状消失、明显缓解、部分缓解、无明显缓解或加重分别记为1、2、3、4分, 临床症状评分为各症状积分之和, 分数越低表明症状越轻; (2)两组患儿均进行胃镜检查评估临床疗效。溃疡面积缩小 $\geq 90\%$ 判定愈合; $50\% \leq$ 溃疡面积缩小 $< 90\%$ 判定为好转; 溃疡面积缩小 $< 50\%$ 判定为无效^[9]。临床疗效总有效率 = (愈合数+好转数)/患儿总数 × 100%。

1.3.2 *H. pylori*根除率及溃疡愈合率: 治疗前及停药1 mo后, 两组患儿均进行¹³C呼气检测、胃镜检查。采用¹³C呼气仪(生产厂家: 北京华源康达医疗设备有限公司; 型号: HY50)利用核素标记¹³C对*H. pylori*进行检测, 所用试剂均为配套试剂, 记录并比较两组患儿*H. pylori*根除率。根据胃镜结果观察两组患儿溃疡愈合情况, 比较两组患儿的溃疡愈合率。

1.3.3 血清炎症因子: 治疗前及治疗14 d后, 于清晨空腹, 采集两组患儿外周静脉血5 mL, 经3000 r/min离心10 min, 分离血清, 置于干燥无菌试管, 于-20 °C保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测TNF- α 、IL-1、IL-6水平, 试剂盒均由上海酶联科技生物有限公司提供。以上操作均严格参照说明进行。

1.3.4 安全性分析: 治疗期间观察并记录两组患儿肠道不适、皮疹、呕吐情况, 并计算不良反应发生率。

统计学处理 使用SPSS 20.0进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验进行比较, 计量资料采用均数 ± 标准差(mean ± SD)表示, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 同组不同时间点比较采用配对样本*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床症状评分及临床疗效比较 治疗前, 两组临床症状评分比较差异无统计学意义, 治疗14 d后, 两组临床症状评分均降低, 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组临床疗效总有效率显著高于对照组($P < 0.05$), 见表2和3。

2.2 两组患儿*H. pylori*根除率及溃疡愈合率比较 观察

表 2 两组患者治疗前后临床症状评分的比较(分, mean ± SD)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	50	11.40 ± 1.25	10.08 ± 2.02 ^a
观察组	50	11.24 ± 1.35	9.10 ± 1.98 ^a
<i>t</i>		0.616	2.449
<i>P</i>		0.539	0.016

^a*P*<0.05, 与治疗前比较。

表 3 两组患者治疗有效率比较[n(%)]

组别	例数	愈合	好转	无效	治疗有效率
对照组	50	28(56.00)	10(20.00)	12(24.00)	38(76.00)
观察组	50	39(78.00)	7(14.00)	4(8.00)	46(92.00)
χ^2					4.762
<i>P</i>					0.029

表 4 两组患儿 *H. pylori* 根除率及溃疡愈合率比较[n(%)]

组别	例数	<i>H. pylori</i> 根除情况		溃疡愈合情况	
		根除	未根除	愈合	未愈合
对照组	50	41(82.00)	9(18.00)	28(56.00)	22(44.00)
观察组	50	48(96.00)	2(4.00)	39(78.00)	11(22.00)
χ^2		5.005		5.473	
<i>P</i>		0.025		0.019	

H. pylori: 幽门螺杆菌。

组患儿 *H. pylori* 根除率、溃疡愈合率显著高于对照组 (*P*<0.05), 见表4。

2.3 两组患儿治疗前后血清炎症因子比较 治疗前, 两组患儿 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平比较差异无统计学意义; 治疗后, 两组患儿 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平显著降低 (*P*<0.05), 且观察组显著低于对照组 (*P*<0.05), 见表5。

2.4 安全性分析 两组患儿胃肠道不适、皮疹、呕吐比较差异无统计学意义, 见表6。

3 讨论

H. pylori 感染途径主要为口-口传播, 主要发生于儿童时期, 同时也是儿童消化性溃疡的主要原因^[10]。*H. pylori* 感染不仅可引发胃溃疡, 其对患儿体内微生物稳态也有较大影响, 而胃肠道菌群失衡将影响患儿消化功能, 亦会加重 *H. pylori* 对胃肠道的损伤^[11]。同时, *H. pylori* 生命力顽强, 易定植于儿童胃肠道大量繁殖, 导致普通抗菌药物治疗收益甚微。

本研究比较四联疗法联合培菲康散剂对 *H. pylori* 阳性胃溃疡患儿的临床症状评分和临床疗效, 结果显

示, 治疗后, 两组患儿临床症状评分显著降低, 且观察组显著低于对照组; *H. pylori* 根除率、溃疡愈合率显著升高, 观察组显著高于对照组, 且观察组临床疗效总有效率显著高于对照组。提示四联疗法联合培菲康散剂可显著促进 *H. pylori* 阳性胃溃疡患儿的溃疡愈合, 并根除 *H. pylori*, 且二者联合疗效更佳。四联疗法中, 雷贝拉唑钠为质子泵抑制剂, 可作用于 H⁺/K⁺-ATP 酶, 拮抗 H⁺ 向胃腔的转运, 直接抑制胃酸分泌, 提高患儿胃内环境的 pH 值, 抑制 *H. pylori* 的生存活性^[12]。克拉霉素和阿莫西林分别为大环内酯类和 β -内酰胺类广谱抗菌药物, 与雷贝拉唑钠联用可共同抑制 *H. pylori* 增殖。胶体果胶铋胶囊为胃粘膜保护剂, 可刺激胃粘膜上皮细胞分泌粘液, 在患儿溃疡部位形成保护层, 防止胃酸、胃蛋白酶等对溃疡的侵袭, 可加速病灶部位的细胞再生, 促溃疡愈合^[13]。*H. pylori* 可产生尿素酶, 使胃内尿素分解为氨和二氧化碳, 降低胃内 pH 值, 给 *H. pylori* 定植创造环境并引起溃疡。培菲康散剂口服进入胃腔后, 其中的双歧杆菌将产生可抑制尿素酶活性的有机酸, 提高 pH 值, 破坏 *H. pylori* 定植的有益环境; 同时该益生菌制剂中的益生菌可通过磷酸壁聚集

表 5 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较(mean ± SD)

组别	例数	TNF- α (ng/L)		IL-1(μ g/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	302.65 ± 23.41	46.72 ± 5.31 ^a	1.62 ± 0.13	0.32 ± 0.10 ^a	148.12 ± 21.65	75.31 ± 10.91 ^a
观察组	50	306.42 ± 25.62	16.25 ± 3.89 ^a	1.60 ± 0.12	0.21 ± 0.08 ^a	146.36 ± 20.89	42.17 ± 9.17 ^a
<i>t</i>		0.768	32.730	0.799	6.074	0.414	16.440
<i>P</i>		0.444	<0.001	0.426	<0.001	0.680	<0.001

^a*P*<0.05, 与治疗前比较. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-1: 白细胞介素-1; IL-6: 白细胞介素-6.

表 6 两组患儿不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	胃肠道不适	皮疹	呕吐	总计
对照组	50	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	7(14.00)
观察组	50	2(4.00)	2(4.00)	0(0.00)	4(8.00)
χ^2					0.919
<i>P</i>					0.338

于胃粘膜形成保护屏障, 减少胃粘膜表面粘性, 从而抑制 *H. pylori* 胃内定植^[4]. 此外, 益生菌可调节患儿胃内酸性环境, 使抗生素在弱酸性环境下最大限度的发挥抗 *H. pylori* 作用, 故四联疗法联合培菲康散剂可由此根除患儿胃内 *H. pylori*, 修复胃内溃疡.

H. pylori 入侵患儿机体时将激活体内炎症反应, 促使患儿体内炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 大量释放, 通过胃粘膜屏障进入血液, 引起血清中炎症因子水平升高, 同时以上炎症因子也可能影响 *H. pylori* 的根除效果, 与 *H. pylori* 感染关系密切^[2]. 本研究结果显示, 治疗后两组患儿血清中 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平显著降低, 且观察组显著低于对照组. 提示四联疗法联合培菲康散剂可减少患儿胃粘膜的炎症反应, 下调 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平. 克拉霉素、阿莫西林、雷贝拉唑钠、胶体果胶铋和培菲康散剂可产生协同作用, 根除患儿胃粘膜上的 *H. pylori*, 抑制 *H. pylori* 激活的炎症反应; 溃疡愈合即减轻了患儿胃粘膜的损伤, 使粘膜屏障功能增强, 进而抑制患儿血液中炎症因子的释放. 培菲康散剂可通过直接补充患儿体内益生菌, 一方面可维持患儿胃部菌群分布, 促进患儿对营养物质的吸收, 提高患儿的免疫力, 另一方面在患儿胃粘膜表面形成屏障, 减少胃粘膜损伤, 从而降低血清炎症因子水平^[5]. 此外, 观察治疗期间两组患儿胃肠道不适、皮疹、呕吐不良反应的发生情况, 其比较差异无统计学意义, 提示四联疗法联合培菲康散剂治疗的不良反应发生风险低, 安全性良好.

4 结论

综上所述, 四联疗法联合益生菌治疗对 *H. pylori* 阳性胃

溃疡患儿具有显著疗效, 可提高患儿 *H. pylori* 根除率及溃疡愈合率, 降低患儿体内炎症因子水平, 且安全性良好.

文章亮点

实验背景

小儿处于机体发育阶段, 其胃肠功能较弱, 易受幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 的侵害, 从而发生 *H. pylori* 阳性胃溃疡. 目前临床治疗多用四联疗法对 *H. pylori* 阳性胃溃疡患儿进行治疗, 但随治疗时间增长临床发现 *H. pylori* 对药物的耐药性增加, 导致四联疗法的治疗效果仍不甚理想.

实验动机

四联疗法虽然对根除 *H. pylori* 具有确切疗效, 但仍存在 *H. pylori* 耐药性与日俱增的问题, 且该疗法对肠道微生态也会产生一定影响. 本研究将益生菌应用于 *H. pylori* 阳性胃溃疡患儿, 拟解决常规四联疗法 *H. pylori* 根除不彻底的问题.

实验目标

益生菌和四联疗法在根除 *H. pylori* 方面各有优势, 本研究将二者联合治疗 *H. pylori* 阳性胃溃疡患儿, 观察此种治疗方式对 *H. pylori* 阳性胃溃疡患儿是否具有更好的治疗效果以及对患儿炎症的改善作用.

实验方法

本研究采用两种治疗方式对比, 观察分别接受两种治

疗方式患者的临床症状评分、临床疗效、*H. pylori*根除率、溃疡愈合率、血清炎症因子及治疗安全性。

实验结果

四联疗法联合益生菌治疗的患儿组在临床疗效, 治疗后的临床症状积分、*H. pylori*根除率、溃疡愈合率均优于四联疗法单独治疗, 且联合治疗对患儿血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1、白细胞介素-6水平的调节作用也强于四联疗法单独治疗。

实验结论

四联疗法联合益生菌治疗对*H. pylori*阳性胃溃疡患儿具有显著疗效, 可提高患儿*H. pylori*根除率及溃疡愈合率, 降低患儿体内炎症因子水平, 且安全性良好。

展望前景

四联疗法联合益生菌治疗在*H. pylori*阳性胃溃疡患儿中具有显著的临床疗效, 但本次研究样本量较少且未进行长时间随访, 缺少对*H. pylori*感染复发率的观察, 因此在日后的研究中需尽量纳入更多的研究样本, 并延长研究周期, 进一步探究联合疗法的疗效。

5 参考文献

- 1 徐兴龙, 李坤. 泮托拉唑联合甘草泻心汤治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡疗效观察. 西部中医药 2019; 32: 93-95 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2019.09.026]
- 2 Zhang S, Zhang Y, Chen S, Teng Y, Li C. Effects of inflammatory cytokines on eradication and recurrence of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pak J Med Sci* 2022; 38: 1883-1887 [PMID: 36246685 DOI: 10.12669/pjms.38.7.5281]
- 3 杨佳卉, 梁雨, 罗培培, 和水祥. 荆花胃康联合三联或四联疗法与四联疗法对比治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎或消化性溃疡有效性和安全性的Meta分析. 中华全科医学 2019; 22: 2091-2098 [DOI:

- 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.017]
- 4 Roszczenko-Jasińska P, Wojtyś MI, Jagusztyń-Krynicka EK. *Helicobacter pylori* treatment in the post-antibiotics era-searching for new drug targets. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104: 9891-9905 [PMID: 33052519 DOI: 10.1007/s00253-020-10945-w]
- 5 Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion* 2022; 103: 62-68 [PMID: 34662879 DOI: 10.1159/000519413]
- 6 康丽敏. 幽门螺杆菌相关胃溃疡患儿148例微生态辅助治疗观察. 中国现代药物与临床 2021; 21: 2637-2638 [DOI: 10.11655/zgwyylc2021.15.007]
- 7 黄鹿. 益生菌结合四联疗法对糜烂性胃炎Hp感染患者胃肠激素及炎症指标的影响. 当代医学 2021; 27: 157-159 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2021.04.068]
- 8 《中华儿科杂志》编辑委员会. 小儿慢性胃炎、消化性溃疡胃镜诊断标准. 中华儿科杂志 2003; 41: 189-189 [DOI: 10.3760/j.issn.0578-1310.2003.03.011]
- 9 孙长庆, 李岫琳, 赵芹, 王曼琦. 四联疗法对老年Hp阳性胃溃疡患者血清炎症因子及胃消化功能的影响. 中国老年学杂志 2018; 38: 2913-2915 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.12.039]
- 10 de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, Neves PHM, de Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5578-5589 [PMID: 31602159 DOI: 10.3748/wjg.v25.i37.5578]
- 11 Xu W, Xu L, Xu C. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 938608 [PMID: 36061875 DOI: 10.3389/fcimb]
- 12 Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36142643 DOI: 10.3390/ijms231810733]
- 13 夏冬丽, 沈文拥, 魏沙, 易志强, 刘爱民. 胶体果胶铋胶囊联合维酶素片对慢性萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原和炎症因子的影响. 现代生物医学进展 2021; 21: 4541-4544 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.030]
- 14 姚凡保, 黄仕尧, 唐志凌, 陆勇文, 马海生. 双歧杆菌三联活菌胶囊对幽门螺旋杆菌感染的消化性胃溃疡的临床疗效研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 4423-4426 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-171541]
- 15 张胤, 朱衡, 刘庆, 李茂花, 彭彤彤. 双歧杆菌三联活菌片辅助治疗小儿急性感染性腹泻的效果. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 1427-1431 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-191305]

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 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

老年胃癌根治术后并发耐药菌感染的影响因素及耐药菌分布特点研究

金晓姣, 徐磊, 王玉莹

金晓姣, 金华市中心医院药学部 浙江省金华市 321000

徐磊, 金华市中医医院药学部 浙江省金华市 321017

王玉莹, 永康市第二人民医院药剂科 浙江省金华市 321300

金晓姣, 主管药师, 研究方向为临床药学.

作者贡献分布: 金晓姣负责立题和文章撰写; 徐磊负责数据统计, 资料整理; 王玉莹负责查找文献.

通讯作者: 金晓姣, 主管药师, 321000, 浙江省金华市婺城区人民东路365号, 金华市中心医院药学部, jinxiaojiao8756@163.com

收稿日期: 2024-03-25

修回日期: 2024-04-30

接受日期: 2024-05-28

在线出版日期: 2024-06-28

Drug-resistant bacterial infection after radical resection of gastric cancer in elderly patients: Influencing factors and distribution characteristics of pathogens

Xiao-Jiao Jin, Lei Xu, Yu-Ying Wang

Xiao-Jiao Jin, Department of Pharmacy, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Lei Xu, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321017, Zhejiang Province, China

Yu-Ying Wang, Department of Pharmacy, Yongkang Second People Hospital, Jinhua 321300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jiao Jin, Pharmacist-In-Charge, Department of Pharmacy, Jinhua Central Hospital, No. 365 Renmin East Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. jinxiaojiao8756@163.com

Received: 2024-03-25

Revised: 2024-04-30

Accepted: 2024-05-28

Published online: 2024-06-28

Abstract BACKGROUND

Elderly patients have poor physical function and resistance, and are prone to infection after surgery. With the increasing number of drug-resistant bacteria, the incidence of drug-resistant bacterial infection is high, and empirical medication cannot adapt to the changes in drug-resistant bacteria. This study comprehensively and systematically analyzed the incidence of drug-resistant bacterial infection after radical resection of gastric cancer in elderly patients.

AIM

To analyze the influencing factors of drug-resistant bacteria infections and distribution characteristics of pathogens in elderly people after radical gastric cancer surgery.

METHODS

A total of 359 elderly patients admitted to our hospital for radical gastric cancer surgery from April 2019 to September 2022 were selected, among which 46 had postoperative infections, including 21 cases of drug-resistant bacterial infections (drug-resistant bacterial group) and 25 cases of non-drug-resistant bacterial infections (non-drug-resistant bacterial group), and 313 had no infection (control group). Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify the factors influencing drug-resistant bacterial infections, and based on the influencing factors identified, R was used to draw a nomogram for predicting concurrent drug-resistant bacterial infections. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive efficacy of the nomogram model, and decision curve analysis was used to evaluate the clinical utility of the nomogram.

RESULTS

Infection occurred mainly in the lung (42.86%), and pathogens were mainly Gram-negative bacteria, with *Acinetobacter baumannii* (28.57%) and *Pseudomonas aeruginosa* (23.81%) being the predominant bacteria. Age, diabetes, postoperative mechanical ventilation, postoperative indwelling catheter > 3 d, and length of stay in intensive care unit (ICU) in the drug-resistant bacteria group were significantly higher than those of the non-drug-resistant group and the control group, while albumin and CD4⁺/CD8⁺ ratio were significantly lower than those of the non-drug-resistant group and the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, diabetes, postoperative mechanical ventilation, postoperative indwelling urinary catheter > 3 d, and ICU length of stay were independent risk factors associated with the development of drug-resistant bacterial infections, and albumin and CD4⁺/CD8⁺ ratio were protective factors ($P < 0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the area under the ROC curve of the nomogram model was 0.980 (95% confidence interval: 0.857-0.994), and the calibration curve fitted well with the ideal curve.

CONCLUSION

Drug-resistant bacterial infections occur mainly in the lung of elderly patients after radical surgery for gastric cancer, and pathogens are mainly Gram-negative bacteria. Age, diabetes, postoperative mechanical ventilation, postoperative indwelling urinary catheter, albumin, length of ICU stay, and CD4⁺/CD8⁺ ratio are the influencing factors of drug-resistant bacterial infections, and clinicians should formulate targeted protective measures based on these factors to further improve the prognosis of such patients.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radical gastrectomy for gastric cancer; Drug-resistant bacterial infection; Influencing factors; Predictive performance

Citation: Jin XJ, Xu L, Wang YY. Drug-resistant bacterial infection after radical resection of gastric cancer in elderly patients: Influencing factors and distribution characteristics of pathogens. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 430-437

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/430.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.430>

摘要

背景

老年患者身体机能、抵抗能力较差, 术后极易发生感染, 且随着药细菌不断增多, 耐药菌感染发生率较高, 经验性用药已不能适应耐药菌的变化。基于此, 本研究全面系统分析老年胃癌根治术后并发耐药菌感染情况。

目的

分析老年胃癌根治术后并发耐药菌感染的影响因素

及耐药菌分布特点, 为胃癌根治术后有效防治感染提供参考依据。

方法

选取2019-04/2022-09我院收治的359例老年胃癌根治术患者, 其中46例术后发生感染, 包含耐药菌感染21例(耐药菌组)、非耐药菌感染25例(非耐药菌组)及未感染患者313例(对照组), 对老年胃癌根治术后并发耐药菌感染进行单因素与多因素Logistic回归分析, 采用R语言绘制预测并发耐药菌感染的列线图, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评价列线图模型的预测效能, 采用决策分析曲线评价列线图的临床效用。

结果

感染部位以肺部(42.86%)为主, 病原菌类型以革兰阴性菌为主, 常见病原菌类型有鲍曼不动杆菌(28.57%)、铜绿假单胞菌(23.81%)等; 耐药菌组年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)住院时间高于非耐药组、对照组, 白蛋白、辅助性T淋巴细胞CD4⁺/记忆性T细胞CD8⁺低于非耐药组、对照组($P < 0.05$); Logistic回归分析显示, 年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、ICU住院时间是发生耐药菌感染的相关独立危险因素, 白蛋白、CD4⁺/CD8⁺是发生耐药菌感染的相关保护因素($P < 0.05$); ROC分析发现, 所构建的列线图预测模型ROC曲线下面积为0.980(95%CI: 0.857-0.994), 校正曲线与理想曲线拟合良好。

结论

老年胃癌根治术后并发耐药菌感染部位以肺部为主, 病原菌类型以革兰阴性菌为主, 年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管、白蛋白、ICU住院时间、CD4⁺/CD8⁺是耐药菌感染的影响因素, 临床可据此制定针对性防护措施, 以进一步改善预后。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌根治术; 耐药菌感染; 影响因素; 预测效能

核心提要: 年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管、白蛋白、重症加强护理病房住院时间、辅助性T淋巴细胞CD4⁺/记忆性T细胞CD8⁺是老年胃癌根治术后并发耐药菌感染的影响因素。

文献来源: 金晓姣, 徐磊, 王玉莹. 老年胃癌根治术后并发耐药菌感染的影响因素及耐药菌分布特点研究. *世界华人消化杂志* 2024; 32(6): 430-437

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/430.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.430>

0 引言

胃癌是临床常见恶性肿瘤, 发病率、病死率较高^[1,2]. 胃癌根治术是其主要治疗手段, 但由于老年患者身体机能、抵抗能力较差, 术后极易发生感染, 影响疾病预后^[3,4]. 且近年来, 随着大量广谱抗菌药物的广泛应用, 耐药细菌不断增多, 耐药菌感染发生率较高, 经验性用药已不能适应耐药菌的变化^[5,6]. 因此, 临床应及时开展术后耐药菌感染的相关研究, 以掌握耐药菌分布特点及耐药菌感染的影响因素, 为临床防治老年胃癌根治术后并发耐药菌感染提供参考. 但目前临床关于老年胃癌根治术后感染的研究多集中于肺部感染、术后切口感染等单一感染部位的研究, 未进行整体分析探讨. 基于此, 本研究选取我院收治的359例老年胃癌根治术患者, 通过全面系统分析老年胃癌根治术后并发耐药菌感染情况, 为临床防治胃癌根治术后感染提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经我院伦理委员会审核批准, 选取2019-04/2022-09我院收治的359例老年胃癌根治术患者, 其中46例术后发生感染, 包含耐药菌感染21例(耐药菌组)、非耐药菌感染25例(非耐药菌组)及未感染患者313例(对照组). 纳入标准: 均符合胃癌相关诊断标准^[7]; 均经病理检查、CT检查等确诊为胃癌; 均符合胃癌根治术指征, 并自愿接受胃癌根治术; 年龄>60岁; 认知功能正常, 可配合调查研究; 美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I - II 级; 临床资料完整; 患者及家属均签署知情同意书; 排除标准: 合并其它恶性肿瘤; 精神病史; 凝血功能障碍; 肝、肾、心功能不全; 免疫系统疾病.

1.2 方法 (1)收集内容: 以院内自制一般资料调查问卷收集患者年龄、性别、体质量指数、T分期、N分期、手术方式、ASA分级、合并疾病、术后是否机械通气、术后留置尿管时间、是否预防性使用抗菌药物、白细胞计数、血小板、血红蛋白、C反应蛋白、白蛋白、手术时间、重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间、术中出血量、成熟T淋巴细胞CD3⁺、辅助性T淋巴细胞CD4⁺、CD4⁺/记忆性T淋巴细胞CD8⁺、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)等一般资料及术后并发耐药菌感染者的感染部位、病原菌类型; (2)检测方法: ①于术后抽取患者清晨空腹静脉血3 mL, 常规分离取血清, 以全自动生化分析仪(上海始恒仪器设备有限公司, 仪器型号: PUZS-300X)测定白蛋白, 以免疫比浊法测定IgA、IgM、IgG、C反应蛋白. IgA、IgM、IgG检测试剂盒由

上海酶联生物科技有限公司提供, C反应蛋白检测试剂盒由上海研启生物科技有限公司提供. ②于术后抽取患者清晨空腹静脉血3 mL, 以凝血分析仪(济南爱来宝仪器设备有限公司, 仪器型号: TSA8000)测定血小板, 以血细胞分析仪(山东欧莱博医疗器械有限公司, 仪器型号: HF-3800)测定血红蛋白、白细胞计数, 以流式细胞仪(上海士森视觉科技有限公司, 仪器型号: BD AccuriC6 Plus)测定CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺.

1.3 耐药菌感染判定标准 耐药菌是指具有耐药性的病原菌. 耐药菌感染患者均符合中华人民共和国卫生部2001年制定的《医院感染诊断标准(试行)》^[8], 收集发生医院感染的患者病原菌标本做培养+药敏试验, 药敏结果按美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准^[9]进行判定. 检测的抗菌药物包括: 阿米卡星、头孢西丁、环丙沙星、头孢他啶、头孢唑林、复方磺胺甲恶唑、磷霉素、美罗培南、头孢哌酮、左氧氟沙星.

统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料以(mean±SD)表示, *t*检验, 多组比较采用单因素方差分析, 计数资料以*n*(%)表示, χ^2 检验, 若理论频数<1, Fisher's精确检验, 理论频数≥1且≤5, 用校正检验, 等级资料采用ridit检验, 采用多因素Logistic回归分析耐药菌感染的影响因素, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评价列线图模型的预测效能, 采用决策分析曲线(decision curve analysis, DCA)评价列线图的临床效用, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 老年胃癌根治术后并发耐药菌感染情况 359例老年胃癌根治术患者, 术后46例(12.81%)发生感染, 包含耐药菌感染21例(5.85%)、非耐药菌感染25例(6.96%)及未感染患者313例(87.19%); 耐药菌与非耐药菌均感染部位以肺部(42.86%、60.00%)为主, 病原菌类型均以革兰阴性菌为主, 常见耐药病原菌类型有鲍曼不动杆菌(28.57%)、铜绿假单胞菌(23.81%)等. 见表1.

2.2 3组临床资料比较 耐药菌组年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、ICU住院时间高于非耐药组、对照组, 白蛋白、CD4⁺/CD8⁺低于非耐药组、对照组(*P*<0.05); 非耐药组年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、ICU住院时间高于对照组, 白蛋白、CD4⁺/CD8⁺低于对照组(*P*<0.05). 见表2.

2.3 耐药菌感染的Logistic回归分析 以耐药菌感染情况为因变量, 纳入年龄(按实际值赋值)、糖尿病(无 = 0, 有 = 1)、术后机械通气(否 = 0, 是 = 1)、术后留置尿管(≤3 d = 1, >3 d = 2)、白蛋白(按实际值赋值)、ICU住院时间

表 1 老年胃癌根治术后并发耐药菌感染情况

感染情况	非耐药菌		耐药菌		耐药情况
	例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	
感染部位					
腹腔	2	8.00	4	19.05	/
肺部	15	60.00	9	42.86	/
切口	6	24.00	5	23.81	/
尿路	2	8.00	3	14.29	/
病原菌					
鲍曼不动杆菌	3	12.00	6	28.57	2种 ^a
铜绿假单胞菌	4	16.00	5	23.81	1种
金黄色葡萄球菌	5	20.00	3	14.29	1种
肺炎克雷伯菌	8	32.00	3	14.29	1种
大肠埃希菌	3	12.00	2	9.52	2种
变形杆菌	1	4.00	1	4.76	1种
肠球菌	1	4.00	1	4.76	1种

^a: 对亚胺培南和头孢哌酮钠舒巴坦钠耐药。“/”：无此项资料。

(按实际值赋值)、 $CD4^+/CD8^+$ (按实际值赋值)作为自变量进行Logistic回归分析显示, 年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、ICU住院时间是发生耐药菌感染的相关独立危险因素, 白蛋白、 $CD4^+/CD8^+$ 是发生耐药菌感染的相关保护因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 预测耐药菌感染的列线图模型 基于Logistic回归分析筛选出的各相关因素, 绘制预测耐药菌感染的列线图模型, 见图1; 列线图的模型验证: (1)区分度: 该模型的预测风险能力指数(concordance index, C-index)为0.980, 具有良好的区分度; ROC分析发现, 所构建的列线图预测模型ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)为0.980(95%CI: 0.857-0.994), 校正曲线与理想曲线拟合良好。见图2; (2)校准度: 列线图模型预测耐药菌感染与实际观测结果有较好的一致性。见图3; (3)临床应用: 绘制DCA决策曲线评价模型的临床效用, 结果显示, 列线图模型具有明显的正向净收益。见图4。

3 讨论

3.1 老年胃癌根治术后并发耐药菌感染情况及耐药菌分布特点 本研究结果显示, 359例老年胃癌根治术患者中46例(12.81%)术后发生感染, 包含耐药菌感染21例, 可见老年胃癌根治术后感染风险较高, 且耐药菌感染较为严重, 推测原因为: 胃癌患者受手术创伤、放化疗等因素影响抵抗力下降, 因此, 术后感染发生率较高^[10-12]。故临床应及时探讨老年胃癌根治术后并发耐药菌感染的影响因素, 以制定相应临床策略, 有效改善预后。此外, 本研究首次对胃癌根治术后感染部位进行调查分析, 结果显示, 在耐药菌感染患者中, 感染部位以肺部(42.86%)

为主, 分析其原因, 可能在于: 胃癌患者术后需长期卧床, 容易导致呼吸功能下降, 排痰功能紊乱, 从而造成肺部痰液淤积, 引发肺部感染^[13-16]。其次感染部位依次为切口、腹腔、尿路, 因此, 对于胃癌术后患者临床应加强呼吸道管理, 指导患者正确排痰, 鼓励患者下床活动, 还应加强尿路、切口等护理, 从而有效预防术后感染。此外, 既往研究指出, 引发ICU感染的致病菌中超过一半是革兰阴性球菌^[17]。本研究结果也显示耐药菌感染的病原菌类型以革兰阴性菌为主, 其中常见病原菌类型有鲍曼不动杆菌(28.57%)、铜绿假单胞菌(23.81%), 可能在于鲍曼不动杆菌在医院广泛分布, 极易获得, 且其存活时间长, 侵入人体后可阻断抗菌药物发挥效用, 造成耐药菌感染; 铜绿假单胞菌也是院内感染的重要病原菌, 可对多种常规抗菌药物产生耐药性^[18]。因此, 临床应及时对感染患者感染分泌物进行细菌培养, 明确细菌分布, 选择对应抗菌药物, 制定有效的预防和控制措施, 促进患者病情改善。

3.2 老年胃癌根治术后并发耐药菌感染的影响因素 本研究结果显示, 年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、ICU住院时间是发生耐药菌感染的相关独立危险因素, 白蛋白、 $CD4^+/CD8^+$ 是发生耐药菌感染的相关保护因素($P<0.05$), 分析如下: (1)本研究结果显示, 年龄越大, 耐药菌感染风险越高, 与罗秋平等^[19]研究结果一致, 分析为: 年龄高的患者基础疾病较多, 新陈代谢较慢, 免疫能力较低, 因此, 术后感染风险较高; (2)本研究结果显示, 合并糖尿病的患者耐药菌感染发生率是没有合并糖尿病患者的15倍之高, 可能在于: 王肖婷等^[20]学者在其研究中指出, 糖尿病患者由于糖代谢异常, 蛋

表 2 3组临床资料比较, n(%)

资料	耐药菌组(n = 21)	非耐药菌组(n = 25)	对照组(n = 313)	$F/\chi^2/U$	P
年龄(岁)	68.42 ± 7.37	65.00 ± 8.29 ^a	61.35 ± 7.61 ^{ab}	10.461	<0.001
性别(男/女)	13/8	11/14	162/151	1.468	0.480
体质量指数(kg/m ²)	23.20 ± 0.79	23.30 ± 0.82	23.41 ± 0.86	0.745	0.475
T分期				0.659	0.883
T ₁	3(14.29)	5(20.00)	48(15.34)		
T ₂	13(61.90)	16(64.00)	193(61.67)		
T ₃	5(23.81)	4(16.00)	72(23.00)		
N分期				0.659	0.883
N ₀	6(28.57)	8(32.00)	91(29.07)		
N ₁	12(57.14)	15(60.00)	181(57.83)		
N ₂	3(14.29)	2(8.00)	41(13.10)		
手术方式				4.327	0.115
腹腔镜	13(61.90)	21(84.00)	199(63.58)		
开腹	8(38.10)	4(16.00)	114(36.42)		
ASA分级				4.327	0.115
I	11(52.38)	18(72.00)	170(54.31)		
II	10(47.62)	7(28.00)	143(45.69)		
合并疾病					
糖尿病	18(85.71)	13(52.00) ^a	91(29.07) ^{ab}	32.030	<0.001
心脏病	4(19.05)	5(20.00)	56(17.89)	0.083	0.960
高血压	5(23.81)	7(28.00)	79(25.24)	0.121	0.941
术后机械通气				15.567	<0.001
否	9(42.86)	21(84.00)	248(79.23)		
是	12(57.14)	4(16.00) ^a	65(20.77) ^{ab}		
术后留置尿管				16.957	<0.001
≤3 d	5(23.81)	19(76.00)	207(66.13)		
>3 d	16(76.19)	6(24.00) ^a	106(33.87) ^{ab}		
预防性使用抗菌药物				0.038	0.981
否	13(61.90)	15(60.00)	187(59.74)		
是	8(38.10)	10(40.00)	126(40.26)		
感染部位				2.126	0.547
腹腔	4(19.05)	2(8.00)	/		
肺部	9(42.86)	15(60.00)	/		
切口	5(23.81)	6(24.00)	/		
尿路	3(14.29)	2(8.00)	/		
白细胞计数	5.23 ± 0.86	5.34 ± 0.91	5.28 ± 0.89	0.090	0.914
血小板(× 10 ⁹ /L)	169.74 ± 41.59	172.33 ± 38.85	170.25 ± 44.90	0.028	0.973
血红蛋白(g/L)	104.25 ± 13.08	105.98 ± 14.73	107.00 ± 15.26	0.362	0.696
C反应蛋白(mg/L)	4.28 ± 1.30	4.40 ± 1.25	4.35 ± 1.27	0.051	0.950
白蛋白(g/L)	35.16 ± 3.24	38.76 ± 3.05 ^a	42.78 ± 3.33 ^{ab}	65.582	<0.001
手术时间(min)	192.34 ± 30.66	189.78 ± 35.16	186.94 ± 33.82	0.316	0.729
ICU住院时间(d)	5.26 ± 1.53	3.91 ± 1.22 ^a	2.84 ± 0.90 ^{ab}	71.594	<0.001
总住院时间(d)	23.64 ± 5.00	23.38 ± 5.46	22.90 ± 5.25	0.275	0.760
术中出血量(mL)	215.28 ± 36.77	208.99 ± 33.82	212.76 ± 35.68	0.191	0.826
CD3 ⁺ (%)	40.86 ± 3.93	41.03 ± 3.78	40.97 ± 3.85	0.012	0.989
CD4 ⁺ (%)	35.86 ± 3.79	36.13 ± 4.09	36.06 ± 3.91	0.031	0.970
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.70 ± 0.13	0.85 ± 0.14 ^a	1.06 ± 0.16 ^{ab}	68.139	<0.001
IgA(g/L)	1.96 ± 0.54	2.03 ± 0.52	2.12 ± 0.64	0.829	0.437
IgM(g/L)	1.28 ± 0.36	1.34 ± 0.40	1.38 ± 0.39	0.737	0.479
IgG(g/L)	10.20 ± 2.48	10.45 ± 2.27	10.63 ± 2.18	0.431	0.651

^aP<0.05, 与耐药组比较; ^bP<0.05, 与非耐药组比较. “/”: 无此项资料; ICU: 重症监护室; IgA: 免疫球蛋白A; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G.

表 3 耐药菌感染的Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	2.058	0.715	8.289	7.834	1.026-59.816	0.014
糖尿病	2.725	0.736	13.712	15.263	3.108-74.952	<0.001
术后机械通气	2.700	0.802	11.333	14.878	2.573-86.034	<0.001
术后留置尿管>3 d	2.802	0.825	11.531	16.470	2.850-95.174	<0.001
白蛋白	-0.551	0.154	12.799	0.576	0.349-0.952	<0.001
ICU住院时间	2.576	0.788	10.689	13.148	1.667-103.695	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.909	0.266	11.676	0.403	0.194-0.837	<0.001

ICU: 重症监护室.

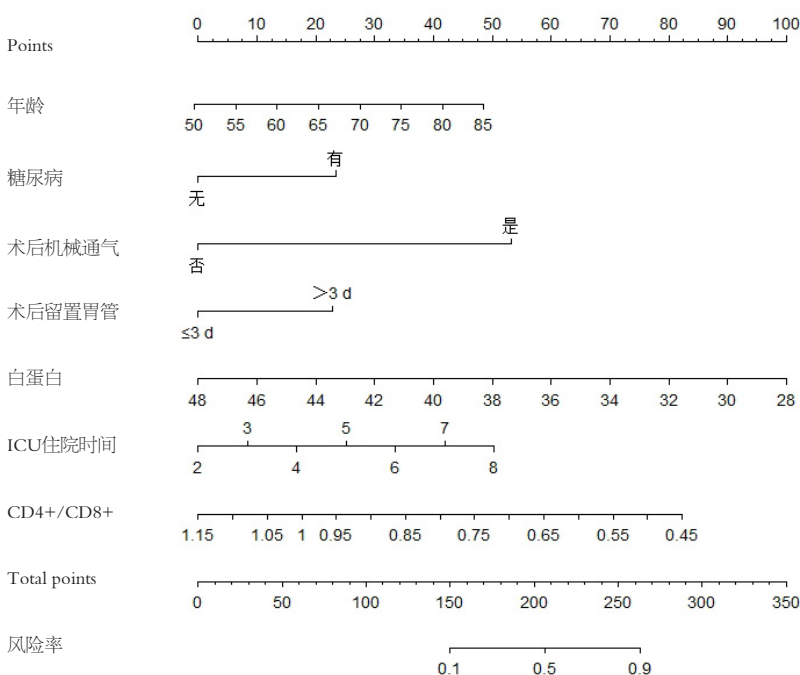


图 1 预测耐药菌感染的列线图模型. ICU: 重症监护室.

白质合成能力较低, 免疫功能紊乱, 极易引发耐药菌感染. 此外, 高血糖环境是病原菌良好的培养基, 易促进病原菌生长繁殖, 从而进一步增加了术后感染风险. 故患者住院后应及时采取相应措施控制患者血糖水平, 以有效预防术后耐药菌感染; (3) 研究显示, 机械通气时间、留置导管时间是引发多药耐药菌感染的影响因素, 与本研究结果一致^[21]. 推测为: 呼吸道正常的防御机制可使气管隆凹以下维持无菌状态, 术后机械通气等侵入性操作易破坏气管黏膜完整性, 当呼吸道受到损伤后, 全身免疫功能下降, 病原微生物更易侵入呼吸道, 引发一系列病原菌感染^[22]. 因此, 患者住院期间应尽量减少不必要的操作, 缩短各类导管留置时间, 降低耐药菌感染发生风险; (4) ICU住院时间越长, 患者被周围环境污染及被人为携带的病原菌侵袭的风险越高, 因此, 更易发生术后耐药菌感染; (5) 白蛋白主要反映患者营养状态, 白蛋

白较低说明患者营养状态较差, CD4⁺/CD8⁺可表达机体免疫功能状态, 当其比值<1时, 提示机体免疫系统出现异常, 长期营养不良、免疫系统异常均会降低机体抵抗力, 增加术后耐药菌感染风险^[23]. 故术后应定期评估患者营养状态, 及时给予早期营养干预, 纠正患者营养状态, 增强机体免疫力. 此外, 本研究结果还显示, 所构建的列线图预测模型AUC为0.980(95%CI: 0.857-0.994), 表明列线图模型具有较好的预测效能及临床效用.

4 结论

综上所述, 老年胃癌根治术后并发耐药菌感染部位以肺部为主, 病原菌类型以革兰阴性菌为主, 年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、ICU住院时间是发生耐药菌感染的相关独立危险因素, 白蛋白、CD4⁺/CD8⁺是发生耐药菌感染的相关保护因素, 临床可

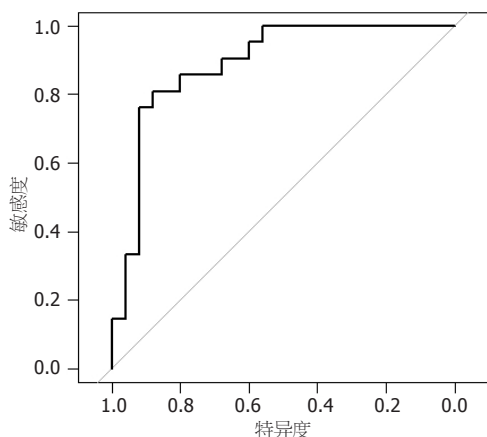


图 2 ROC评价列线图预测效能. ROC: 受试者工作特征曲线.

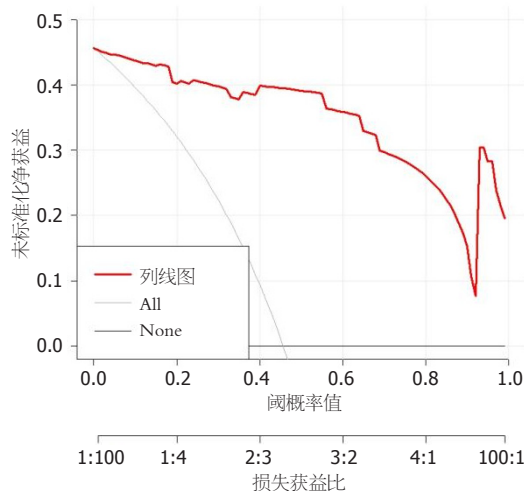


图 4 DCA评价列线图的临床效用. DCA: 决策分析曲线.

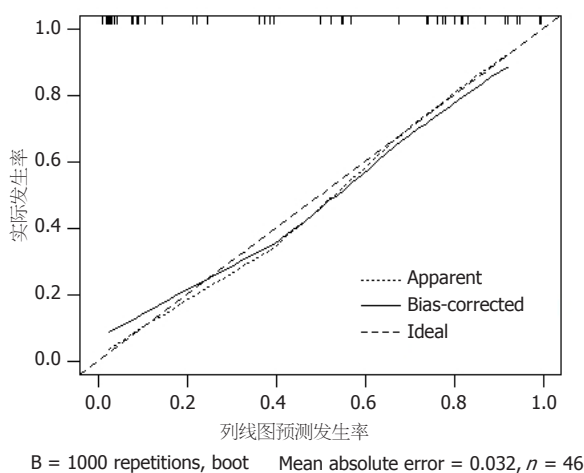


图 3 列线图的校准度曲线.

加强早期感染分泌物的培养, 并对易感人群做好防控工作, 以有效降低术后耐药菌感染发生风险.

文章亮点

实验背景

胃癌根治术后的部分患者由于相关原因, 会发生细菌感染, 尤其是近年来部分地区抗菌药物使用的不规范不科学, 导致患者术后耐药细菌发生率较高, 对患者术后康复的疗效影响较大.

实验动机

影响耐药菌感染的因素较多, 了解胃癌根治术后耐药菌感染的因素有助于患者在术后的预防, 同时了解耐药菌的分布特点, 有助于感染后的治疗, 为临床预防和治疗提供方案借鉴.

实验目标

全方位、多部位对临床关于老年胃癌根治术后感染的

分布情况进行分析, 同时探讨耐药菌发病的影响因素, 为临床防治胃癌根治术后感染提供参考依据.

实验方法

本研究通过对患者的一般资料和相关临床检测指标进行观察与统计学分析, 寻找与耐药菌感染相关的因素, 了解致病菌的分布和种类.

实验结果

以肺部感染部位为主, 耐药病原菌有鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌. 年龄、糖尿病、术后机械通气、术后留置尿管>3 d、ICU住院时间是发生耐药菌感染的相关独立危险因素, 白蛋白、CD4⁺/CD8⁺是发生耐药菌感染的相关保护因素.

实验结论

结合老年胃癌根治术患者术后发生耐药菌感染的高危因素, 加强肺部的检查, 并对易感人群做好防控工作, 对降低患者的耐药菌发病率, 提高患者康复质量具有重要的临床意义.

展望前景

本研究为老年胃癌根治术患者术后防治耐药菌感染提供了有借鉴意义的信息, 但是耐药菌感染人数相对较少, 更多的患者例数可能对因素的统计分析会更有意义, 后续会继续搜集更多耐药菌患者, 提供更有统计学意义的分析结果.

5 参考文献

- 1 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]

- 2 Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39: 1179-1203 [PMID: 32894370 DOI: 10.1007/s10555-020-09925-3]
- 3 茅伟达, 徐威伟, 孙筱虹. 胃癌根治术后感染的病原菌及影响因素. *中华医院感染学杂志* 2020; 30: 2179-2183 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192011]
- 4 Zhou Y, Tian Z, Zeng J, Zhou W, Wu K, Shen W. Effect of neoadjuvant treatment combined with radical gastrectomy on postoperative complications and prognosis of gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 1343-1348 [PMID: 34415219 DOI: 10.1080/00365521.2021.1966092]
- 5 Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, McCarthy N, Paul P, McDonald LC, Kallen A, Fiore A, Craig M, Baggs J. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012-2017. *N Engl J Med* 2020; 382: 1309-1319 [PMID: 32242356 DOI: 10.1056/NEJMoa1914433]
- 6 Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69: S521-S528 [PMID: 31724045 DOI: 10.1093/cid/ciz824]
- 7 Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, Tang L, Xin Y, Jin J, Zhang YJ, Yuan XL, Liu TS, Li GX, Wu Q, Xu HM, Ji JF, Li YF, Wang X, Yu S, Liu H, Guan WL, Xu RH. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 10 [PMID: 30885279 DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9]
- 8 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). *中华医学杂志* 2001; 81: 314-320 [DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027]
- 9 李小鹏, 王治国. 美国临床实验室标准化委员会标准与指南. *中华检验医学杂志* 2001; 24: 251-252 [DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2001.04.029]
- 10 Bai D, Xiang W, Chen XZ, Hu JK. [Risk factors of postoperative pulmonary infection of gastric cancer and perioperative intervention measures]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2021; 24: 185-190 [PMID: 33508925 DOI: 10.3760/cma.j.issn.441530-20200611-00353]
- 11 Meng Y, Zhao P, Yong R. Modified Frailty Index Independently Predicts Postoperative Pulmonary Infection in Elderly Patients Undergoing Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 9117-9126 [PMID: 34924772 DOI: 10.2147/CMAR.S336023]
- 12 Nakamura N, Kaida D, Tomita Y, Miyata T, Miyashita T, Fujita H, Kinami S, Ueda N, Takamura H. Risk Factors for Overall Complications and Remote Infection After Gastrectomy in Elderly Gastric Cancer Patients. *In Vivo* 2021; 35: 2917-2921 [PMID: 34410987 DOI: 10.21873/in vivo.12582]
- 13 沈荐, 李敏哲, 杜燕夫. 影响腹腔镜胃癌根治术后肺部感染的多因素分析. *中国微创外科杂志* 2021; 21: 700-704 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2021.08.006]
- 14 白静, 巴楠, 张小娟, 刘方, 李宇辉. 胃癌根治术后肺部感染病原菌及危险因素. *中华医院感染学杂志* 2020; 30: 3316-3320 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-200007]
- 15 朱志贤, 李靖锋, 唐俊, 张焱辉, 刘鹏, 张蛟. 老年胃癌根治术病人术后肺部感染的影响因素分析. *实用老年医学* 2021; 35: 57-60 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.01.015]
- 16 Liu J, Meng Z, Lv R, Zhang Y, Wang G, Xie J. Effect of intraoperative lung-protective mechanical ventilation on pulmonary oxygenation function and postoperative pulmonary complications after laparoscopic radical gastrectomy. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e8523 [PMID: 31166383 DOI: 10.1590/1414-431x20198523]
- 17 孟冬梅, 田立芝, 贺靖东, 齐玉娟, 李培军, 刘建实. 成人心脏外科术后ICU内医院感染的病原学及相关危险因素. *中华胸心血管外科杂志* 2019; 35: 334-338 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2019.06.004]
- 18 Bao Q, Zhou H, Chen X, Yang Q, Zhou J. [Characteristics and Influencing Factors of Pathogenic Bacteria in Lung Cancer Chemotherapy Combined with Nosocomial Pulmonary Infection]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2019; 22: 772-778 [PMID: 31874673 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.12.07]
- 19 罗秋平, 韦爱平, 洪凌. ICU病房多重耐药菌感染患者风险因素的网状路径分析及预防对策. *海南医学* 2021; 32: 1802-1805 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.14.009]
- 20 王肖婷, 何建秀. 腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29: 93-98 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i2.93]
- 21 黄文婷, 吴培玉, 黄慧雅, 赖开兰. ICU患者多药耐药菌感染的影响因素分析. *中华医院感染学杂志* 2019; 29: 3246-3250 [DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183415]
- 22 Li ZJ, Zhang DF, Zhang WH. Analysis of Nosocomial Infection and Risk Factors in Patients with ECMO Treatment. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 2403-2410 [PMID: 34211285 DOI: 10.2147/IDR.S306209]
- 23 Li K, Xu Y, Hu Y, Liu Y, Chen X, Zhou Y. Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *J Invest Surg* 2020; 33: 950-959 [PMID: 30885012 DOI: 10.1080/08941939.2019.1569736]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



SDF+合生元对老年重症AECOPD肠内营养患者营养和耐受性及肠屏障功能影响

杨勤, 蔡惠芳, 钟丹

杨勤, 蔡惠芳, 钟丹, 龙游县人民医院重症医学科 浙江省衢州市 324400

杨勤, 主治医师, 研究方向为重症医学.

作者贡献分布: 杨勤负责研究课题的方案设计、文章撰写和主要研究工作; 蔡惠芳、钟丹负责部分研究工作和数据分析.

通讯作者: 杨勤, 主治医师, 32440, 浙江省衢州市龙游县人民医院友钦路1号, 龙游县人民医院重症医学科. na905913490@163.com

收稿日期: 2024-03-18

修回日期: 2024-05-01

接受日期: 2024-05-28

在线出版日期: 2024-06-28

Effect of soluble dietary fiber plus synbiotics on nutrition status, tolerance of enteral nutrition, and intestinal barrier function in elderly patients with severe acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease on enteral nutrition

Qin Yang, Hui-Fang Cai, Dan Zhong

Qin Yang, Hui-Fang Cai, Dan Zhong, Department of Critical Care Medicine, Longyou People's Hospital, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qin Yang, Attending Physician, Department of Critical Care Medicine, Longyou People's Hospital, No. 1 Youqin Road, Longyou District, Quzhou 324400, Zhejiang Province, China. na905913490@163.com

Received: 2024-03-18

Revised: 2024-05-01

Accepted: 2024-05-28

Published online: 2024-06-28

Abstract

BACKGROUND

Due to age and physical reasons, elderly patients with severe acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) often suffer from malnutrition, which affects the outcome of the disease, and need to be given high-quality enteral nutrition support, but they tend to suffer from diarrhea, abdominal distension, and other adverse reactions. Improving patients' tolerance of enteral nutrition has become a necessary way to solve the problem.

AIM

To investigate the effects of soluble dietary fiber (SDF) plus synbiotics on nutrition status, tolerance of enteral nutrition, and intestinal barrier function in elderly patients with AECOPD on enteral nutrition.

METHODS

The random number table method was used to divide 208 elderly patients with severe AECOPD admitted to our hospital from January 2020 to October 2022 into four groups of 52 cases each: Conventional group, SDF group, biostime group, and SDF + biostime group. All the groups was given conventional enteral nutrition. Additionally, SDF, biostime, and SDF + biostime were given in the SDF group, biostime group, and SDF + biostime group, respectively. The groups were compared for nutritional status [total serum protein (TP), hemoglobin (HGB), prealbumin (PA), and albumin (ALB)] before nutritional support and on the 8th and 15th days, time to target energy attainment, duration of mechanical ventilation, length of stay in ICU, total length of hospital stay, blood glucose level, insulin dosage, intestinal barrier function [diamine oxidase (DAO), endotoxin, and D-lactic acid], immune function [CD4+/CD8+ ratio, immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), and immunoglobulin G (IgG)], adverse reactions, tolerance of

enteral nutrition, infection rate, and survival rate.

RESULTS

TP, HGB, PA, and ALB were significantly higher in the SDF group, biostime group, and combination group than in the conventional group on the 8th and 15th days, and in the combination group than in the SDF group and biostime group ($P < 0.05$). Time to target energy attainment, mechanical ventilation time, ICU stay time, and total hospital stay time were significantly shorter in the SDF group, biostime group, and combination group than in the conventional group, and in the combination group than in the SDF group and biostime group ($P < 0.05$). Blood glucose level and insulin dosage were significantly lower in the SDF group, biostime group, and combination group than in the conventional group on the 8th and 15th days, and in the combination group than in the SDF group and biostime group ($P < 0.05$). DAO, endotoxin, and D-lactic acid were significantly lower in the SDF group, biostime group, and combination group than in the conventional group on the 8th and 15th days, and in the combination group than in the SDF group and biostime group ($P < 0.05$). CD4⁺/CD8⁺ ratio, IgA, IgM, and IgG were significantly higher in the biostime group and combination group than in the conventional group and SDF group on days 8 and 15, and in the combination group than in the biostime group ($P < 0.05$). The total incidence of toleration-related adverse reactions in the combination group, SDF group, and biostime group was significantly lower than that of the conventional group ($P < 0.05$). The infection rate in the combination group was lower than that of the conventional group, SDF group, and biostime group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

SDF + biostime can improve tolerance of intestinal nutrition, improve nutritional status and blood glucose level, reduce insulin use, enhance intestinal barrier and immune function, reduce infection rate, and accelerate recovery in patients with severe AECOPD.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Soluble dietary fiber; Biostime; Old age; Severe AECOPD; Enteral nutrition; Tolerance; Intestinal barrier function

Citation: Yang Q, Cai HF, Zhong D. Effect of soluble dietary fiber plus synbiotics on nutrition status, tolerance of enteral nutrition, and intestinal barrier function in elderly patients with severe acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease on enteral nutrition. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 438-446
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/438.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.438>

摘要

背景

老年重症慢性阻塞性肺部疾病急性加重期(acute

exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者, 由于年龄和身体的原因, 时常发生营养不良, 影响病情的转归, 需要给予较高质量的肠内营养支持, 但是极易发生腹泻、腹胀等不良反应, 提高患者肠内营养耐受性成为解决问题的必要途径。

目的

探讨可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF)+合生元对老年重症AECOPD肠内营养患者营养和耐受性及肠屏障功能影响。

方法

随机数字表法将2020-01/2022-10我院收治的208例老年重症AECOPD患者分为4组, 各52例。常规组给予常规肠内营养, 在此基础上, SDF组添加SDF, 合生元组添加合生元, 联合组添加SDF+合生元。比较各组营养支持前、第8 d、第15 d营养状态[血清总蛋白(total protein, TP)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)]、目标能量达标时间、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、血糖水平、胰岛素用量、肠屏障功能[二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素、D-乳酸]、免疫功能[CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)]、不良反应、耐受性、感染及生存率。

结果

SDF组、合生元组、联合组第8 d、第15 d的TP、HGB、PA、ALB均高于常规组, 且联合组高于SDF组、合生元组($P < 0.05$); SDF组、合生元组、联合组目标能量达标时间、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间短于常规组, 且联合组短于SDF组、合生元组($P < 0.05$); SDF组、合生元组、联合组第8 d、第15 d的血糖水平、胰岛素用量均低于常规组, 且联合组低于SDF组、合生元组($P < 0.05$); SDF组、合生元组、联合组第8 d、第15 d的DAO、内毒素、D-乳酸均低于常规组, 且联合组低于SDF组、合生元组($P < 0.05$); 合生元组、联合组第8 d、第15 d的CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG均高于常规组、SDF组, 且联合组高于合生元组($P < 0.05$); 联合组、SDF组、合生元组耐受性相关的不良反应总发生率低于常规组($P < 0.05$); 联合组感染率低于常规组、SDF组、合生元组($P < 0.05$)。

结论

SDF+合生元可提高老年重症AECOPD患者对肠内营养耐受性, 改善患者营养状态和血糖水平, 减少胰岛素应用, 增强肠屏障和免疫功能, 降低感染率, 加快患者康复进程。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 可溶性膳食纤维; 合生元; 老年; 重症AECOPD; 肠内营养; 耐受性; 肠屏障功能

核心提要: 老年重症慢性阻塞性肺部疾病急性加重期患者对肠内营养的要求较高, 可溶性膳食纤维+合生元在营养补充和对病情的恢复各指标中均有显著的效果, 值得临床应用。

文献来源: 杨勤, 蔡惠芳, 钟丹. SDF+合生元对老年重症AECOPD肠内营养患者营养和耐受性及肠屏障功能影响. 世界华人消化杂志 2024; 32(6): 438-446

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/438.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.438>

0 引言

慢性阻塞性肺部疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是慢性阻塞性肺病患者高致残率和致死率重要诱因, 严重威胁生命健康^[1]. 老年重症AECOPD因身体素质、病情、有创通气等原因, 常伴有营养不良, 不仅影响患者心肺功能, 还会对患者病情转归造成重要影响, 因此给予营养支持意义重大^[2]. 肠内营养是危重症患者首选喂养方式^[3]. 多项随机对照临床试验^[4,5]及Meta分析^[6]均表明, 与延迟肠内营养相比, 早期肠内营养能降低重症患者感染率, 提高生存率. 但在临床实际中, 老年重症AECOPD患者实施肠内营养时, 极易发生腹泻、腹胀、误吸等, 影响肠内营养顺利实施、目标能量达标时间与营养状态, 并进一步影响患者病情康复和预后, 所以如何科学有效地提高患者肠内营养耐受性, 加快康复进程成为临床研究一个热点与棘手问题. 可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF)产生的能量较少, 不能被人体消化酶完全分解, 但近年来发现其具有相当重要生理作用, 如调节肠道微生态、加快结肠传输等^[7]. 在重症胰腺炎患者肠内营养支持中添加SDF被证实能减少喂养不耐受的发生, 但在老年重症AECOPD领域报道较少, 是否能取得类似结果仍不明确^[8]. 合生元包含益生菌和益生元, 具有调节肠道微生态、胃肠功能等作用, 在食管癌领域已有循证医学证据表明, 肠内营养添加合生元能进一步改善营养状态, 减少腹泻的发生^[9]. 本研究初次探讨可溶性膳食纤维+合生元对老年重症AECOPD肠内营养患者营养和耐受性及肠屏障功能影响, 以期为提高老年重症AECOPD肠内营养管理水平、不良反应预防水平等提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)纳入标准: 符合AECOPD诊断标准^[10]; 急性

生理和慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) ≥ 15 分; 年龄 ≥ 60 岁; 营养风险筛查2002评分 ≥ 3 分; 接受气管插管通气治疗, 预计不能摄食时间 ≥ 3 d; 患者及其家属签署知情同意书; (2)排除标准: 恶病质者; 严重肝肾功能异常; 存在肠穿孔、肠出血、肠梗阻; 胃肠功能衰竭; 消化系统等癌症; 血流动力学严重紊乱; 对肠内营养液任一成分过敏. 本研究获本院医学伦理委员会审批通过, 取得直系家属知情同意.

随机数字表法将2020-01/2022-10我院收治的208例老年重症AECOPD患者分为4组, 各52例. 4组年龄、性别、体质量指数、慢性阻塞性肺疾病病程、吸烟、饮酒、APACHE II评分均衡可比($P > 0.05$), 见表1.

1.2 方法 各组均予以有创通气、平喘、化痰、抗感染、抗炎等常规对症治疗. 根据《中国急诊危重症患者肠内营养治疗专家共识》^[11], 完善营养风险筛查2002评分、胃肠功能、血流动力学等评估, 无相关禁忌症时于入院24 h-48 h内开始肠内营养支持. 常规组给予常规肠内营养, 均经鼻喂养管(德国Freka Tube, 3.5 mm内径)持续输注能全力(纽迪希亚制药(无锡)有限公司, 国药准字H20030012), 输注速度和剂量用肠内营养输注泵(中国广州贝康医疗科技, BN-700A)控制, 以20 mL/h泵入, 每4 h进行一次耐受性评估, 若出现腹胀、呕吐或潴留量 > 200 mL, 不再加量; 若耐受性良好, 每次增加20 mL/h至目标量. 营养目标: 能量目标量25-30 kcal/(kg·d), 蛋白1.2-2.0 g/(kg·d), 因重症患者常存在不同程度水肿, 故采用理想体质量. 全部患者肠内营养支持过程中床头抬高30°-45°, 由专业护师对管道进行护理. 在此基础上, SDF组添加SDF(北京同泽康成医疗科技有限公司), 每500 mL肠内营养液中添加3.5 g. 合生元组添加合生元, 即益生菌+益生元, 益生菌(0.5 g/片, 内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字S19980004, 每片含长双歧杆菌活菌 $\geq 0.5 \times 10^7$ CFU、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌活菌 $\geq 0.5 \times 10^6$ CFU), 4片/次, 碾碎与肠内营养液混合均匀后泵入, 3次/d; 益生元(上海上药信宜药厂)2 g/次, 应20 mL温水混合均匀后加入肠内营养液泵入, 3次/d. 联合组添加SDF+合生元, 方法分别同SDF组和合生元组. 各组患者干预周期均为2 wk.

1.3 观察指标

1.3.1 比较各组营养状态: 于营养支持前、第8 d、第15 d分别采集5 mL空腹血, 用全自动生化分析仪(美国贝克曼DXC800)检测血清总蛋白(total protein, TP)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)水平.

1.3.2 比较各组住院期间相关指标: 比较各组目标能量

达标时间、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间。

1.3.3 比较各组血糖水平、胰岛素用量: 取营养支持前、第8 d、第15 d的外周血标本, 采用葡萄糖氧化酶法检测血糖水平, 记录患者第8 d、第15 d胰岛素用量。

1.3.4 比较各组肠屏障功能: 二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素、D-乳酸, 取营养支持前、第8 d、第15 d的外周血标本, 采用酶联免疫吸附法检测DAO、内毒素含量, 采用分光光度法检测D-乳酸含量。

1.3.5 比较各组免疫功能: CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG), 取营养支持前、第8 d、第15 d的外周血标本, 采用流式细胞技术检测CD4⁺/CD8⁺, 采用散射比浊法检测血清IgA、IgM、IgG水平。

1.3.6 观察指标: 比较各组不良反应、耐受性、感染及生存率, 其中不良反应包括误吸, 耐受性包括腹泻、恶心/呕吐、腹痛、腹胀、胃潴留、下消化道麻痹, 各项不良反应的诊断参考国内急诊/重症相关专家小组制定的《中国危重症患者肠内营养支持常见并发症预防管理专家共识》^[12]; 感染指医院获得性肺炎, 包括以下情形: (1)无明显潜伏期的感染, 入院48 h后发生的感染; (2)有明确潜伏期的感染, 自入院起超过平均潜伏期后发生的感染为医院感染; (3)在原有基础上出现其他部位新的感染或又分离出新的病原体的感染。治疗后病情明显好转, 达出院标准, 以电脑或门诊方式随访30 d, 统计各组生存率。

统计学处理 数据用SPSS 24.0处理, 计量资料用Levene法行方差齐性检验, 用Kolmogorov-Smirnov行正态性检验, 满足方差齐性和正态分布时以(mean±SD)表示, 多组间比较以单因素方差分析, 两两比较以LSD-*t*检验; 计数资料用*n*(%)表示, χ^2 检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 营养状态 各组第8 d、第15 d的TP、HGB、PA、ALB均高于营养支持前(*P*<0.05); SDF组、合生元组、联合组第8 d、第15 d的TP、HGB、PA、ALB均高于常规组(*P*<0.05); SDF组、合生元组第8 d、第15 d的TP、HGB、PA、ALB比较, 差异无统计学意义; 联合组第8 d、第15 d的TP、HGB、PA、ALB均高于SDF组、合生元组(*P*<0.05)。见表2。

2.2 目标能量达标时间、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间 SDF组、合生元组、联合组目标能量达标时间、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间

短于常规组(*P*<0.05); 联合组目标能量达标时间、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间短于SDF组、合生元组(*P*<0.05)。见表3。

2.3 血糖水平、胰岛素用量 各组第8 d、第15 d的血糖水平均低于营养支持前(*P*<0.05); SDF组、合生元组、联合组第8 d、第15 d的血糖水平、胰岛素用量均低于常规组(*P*<0.05); SDF组、合生元组第8 d、第15 d的血糖水平、胰岛素用量比较, 差异无统计学意义; 联合组第8 d、第15 d的血糖水平、胰岛素用量均低于SDF组、合生元组(*P*<0.05)。见表4。

2.4 肠屏障功能 各组第8 d、第15 d的DAO、内毒素、D-乳酸均低于营养支持前(*P*<0.05); SDF组、合生元组、联合组第8 d、第15 d的DAO、内毒素、D-乳酸均低于常规组(*P*<0.05); SDF组、合生元组第8 d、第15 d的DAO、内毒素、D-乳酸比较, 差异无统计学意义; 联合组第8 d、第15 d的DAO、内毒素、D-乳酸均低于SDF组、合生元组(*P*<0.05)。见表5。

2.5 免疫功能 各组第8 d、第15 d的CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG均高于营养支持前(*P*<0.05); 合生元组、联合组第8 d、第15 d的CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG均高于常规组、SDF组(*P*<0.05); SDF组第8 d、第15 d的CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG与常规组比较, 差异无统计学意义; 联合组第8 d、第15 d的CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG均高于合生元组(*P*<0.05)。见表6。

2.6 不良反应、耐受性、感染及生存率 联合组、SDF组、合生元组耐受性相关的不良反应总发生率低于常规组(*P*<0.05); 联合组感染率低于常规组、SDF组、合生元组(*P*<0.05)。见表7。

3 讨论

老年重症AECOPD严重的呼吸和通气功能异常, 导致呼吸肌疲劳, 加之急性应激状态下, 能量大量消耗, 且长时间的有创机械通气限制了患者经口摄入饮食, 使患者易出现营养风险。本研究, 发现SDF+合生元可提高老年重症AECOPD肠内营养患者营养状态。肠内营养支持直接经胃肠道为患者提供营养物质, 经人体消化吸收后, 可避免因无法进食、能量过度消耗等造成的营养风险。约60%老年重症患者存在胃肠道动力问题, 且随着年龄递增, 这一比例逐渐升高^[13]。SDF在肠道中发酵成气体和具有生理活性的丁酸、乙酸等副产物, 通过增强胃肠道动力, 保护胃肠黏膜, 促进肠道对营养的吸收, 进而发挥改善营养状态作用^[14]。同时SDF对胃肠动力调节作用是双向的, 当肠蠕动频率过高时, 其能降低肠蠕动; 当肠蠕动频率过低时, 其又能加快肠蠕动^[15]。合生元中益生菌改善营养机制包括促进消化吸收、防止细菌移位损伤胃

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	年龄(mean ± SD, 岁)	性别(男/女)	体质指数(mean ± SD, kg/m ²)	慢性阻塞性肺病程(mean ± SD, 年)	吸烟	饮酒	APACHE II 评分(mean ± SD, 分)
常规组	52	70.34 ± 8.50	28/24	23.39 ± 1.16	6.73 ± 2.19	14(26.92)	5(9.62)	23.95 ± 2.87
SDF组	52	69.75 ± 7.82	23/29	23.56 ± 1.07	6.64 ± 2.08	10(19.23)	8(15.38)	23.84 ± 3.08
合生元组	52	70.18 ± 8.04	25/27	23.48 ± 1.19	6.79 ± 2.20	12(23.08)	6(11.54)	23.70 ± 3.15
联合组	52	69.62 ± 7.30	22/30	23.51 ± 1.22	6.55 ± 2.11	16(30.77)	10(19.23)	24.16 ± 2.99
χ ² /F值		0.097	1.621	0.197	0.125	2.051	2.364	0.214
P值		0.962	0.655	0.899	0.946	0.562	0.500	0.886

SDF: 可溶性膳食纤维; APACHE: 急性生理学及慢性健康状况评分系统.

表 2 各组营养状态比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	营养支持前	第8 d	第15 d
TP(g/L)	常规组	52	60.95 ± 2.26	62.25 ± 1.06 ^a	64.86 ± 1.71 ^a
	SDF组	52	59.87 ± 3.14	64.38 ± 1.25 ^{abc}	67.42 ± 1.80 ^{abc}
	合生元组	52	60.78 ± 2.91	64.19 ± 1.33 ^{abc}	67.30 ± 1.66 ^{abc}
	联合组	52	59.93 ± 2.77	66.52 ± 1.64 ^{ab}	70.95 ± 1.54 ^{ab}
	F值		2.112	88.741	115.736
P值		0.100	0.000	0.000	
HGB(g/L)	常规组	52	94.85 ± 3.55	96.00 ± 2.52 ^a	99.79 ± 3.37 ^a
	SDF组	52	95.60 ± 4.18	99.84 ± 3.11 ^{abc}	104.13 ± 3.05 ^{abc}
	合生元组	52	94.92 ± 3.76	100.16 ± 3.08 ^{abc}	104.28 ± 2.99 ^{abc}
	联合组	52	95.19 ± 3.83	104.62 ± 2.79 ^{ab}	109.50 ± 3.46 ^{ab}
	F值		0.408	77.677	78.966
P值		0.747	0.000	0.000	
PA(mg/L)	常规组	52	181.33 ± 8.50	183.48 ± 7.26 ^a	186.51 ± 6.02 ^a
	SDF组	52	179.86 ± 9.17	190.03 ± 7.51 ^{abc}	194.82 ± 8.63 ^{abc}
	合生元组	52	180.59 ± 8.79	189.72 ± 6.99 ^{abc}	193.60 ± 8.57 ^{abc}
	联合组	52	180.04 ± 9.32	195.34 ± 8.08 ^{ab}	224.39 ± 9.00 ^{ab}
	F值		0.283	21.924	220.823
P值		0.837	0.000	0.000	
ALB(g/L)	常规组	52	29.96 ± 0.87	31.00 ± 0.48 ^a	32.75 ± 0.51 ^a
	SDF组	52	30.05 ± 0.91	32.57 ± 0.56 ^{abc}	33.18 ± 0.62 ^{abc}
	合生元组	52	29.87 ± 0.90	32.48 ± 0.55 ^{abc}	33.05 ± 0.64 ^{abc}
	联合组	52	29.94 ± 0.88	34.02 ± 0.62 ^{ab}	35.62 ± 0.59 ^{ab}
	F值		0.361	257.105	260.670
P值		0.781	0.000	0.000	

^aP<0.05, 与营养支持前比较; ^bP<0.05, 与常规组比较; ^cP<0.05, 与联合组比较. TP: 总蛋白; HGB: 血红蛋白; PA: 前白蛋白; ALB: 白蛋白; SDF: 可溶性膳食纤维.

肠功能、保护胃肠黏膜等, 益生元主要成分为蔗果低聚糖, 可促进肠道有益菌生长, 抑制肠道有害菌生长, 为益生菌定植、生长创造有利局部微环境, 从而增强益生菌功能^[16]. 因此在肠内营养中添加SDF+合生元能促进患者营养状态的改善.

应激性高血糖是机体基本的保护反应, 作为老年重症AECOPD患者常见表现之一, 当出现血糖异常升高、

难以控制时, 与患者较差预后直接相关^[17]. 资料^[18]显示, 危重患者血糖若持续>10 mmol/L, 应使用胰岛素控制血糖, 并在肠内营养支持期间, 尽可能降低升糖指数. Basu等^[19]报道, SDF可降低肥胖女性血糖水平. 一项系统评价和荟萃分析^[20]显示, 2型糖尿病患者补充SDF, 可提高患者血糖控制达标率. Seifi等^[21]肠内营养中补充合生元能通过调节肠道菌群, 提高管饲危重成年患者葡萄糖稳态.

表 3 各组目标能量达标时间、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间比较(mean ± SD)

组别	例数	能全力用量(kcal/d)	蛋白质(g/d)	目标能量达标时间(d)	机械通气时间(d)	ICU住院时间(d)	总住院时间(d)
常规组	52	1920.37 ± 432.55	122.51 ± 28.40	6.12 ± 1.55	12.47 ± 2.02	17.90 ± 1.65	20.33 ± 2.31
SDF组	52	2018.53 ± 441.90	120.96 ± 31.29	4.96 ± 1.34 ^{ab}	10.99 ± 1.86 ^{ab}	15.87 ± 1.28 ^{ab}	18.18 ± 2.07 ^{ab}
合生元组	52	2032.00 ± 418.95	124.00 ± 30.57	5.05 ± 1.29 ^{ab}	11.18 ± 1.72 ^{ab}	15.90 ± 1.34 ^{ab}	18.26 ± 1.98 ^{ab}
联合组	52	1959.67 ± 426.34	121.75 ± 32.63	3.11 ± 0.86 ^a	9.65 ± 1.34 ^a	13.68 ± 1.59 ^a	16.00 ± 2.34 ^a
F值		0.762	0.092	49.215	22.530	71.162	34.201
P值		0.517	0.964	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^aP<0.05, 与常规组比较; ^bP<0.05, 与联合组比较. SDF: 可溶性膳食纤维; ICU: 重症加强护理病房.

表 4 各组血糖水平、胰岛素用量比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	营养支持前	第8 d	第15 d
血糖(mmol/L)	常规组	52	8.85 ± 2.19	8.40 ± 0.38 ^a	8.26 ± 0.47 ^a
	SDF组	52	9.04 ± 1.96	7.96 ± 0.43 ^{abc}	7.85 ± 0.64 ^{abc}
	合生元组	52	8.97 ± 2.08	7.94 ± 0.50 ^{abc}	7.79 ± 0.53 ^{abc}
	联合组	52	9.10 ± 1.88	7.69 ± 0.47 ^{ab}	7.32 ± 0.55 ^{ab}
	F值		0.145	22.638	25.388
P值		0.933	0.000	0.000	
胰岛素用量(U)	常规组	52	/	22.52 ± 2.94	13.68 ± 2.44
	SDF组	52	/	20.03 ± 2.85 ^{bc}	11.03 ± 1.82 ^{bc}
	合生元组	52	/	19.94 ± 2.78 ^{bc}	10.96 ± 2.07 ^{bc}
	联合组	52	/	17.00 ± 3.52 ^b	9.22 ± 2.16 ^b
	F值			28.741	38.652
P值			0.000	0.000	

^aP<0.05, 与营养支持前比较; ^bP<0.05, 与常规组比较; ^cP<0.05, 与联合组比较. “/”: 无此项数据; SDF: 可溶性膳食纤维.

本研究联合应用SDF和合生元, 结果显示, 肠内营养中添加SDF和合生元, 能降低血糖, 减少胰岛素应用剂量. 一方面SDF本身不提供能量, 另一方面添加SDF和合生元, 能增强肌肉、脂肪细胞等对胰岛素的敏感性, 并延缓肠道对葡萄糖吸收, 从而有利于降低血糖, 减少胰岛素用量^[22].

老年重症AECOPD患者由于营养问题、胃肠道功能受损等, 使肠道菌群种类和数量发生改变, 有害菌增多, 破坏了肠道菌群的稳态, 损伤肠黏膜屏障, 增加菌群移位风险. 研究表明^[23], 老年重症AECOPD患者D-乳酸水平升高, 存在肠屏障受损, 并与患者病情严重程度密切相关. 本研究结果提示SDF+合生元可保护肠屏障功能. SDF能诱导短链脂肪酸合成, 降低肠道pH值, 加快肠道原有益菌生长, 以竞争性黏附方式抑制有害菌、机会致病菌, 减少或避免细菌移位, 降低内毒素、D-乳酸合成释放, 且其保护肠黏膜的作用, 可减少因黏膜上皮细胞损伤引起的DAO合成, 增强肠黏膜屏障功能^[24]. 合生元调节肠屏障功能的机制与SDF存在相似之处, 如促进有益菌生长、抑制有害菌和细菌移位等, 可见两者具

有机制上的协同作用, 故联合应用时, 能进一步增强肠屏障功能. 另合生元组、联合组第8 d、第15 d的CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG均高于常规组、SDF组, 且联合组高于合生元组, 提示SDF+合生元还能提高细胞免疫功能和体液免疫功能, 这与患者营养状态改善、肠屏障功能增强有关.

喂养不耐受是肠内营养面临的一个重要问题. 本研究结果显示, 联合组、SDF组、合生元组耐受性相关的不良反应总发生率低于常规组, 提示添加SDF、合生元均能提高老年重症AECOPD肠内营养患者的耐受性. D'Onofrio等^[25]长期家庭肠内营养期间, 添加合生元, 可减少功能性肠病患者腹泻次数与腹泻发生率, 预防便秘发生. Seif等^[26]报道补充合生元可提高危重患者对肠内营养耐受性, 本研究结论与之相似. 本研究结果联合组耐受性相关的不良反应总发生率最低, 与SDF组、合生元组比较未见明显差异, 可能是纳入研究对象数量较少造成的, 下一步仍需增加样本量进行进一步的验证. 联合组感染率低于常规组、SDF组、合生元组, 提示SDF+合生元能降低感染发生率, 有利于减轻患者经济负担,

表 5 各组肠屏障功能比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	营养支持前	第8 d	第15 d
DAO(EU/mL)	常规组	52	4.30 ± 0.25	3.74 ± 0.30 ^a	3.44 ± 0.20 ^a
	SDF组	52	4.28 ± 0.29	3.21 ± 0.26 ^{abc}	2.70 ± 0.23 ^{abc}
	合生元组	52	4.29 ± 0.27	3.25 ± 0.19 ^{abc}	2.67 ± 0.25 ^{abc}
	联合组	52	4.31 ± 0.28	2.88 ± 0.24 ^{ab}	2.29 ± 0.18 ^{ab}
F值			0.116	104.014	256.253
P值			0.950	0.000	0.000
内毒素(EU/L)	常规组	52	2.60 ± 0.38	1.97 ± 0.20 ^a	1.79 ± 0.22 ^a
	SDF组	52	2.65 ± 0.43	1.79 ± 0.24 ^{abc}	1.52 ± 0.16 ^{abc}
	合生元组	52	2.59 ± 0.40	1.82 ± 0.21 ^{abc}	1.48 ± 0.19 ^{abc}
	联合组	52	2.62 ± 0.39	1.56 ± 0.17 ^{ab}	1.04 ± 0.20 ^{ab}
F值			0.227	34.992	133.620
P值			0.878	0.000	0.000
D-乳酸(mg/L)	常规组	52	4.57 ± 0.25	3.63 ± 0.18 ^a	3.25 ± 0.19 ^a
	SDF组	52	4.60 ± 0.27	3.37 ± 0.20 ^{abc}	2.97 ± 0.18 ^{abc}
	合生元组	52	4.59 ± 0.23	3.41 ± 0.19 ^{abc}	3.02 ± 0.20 ^{abc}
	联合组	52	4.62 ± 0.18	2.99 ± 0.15 ^{ab}	2.72 ± 0.16 ^{ab}
F值			0.408	112.204	73.314
P值			0.747	0.000	0.000

^aP<0.05, 与营养支持前比较; ^bP<0.05, 与常规组比较; ^cP<0.05, 与联合组比较. SDF: 可溶性膳食纤维; DAO: 二胺氧化酶.

表 6 各组免疫功能比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	营养支持前	第8 d	第15 d
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	常规组	52	1.06 ± 0.11	1.10 ± 0.05 ^a	1.12 ± 0.10 ^a
	SDF组	52	1.07 ± 0.15	1.11 ± 0.07 ^a	1.14 ± 0.12 ^a
	合生元组	52	1.05 ± 0.14	1.18 ± 0.06 ^{abc}	1.25 ± 0.11 ^{abc}
	联合组	52	1.04 ± 0.13	1.23 ± 0.08 ^{ab}	1.31 ± 0.10 ^{ab}
F值			0.488	45.027	36.530
P值			0.691	0.000	0.000
IgA(g/L)	常规组	52	1.64 ± 0.45	1.85 ± 0.24 ^a	2.28 ± 0.29 ^a
	SDF组	52	1.66 ± 0.50	1.90 ± 0.25 ^a	2.30 ± 0.34 ^a
	合生元组	52	1.70 ± 0.51	2.11 ± 0.29 ^{abc}	2.46 ± 0.38 ^{abc}
	联合组	52	1.68 ± 0.52	2.50 ± 0.37 ^{ab}	2.89 ± 0.35 ^{ab}
F值			0.141	53.296	35.792
P值			0.935	0.000	0.000
IgM(g/L)	常规组	52	1.25 ± 0.27	1.31 ± 0.20 ^a	1.40 ± 0.31 ^a
	SDF组	52	1.28 ± 0.26	1.32 ± 0.23 ^a	1.43 ± 0.29 ^a
	合生元组	52	1.27 ± 0.29	1.44 ± 0.25 ^{abc}	1.58 ± 0.27 ^{abc}
	联合组	52	1.29 ± 0.28	1.50 ± 0.32 ^{ab}	1.76 ± 0.44 ^{ab}
F值			0.200	6.959	12.677
P值			0.896	0.000	0.000
IgG(g/L)	常规组	52	8.55 ± 1.24	9.18 ± 0.56 ^a	9.72 ± 0.68 ^a
	SDF组	52	8.60 ± 1.37	9.22 ± 0.64 ^a	9.80 ± 0.73 ^a
	合生元组	52	8.64 ± 1.28	10.07 ± 0.59 ^{abc}	10.63 ± 0.71 ^{abc}
	联合组	52	8.59 ± 1.19	11.34 ± 0.58 ^{ab}	12.40 ± 0.65 ^{ab}
F值			0.044	151.319	167.739
P值			0.988	0.000	0.000

^aP<0.05, 与营养支持前比较; ^bP<0.05, 与常规组、SDF组比较; ^cP<0.05, 与联合组比较. SDF: 可溶性膳食纤维; IgA: 免疫球蛋白A; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G.

表 7 各组不良反应、耐受性、感染及生存率比较[n(%)]

组别	例数	误吸	耐受性						总发生率	感染率	生存率
			腹泻	恶心/呕吐	腹痛	腹胀	胃滞留	下消化道麻痹			
常规组	52	0(0)	3(5.77)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	0(0)	1(1.92)	8(15.38)	8(15.38) ^a	50(96.15)
SDF组	52	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	0(0)	0(0)	1(1.92)	0(0)	3(5.77) ^b	7(13.46) ^a	52(100.00)
合生元组	52	0(0)	0(0)	1(1.92)	1(1.92)	0(0)	0(0)	0(0)	2(3.85) ^b	6(11.54) ^a	51(98.08)
联合组	52	0(0)	0(0)	1(1.92)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.92) ^b	0(0)	52(100.00)
χ^2 值		3.015							8.884	8.210	3.720
P值		0.389							0.031	0.042	0.293

^a $P < 0.05$, 与联合组比较; ^b $P < 0.05$, 与常规组比较. SDF: 可溶性膳食纤维.

缩短住院时间, 加快病情康复. 在肠内营养基础上, 添加SDF和合生元, 可通过提高肠内营养耐受性, 改善患者营养状态, 增强肠屏障和免疫功能, 有利于减少医院获得性肺炎发生, 且各组常规治疗中包含了抗炎、抗感染, 同时添加SDF和合生元缩短了机械通气时间, 亦有助于降低感染率. 在此基础上, 本研究还发现, SDF+合生元可缩短老年重症AECOPD肠内营养患者目标能量达标时间, 加快患者康复进程, 同时亦提示对老年重症AECOPD患者, 给予科学的肠内营养有助于病情的康复. 值得注意的是, SDF+合生元有诸多优势, 但会增加患者经济负担, 在使用前应充分告知患者及其家属, 以便于其结合自身情况进行选择.

4 结论

综上, SDF+合生元可提高老年重症AECOPD患者对肠内营养耐受性, 改善患者营养状态和血糖水平, 减少胰岛素应用, 增强肠屏障和免疫功能, 降低感染率, 加快患者康复进程.

文章亮点

实验背景

老年重症慢性阻塞性肺部疾病急性加重期(acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者, 在治疗过程中往往需要进行营养支持, 维持身体的各项正常生理机能, 其中以肠内营养为主, 但是由于受年龄、免疫力、机能衰退等影响, 会出现诸多不良反应, 影响治疗的疗效和身体康复.

实验动机

近年来, 可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF)在调节肠道微生态、加快结肠传输中发挥重要作用. 合生元中的益生菌和益生元, 具有调节肠道微生态、胃肠功能, 减少腹泻的发生等作用. 对肠内营养治疗的患者可以起

到很好的辅助效果.

实验目标

本研究针对老年重症AECOPD患者的特点, 利用SDF和合生元在肠道调节中的优势和作用功效, 将二者联合通过肠内营养对患者进行治疗, 为临床老年重症AECOPD患者的肠内营养提供借鉴.

实验方法

采用对比的方法, 通过比较各组营养支持前后营养状态、空腹血糖、屏障功能等具体指标, 观察各组之间的指标收否有统计学差异.

实验结果

营养支持后, 与常规组、SDF组、合生元组相比, 联合组的营养状态更好, 免疫功能更高, 目标能量达标时间、机械通气时间、重症监护室住院时间、总住院时间更短, 血糖水平、胰岛素用量、二胺氧化酶、内毒素、D-乳酸更低, 不良反应率更低.

实验结论

SDF联合合生元通过肠内营养对老年重症AECOPD患者的效果更好, 不良反应更少, 更有利于患者的疾病治疗和身体康复.

展望前景

SDF联合合生元有利于改善老年重症AECOPD患者的肠内营养效果, 但是本研究还存在组内病例数不够多、临床应用成本较高的问题, 需要再接下来的研究中改进和突破.

5 参考文献

- Xu J, Wang X, Li Z, Shi Y, Shi W, Liu Y, Zhao Y, Zhao Y. AECOPD research in the past ten years: a bibliographic analysis based on Web of Science. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 10401-10413 [PMID:

- 34763486 DOI: 10.21037/apm-21-2756]
- 2 de Araújo BE, Kowalski V, Leites GM, da Silva Fink J, Silva FM. AND-ASPEN and ESPEN consensus, and GLIM criteria for malnutrition identification in AECOPD patients: a longitudinal study comparing concurrent and predictive validity. *Eur J Clin Nutr* 2022; 76: 685-692 [PMID: 34702965 DOI: 10.1038/s41430-021-01025-x]
 - 3 Barhorst S, Prior RM, Kanter D. Implementation of a best-practice guideline: Early enteral nutrition in a neuroscience intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2023; 47: 87-91 [PMID: 35616290 DOI: 10.1002/jpen.2411]
 - 4 Zhang C, Ren D, Chuyang C, Wang Q, Liu L, Zou H. Effect of standardized enteral nutrition on AECOPD patients with respiratory failure. *Am J Transl Res* 2021; 13: 10793-10800 [PMID: 34650757]
 - 5 Landais M, Nay MA, Auchabie J, Hubert N, Frerou A, Yehia A, Mercat A, Jonas M, Martino F, Moriconi M, Courte A, Robert-Edan V, Conia A, Bavoze F, Egreteau PY, Bruel C, Renault A, Huet O, Feller M, Chudeau N, Ferrandiere M, Rebion A, Robert A, Giraudeau B, Reigner J, Thille AW, Tavernier E, Ehrmann S; REVA network and CRICS-TriggerSEP F-CRIN research network. Continued enteral nutrition until extubation compared with fasting before extubation in patients in the intensive care unit: an open-label, cluster-randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 319-328 [PMID: 36693402 DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00413-1]
 - 6 Chen X, Hu Y, Yuan X, Yang J, Ka Li. Effect of early enteral nutrition combined with probiotics in patients with stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2022; 76: 592-603 [PMID: 34302128 DOI: 10.1038/s41430-021-00986-3]
 - 7 Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 101-116 [PMID: 33208922 DOI: 10.1038/s41575-020-00375-4]
 - 8 Chen T, Ma Y, Xu L, Sun C, Xu H, Zhu J. Soluble Dietary Fiber Reduces Feeding Intolerance in Severe Acute Pancreatitis: A Randomized Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45: 125-135 [PMID: 32141126 DOI: 10.1002/jpen.1816]
 - 9 Motoori M, Sugimura K, Tanaka K, Shiraishi O, Kimura Y, Miyata H, Yamasaki M, Makino T, Miyazaki Y, Iwama M, Yamashita K, Niikura M, Sugimoto T, Asahara T, Fujitani K, Yasuda T, Doki Y, Yano M. Comparison of synbiotics combined with enteral nutrition and prophylactic antibiotics as supportive care in patients with esophageal cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: A multicenter randomized study. *Clin Nutr* 2022; 41: 1112-1121 [PMID: 35413573 DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.023]
 - 10 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版). 国际呼吸杂志 2017; 37: 1041-1057 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001]
 - 11 中国急诊危重症患者肠内营养治疗专家共识组. 中国急诊危重症患者肠内营养治疗专家共识. 中华急诊医学杂志 2022; 31: 281-290 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.03.004]
 - 12 国内急诊/重症相关专家小组. 中国危重症患者肠内营养支持常见并发症预防管理专家共识(2021版). 中华危重病急救医学 2021; 33: 897-912
 - 13 Bischoff SC, Austin P, Bowykens K, Chourdakis M, de la Cuerda Compés C, Jonkers-Schuitema C, Lichota M, Nyulasi J, Schneider SM, Stanga Z, Pirone L, Cantón Blanco A. [ESPEN practical guideline: Home enteral nutrition]. *Nutr Hosp* 2023; 40: 858-885 [PMID: 37409729 DOI: 10.20960/nh.04796]
 - 14 Cara KC, Beauchesne AR, Wallace TC, Chung M. Safety of Using Enteral Nutrition Formulations Containing Dietary Fiber in Hospitalized Critical Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45: 882-906 [PMID: 34165812 DOI: 10.1002/jpen.2210]
 - 15 Yu D, Cheng M, Guo L, Liu W, Liu Y, Ning K, Tong Y, Yan X, Qiu L, Qi H. Influence of oral nutritional agents rich in soluble dietary fiber on intestinal flora of elderly men with malnutrition. *Ageing Med (Milton)* 2021; 4: 162-168 [PMID: 34553112 DOI: 10.1002/agm2.12174]
 - 16 洪伟焯, 王梅平, 肖春红, 张再重, 祁亚峰, 王烈. 合生元联合谷氨酰胺对重症急性胰腺炎病人行早期肠内营养耐受性及营养状况的影响. 肠外与肠内营养 2022; 29: 85-88 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2022.02.005]
 - 17 Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, Luger A, McDonnell ME, Murad MH, Nielsen C, Pegg C, Rushakoff RJ, Santesso N, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 2101-2128 [PMID: 35690958 DOI: 10.1210/clinem/dgac278]
 - 18 Zhang H, Li L, Wu J, Xu W, Wu J. Enteral Nutrition Preparations for Blood Glucose Variability and Prognosis for Severe Acute Pancreatitis With Stress Hyperglycemia. *Altern Ther Health Med* 2023; 29: 163-169 [PMID: 36074968]
 - 19 Basu A, Feng D, Planinic P, Ebersole JL, Lyons TJ, Alexander JM. Dietary Blueberry and Soluble Fiber Supplementation Reduces Risk of Gestational Diabetes in Women with Obesity in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2021; 151: 1128-1138 [PMID: 33693835 DOI: 10.1093/jn/nxaa435]
 - 20 Xie Y, Gou L, Peng M, Zheng J, Chen L. Effects of soluble fiber supplementation on glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2021; 40: 1800-1810 [PMID: 33162192 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.032]
 - 21 Seifi N, Amin Mohammadi M, Dabagh AE, Sedaghat A, Rezvani R, Khadem-Rezaian M, Nematy M, Safarian M. The effect of early enteral nutrition supplemented with synbiotics on lipid and glucose homeostasis in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Diabetes Metab Syndr* 2022; 16: 102352 [PMID: 34972039 DOI: 10.1016/j.dsx.2021.10.2352]
 - 22 Kimura Y, Yoshida D, Hirakawa Y, Hata J, Honda T, Shibata M, Sakata S, Uchida K, Kitazono T, Ninomiya T. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study. *J Diabetes Investig* 2021; 12: 527-536 [PMID: 32738819 DOI: 10.1111/jdi.13377]
 - 23 孙腾飞, 范克新, 韩俊岭. 老年中重度AECOPD患者肠道黏膜功能的临床研究. 新医学 2022; 53: 683-686 [DOI: 10.3969/j.jissn.0253-9802.2022.09.012]
 - 24 Sato S, Chinda D, Shimoyama T, Iino C, Kudo S, Sawada K, Mikami T, Nakaji S, Sakuraba H, Fukuda S. A Cohort Study of the Effects of Daily-Diet Water-Soluble Dietary Fiber on Butyric Acid-Producing Gut Microbiota in Middle-Aged and Older Adults in a Rural Region. *Microorganisms* 2022; 10 [PMID: 36144415 DOI: 10.3390/microorganisms10091813]
 - 25 D'Onofrio V, Del Chierico F, Belci P, Vernocchi P, Quagliariello A, Reddel S, Conta G, Mancino MV, Fadda M, Scigliano MC, Morelli R, De Francesco A, Guagnini F, Fassio F, Galletti R, Putignani L. Effects of a Synbiotic Formula on Functional Bowel Disorders and Gut Microbiota Profile during Long-Term Home Enteral Nutrition (LTHEN): A Pilot Study. *Nutrients* 2020; 13 [PMID: 33383954 DOI: 10.3390/nu13010087]
 - 26 Seifi N, Rezvani R, Sedaghat A, Nematy M, Khadem-Rezaian M, Safarian M. The effects of synbiotic supplementation on enteral feeding tolerance, protein homeostasis, and muscle wasting of critically ill adult patients: a randomized controlled trial. *Trials* 2022; 23: 846 [PMID: 36195945 DOI: 10.1186/s13063-022-06668-0]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肠内营养采用腹内压联合24 h胃残余量监测调适方案在呼吸科ICU鼻饲患者中的作用评估

沈敏瑾, 王黎明, 胡春晓, 董佳月

沈敏瑾, 王黎明, 胡春晓, 董佳月, 浙江省金华市中心医院消化科 浙江省金华市 321000

沈敏瑾, 王黎明, 胡春晓, 董佳月, 浙江省金华市中心医院消化科重症监护室 浙江省金华市 321000

沈敏瑾, 主要从事消化科临床研究.

作者贡献分布: 沈敏瑾写文章和修改; 王黎明提供文献资料; 胡春晓做统计分析; 董佳月整理资料.

通讯作者: 沈敏瑾, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区人民东路365号, 金华市中心医院消化科. lichun4929@163.com

收稿日期: 2024-02-25

修回日期: 2024-04-02

接受日期: 2024-04-29

在线出版日期: 2024-06-28

Application of enteral nutrition adjusted by intra-abdominal pressure combined with 24-h gastric residual volume monitoring in patients with nasogastric feeding in respiratory intensive care unit

Min-Jin Shen, Li-Ming Wang, Chun-Xiao Hu, Jia-Yue Dong

Min-Jin Shen, Li-Ming Wang, Chun-Xiao Hu, Jia-Yue Dong, Department of Gastroenterology, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Min-Jin Shen, Li-Ming Wang, Chun-Xiao Hu, Jia-Yue Dong, Gastroenterology Intensive Care Unit, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Min-Jin Shen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jinhua Central Hospital, No. 365 Renmin East Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. lichun4929@163.com

Received: 2024-02-25

Revised: 2024-04-02

Accepted: 2024-04-29

Published online: 2024-06-28

Abstract

BACKGROUND

How to ensure the safety and effectiveness of enteral nutrition treatment for patients in the respiratory intensive care unit (ICU) has become a hot research topic. Gastric residual volume is an important evaluation index for enteral nutrition, which can guide follow-up intervention. However, in recent years, there are some controversies on the accuracy and scientificity of the evaluation of gastric residual volume.

AIM

To explore the application of enteral nutrition adjusted by intra-abdominal pressure combined with 24-h gastric residual monitoring in patients with nasal feeding in the respiratory ICU.

METHODS

From February 2019 to December 2020, 82 patients with nasal feeding in the respiratory ICU of our hospital were selected and divided into a study group ($n = 41$) and a control group ($n = 41$) according to the random number table method. The control group received routine nutritional support, and the study group received enteral nutrition adjusted by intra-abdominal pressure combined with 24-h gastric residual monitoring. Therapeutic effects, the levels of nutritional status indicators [transferrin (TF), prealbumin (PA), and albumin (ALB)] before and after intervention, T cell subset indicators (CD3+, CD4+, and CD4+/CD8+), and the occurrence of adverse events were compared between the two groups.

RESULTS

Time to target feeding and ICU stay duration were significantly shorter in the study group than in the control group

($P < 0.05$). After intervention, the levels of TF, PA, and ALB in both groups were significantly higher than those before intervention ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups though these indexes in the study group were slightly higher than those of the control group. The levels of CD3⁺ T-cells, CD4⁺ T-cells, and CD4⁺/CD8⁺ ratio in both groups increased significantly after intervention ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups though these indexes in the study group were slightly higher than those of the control group. The compliance rate of the study group was significantly higher than that of the control group, and the incidence of nutritional support interruption was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of abdominal distension and vomiting in the study group (4.88%) was significantly lower than that of the control group (21.95%) ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the incidence of aspiration pneumonia or diarrhea between the two groups.

CONCLUSION

Enteral nutrition adjusted by intra-abdominal pressure combined with 24-h gastric residual monitoring has high application value in respiratory ICU patients with nasal feeding. It can improve the nutritional status and immune function of patients, improve the quality of life, and reduce the occurrence of adverse events.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intra-abdominal pressure; Residual gastric volume; Enteral nutrition program; Respiratory intensive care unit; Nasal feeding

Citation: Shen MJ, Wang LM, Hu CX, Dong JY. Application of enteral nutrition adjusted by intra-abdominal pressure combined with 24-h gastric residual volume monitoring in patients with nasogastric feeding in respiratory intensive care unit. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 447-452

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/447.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.447>

摘要

背景

如何保证呼吸科重症监护室(intensive care unit, ICU)患者肠内营养治疗安全性及有效性成为研究热点。胃残余量为肠内营养重要评估指标,可指导后续干预但近年来临床对胃残余量的评估准确性、科学性存在一定争议。

目的

探讨腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案在呼吸科ICU鼻饲患者中的应用效果。

方法

选取2019-02/2020-12我院呼吸科ICU鼻饲患者82例,

依据随机数字表法分为研究组($n = 41$)及对照组($n = 41$)。对照组采取常规营养支持,研究组采取腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案干预。统计两组治疗情况、干预前后营养状态指标[转铁蛋白(transferrin, TF)、前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)]水平、T细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平、不良事件发生情况。

结果

(1)研究组达目标喂养用时、ICU住院时间短于对照组($P < 0.05$); (2)干预后两组TF、PA、ALB水平较干预前增高($P < 0.05$),但研究组干预后TF、PA、ALB水平虽略高于对照组,但二者比较无显著差异; (3)两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺干预后水平增高($P < 0.05$),但研究组干预后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平虽略高于对照组,但二者比较无显著差异; (4)研究组营养达标率较对照组高,营养支持中断发生率较对照组低($P < 0.05$); (5)研究组腹胀、呕吐的发生率(4.88%)明显低于对照组(21.95%)($P < 0.05$)。但两组吸入性肺炎及腹泻的发生率比较无显著差异。

结论

腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案在呼吸科ICU鼻饲患者中具有较高应用价值,可改善患者机体营养状态及免疫功能,提高生存质量,减少不良事件发生。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹内压; 胃残留量; 肠内营养方案; 呼吸重症监护室; 鼻饲

核心提要: 腹内压联合24 h胃残余量监测能重复、便捷、迅速获取相关信息,简单易行,且较为安全,操作频率降低,对患者胃肠道刺激小,极易被患者接受。对有创机械通气并行肠内营养治疗的患者采用腹内压联合床旁超声监测胃残余量可改善其营养状况,缩短住院时间,提高肠内营养治疗依从性,降低肠内营养并发症发生率。

文献来源: 沈敏瑾, 王黎明, 胡春晓, 董佳丹. 肠内营养采用腹内压联合24 h胃残余量监测调适方案在呼吸科ICU鼻饲患者中的作用评估. *世界华人消化杂志* 2024; 32(6): 447-452

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/447.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.447>

0 引言

呼吸科重症监护室(intensive care unit, ICU)患者难以自主呼吸及主动进食,对患者身心健康及疾病康复威胁极大。肠内营养支持为呼吸科ICU患者治疗的重要手段,对保护肠黏膜完整性、强化机体免疫功能、促使疾病良好

转归具有重要意义, 但患者极易发生胃内容物反流、胃排空延迟、胃肠蠕动缓慢发生率较高, 进而可引发吸入性肺炎等诸多并发症^[1,2]. 因此, 如何保证呼吸科ICU患者肠内营养治疗安全性及有效性成为研究热点. 胃残余量为肠内营养重要评估指标, 可指导后续干预^[3,4]. 但近年来临床对胃残余量的评估准确性、科学性存在一定争议, 而腹内压(intra-abdominal pressure, IAP)水平可反应患者肠道功能及胃肠黏膜损伤情况, 是临床检测危重患者肠道功能的简便有效的手段^[5,6]. 基于此, 本研究对我院ICU鼻饲患者进行研究, 明确腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案的应用价值. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-02/2020-12我院呼吸科ICU鼻饲患者82例, 依据随机数字表法分为研究组($n = 41$)及对照组($n = 41$). 研究组男23例, 女18例; 年龄47-83岁, 平均(65.33 ± 11.97)岁; APACHE II评分16-24分, 平均(20.11 ± 2.19)分; 疾病类型: 重症肺炎12例, 急性加重期COPD16例, 支气管扩张11例, 其他2例, 鼻胃管28例, 鼻肠管13例. 对照组男26例, 女15例; 年龄46-86岁, 平均(67.11 ± 12.35)岁; APACHE II评分15-24分, 平均(19.98 ± 2.26)分; 疾病类型: 重症肺炎11例, 急性加重期COPD18例, 支气管扩张11例, 其他1例. 鼻胃管30例, 鼻肠管11例. 两组性别、年龄、APACHE II评分、疾病类型等临床资料均衡可比($P > 0.05$).

纳入标准: (1)知情同意本研究; (2)均采用鼻饲治疗; (3)均采用肠内营养支持; (4)18岁<年龄<90岁; (5)预计生存期>6 mo.

排除标准: (1)存在消化道出血、梗阻、肿瘤及其他肠内营养支持禁忌证者; (2)存在重度腹胀与肥胖者; (3)有胃肠道手术史; (4)存在免疫功能低下者; (5)存在腹腔感染者; (6)存在血液系统病变者; (7)存在肾肝等脏器功能衰竭者; (8)干预期间改取其他营养支持方式者.

1.2 方法 肠内营养方案: 评估身体状况, 对照组和研究组均行鼻胃管或鼻肠管进行营养液滴注, 营养液主要由葡萄糖、脂肪乳、氨基酸, 以及维生素和微量元素组成, 前15分钟15滴/min, 无不适后可适当调节速度, 每日3-4次, 每次200 mL-400 mL, 每次输注持续1 h左右.

研究组采取腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案, 首先进行X线片、血气分析、血生化及血常规检查, 结合营养状态确定具体肠内营养支持方案, 入科后即给予留置尿管, 并连接测压管, 腋中线水平为零点, 当腹肌处于放松状态, 嘱患者排空尿液, 向膀胱注入生理盐水25 mL, 检测患者呼气末的压力值记为IAP. 若IAP在5 mmHg-7 mmHg提示正常, 若持续超过

12 mmHg, 提示腹腔内压增高. 若IAP持续>20 mmHg, 同时伴有新的器官功能不全或衰竭, 提示存在腹腔间室隔综合征, 需依据胃残余量监测结果进行密切观察. 每4 h检测一次IAP, 若IAP持续正常范围, 则每24 h随机监测一次胃残余量(gastric residual volume, GRV), GRV临界值设置为500 mL. 若GRV持续小于500 mL, 则维持当前速度实施肠内营养支持, 若GRV \geq 500 mL, 及时告知医生, 适当使用促胃动力药. 若给药干预后GRV仍 \geq 500 mL, 或GRV连续2次 \geq 500 mL, 则输注速度降至原来的一半. GRV超过500 mL时, 可将抽出的残余量回输至胃内, GRV超过500 mL时, 需给予胃肠减压治疗. 若腹内压持续升高, 则采取每4 h测量1次GRV, 并给予相应干预, 直至腹内压恢复正常, 在给予每24 h检测1次GRV. 对照组采取回抽胃液法进行常规肠内营养支持, 采取常规注射器(50 mL)检测胃内残余量, 每4 h测量1次, 若胃内残余量不足200 mL, 则维持当前肠内营养干预方案; 胃内残余量>200 mL或有相关肠道并发症的发生, 则必须停止肠内营养, 并及时告知医师, 给予胃动力药物. 若4 h后胃残余量仍 \geq 100 mL, 则终止干预.

观察指标: (1)统计两组治疗情况, 包括营养达标用时、ICU住院时间; (2)统计两组干预前后营养状态指标[转铁蛋白(transferrin, TF)、前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)]水平, 采取日立7600-110型全自动生化分析仪测定; (3)干预前后统计两组T细胞亚群水平, 经流式细胞仪测定; (4)统计两组营养达标率、营养支持中断发生率^[7]: 记录每日实际摄入得热量、目标热量, 若肠内营养实施第3 d达到目标热量25 Kcal/(kg·d)的60%视为营养达标统计因胃残余量增加、胃肠不耐受或医疗操作中断营养输注的发生率; (5)统计两组不良事件发生率.

统计学处理 通过SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料以(mean \pm SD)描述, 用 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 描述, 用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗情况 研究组达目标喂养用时、ICU住院时间短于对照组($P < 0.05$). 见表1.

2.2 营养状态指标 干预前两组TF、PA、ALB水平间无显著差异, 两组TF、PA、ALB干预后水平显著增高($P < 0.05$), 但研究组干预后TF、PA、ALB水平虽略高于对照组, 但二者比较无显著差异. 见表2.

2.3 T细胞亚群指标 两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺干预后水平增高($P < 0.05$), 但研究组干预后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平虽略高于对照组, 但二者比较无显著差异. 见表3.

2.4 营养达标率、营养支持中断发生率 研究组营养

表 1 两组治疗情况比较(mean ± SD)

组别	例数	达目标喂养用时(h)	ICU住院时间(d)
研究组	41	41.28 ± 13.68	9.61 ± 3.67
对照组	41	51.96 ± 16.51	12.91 ± 4.19
<i>t</i> 值		3.189	3.794
<i>P</i> 值		0.002	0.000

ICU: 重症监护室.

表 2 两组营养状态指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	TF(mg/L)	PA(mg/L)	ALB(g/L)
干预前	研究组	41	212.30 ± 29.37	178.64 ± 26.51	31.38 ± 4.77
	对照组	41	208.45 ± 33.56	182.11 ± 30.08	33.01 ± 5.35
	<i>t</i> 值		0.553	0.554	1.456
	<i>P</i> 值		0.582	0.581	0.149
干预后	研究组	41	303.67 ± 26.32	296.35 ± 30.04	49.24 ± 6.22
	对照组	41	297.33 ± 24.34	287.15 ± 26.82	48.29 ± 6.01
	<i>t</i> 值		1.132	1.463	0.704
	<i>P</i> 值		0.261	0.147	0.484

TF: 转铁蛋白; PA: 前白蛋白; ALB: 白蛋白.

达标率较对照组高, 营养支持中断发生率较对照组低 ($P < 0.05$). 见表4.

2.5 不良事件 研究组腹胀、呕吐的发生率(4.88%)明显低于对照组(21.95%)($P < 0.05$). 但两组吸入性肺炎及腹泻的发生率比较无显著差异. 见表5.

3 讨论

呼吸科ICU鼻饲患者多存在不同程度胃肠功能障碍, 鼻饲治疗期间难以正常经口进食, 极大程度增加了营养不良发生风险, 且不利于疾病良好转归^[8]. 因此, 在ICU鼻饲患者治疗期间实施有效的干预支持极为重要, 对保证疾病预后效果具有积极意义.

肠内营养支持为ICU鼻饲患者重要辅助干预措施, 早期实施有效的应用支持可促进疾病良好转归, 相关研究表明, 早期肠内营养支持不仅能为危重症患者补充营养底物, 还可有效滋养肠黏膜细胞、维持其完整性, 并为肠道淋巴组织、屏障功能提供支持, 促进肠道内分泌和肠动力, 调节肠道微生态环境, 能通过刺激激素、酶、生长因子等生成对调节及代谢产生调节作用^[9,10]. 但危重症患者采取肠内营养干预期间极易发生腹泻、腹胀等喂养不耐受问题, 而通过监测胃残留量可及早明确患者是否存在胃排空延迟, 调整肠内营养干预策略, 以此有效降低吸入性肺炎、呕吐、腹胀等发生风险^[11], 但目前临床常用的监测需要每4 h进行1次, 操作频繁,

易造成营养通路的污染、增加护理人员的体液暴露风险和 workload, 频繁的操作对患者胃进行刺激, 增加了患者营养中断率, 往往营养难以达标. 因此, 此方案仍需改良.

IAP能够反映腹腔内潜在的压力, 胃肠道是影响IAP升高的最重要的器官, 因此, 通过IAP可有效反应患者的胃肠道功能, 也可辅助推测胃残余量情况, 可为危重患者是否需要调整肠内营养治疗方案提供参考. 若IAP维持正常范围, 可采取24 h检测1次GVR, 有效减少了对患者胃肠道的刺激. 本研究结果提示, 研究组达目标喂养用时等短于对照组, 营养达标率较对照组高, 营养支持中断发生率较对照组低, 且腹胀及呕吐的不良事件发生率低于对照组, 表明腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案可有效改善呼吸科ICU鼻饲患者营养状态及早达到喂养目标, 缩短康复进程, 且能降低不良事件发生风险, 保证临床干预有效性及安全性. 分析其原因主要在于: 传统胃残留量监测方法, 频繁操作, 极易刺激患者的胃肠道, 造成患者的不适, 甚至可增加感染风险, 导致其临床应用存在局限性^[12,13]. 而腹内压联合24 h胃残余量监测能重复、便捷、迅速获取相关信息, 简单易行, 且较为安全, 操作频率降低, 对患者胃肠道刺激小, 极易被患者接受^[14,15]. 徐晓滨^[16]等对有创机械通气并行肠内营养治疗的患者采用腹内压联合床旁超声监测胃残余量可改善其营养状况, 缩短住院时间, 提

表 3 两组T细胞亚群指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
干预前	研究组	41	51.53 ± 6.24	28.65 ± 3.19	1.32 ± 0.38
	对照组	41	50.89 ± 6.45	29.37 ± 3.44	1.29 ± 0.41
	<i>t</i> 值		0.457	0.983	0.344
	<i>P</i> 值		0.649	0.329	0.732
干预后	研究组	41	64.09 ± 5.63	45.24 ± 4.61	1.79 ± 0.40
	对照组	41	62.10 ± 5.56	43.62 ± 4.12	1.71 ± 0.37
	<i>t</i> 值		1.610	1.678	0.940
	<i>P</i> 值		0.111	0.097	0.350

表 4 两组营养达标率、营养支持中断发生率比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	营养达标率	营养支持中断发生率
研究组	41	40(95.12%)	2(4.88%)
对照组	41	33(80.49%)	8(19.51%)
χ^2 值		4.493	4.100
<i>P</i> 值		0.034	0.043

表 5 两组不良事件比较(*n*(%))

组别	例数	吸入性肺炎	腹胀	呕吐	腹泻
研究组	41	1(2.44)	2(4.88)	3(9.76)	4(9.76)
对照组	41	3(7.32)	9(21.95)	10(24.39)	6(14.63)
χ^2 值		0.263	5.145	4.479	0.456
<i>P</i> 值		0.608	0.023	0.034	0.500

高肠内营养治疗依从性,降低肠内营养并发症发生率。

此外,另由本研究结果还可得知,干预后两组TF、PA、AL、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较干预前增高,且研究组与对照组并无显著性差异,证实腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案可有效改善患者机体营养状态及免疫功能,改善疾病干预效果,利于缩短疾病康复进程,促使其及早康复出院,与常规监测可达到相同的治疗效果,而营养达标率较对照组高,营养支持中断发生率较对照组低,提示腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案更有利呼吸科ICU鼻饲患者的康复。但本研究存在一定局限性,由于病例数较少,研究数据可能存在一定的偏倚,在下一步的研究中将扩大病例数进行进一步探讨。

4 结论

综上,呼吸科ICU鼻饲患者给予腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案,可提高生存质量,调节机体营养及免疫状态,减少不良事件。

文章亮点

实验背景

呼吸科重症监护室(intensive care unit, ICU)患者往往不能顺利进食,而影响身体对营养的需求,降低免疫力,不利于病情恢复。肠内营养支持为呼吸科ICU患者的有效治疗手段之一。

实验动机

肠内营养支持为呼吸科ICU患者一定程度上解决了无法进食造成的营养不足,但患者极易发生诸多并发症。对胃残余量的检测评估可有效降低不良病症发生率,但是效果的理想成并不显著。

实验目标

腹内压水平可以检测危重患者的肠道功能,可以有效弥补胃残余量检测手段的不足,本研究探讨腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案在呼吸科ICU鼻饲患者中的应用效果,为临床治疗提供方案。

实验方法

本研究通过对两组患者施以不同的肠内营养方案, 通过观察统计营养达标用时、ICU住院时间、干预前后营养状态指标、T细胞亚群水平、营养达标率、营养支持中断发生率和不良事件发生率, 来判断实验方案的有效性。

实验结果

与对照组相比, 研究组达目标喂养用时、ICU住院时间更短, 营养达标率更高, 营养支持中断发生率、腹胀、呕吐的发生率更低。

实验结论

腹内压联合24 h胃残余量监测调适的肠内营养方案对于呼吸科ICU鼻饲患者的治疗效果更好, 不良反应更低, 提高了患者的生存质量。

展望前景

本研究为呼吸科ICU患者的肠内营养提供了一种有效的方案, 降低了不良并发症的风险, 但是由于病例数的限制, 数据分析可能存在一定的偏倚, 将进一步扩大病例数研究探讨。

5 参考文献

- 1 Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, McKeever L. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022; 46: 12-41 [PMID: 34784064 DOI: 10.1002/jpen.2267]
- 2 Patel JJ, Shukla A, Heyland DK. Enteral nutrition in septic shock: A pathophysiologic conundrum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45: 74-78 [PMID: 34897735 DOI: 10.1002/jpen.2246]
- 3 Yasuda H, Kondo N, Yamamoto R, Asami S, Abe T, Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Kataoka Y. Monitoring of gastric residual volume during enteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9: CD013335 [PMID: 34596901 DOI: 10.1002/14651858]

- 4 Feng L, Chen J, Xu Q. Is monitoring of gastric residual volume for critically ill patients with enteral nutrition necessary? A meta-analysis and systematic review. *Int J Nurs Pract* 2023; 29: e13124 [PMID: 36540042 DOI: 10.1111/ijn.13124]
- 5 Du L, Zhao Y, Yin C, Liu S, Cui Z, Zhang M. Application of intra-abdominal pressure monitoring in early enteral nutrition after abdominal surgery. *Am J Transl Res* 2021; 13: 7140-7147 [PMID: 34306474]
- 6 Song M, Zhao P, Hu W. Application Effect of Intra-Abdominal Pressure Monitoring System in Early Enteral Nutrition Nursing of ICU Patients. *Contrast Media Mol Imaging* 2022; 2022: 3545278 [PMID: 35169392 DOI: 10.1155/2022/3545278]
- 7 殷俊, 曹岚, 周思敏, 张运梅, 张奇, 邓露茜. 两种胃残余量监测方案在重症患者胃肠内营养支持中的临床效果分析. *世界最新医学信息文摘* 2018; 18: 31-32 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.48.013]
- 8 钟莉, 陆文明, 董朝晖, 唐坎凯, 杨卿, 徐巍. 超声监测胃残余量对危重症患者肠内营养的疗效观察. *中国现代医生* 2020; 58: 116-120
- 9 邓春桃. 动态监测胃残余量在治疗ICU有创机械通气鼻饲患者中对呼吸机相关性肺炎的预防效果. *中国医药科学* 2020; 10: 224-227 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.09.067]
- 10 Doley J. Enteral Nutrition Overview. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 35683980 DOI: 10.3390/nu14112180]
- 11 朱利娟, 张琳. 超声监测胃残余量指导危重症患者早期肠内营养的应用. *临床急诊杂志* 2019; 20: 964-967 [DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.12.011]
- 12 向成林, 冯仁, 米元元, 黄海燕, 万佳, 胡恩华, 庞志强, 明耀辉. 床旁超声评估危重症患者肠内营养胃残余量的可行性研究. *中国实用护理杂志* 2020; 36: 1446-1451 [DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20191031-03147]
- 13 赵浩天, 龙玲, 任珊, 赵鹤龄. 超声监测胃残余量对肠内营养实施的指导和评估新进展. *肠外与肠内营养* 2020; 27: 56-60 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2020.01.013]
- 14 Landgrave HE. Deimplementation of Gastric Residual Volume Monitoring to Enhance Patient Nutrition. *Crit Care Nurse* 2024; 44: 34-44 [PMID: 38295868 DOI: 10.4037/ccn2024937]
- 15 茅艇华, 邵小平. 腹内压监测辅助IAH/ACS高危病人行肠内营养支持治疗. *肠外与肠内营养* 2018; 25: 111-115 [DOI:10.16151/j.1007-810x.2018.02.012]
- 16 徐晓滨, 龚瑜, 吉云兰, 刘小琴, 金允荣, 何燕慧, 黄春霞, 成亚琴. 腹内压联合床旁超声监测胃残余量在有创机械通气患者早期肠内营养中的应用. *广西医学* 2023; 45: 754-758 [DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.07.03]

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 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

结肠镜检查致脾破裂1例

谈涛, 刘胜新, 金雷

谈涛, 金雷, 江汉大学附属湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430300

刘胜新, 江汉大学附属湖北省第三人民医院胃肠外科 湖北省武汉市 430300

谈涛, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤早期诊断及内镜治疗.

作者贡献分布: 此课题由金雷设计; 具体实施由谈涛完成; 本论文写作由谈涛完成, 金雷审核; 手术指导及技术支持由刘胜新完成.

通讯作者: 金雷, 副主任医师, 430300, 湖北省武汉市硚口区中山大道26号, 江汉大学附属湖北省第三人民医院消化内科. 15634619@qq.com

收稿日期: 2024-04-29

修回日期: 2024-06-03

接受日期: 2024-06-21

在线出版日期: 2024-06-28

Spleen rupture caused by colonoscopy: A case report

Tao Tan, Sheng-Xin Liu, Lei Jin

Tao Tan, Lei Jin, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Hubei Province, Jiangnan University, Wuhan 430300, Hubei Province, China

Sheng-Xin Liu, Department of Gastrointestinal Surgery, Third People's Hospital of Hubei Province, Jiangnan University, Wuhan 430300, Hubei Province, China

Corresponding author: Lei Jin, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Hubei Province, No. 26 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430300, Hubei Province, China. 15634619@qq.com

Received: 2024-04-29

Revised: 2024-06-03

Accepted: 2024-06-21

Published online: 2024-06-28

Abstract

BACKGROUND

Spleen rupture is a serious complication of colonoscopy, but

its incidence rate is very low and it is very rare in the clinic, which easily leads to misdiagnosis and missed diagnosis.

CASE SUMMARY

A patient experienced abdominal pain and shock after colonoscopic examination. Subsequent abdominal computed tomography scans and exploratory laparotomy confirmed a ruptured spleen. The patient underwent surgical intervention and was successfully managed. When abdominal pain and shock appear after colonoscopy, clinicians should be highly alert to the possibility of spleen rupture. Early identification, early diagnosis, and early intervention are the keys to improving the prognosis of patients.

CONCLUSION

Colonoscopy is the most common method for diagnosing colorectal diseases, with bleeding and perforation being common complications of this procedure. Although rare, splenic rupture as a complication of colonoscopy can lead to serious consequences and should be given high clinical attention. When patients exhibit symptoms such as abdominal pain and shock following a colonoscopy, clinicians should consider the possibility of splenic rupture to avoid misdiagnosis.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Complications; Spleen rupture

Citation: Tan T, Liu SX, Jin L. Spleen rupture caused by colonoscopy: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 453-456

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/453.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i6.453>

摘要

背景

脾破裂是结肠镜检查严重并发症, 但发生率很低, 属于结肠镜检查罕见并发症, 易导致误诊, 漏诊, 并未引

起临床医生足够重视.

病例简介

本例患者结肠镜检查后出现腹痛、休克表现, 经腹部电子计算机断层扫描检查、剖腹探查确定为脾破裂, 后经外科手术患者转危为安. 结肠镜检查后出现腹痛、休克等表现时, 应引起临床医生高度警觉, 早期识别、早期诊断、早期干预是改善患者预后的关键.

结论

结肠镜检查是诊断结直肠疾病最常见的方法, 出血和穿孔的结肠镜检查常见并发症. 结肠镜检查并发脾破裂, 虽然罕见, 但可能出现严重后果, 应引起临床高度重视. 对于结肠镜检查后出现腹痛、休克等症状时, 临床医生应考虑脾破裂可能, 以免造成误诊.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠镜检查; 并发症; 脾破裂

核心提要: 脾破裂是结肠镜检查罕见并发症, 多数情况下被误诊. 但脾破裂可能引起严重后果, 甚至造成患者死亡. 结肠镜检查后出血腹痛、休克、血流动力学不稳定时, 应引起高度重视, 早期识别、早期诊断、早期干预是改善患者预后的关键.

文献来源: 谈涛, 刘胜新, 金雷. 结肠镜检查致脾破裂1例. 世界华人消化杂志 2024; 32(6): 453-456

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/453.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.453>

0 引言

结肠镜检查是诊治肠道疾病最常用的检查手段, 广泛应用于临床. 结肠镜检查常见的并发症包括出血、穿孔等, 而并发脾破裂则十分罕见. 但脾破裂如未及时有效治疗, 致死率可高达10%, 应当引起临床重视. 本文通过分析1例结肠镜检查致脾破裂患者诊治经过, 旨在总结经验, 提高对该类并发症的认识.

1 病例简介

1.1 主诉 大便不成形2月.

1.2 现病史 患者近2月以来无明显诱因出现大便不成形, 2-3次/日, 无黏液脓血, 院外未诊治, 今患者为求进一步诊治来我院就诊.

1.3 既往史 2008年行剖腹产手术.

1.4 个人史和家族史 既往体健, 否认其他特殊病史.

1.5 查体 全腹柔软, 无压痛、反跳痛, 肠鸣音正常, 心肺听诊无异常, 脐下可见一处长约10 cm纵行手术瘢痕.

1.6 实验室检查 血常规: Hb 121 g/L、RBC $4.25 \times 10^9/L$, 余无异常.

1.7 影像学检查 腹部X线电子计算机断层扫描(computed tomography, CT), 结果提示: 脾脏边缘不清, 周围见片状稍高密度影, 考虑脾破裂可能(图1A). 进一步增强扫描提示: 肝周、脾周、盆腔内见片状液性密度影, 脾脏边缘弱强化灶并脾周积血, 考虑脾破裂, 腹、盆腔积液(图1B).

2 最终诊断

脾破裂; 结肠息肉切除术; 腹腔镜检查术.

3 治疗

入院后第2天行无痛肠镜检查, 结肠镜插入至回盲部, 耗时约5 min, 退镜观察于升结肠和横结肠见2枚大小约为0.6 cm-0.8 cm息肉, 分别行内镜下黏膜切除术, 术后共2枚和谐夹夹闭创面, 余结肠肠未见异常, 结肠镜检查及治疗共耗时约25 min(图1). 患者麻醉复苏后即诉腹痛难忍, 位置不明确, 初步考虑肠道气体残留多、肠痉挛所致. 清醒状态下再次进镜至升结肠息肉切除部位, 观察创面无穿孔, 并边退镜边抽吸气体, 患者诉腹痛稍有缓解. 查体: 腹软, 左上腹压痛, 无反跳痛. 因结肠镜检查后腹痛较常见, 一般排气后可缓解, 遂将患者送回病房继续观察. 患者回病房后仍诉腹痛难忍, 持续数小时仍不能缓解, 并逐渐出现心慌、出冷汗、头昏、乏力等症状, 测血压102/64 mmHg, 心率114次/分, 呼吸22次/分, 急查血常规、肝肾功能、凝血功能等相关检查, 同时给予补液等对症治疗, 并急查腹部CT, 结果提示: 脾脏边缘不清, 周围见片状稍高密度影, 考虑脾破裂可能(图2A). 进一步增强扫描提示: 肝周、脾周、盆腔内见片状液性密度影, 脾脏边缘弱强化灶并脾周积血, 考虑脾破裂, 腹、盆腔积液(图2B). 此时急查血结果回报, Hb 82 g/L、RBC $3.52 \times 10^9/L$, 凝血功能、肝肾功能等未见明显异常. 请胃肠外科急会诊, 建议急诊腹腔镜探查. 患者于结肠镜检查6 h后行急诊腹腔镜探查术, 术中见: 腹腔大量积血, 量约2000 mL, 清除积血后探查全腹腔, 可见脾下极包膜撕裂, 伴撕裂处活动性出血. 撕裂处使用电凝棒电凝止血, 并放置止血纱压迫止血, 撕裂处出血逐渐停止, 进一步探查肠道, 未见肠穿孔, 术后于脾窝放置引流管(图3).

4 结果和随访

患者术后转回胃肠外科病房, 给予对症支持治疗, 患者逐渐好转, 病情稳定后出院. 术后1 mo复查腹部CT未见明显异常, 嘱消化科门诊定期随诊复查.

5 讨论

结肠镜检查最常见的并发症包括出血和穿孔, Levin等^[1]

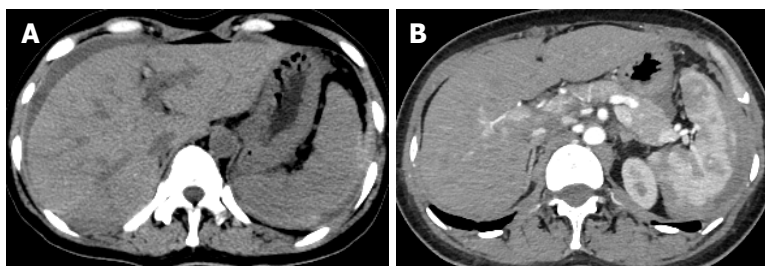


图 1 患者结肠镜检查后腹部CT平扫及增强扫描. A: 腹部CT平扫: 脾脏边缘不清, 周围见片状稍高密度影; B: 腹部CT增强扫描: 肝周、脾周、盆腔内见片状液性密度影, 脾脏边缘弱强化灶并脾周积血. CT: 电子计算机断层扫描.

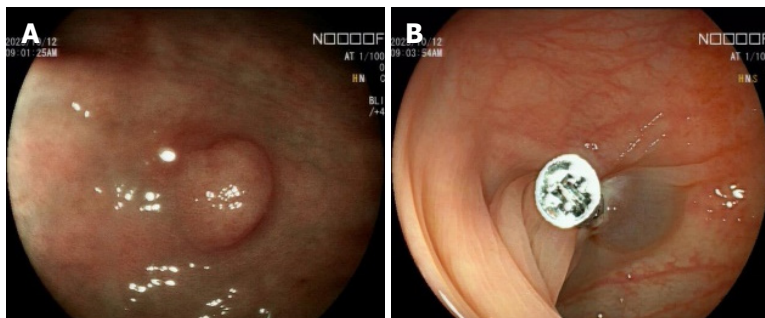


图 2 患者初次结肠镜检查及息肉切除. A: 横结肠息肉; B: 息肉切除术后.

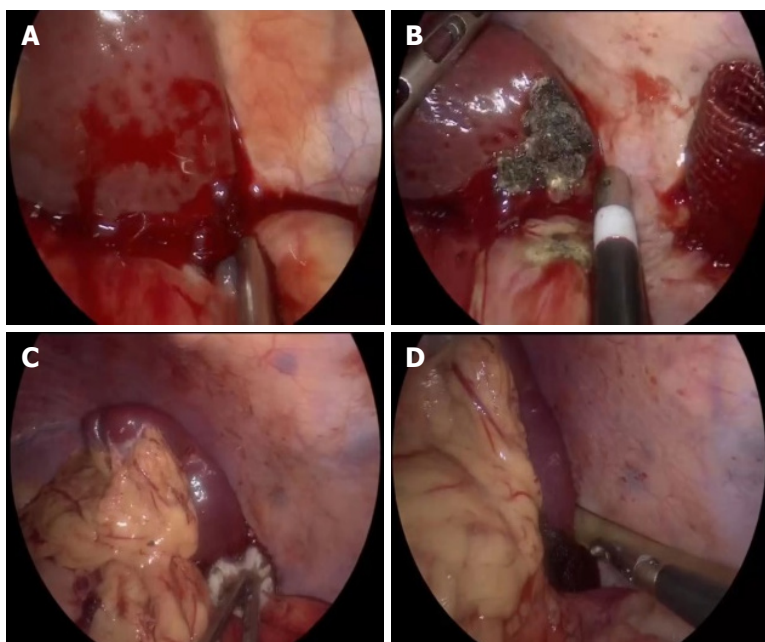


图 3 腹腔下所见及止血处理. A: 腹腔镜下见脾脏下极包膜撕裂、活动性出血; B: 电凝棒电凝止血; C: 止血纱布压迫止血; D: 止血成功, 留置引流管.

的一项回顾性研究报道了16318例结肠镜检查, 并发症总发生率为0.5%. 结肠镜检查后出现脾破裂则十分罕见, Wherry等^[2]在1974年首次报道了该并发症, 此后相关报道并不多见, 且以欧美国家为主, 因此对于该并发症并未引起临床足够重视. 脾破裂虽然罕见, 但临床上如未及时有效治疗, 病死率高. Cortés等^[3]回顾性研究

美国2012-2018年共2258040例行结肠镜检查的住院患者临床资料, 其中240例患者有相关脾损伤, 发生率为10.63/10万. Ullah等^[4]通过Meta分析的方法, 总结了68例结肠镜检查并发脾破裂患者临床资料, 总体死亡率高达10%(7/68). 由于存在误诊、漏诊, 实际发生率可能更高, 而随着对该并发症认识的提高, 整体死亡率呈下降趋势.

结肠镜检查致脾破裂常见首发症状为腹痛, 以左上腹为主, 可放射至左肩(Kehr征), 严重者可出现晕厥、休克症状。腹痛首次出现时间不一, 多在24 h内出现, 患者不一定有明显腹膜刺激症状, 与肠痉挛、肠穿孔等引起的腹痛难以鉴别。本例患者麻醉复苏后即出现腹痛, 但并未考虑到脾破裂可能, 开始仅认为是肠道积气、肠痉挛所致, 即使患者腹痛持续不能有效缓解, 临床医生仍重点关注患者有无肠穿孔, 患者行腹部CT检查的目的是了解有无肠穿孔, 这也侧面反映了临床医生对该并发症认识不足、经验缺乏。腹部CT检查是诊断脾破裂最有效的方法, CT检查有助于识别病变位置、损伤严重程度和病情评估, 对于治疗方法的选择具有重要参考意义^[5]。腹部超声检查有助于诊断脾破裂, 但不能替代腹部CT检查, 可作为CT造影剂禁忌患者或血流动力学不稳定患者的补充检查手段。因此, 对于术后出现腹痛、晕厥、休克等症状, 怀疑脾破裂的患者, 应早期行腹部CT检查。

脾破裂常规治疗方法包括保守治疗、手术治疗和脾动脉栓塞治疗^[6]。对于血流动力学稳定的患者, 可考虑保守治疗, 主要措施包括: 卧床休息、抗感染、止血、输血、营养支持、密切监测血流动力学等。对于血流动力学不稳定的患者应早期行手术治疗, 根据患者脾脏损伤程度选择合适的手术策略。脾动脉栓塞可以保留脾脏器官功能, 对于血流动力学稳定, I-IV级撕裂伤的患者, 可以考虑脾动脉栓塞治疗。本例患者出血量大, 有休克表现, 因此选择了外科手术, 由于脾脏损伤并不重, 以包膜撕裂为主, 因此幸运的保留了脾脏。

结肠镜检查导致脾破裂的原因并不清楚^[7], 科内分析并结合文献资料, 可能的原因总结如下: (1)直接损伤脾脏。结肠镜通过脾曲时镜身压迫, 导致直接钝性损伤; 结肠镜通过困难时, 助手辅助按压腹部时的外力损伤; 脾曲病灶的内镜下操作(如活检、息肉切除)等, 都有可能对脾脏造成直接损伤, 尤其是体型偏瘦的女性患者, 该患者BMI: 17.3 kg/m², 体型较瘦, 易造成直接损伤; (2)脾结肠韧带的牵引。部分患者肠道弯曲大, 通过脾曲时过度牵拉镜身, 导致脾结肠韧带过度牵引而引起脾脏包膜撕裂。该患者两次进镜, 均有造成脾脏损伤风险, 但第二次进镜顺利, 为无攀进镜, 因此认为损伤为首次进镜造成的; (3)脾结肠韧带粘连牵引。对于有腹部手术史的患者, 可能存在腹腔内粘连, 当脾结肠韧带发生粘连时, 结肠镜通过该部位会进一步增加脾脏损伤的风险。该患者为女性, 既往有剖腹产病史, 可能存在脾结肠韧带粘

连, 同时操作者经验不足、带攀通过脾曲, 继而引起脾破裂。尽管可能存在这些原因, 但内镜医生难以提前做出预判, 因此出现脾破裂也存在很大的偶然性, 但增加脾破裂的危险因素应该引起重视^[8], 包括病理性脾脏或脾肿大; 抗凝; 吸烟; 炎症性肠病; 治疗或困难的结肠镜检查; 手术、创伤或胰腺炎等引起的腹腔粘连; 镇静状态下患者对疼痛的反应能力下降等, 内镜医生术前应充分了解患者病史, 对于风险高的患者应有一定的预判能力及应对措施, 临床医生对于术后出现腹痛的患者, 应及时完善体格检查、血流动力学复查及腹部CT检查, 以便早期发现。

6 结论

总之, 结肠镜检查致脾破裂临床上虽然罕见, 但因其可能产生的严重后果应当引起临床医生的高度重视。对于结肠镜检查后出现腹痛、左肩痛、晕厥、休克等症状的患者, 应高度怀疑脾破裂可能, 需早期行腹部CT检查。只有早期识别、早期诊断、早期干预, 才能确保患者安全。

7 参考文献

- Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, Schulman J. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006; 145: 880-886 [PMID: 17179057 DOI: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00004]
- Wherry DC, Zehner H Jr. Colonoscopy-fiberoptic endoscopic approach to the colon and polypectomy. *Med Ann Dist Columbia* 1974; 43: 189-192 [PMID: 4524804]
- Cortés P, Corral JE, Umar S, Bilal M, Brahmabhatt B, Farraye FA, Kroner PT. Splenic injury is an under-recognized adverse event of in-patient colonoscopy: a nationwide analysis. *Endosc Int Open* 2022; 10: E178-E182 [PMID: 35178335 DOI: 10.1055/a-1672-3733]
- Ullah W, Rashid MU, Mehmood A, Zafar Y, Hussain I, Sarvepalli D, Hasan MK. Splenic injuries secondary to colonoscopy: Rare but serious complication. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12: 55-67 [PMID: 32128029 DOI: 10.4240/wjgs.v12.i2.55]
- Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos P, Nobre J, Gonçalves C, Aniceto C. Splenic Rupture as a Complication of Colonoscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24: 188-192 [PMID: 29255749 DOI: 10.1159/000452695]
- DuCoin C, Acholonu E, Ukleja A, Cellini F, Court I, Dabage N, Szomstein S, Rosenthal RJ. Splenic rupture after screening colonoscopy: case report and literature review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: e31-e33 [PMID: 20173607 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181cc4f62]
- Zappa MA, Aiolfi A, Antonini I, Musolino CD, Porta A. Splenic rupture following colonoscopy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2016; 21: 118-120 [PMID: 26971282 DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.02.038]
- Ninad N, Edwards M, Jones A. Splenic Rupture Following Colonoscopy. *Am Surg* 2023; 89: 3334-3335 [PMID: 36797824 DOI: 10.1177/00031348231157899]

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, 月刊, 每月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2023年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.2; SJR: 0.111; SNIP: 0.032; 在胃肠病学排名156/167. 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*-methylanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

