

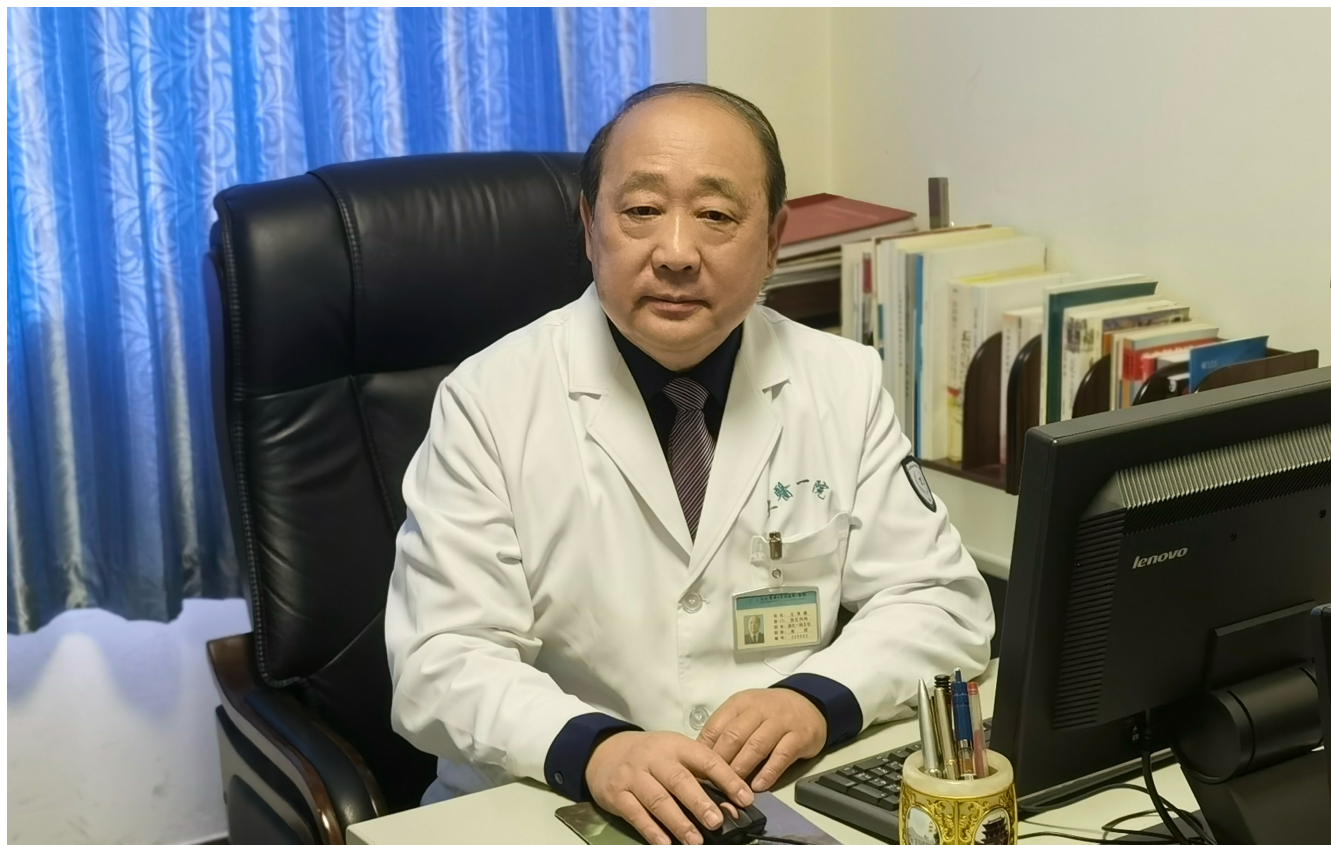
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024年7月28日 第32卷 第7期 (Volume 32 Number 7)



7/2024

《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



述评

- 457 胰十二指肠切除术出血的原因与临床诊治策略
秦建民
- 468 肠-脑轴与肠易激综合征研究进展
池肇春

文献综述

- 484 丙型肝炎的诊疗进展
张红吉, 刁婷婷, 刘超, 李晓非
- 490 ERCP内镜微创治疗消化道重建术后胆胰管梗阻性病变研究进展
王如意, 范震

临床实践

- 501 急性上消化道出血患者D-D、AT-III与幽门螺杆菌感染检测意义
程丛彪, 李娜
- 509 胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响
向霞, 李小英
- 517 针药复合麻醉用于老年冠心病腹腔镜胆囊手术效果
詹步星, 王碧超, 何红雅

基础研究

- 525 LncRNA GAS5-AS1靶向miR-106a-5p调控结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭
余周, 胡满溢, 戴剑

病例报告

- 534 食管放线菌感染1例
羊东杰, 李文宇, 李陈婕
- 538 十二指肠型滤泡性淋巴瘤文献复习及4例随诊报道
黄荣威, 贾琳, 孙延成, 刘一品

消息

- 489 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
508 《世界华人消化杂志》正文要求
524 《世界华人消化杂志》栏目设置
533 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委王英德, 大连医科大学附属第一医院消化内科教授、主任医师、博士生导师。从事消化系统疾病临床诊治工作近40年, 主要研究领域为炎症性肠病基础与临床研究。现担任中华医学会消化病分会炎症性肠病学组委员, 中华医师协会消化医师分会委员, 中国医促会消化分会委员等学术任职。主持和参与国家自然科学基金、辽宁省科技厅、教育厅科研项目多项, 曾获辽宁省政府科技进步三等奖、大连市政府科学技术奖二等奖以及辽宁省医学科技奖三等奖, 发表学术论文近80篇、SCI收录近20篇, 主编、参编专著8部。

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 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2024-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

共同主编

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

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

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

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(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 7 July 28, 2024

EDITORIAL

- 457 Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: Causes and diagnosis and treatment strategies
Qin JM
- 468 Recent studies on gut-brain axis and irritable bowel syndrome
Chi ZC

REVIEW

- 484 Progress in diagnosis and treatment of hepatitis C
Zhang HJ, Diao TT, Liu C, Li XF
- 490 Progress in endoscopic minimally invasive treatment of biliary pancreatic duct obstruction after digestive tract reconstruction by endoscopic retrograde cholangiopancreatography
Wang RY, Fan Z

CLINICAL PRACTICE

- 501 Clinical significance of D-dimer, antithrombin III, and *Helicobacter pylori* infection in acute upper gastrointestinal bleeding
Cheng CB, Li N
- 509 Infection with Epstein-Barr virus in gastric cancer patients and its impact on prognosis
Xiang X, Li XY
- 517 Effectiveness of acupuncture combined with intravenous anesthesia in laparoscopic gallbladder surgery in elderly patients with coronary artery disease
Zhan BX, Wang BC, He HY

BASIC RESEARCH

- 525 LncRNA GAS5-AS1 regulates colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-106a-5p
Yu Z, Hu MY, Dai J

CASE REPORT

- 534 Esophageal actinomycosis: A case report
Yang DJ, Li WY, Li CJ
- 538 Duodenal-type follicular lymphoma: Report of four cases and review of the literature
Huang RW, Jia L, Sun YC, Liu YP

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying-De Wang, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. albertwyd@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: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

胰十二指肠切除术后出血的原因与临床诊治策略

秦建民

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝胆胰肿瘤复发、转移机制与纳米靶向药物治疗。

作者贡献分布: 本文由秦建民独立完成。

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin68@hotmail.com

收稿日期: 2024-05-15

修回日期: 2024-06-03

接受日期: 2024-06-21

在线出版日期: 2024-07-28

Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: Causes and diagnosis and treatment strategies

Jian-Min Qin

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

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

Received: 2024-05-15

Revised: 2024-06-03

Accepted: 2024-06-21

Published online: 2024-07-28

Abstract

Haemorrhage is one of the serious complications of pancreaticoduodenectomy, which is acute, severe, and difficult to treat and has a high mortality rate, seriously affecting the surgical efficacy and prognosis of patients. There are many related factors causing postoperative hemorrhage, including patient

factors, surgery factors, and the management of postoperative complications. Main clinical manifestations are gastrointestinal and abdominal hemorrhage. Imaging (enhanced CT/MRI) and invasive auxiliary examinations (endoscopy and angiography) are needed to identify the cause of hemorrhage. Clinical management should be based on a comprehensive assessment of bleeding time, location, severity, and vital signs, so as to determine the optimal timing for treatment and select reasonable treatment measures (endoscopy, intervention, or surgery). The key to reducing the incidence of hemorrhage after pancreaticoduodenectomy is to strengthen the proper management of bleeding related risk factors before, during, and after pancreaticoduodenectomy, and to effectively predict postoperative bleeding risk and prevent and treat high-risk bleeding patients.

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

Key Words: Pancreaticoduodenectomy; Hemorrhage; Causes; Diagnosis; Treatment

Citation: Qin JM. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: Causes and diagnosis and treatment strategies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 457-467

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/457.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i7.457>

摘要

胰十二指肠切除术后出血是其严重并发症之一, 发病急、病情重、处理困难、死亡率高, 严重影响患者手术疗效和预后, 引起术后出血的相关因素较多, 涉及患者、手术和术后并发症处理, 临床表现为消化道和腹腔出血, 需要影像学(增强CT/MRI)和侵袭性辅助检查(内镜、血管造影)明确原因, 临床处理应根据出血时间、部位、严重程度及生命体征等综合判断, 把握合理的治疗时机和选择合理的治疗措施(内镜、介入或手术), 加强胰十二指肠切除术前、术中和术后与

出血相关危险因素의 恰当处理, 做好术后出血风险预测和高危出血患者的防治措施, 是降低胰十二指肠切除术后出血发生率的关键。

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

关键词: 胰十二指肠切除术; 出血; 原因; 诊断; 治疗

核心提要: 出血是胰十二指肠切除术后严重并发症之一, 涉及因素较多, 早期诊断和选择合理的治疗措施, 加强胰十二指肠切除术前、术中和术后与出血相关危险因素의 恰当处理, 做好术后出血风险预测和高危出血患者的防治措施, 降低胰十二指肠切除术后出血发生率。

文献来源: 秦建民. 胰十二指肠切除术后出血的原因与临床诊治策略. 世界华人消化杂志 2024; 32(7): 457-467

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/457.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.457>

0 引言

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是胆管下端、十二指肠壶腹部、胰头等部位恶性肿瘤的治疗方法, 手术操作复杂, 创伤大, 并发症多, 近年来随着医疗技术进步和手术技巧的提高, PD手术并发症(如胰瘘、出血、腹腔脓肿等)发生率显著降低。但胰十二指肠切除术后出血(pancreaticoduodenectomy haemorrhage, PPH)仍然是PD术后严重并发症之一, PPH发生率为3%-16%, 病死率为33%-50%, 发病急、病情重、处理较为棘手、死亡率高, 严重影响患者手术疗效和预后^[1]。PD术后胰腺断面出血发生率为4.9%-7.1%, 41.7%发生在术后24 h内, 67%发生在术后48 h内, 多见于胰管未扩张和胰胃吻合的患者(75% vs 49%), 且与术后胰或胆漏无关^[2]。PD术后非胰腺断面出血中胃十二指肠动脉残端出血为50%, 消化道出血为18.18%、胃右动脉出血为13.64%^[3]。PPH依据出血时间、部位和程度分为早期出血(≤ 24 h)和迟发出血(> 24 h), 消化道腔内和腔外出血, 轻度出血(血红蛋白下降低于30 g/L, 对患者生命体征影响轻微)和重度出血(血红蛋白下降大于30 g/L, 对患者生命体征影响明显); PPH中A级包括早期、腔内或腔外轻度出血, B级包括早期、腔内或腔外重度出血, 以及晚期、腔内或腔内外轻度出血, C级包括晚期、腔内或腔外重度出血^[4]。PPH不同时间、程度和级别的出血原因有所不同, PPH早期出血原因包括血管结扎不彻底、胰腺残端断面出血等, 多为腔外出血, 发生率为21%^[5]。PD术后早期消化道出血应首先考虑胰腺断面、胰肠、胆肠吻合口出血, 发生率分别为100%、62.3%、58.3%, 针

对此类出血不应简单判断为胃肠吻合口出血和应激性溃疡^[6-8]。迟发性PPH多发生于术后2 wk左右, 发生率为3.9%, 由胆汁、肠液、胰液及腹腔感染腐蚀裸化的血管导致出血, 常累及胃十二指肠动脉(26%)、肝总动脉及分支(24%)、脾动脉及分支(11%)、肠系膜上动脉及分支(7%)、其他血管(21%)及未知来源(11%)^[9-11]。PPH中A级出血发生率为6.8%、B级为3%、C级为3.8%, 术后相关的B级和C级胰漏、胆漏是PPH中B级和C级出血的独立危险因子($P < 0.05$)^[12]。与消化道腔内PPH相比, 腔外PPH发生较晚(中位数2 d vs 9 d), 腔外PPH胰瘘发生率较高(23% vs 47%), 死亡率高(15% vs 35%)($P < 0.05$)^[13]。与非PPH相比, PPH显著增加了PD患者严重并发症(85.1% vs 14.1%)和死亡率(19.8% vs 3.7%), 降低患者术后中位生存期(18.6 mo vs 30.1 mo)($P < 0.01$)^[14]。PPH首次出血后14%-30%患者会发生再出血^[7,15]。因此, 探讨PPH发生的相关因素、早期诊断和恰当临床处理, 同时加强术后早期预防是降低PPH发生率, 改善PD患者预后的关键一环。

1 PD术后出血的相关因素

1.1 患者 高血压患者PD术后出血发生率为22%, 非高血压为6.7%, 前者发生出血的危险性是后者3.3倍($P < 0.01$), 与长期高血压升高引起动脉血管壁增厚、硬化、顺应性降低、僵硬增加, 以及淋巴结骨化清扫对动脉壁损伤等密切相关。高胆红素血症是PD术后出血的独立危险因素, 血TBiL ≥ 171 $\mu\text{mol/L}$ 患者出血发生率高达20.6%, < 171 $\mu\text{mol/L}$ 仅为3%, 前者发生出血的危险性是后者6.8倍($P < 0.0001$)^[16]。高胆红素血症患者未减黄直接手术术后B级和C级PPH发生率显著高于术前胆汁引流减黄患者(27.5% vs 10%, $P < 0.05$), PPH增加与高胆红素引起的肝功能损害、凝血机制紊乱有关^[17]。年龄 ≥ 65 岁、高血压、血糖 ≥ 6.1 mmol/L、腹腔感染、胰瘘是患者发生PD术后出血独立危险因素, 且作为PD术后出血风险预测模型, 灵敏度为90.3%、特异度为85.7%、准确度为88.6%^[18]。男性和美国麻醉师协会(american society of anesthesiologists, ASA)评分 ≥ 3 的患者PPH风险增加2倍^[19]。术前贫血(血红蛋白 < 11 mg/dL)和多脏器切除是早期PPH的独立危险因素, 高龄(≥ 70 岁)、慢性肾功能不全与晚期PPH相关^[20]。术前应用抗血栓药物(阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、华法林等)患者PD术后PPH发生率高于未用抗血栓药物者(8.3% vs 2.0%, $P < 0.001$)。尤其B级和C级PPH发生率明显高于未用抗血栓药物患者(3.5% vs 0.7%, 4.2% vs 1.0%, $P < 0.01$), 主要出血原因为胃肠道溃疡^[21]。因此针对具有这些高危因素的患者, 尤其出血风险预测为高风险的患者, 术前充分准备和加强心、肝肾等重要脏器的维护, 对于降低PPH具有重要临床意义。

1.2 手术 PD术中失血量 ≥ 700 mL患者术后出血发生率显著高于 <700 mL者(15.7% vs 5.3%), 前者发生出血危险性是后者的3倍($P<0.01$); 腹腔感染者出血率为21.1%, 无腹腔感染者为7.5%, 前者出血发生率是后者2.8倍($P<0.05$)^[16]. 腹腔镜PD发生PPH显著高于同期开腹PD(21% vs 14%, $P<0.05$)^[22]. 术中多脏器切除是早期PPH的独立危险因素, 出血量增加(≥ 1500 mL)、手术时间过长(≥ 420 min)与晚期PPH密切相关^[20]. 由于术中止血不成功或血管侵蚀引起PPH的出血部位无显著性差异, 肠肠吻合口腔内出血(13.6% vs 7.1%)、胰胃吻合口出血(9.1% vs 4%)、胰肠吻合口出血(7.6% vs 13.1%)、肠系膜上静脉/门静脉出血(6.1% vs 6.1%)($P>0.05$), 但腹腔干动脉分支止血不成功出血率显著低于血管腐蚀引起的出血(4.5% vs 17.2%, $P<0.05$)^[23]. 胰腺组织质脆不坚韧, 缝合不严密或缝合时张力过高致胰腺组织撕裂、胰腺断面血供差, 术中胰管粘膜对胃/肠粘膜吻合或胃肠、肠肠吻合缝合处线结松动致缝合欠佳, 吻合器、超声刀、夹子夹闭血管等器械操作不当等均可导致PPH. 术中淋巴结清扫时动脉骨骼化会导致血管外膜损伤、管壁变薄, 增加术后假性动脉瘤形成和出血的风险, 骨骼化清扫患者出血率显著高于未进行骨骼化清扫者(10.42% vs 1.75%), 是未进行骨骼化清扫患者的5.9倍^[24]. 残余胰腺钩突出血是早期PPH一个重要原因(发生率为8.7%), 残余钩突缺血坏死也可引起晚期PPH^[25,26]. 联合静脉切除的PD患者发生PPH显著高于无静脉切除者(33% vs 16.4%)^[27]. 主胰管直径(main pancreatic duct, MPD) <4 mm、无镰状韧带衬垫为PPH独立危险因素, 与无用镰状韧带衬垫大血管相比, 使用镰状韧带衬垫B/C级PPH发生率显著下降(5.2 vs 1.6%, $P<0.05$)^[28]. 重视术中仔细分离、结扎操作和正确应用能量器械和吻合器等器械, 严格检查胰肠、胆肠和胃肠吻合口严密性和血供, 对于减少PPH大有裨益.

1.3 术后并发症与抗凝 PD术后发生胰瘘导致胰液在术区聚集和激活腐蚀周围手术创面组织, 尤其是骨骼化后的血管壁更容易被腐蚀出血, B、C级胰漏为假性动脉瘤形成的独立危险因素, 胰瘘是发生PPH的独立危险因素, 胰瘘后PPH发生率为35.4%, 无胰瘘为10.3%, 前者出现PPH风险是后者的3.1倍($P<0.05$). 术后胰漏患者重度出血发生率为21.9%, 无胰漏者为8.9%, 前者是后者的2.5倍($P<0.01$), 术后胆漏与胰漏是PD术后发生重度出血的独立危险因素($P<0.05$)^[29,30]. 胆瘘合并胰瘘时, 胰液与胆汁、肠液等混合, 胰液经胆汁激活后具有很强的腐蚀性, 出血发生率是单纯胆瘘或胰瘘的5倍^[31]. PD术后由于手术创面大致渗出较多、发生吻合口瘘、引流不畅、肠道细菌异位、营养不良及免疫功能低下等原因极易导致腹腔感染, 而感染、胰瘘加重局部组织水肿、

血管侵蚀, 增加PPH发生率, 腹腔感染后PPH发生率为34.4%, 无腹腔感染为10.6%, 前者发生PPH风险是后者的3倍($P<0.05$)^[32]. PD术后3 d内引流液淀粉酶(drain fluid amylase, DFA) >10000 U/L、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) >15 mg/dL和腹腔感染发生率最高值是PD术后PPH独立危险因素, 根据DFA值、CRP水平、腹部感染发生率能够预测高危PPH患者^[33]. PD术后1 d、4 d、7 d内重新应用抗血栓药物时PPH风险增加, PD术后7 d内重新应用抗血栓药物与晚期PPH风险增加相关, 术后8 d或更长时间恢复抗血栓药物相对安全^[21]. 与未接受血栓预防治疗患者相比, 围手术期抗栓治疗的PD患者术后PPH发生率(29.4% vs 6.5%)和死亡率(11.8% vs 2.4%)显著增加($P<0.05$)^[34]. 但Komokata等^[35]研究发现应用抗血栓药物治疗对PD患者术中或术后出血并发症无重大影响, 接受抗血栓药物的患者行PD与较高的手术失血量和PPH无关, 在精确的围手术期抗凝治疗管理下, 应用抗血栓药物患者可以安全地进行PD. PD术后应用低、高剂量抗凝药物早期门静脉血栓发生率(4.4% vs 4.2%)和出血发生率(13.3% vs 16.7%)无显著性差异, 接受高剂量(7500 U/d)和低剂量(2500 U/d)低分子肝素治疗的患者PD术后出血发生率无显著性差异^[36]. 因此加强PD术后相关并发症处理和个体化应用抗凝药物, 能够减少PPH发生和血栓形成, 但抗血栓形成药物应用是否能够增加PD术后出血发生率, 以及药物选择、剂量、时机、方式等仍需要多中心、随机对照进一步研究.

2 临床诊断

PD术后发生出血中, 24.24%为非腐蚀性出血, 75%发生在术后2 wk, 75.76%为腐蚀性出血, 60%发生在术后5 d-14 d; 64%腐蚀性出血和87.5%非腐蚀性出血患者发生胃肠道出血, 腐蚀性出血最常见于胰腺残端(43.48%), 其次为肝动脉(39.13%)、脾动脉(13.04%)和胃左动脉(4.35%), 非腐蚀性出血最常见于肝动脉(83.33%), 其次为脾动脉(16.67%); 腹腔内存在腐蚀因素的PD患者发生C级出血风险高于无腐蚀因素者(68% vs 12.5%), 与非腐蚀性出血相比, 胰瘘、胆漏、胃肠瘘和腹腔脓肿相关的腐蚀性出血具有较高的再出血率(0% vs 44%)^[37]. 根据临床表现和体征, 如何快速准确地明确PPH出血来源, 鉴别胃肠道出血或/和腹腔出血, 对于制定治疗措施至关重要.

2.1 临床表现 PD术后手术创面渗血、吻合口或静脉性出血较缓慢, 临床症状少, 主要表现为腹腔出血或便血, 发生率为0.28%, 经输血、药物止血等处理后可逐渐好转, 门静脉出血可反复出现, 且能自行停止, 对患者血流动力学影响较动脉出血轻, 与门静脉系统压力较低有关, 腹腔引流袋内出血的颜色较动脉出血深^[38]. 动脉性出血

由于压力高、速度快、短时间内可使局部积血膨胀而表现出突发上腹部胀痛,或出血突破吻合口引起消化道出血症状(呕血、便血、胃管出血)、腹腔内出血,或同时有腹腔内及消化道出血,出血常呈“周期性”,经过输液、输血、止血药物应用等治疗后短时间无症状期可再出血. PD术后腹腔出血为62%、消化道为28%、二者兼有为10%,动脉出血为66%(其中胃十二指肠动脉为49.5%、肝总动脉为20.8%、肝固有动脉为10.9%、脾动脉为7.9%、肠系膜上动脉为7.9%、其它动脉为3%)、胰腺断面为12%、胃肠吻合口为6%、其它为16%^[39,40]. PD术后延迟性出血患者中,45.2%表现为腹腔血性引流液,23.8%为鼻胃管血性引流液,两者都有为11.9%,呕血发生率为11.9%,黑便为7.1%^[7,41]. 假性动脉瘤可以向周围组织器官薄弱处侵蚀、破溃出血,如胆道、胃肠吻合口、腹腔内等,出现类似胆道、胃肠出血或/和腹腔出血表现, T管中引流出鲜血或者血凝块、呕血、黑便等症状,容易误诊为胆道和胃肠道出血,需要内镜进一步检查,如果发现临床表现和内镜检查不符,需要及时行增强CT或血管造影检查. 动脉引起的腹腔内出血表现为病情进展迅速,腹腔引流管有大量鲜血流出,出现弥漫性腹膜炎体征,患者极易发生休克,需要急诊行内镜和/或血管造影检查,尽快明确出血原因.

前哨出血是指PD术后3 d腹腔引流管或胃管间断引出少量血性液体或患者出现呕血、黑便、便血,出血量较少,可自行停止而无需输血,多无伴随症状,易被临床医生忽视^[37,42,43]. 前哨出血发生率为30%-80%,腐蚀性出血中56%可出现前哨出血,非腐蚀性出血中62.5%出现前哨出血,通常临床表现为血红蛋白进行性下降或腹痛加重,易发展为严重出血甚至休克^[44]. 迟发性PPH中超过50%患者表现为前哨出血,通常发生在大出血前6 h-10 d^[45,46]. Tien等^[47]回顾性分析20例PD术后出现前哨出血患者行血管造影检查,结果7例发现假性动脉瘤并予以栓塞,避免了大出血发生,而13例造影阴性患者中3例发生了大出血. 因此PD术后一旦出现前哨出血,预示着未来6 h-10 d内可能发生更加凶险的消化道或腹腔大出血,应依据患者具体临床表现选择内镜、增强CT或血管造影检查明确出血原因,有助于早期发现和及时处理潜在的出血病变,避免严重出血事件发生.

2.2 辅助检查 PPH行内镜诊断消化道腔内出血阳性率为69%,增强CT扫描、血管造影识别出血来源阳性率分别为67%、69%^[1]. 需要依据患者的临床表现和身体状况有针对性地选择相应的辅助检查,进一步明确出血原因.

2.2.1 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA): 选择性血管造影检查发现出血病变阳性率为91.67%,阴性为8.33%, PPH来源于胃十二指肠动脉病变

为31.82%、肝固有动脉为27.27%、脾动脉为13.64%、胰十二指肠下动脉为9.09%、胃左动脉为9.09%、肝总动脉为4.55%及腹腔干动脉为4.55%,造影直接征象是造影剂外溢(阳性率为85.18%,其中肝固有动脉为47.82%、胃十二指肠动脉残端为34.78%、肝总动脉为4.35%、脾动脉为4.35%、肝左动脉为4.35%、腹腔干为4.35%)、假性动脉瘤形成(阳性率为86.36%,其中单纯假性动脉瘤为54.54%、假性动脉瘤伴造影剂外溢为31.82%),间接征象(阳性率为13.64%)主要有血管痉挛、血管壁毛糙和管腔不光整、动脉管壁不规则、分支增多、走行紊乱;动脉造影不仅能够观察是否存在动脉病变,而且不必静脉插管造影亦可评估门静脉通畅情况^[48,49]. DSA诊断PPH阴性发现原因^[50]: (1)动脉出血间歇期; (2)短时间内大量出血,导致血流动力学极度不稳和动脉血管收缩; (3)使用血管活性药物进行血流动力学支持,使内脏血管收缩; (4)呼吸短促无法屏气导致DSA图像模糊. Zhang等^[51]报道PD术后迟发性出血行DSA检查阴性患者中,再次手术时发现57.14%为胰腺创面或胰肠吻合口出血,21.43%为门静脉属支出血,21.43%未能发现出血点. PD术后出血首次血管造影阴性者,6 h-24 h后可经导管注入盐酸利多卡因或罂粟碱等药物解除血管痉挛,再次行血管造影检查,通过超选择动脉及增加造影剂注射压力、流率以提高责任血管阳性率,对于反复造影仍阴性的患者,应行内镜检查或静脉造影检查,排除吻合口或静脉出血可能.

2.2.2 内镜: 如果怀疑PPH来源于胃肠道、胆/胰肠或肠肠吻合口时,需要进行内镜检查, PD术后胃空肠吻合口出血发生率为0.6%-16%,自限性为50%-70%,内镜检查阳性率为35%,胰空肠吻合口行内镜检查25%可发现出血部位^[52-54]. 内镜检查诊断上消化道出血敏感性、特异性分别为92%-98%、30%-100%,而且可以同时进行治疗下出血病变^[55],但内镜检查时由于低血压、血管痉挛或凝血块积聚,手术重建消化道后粘膜淤血或结构改变等因素,导致即使有明显的鼻胃管内出血、呕血或黑便亦难以清晰发现出血部位,需要血流动力学改善或血压稳定后再次检查,根据需要及时选择增强CT或DSA检查.

2.2.3 计算机断层扫描(computed tomography, CT): 增强CT血管造影在诊断来源于胃肠道出血的总体敏感性、特异性、准确性、阳性和阴性预测值分别为91%、99%、98%、95%和98%^[56]. 早期CT检查血管异常和术后第3 d外周血CRP值是PD术后5 d发生PPH的独立危险因素($P<0.05$). 增强CT检查发现血管异常预测PPH敏感性为24%,阳性预测值为30%,术后第3 d血管异常合并高CRP值(≥ 15.5 mg/dL)阳性预测值为64%,显著高于单独血管异常($P<0.05$),提示PD术后血

管异常和高CRP值与PPH发生风险密切相关^[57]。增强CT血管造影为无创快速检查,应作为PPH首选检查,依据检查结果判断出血原因或联合内镜或DSA检查,尽快明确出血部位或原因。

3 临床处理

PD术后出血的治疗,应根据出血时间、部位、严重程度及生命体征等综合判断,把握合理的治疗时机和选择恰当的治疗措施,与早期PPH相比,晚期PPH非手术治疗(9.1% vs 71.4%)及手术治疗(8.3% vs 16.7%)死亡率均显著增加($P<0.05$)^[58]。68%腐蚀性出血患者出血严重,12.5%患者血流动力学稳定,再出血率为25%,死亡率为37.5%,而47.06%患者血流动力学不稳定,再出血率为52.94%,死亡率为64.71%,提示腐蚀性出血和血流动力学不稳定的患者预后不良^[37]。对于血流动力学稳定、出血量不多的PPH患者选择保守治疗、内镜、血管介入治疗,同时密切观察患者生命体征及临床表现,但对于保守治疗、内镜、介入治疗失败或腹腔内出血迅速、量大、生命体征不稳定的患者,应果断选择急诊手术。

3.1 手术 对于高度怀疑因手术止血不彻底、严重腹腔感染或胰瘘腐蚀血管破裂导致腹腔内出血的PD患者,经各种非手术治疗失败需要行再次手术治疗,再次手术指征^[37,59]:(1)严重活动性出血危及血流动力学稳定;(2)内镜或血管介入治疗失败;(3)静脉系统出血(如门静脉、肠系膜上静脉及其分支);(4)大血管破裂(如肝总动脉、肝固有动脉等),出血凶猛,抗休克治疗疗效差;(5)出血来源不明、介入治疗后血流动力学仍不稳定;(6)持续性存在腹腔内侵蚀因素(如胰瘘、胆漏或脓肿)。手术处理策略:(1)早期PPH因术后腹腔粘连、水肿尚未达到高峰期,再次手术止血处理相对容易,存在轻度胰肠吻合口瘘可行吻合口原位修补或拆除再吻合、胰管内引流或外引流,同时缝扎出血点;而对于严重胰肠吻合口瘘、胆漏、腹腔感染导致的出血,依据情况选择胰/胆肠吻合口拆除再吻合或外引流,腹腔感染病变清除,冲洗腹腔,重新置入双套引流管,术后冲洗引流;(2)晚期PPH因合并严重的胰瘘和腹腔感染,组织受腐蚀炎症反应重,应清理腹腔内凝血块和疏松坏死感染组织,缝扎出血部位,对于存在胰肠吻合口裂开,胰腺创面出血部位缝扎止血,如果裂开胰/胆肠吻合口能对拢缝合,胰管内留置支架经吻合口从空肠侧穿出,经腹壁引流至体外,吻合口或感染组织周围重新留置引流管,胰肠/胃吻合口破裂无法修补,患者情况较差时,确切止血后,采用胰管和/或胆管外引流,实现“胰胆分离”,避免胰液与胆汁或消化液接触,减少胰液腐蚀性,降低再出血的风险,慎重选择剩余胰腺全切除术,术后行腹腔持续性冲洗引流,加

强抗感染控制局部炎症;(3)对于难以处理动脉出血不得已行肝动脉缝扎控制出血,术后要加强保肝和密切监测肝功能变化,以防肝脓肿、肝功能衰竭发生;(4)营养较差的患者同时行空肠造瘘,术后加强输血、蛋白和肠内营养支持。再次手术止血后再出血率为13.8%,且对于合并胰瘘或假性动脉瘤的患者,再出血难以控制,若二次手术止血失败,病死率高达70%,因此对于合并B、C级胰漏或假性动脉瘤且血流动力学不稳定患者,手术要谨慎选择并充分做好术前准备,降低患者死亡率^[60]。晚期PPH由于多个吻合口重叠及术后胰瘘、胆漏、腹腔感染严重粘连导致再次手术寻找出血部位困难,强行探查分离粘连极易造成额外损伤,血管内介入治疗是一线选择的治疗方案。

3.2 血管内介入治疗 血管内介入栓塞或覆膜支架置入治疗创伤小、安全性较高,栓塞止血成功率为92.59%,其中首次栓塞止血成功率81.82%,两次栓塞止血成功率90.91%。对于血流动力学稳定的动脉出血,如胃十二指肠动脉残端出血,采用直接栓塞止血,腹腔干、肝总动脉或肠系膜上动脉分支出血,为避免直接栓塞导致器官缺血、坏死或功能衰竭,应使用覆膜血管支架,保持远端血管血流。覆膜支架置入适用于直径6 mm以上、走行较直的血管,在止血的同时可保证靶器官的正常供血,避免器官缺血坏死等情况发生,但存在腹腔感染、血管极度弯曲、假性动脉瘤近端和远端血管直径相差悬殊、假性动脉瘤多支血管供血及血管重度狭窄等禁用^[48,61]。覆膜血管支架植入后保持通畅的中位时间为167.5 d,支架闭塞后虽可阻断肝脏动脉血流引起肝脏缺血改变,但门静脉和肝固有动脉及侧支血管的双重供血能够代偿,逐渐适应肝动脉血流减少,覆膜支架置入治疗PPH成功率为82%-100%,再出血率为7%-30%。对于弹簧圈栓塞不彻底或末梢血管、小细血管分支较多的出血,应选择大于靶血管直径1 mm-2 mm明胶海绵颗粒或聚乙烯醇栓塞靶血管以增强栓塞效果^[62,63]。59.6% PPH患者通过血管内放置覆膜支架控制出血,40.4%患者通过血管内放置钢圈栓塞控制出血,覆膜支架置入术后需要再次介入干预率高于钢圈栓塞(39.3% vs 21.1%, $P<0.05$),8.5%患者因持续或复发性出血需要再次开腹手术,而行再次开腹手术患者需要介入再次干预率明显高于未行再开腹手术患者(23.5% vs 3.9%, $P<0.05$)。再次介入治疗发生率为28.8%,主要原因为远端出血复发(53.3%)、覆膜支架内血栓溶栓(20%)、出血原因不明(13.3%)、解痉(6.7%)、新发靶血管狭窄(6.7%)^[64]。PD术后晚期出血的主要责任血管分别为胃十二指肠动脉残端(52.8%)、脾动脉(13.2%)、肠系膜上动脉(5.6%)、胰背动脉(3.8%)、胃左动脉(3.8%)、肝左动脉(1.9%)、肾上腺动脉(1.9%)

和回结肠动脉(1.9%), 15%出血原因不明. 血管内介入治疗总体成功率为85%, 解剖变异患者成功率为37.5%, 正常血管解剖患者为82.8%, 腹腔动脉变异患者的再出血、并发症和死亡率均高于正常解剖者(31.3% vs 8.1%, $P<0.05$)^[65]. 血管内介入治疗晚期PPH再出血发生率为7%-30%, 肝脏并发症发生率为12%-63%, 死亡率为7%-54%, 目前已成为PD术后迟发性出血首选治疗方法^[44,66,67]. Guan等^[11]分析PPH行介入造影阴性的患者, 经验性栓塞止血成功率高于保守治疗(61.7% vs 39.6%), 死亡率低于保守治疗(13.2% vs 27.7%). Tan^[50]等介入治疗PPH发现靶向精准栓塞、临床经验栓塞和未栓塞治疗的临床失败率分别为29.7%、30.9%和49.3%, 提示对于DSA检查阴性的PPH患者, 临床经验栓塞安全有效. 血管造影检查诊断为门静脉或肠系膜上静脉出血, 是DSA检查阴性和介入治疗失败的原因之一, 门静脉覆膜支架置入治疗止血目前被证实是安全有效的治疗门静脉系统出血首选治疗手段^[38]. PD术后出血栓塞后仍有出血的原因^[68]: (1)吻合口瘘持续性腐蚀血管; (2)部分出血点在造影检查时处于出血间歇期; (3)血容量不足导致部分血管收缩, 对可疑出血部位超选择插管困难; (4)合并有静脉性出血. 较高身体质量指数、术后发生腹腔脓肿和未引流腹腔脓肿与介入栓塞治疗后出血复发密切相关($P<0.01$)^[69]. PPH行血管内介入治疗时因无法栓塞、置入支架失败发生率为13%, 未发现阳性出血血管而放弃为17%, 无法栓塞、置入支架失败、未发现阳性出血血管的PPH再发生出血分别为29%、58%、100%, 治疗失败或放弃是导致血管内介入治疗再出血的唯一因素^[10]. 血管介入治疗(栓塞或支架)PPH后再出血与动脉瘤复发、血管卷曲、支架阻塞和内渗漏、胰液/胆汁渗漏、持续性脓肿密切相关^[60,70]. 对于血管内介入治疗止血后又发生出血的患者, 尤其是与严重胰瘘和腹腔脓肿相关的再出血, 临床治疗极为困难, 积极治疗胰瘘和脓肿, 消除出血的诱发因素是防止血管内介入治疗后再出血的最有效方法.

3.3 内镜治疗 对于怀疑出血来自消化道的PPH患者, 内镜检查既可明确出血部位, 又可在内镜直视下止血治疗, 尤其是早期消化道出血的患者应选择内镜检查, 观察残胃、胃肠吻合口、胆肠或胰肠吻合口附近情况, 发现出血点后局部可喷肾上腺素或凝血酶止血, 药物无效或存在活动性出血需要使用金属夹夹闭、等离子刀电凝等止血. 由于空肠输入襻内充满血块, 加上手术引起的局部解剖结构改变, 内镜难以到达胆肠或胰肠吻合口, 导致内镜检查无法发现出血部位, 因此内镜治疗PPH成功率为9%-32%^[18,54]. 内镜或药物保守治疗胰胃吻合口、胰肠吻合口发生PPH的成功率分别为42%、32%,

显著低于手术成功率(85%、91%)($P<0.05$), 提示胰腺重建的吻合方式及内镜处理对PPH治疗成功率无显著性差异^[54]. 内镜治疗PPH因局部解剖改变、吻合口组织水肿等因素影响疗效, 一旦内镜下止血治疗失败, 应行血管内介入或手术治疗.

3.4 腹腔灌洗 PD术后发生胆漏、胰瘘时, 胰液与胆汁、肠液等混合, 胰液经胆汁激活后具有很强的腐蚀性腐蚀临近组织和血管, 以及术区继发感染等因素导致PPH发生, 通过腹腔冲洗能够消除腹腔内大量的血性或蛋白渗液、局部炎症因子, 减少消化液积存和腐蚀, 极大降低术后大出血和腹腔感染发生率. 采用去甲肾上腺素进行腹腔冲洗引流不仅可以稀释体内的淀粉酶和脂肪酶, 减少对局部血管和组织腐蚀, 而且使周围血管收缩, 促进止血^[71]. 霍红等^[72]应用去甲肾上腺素生理盐水进行腹腔冲洗治疗PD术后胰瘘致腹腔出血, 止血效果显著高于生理盐水冲洗(91% vs 57%, $P<0.05$). 因此应用去甲肾上腺素生理盐水进行腹腔冲洗治疗是防治PPH再出血的有效措施.

3.5 药物治疗 PD术后由于手术创伤应激和炎症反应极易发生应激性溃疡和吻合口组织水肿、糜烂, 继而发生PPH, 患者发生消化道出血(呕血或黑便), 经内镜检查证实为局部组织溃疡、糜烂引起的出血, 需要静脉应用止血剂和 H^+-K^+ ATP酶抑制剂(如洛赛克、耐信等)、经胃管注入去甲肾上腺素冰盐水、云南白药或氢氧化铝胶、凝血酶, 间隔6 h-8 h重复1次, 治疗效果不佳时可同时联合内镜下电凝或激光止血. 如果证实为胆道出血可经T管注入去甲肾上腺素冰盐水、安络血进行止血^[59]. 对于胰/胆瘘消化液腐蚀临近组织引起的创面出血, 静脉应用止血药物, 加强腹腔灌洗引流, 对于非血管性出血有很好的止血效果, Maccabe等^[73]研究发现95.2% A级PPH患者采用保守治疗成功, 早期B级PPH患者54.8%患者接受保守治疗, C级患者90.7%行血管内介入治疗止血成功, 24.5%患者需要手术干预.

我们遇到1例胆管下端癌PD术后出现A级胰瘘, 术后18 d患者突发上腹部疼痛, 腹腔引流管引出100 mL血性液体, 急诊行DSA检查胃左动脉有造影剂外溢给予弹簧圈栓塞, 余未见异常, 栓塞术后给予止血、补液, 加强腹腔冲洗引流, 栓塞术后第2 d患者突发上腹部剧烈胀痛, 腹腔引流管引出300 mL血性液体, 心率加快, 血压下降, 在积极输血、输液基础上, 急诊开腹探查, 术中发现术区严重粘连, 局部解剖不清, 肝十二指肠韧带和腹腔干区域血管探查分离极为困难, 清除凝血块, 缝扎肉眼可见活动性出血点, 同时行术中内镜检查胃肠、胆肠吻合口未见活动性出血, 胰肠吻合口前壁裂开有凝血块, 清理凝血块后经裂开创面重新置入胰管支架管, 缝合胰

肠裂开创面后胰管支架管经空肠祥引出体外, 局部重新放置双套引流管, 结束手术, 术后加强营养支持和腹腔冲洗引流. 二次术后1 wk腹腔引流管引出100 mL血性液体, 急诊行腹腔动脉和肠系膜上动脉造影检查无异常发现, 随后超选择至肝固有动脉并加压造影发现有造影剂外溢, 于肝固有动脉内置入直径6 mm长4 cm覆膜支架后造影未见造影剂外溢, 术后抗凝和对症处理. 二次栓塞术后1 mo经胆管PTCD引流管引流出血性液体80 mL, 急诊行DSA检查发现PTCD引流管移位至肝实质内, 造影发现右膈动脉有造影剂外溢, 给予聚乙烯醇微球(粒径300 μm -500 μm)和明胶海绵颗粒(710 μm -1000 μm)栓塞, 造影未见造影剂外溢. 通过回顾性分析本例PPH患者诊疗过程提示PD术后晚期腹腔出血与胰痿胰液腐蚀血管有关, DSA检查阴性时应超选择至可疑血管和加压造影多次检查, 晚期PPH以介入栓塞治疗为主, 尽可能避免再次手术, 因为再次手术由于术区炎症粘连严重, 难以探查了解腹腔动脉及其分支血管情况, PD术后PTCD引流管应尽早拔出, 避免发生移位引起肝实质内出血, 应引以为戒.

4 预防

4.1 术前 术前严格监测患者肝功能、凝血功能及营养状态, 术前较高的胆红素水平和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)及术后胰肠吻合口瘘是胰腺切除术出血的独立预测因素^[74]. 对合并黄疸的患者清胆红素水平大于250 $\mu\text{mol/L}$ 应进行术前减黄, 术前应用维生素K1、保肝药物、输血、凝血因子和白蛋白等支持治疗, 纠正营养不良、低蛋白血症、贫血、高胆红素血症, 能够显著降低PD术后出血发生率^[75]. 高血压、糖尿病患者严格控制血压和血糖在正常范围, 术前因心脑血管疾病需要应用抗血栓药物的患者, 在专科医生指导下及时更换对凝血机制影响小的药物(如低分子肝素等), 预防PD术后出血.

4.2 术中 早期腹腔内出血多由于术中止血不彻底、血管夹或结扎线脱落所致, 常发生在胰头钩突部、肠系膜上静脉、门静脉、脾静脉分支处, 或因凝血机制障碍而导致的创面广泛渗血, 因此术中对门静脉和肠系膜上血管分支逐一夹闭或结扎牢靠, 如残端过短应缝扎, 切除钩突处时要处理好钩突直接汇入肠系膜上静脉和门静脉的小静脉, 以丝线结扎或Prolene线缝扎, 胃十二指肠动脉断端至少应留5 mm长, 用Hamlock夹双重夹闭或4-0 Prolene线缝扎, 避免夹子、线结脱落或腐蚀残端出血, 而对于术区创面活动性出血用Prolene线缝扎止血. 残余胰腺钩突断面出血占早期出血16.7%, 术中应尽量完整切除钩突, 避免残留胰腺组织分泌胰液腐蚀钩突断端而

导致出血, 如果胰腺钩突部由于炎症粘连、切除不彻底时, 可采用Prolene线对断面进行妥善缝扎止血. 胰肠/胃吻合时, 胰腺残端“U”形绞锁褥式缝合, 采用端侧套入或导管对粘膜吻合, 空肠开口适宜, 减少胰腺残端与空肠间隙, 胰管内置入支撑管, 以通畅胰液引流. 对于高危胰痿患者(高龄、肥胖、糖尿病、胰腺质软、胰管直径细小等)可采用胰肠吻合后胰液引流管外引流, 尤其对于胰肠吻合时胰腺撕裂、肠壁血肿等情况, 胰液外引流是减少PPH的重要措施.

尽管目前有许多改良方法重建胰腺断端来降低PD术后胰痿、出血发生, 但导管对粘膜的胰肠吻合方式目前仍是最有效的重建方法, 无论采用导管对粘膜胰肠吻合或胰腺断端与胃吻合方式, 均要保证血运及胰液在肠/胃内引流通畅, 使胰腺断面与空肠/胃浆膜面紧密贴合, 松紧适度防止吻合前后壁缺血, 任何吻合重建方式都不能完全避免胰漏, 精细操作要比使用的吻合方式更加重要. 术中动脉解剖不必过分裸化, 避免能量器械热损伤或钳夹分离机械损伤, 减少假性动脉瘤形成, 已骨骼化的血管用带蒂大网膜或肝圆韧带覆盖包裹, 关闭系膜间隙, 使胆肠、胰肠吻合口处于右上腹相对隔离的区域, 用游离大网膜垫覆盖包裹加以保护能显著降低PPH发生率(8.8%降至1.2%), 或用肝圆-镰状韧带覆盖包裹加以保护能显著降低PPH发生率(7.2%降至2.0%)($P<0.05$)^[76-78]. 但Izumo等^[79]应用镰状韧带包裹GDA残端与未包裹GDA残端患者PPH发生率无显著差异(5.7% vs 2.8%, $P>0.05$). 对于PD术中胰空肠吻合的患者, 与无包裹患者相比, 用网膜或镰状韧带包裹形成隔绝“地板”保护胰腺吻合处或血管, 能够显著预防术后胰痿(2% vs 22%), 降低消化道外PPH风险(2.6% vs 4.2%), 减少肝动脉或胃十二指肠动脉残端PPH发生率(9.7% vs 14.8%), 危及生命的C级晚期PPH患者比率显著降低(28.6% vs 82.6%), 避免介入性治疗或再手术治疗^[78,80,81]. 于胰肠/胃吻合口、胆肠吻合口周围妥善放置双套管, 术后进行负压冲洗引流, 减少胰液、胆汁或消化液对临近组织和血管的腐蚀.

4.3 术后 加强术后患者临床症状和生命体征、胃、胆管、腹腔引流液量和性质监测, 维护心、肝、肾、肺、胃肠等重要脏器功能, 是加快PD患者术后快速康复, 减少并发症的关键一环: (1)重视前哨出血: 由于30%-75%前哨出血患者近期可出现致命性大出血, 是影响患者预后的独立危险因素, 也是行介入血管造影或再次手术的预警^[43]. 一旦发现前哨出血, 应尽早行增强CT、消化内镜或DSA检查, 及时查明原因并及早干预, 将严重的腹腔出血控制在萌芽阶段. Tien等^[47]研究发现PD术后出现“前哨出血”患者行血管造影, 35%为假性动脉瘤引起

而行介入栓塞成功, 因为前哨出血时患者血流动力学稳定, 此时行血管造影显著提高造影阳性率和栓塞成功率, 降低出血相关病死率. Yekebas等^[7]研究表明胰瘘和前哨出血(发生在迟发性PPH之前)死亡率为57%, 若PPH前无前哨出血, 死亡率降至38%. 对于血管造影阴性的患者, 只要患者血流动力学稳定, 在6 h-24 h后进行再次血管造影, “盲目”栓塞胃十二指肠动脉也可以控制血管造影阴性出血. Guan等^[11]积极采取血管介入治疗能减少迟发性PPH导致的死亡(死亡率为5% vs 30.8%). DSA检查阴性时依据患者情况可重复检查, PPH行DSA检查阴性时选择经验性栓塞可显著提高止血成功率(39.6%升至61.7%)^[47]; (2)加强应激性溃疡预防: 吻合口相关性出血是早期腹腔及消化道出血的主要原因, 占早期PPH的65.2%^[58], 胃肠吻合口溃疡和应激性溃疡出血经内镜检查证实, 可通过内镜下夹闭或电凝止血, 同时应用抑酸、止血药物等治疗, 避免发生严重消化道出血; (3)腹腔充分引流: 迟发性腹腔内出血与胰瘘、胆漏和腹腔感染密切相关, 无论消化道瘘继发感染, 还是感染继发出血, 主要原因在于腹腔引流不畅导致局部胰液、胆汁或消化液积聚腐蚀, 因此术后采取持续冲洗负压引流, 保持引流管持续通畅, 有利于消化液稀释和坏死组织清除, 阻断消化液和感染腐蚀, 预防PPH发生; (4)控制血糖、加强保肝和营养支持治疗, 纠正凝血功能、肝功能异常和低蛋白血症, 预防性使用生长抑素是否可以降低PD术后胰瘘和出血等并发症的发生率尚存在争议, 有待于更多大的中心随机对照临床研究证实.

4.4 PPH风险预测 PD术后存在高危出血的患者, 采用早期快速、无创、简便易行的评估, 及时采取有效措施进行预防, 对于降低PPH发生具有重要的临床意义. Han等^[82]应用CT检查对PD术后腹腔脓肿检测的敏感性为55.1%、特异性为60%, 术后1 wk CT检查表现胰管空肠吻合处周围有含气积液对胰瘘检测的敏感性为42.4%、特异性为73.9%, CT检查提示胰瘘、脓肿和GDA残端>4.45 mm与PPH密切相关, 较低血清胆固醇水平与晚期PPH密切相关($P<0.05$). 术后早期CT检查GDA残端大于4.45 mm、液体聚集有增强边缘或气体、胰管空肠吻合处有液气存在可预测晚期PPH. Palumbo等^[83]研究发现CT检查4分评分系统(吻合口周围气泡1分、腹内积液1分、胰肠吻合后部缺损2分) ≥ 3 分是胰瘘相关PPH高风险人群, 敏感性为79.2%、特异性为94.4%; CT检查评分0分发生胰瘘相关出血为1.4%, 1分为10%、2分为10.5%, 3分为50%、4分为95%; 术后CT扫描评分3分为最佳截点, ≥ 3 分患者为胰瘘相关PPH高/极高风险, 发生术后胰瘘相关出血风险增加, 为PPH早期防治提供指导. 老年人营养风险指数(geriatric nutritional risk index, GNRI)

作为一种易于获取和非侵入性评估筛查工具, 依据体重、身高和血清白蛋白水平进行评估, GNRI临界值为92, 预测PPH灵敏度为80%, 特异性为82.9%, GNRI<92时PPH发生率为29.6%, GNRI<92是PD术后PPH风险的独立潜在预测因子^[84]. 另外多变量预测模型-出血风险评分(hemorrhage risk score, HRS)含4个与PPH密切相关的独立预测因子, 包括前哨出血、引流液培养念珠菌阳性、放射学提示胰周聚集液内有气体或边缘增强(每个因子为1分), 依据评分将发生PPH风险分为低风险(0-1分)和高风险(≥ 2 分), 与低危患者相比, 高危患者存在严重并发症(49% vs 23%), 需要侵入性治疗来处理PPH(74% vs 34%)($P<0.001$), HRS临床应用简便易行、快速和安全, 术后至少进行一次CT扫描和常规引流液微生物检测, 有助于PPH高风险患者的早期识别和防治^[85]. 加强术后PPH风险预测, 对于发生PPH高风险的患者及时采取针对性防治措施, 能够极大降低PPH发生率.

5 结论

术后出血是PD严重并发症之一, 发病急、病情重、处理困难、死亡率高, 需要应用影像学(增强CT/MRI)和侵袭性辅助检查(内镜、血管造影)明确出血原因, 根据出血时间、部位、严重程度及生命体征等进行临床综合判断, 及时选择合理的治疗措施(内镜、介入或手术), 才能提高出血治疗成功率, 降低PD术后出血死亡率.

6 参考文献

- 1 Floortje van Oosten A, Smits FJ, van den Heuvel DAF, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 953-961 [PMID: 30962134 DOI: 10.1016/j.hpb.2019.02.011]
- 2 Ackermann T, Tan D, Bowers K, Cullinan M, Spiliadis D, Croagh D, Berry R. Bleeding from the pancreatic cut surface post pancreaticoduodenectomy: a review of a tertiary referral centre. *ANZ J Surg* 2021; 91: 100-105 [PMID: 33176052 DOI: 10.1111/ans.16428]
- 3 刘军, 许世峰, 杨凤辉, 李春友, 于光圣, 公伟, 孟凡迎, 徐延田, 李光兵, 郑顺贞, 曹昱琨, 郑元文, 王建平, 司伟. 腹腔镜胰十二指肠切除术340例报告. *中国实用外科杂志* 2020; 40: 203-207 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.15]
- 4 Wentz MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007; 142: 20-25 [PMID: 17629996 DOI: 10.1016/j.surg.2007.02.001]
- 5 Correa-Gallego C, Brennan ME, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, Kingham TP, Jarnagin WR, Allen PJ. Contemporary experience with postpancreatectomy hemorrhage: results of 1,122 patients resected between 2006 and 2011. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 616-621 [PMID: 22921325 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.010]
- 6 Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, Amudhan A, Rajendran S, Jyotibasud D, Balachandrar TG, Jeswanth S, Ravichandran P,

- Surendran R. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 363-370 [PMID: 18982153 DOI: 10.1080/13651820802247086]
- 7 Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, Kaifi J, Schurr PG, Bubenheim M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Izbicki JR. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg* 2007; 246: 269-280 [PMID: 17667506 DOI: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db]
 - 8 Wellner UF, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, Bausch D, Hopt UT, Keck T. Postpancreatectomy hemorrhage—incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 464-475 [PMID: 24448997 DOI: 10.1007/s11605-013-2437-5]
 - 9 Fang Y, Han X, Liu L, Lou W. Diagnosis and treatment efficacy of digital subtraction angiography and transcatheter arterial embolization in post-pancreatectomy hemorrhage: A single center retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018; 51: 223-228 [PMID: 29427752 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.045]
 - 10 Pottier E, Ronot M, Gaujoux S, Cesaretti M, Barbier L, Sauvanet A, Vilgrain V. Endovascular management of delayed post-pancreatectomy haemorrhage. *Eur Radiol* 2016; 26: 3456-3465 [PMID: 26815369 DOI: 10.1007/s00330-016-4213-x]
 - 11 Guan Y, Zhang JL, Li XH, Wang MQ. Postpancreatectomy hemorrhage with negative angiographic findings: outcomes of empiric embolization compared to conservative management. *Clin Imaging* 2021; 73: 119-123 [PMID: 33387916 DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.12.009]
 - 12 Ansari D, Tingstedt B, Lindell G, Keussen I, Ansari D, Andersson R. Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome. *Scand J Surg* 2017; 106: 47-53 [PMID: 26929287 DOI: 10.1177/1457496916631854]
 - 13 Darnis B, Lebeau R, Chopin-Laly X, Adham M. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): predictors and management from a prospective database. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 441-448 [PMID: 23435636 DOI: 10.1007/s00423-013-1047-8]
 - 14 Thobie A, Robin F, Menahem B, Lubrano J, Boudjema K, Alves A, Dejardin O, Sulpice L. Influence of Hemorrhagic Complications of Pancreatoduodenectomy in Patients with Cancer on Short- and Long-Term Mortality. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 37109189 DOI: 10.3390/jcm12082852]
 - 15 Mañas-Gómez MJ, Rodríguez-Revuelto R, Balsells-Valls J, Olsina-Kissler JJ, Caralt-Barba M, Pérez-Lafuente M, Charco-Torra R. Post-pancreatoduodenectomy hemorrhage. Incidence, diagnosis, and treatment. *World J Surg* 2011; 35: 2543-2548 [PMID: 21882027 DOI: 10.1007/s00268-011-1222-4]
 - 16 谭小荣, 宗明, 张永杰, 张宝华, 陆凯. 胰十二指肠切除术后出血的危险因素分析. *中国普通外科杂志* 2010; 19: 282-286
 - 17 Shen Z, Zhang J, Zhao S, Zhou Y, Wang W, Shen B. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: A retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology* 2020; 20: 529-536 [PMID: 32107192 DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.002]
 - 18 钟云萍, 张宏宇, 戴海粟, 张庆仪, 傅瑶. 胰十二指肠切除术后出血的危险因素分析及列线图预测模型建立. *肝胆外科杂志* 2022; 30: 276-280 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2022.04.010]
 - 19 Uggeri F, Nespoli L, Sandini M, Andreano A, Degrate L, Romano F, Antolini L, Gianotti L. Analysis of risk factors for hemorrhage and related outcome after pancreatoduodenectomy in an intermediate-volume center. *Updates Surg* 2019; 71: 659-667 [PMID: 31376077 DOI: 10.1007/s13304-019-00673-w]
 - 20 Welsch T, Eisele H, Zschäbitz S, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Critical appraisal of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) consensus definition of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 783-791 [PMID: 21611815 DOI: 10.1007/s00423-011-0811-x]
 - 21 Nakamura K, Sho M, Sato S, Kosaka H, Akahori T, Nagai M, Nakagawa K, Takagi T, Yamamoto T, Yamaki S. Impact of Antithrombotic Agents on Postpancreatectomy Hemorrhage: Results from a Retrospective Multicenter Study. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 460-469.e1 [PMID: 32634474 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.06.017]
 - 22 Carney PA, Fitzgerald CT, Monaghan CE. Influence of climate on the prevalence of mania. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 820-823 [PMID: 2901891 DOI: 10.1007/s00268-017-4269-z]
 - 23 Duarte Garcés AA, Andrianello S, Marchegiani G, Piccolo R, Secchettin E, Paiella S, Malleo G, Salvia R, Bassi C. Reappraisal of post-pancreatectomy hemorrhage (PPH) classifications: do we need to redefine grades A and B? *HPB (Oxford)* 2018; 20: 702-707 [PMID: 29459002 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.01.013]
 - 24 安祥, 胡伟明, 陆慧敏. 胰十二指肠切除术后出血的危险因素分析及预防(附220例报道). *四川医学杂志* 2018; 39: 550-555 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2018.05.019]
 - 25 Gao F, Li J, Quan S, Li F, Ma D, Yao L, Zhang P. Risk Factors and Treatment for Hemorrhage after Pancreatoduodenectomy: A Case Series of 423 Patients. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2815693 [PMID: 27975049 DOI: 10.1155/2016/2815693]
 - 26 Yamashita Y, Taketomi A, Fukuzawa K, Tsujita E, Harimoto N, Kitagawa D, Kuroda Y, Kayashima H, Wakasugi K, Maehara Y. Risk factors for and management of delayed intraperitoneal hemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Am J Surg* 2007; 193: 454-459 [PMID: 17368288 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.09.008]
 - 27 Kantor O, Talamonti MS, Wang CH, Roggin KK, Bentrem DJ, Winchester DJ, Prinz RA, Baker MS. The extent of vascular resection is associated with perioperative outcome in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 140-146 [PMID: 29191690 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.012]
 - 28 Okada K, Murakami Y, Uemura K, Kondo N, Nakagawa N, Seo S, Otsuka H, Takahashi S. Flooring the Major Vessels with Falciform Ligament to Prevent Post-Pancreatectomy Hemorrhage. *World J Surg* 2020; 44: 3478-3485 [PMID: 32533254 DOI: 10.1007/s00268-020-05637-5]
 - 29 杜智敏, 陈昆仑, 王鑫, 陆旭, 李仁锋, 翟文龙. 胰十二指肠切除术后重度出血相关因素分析及其与肿瘤短期复发的关系. *河南医学研究杂志* 2019; 28: 3463-3466 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437x.2019.19.003]
 - 30 Chipaila J, Kato H, Iizawa Y, Motonori N, Noguchi D, Gyoten K, Hayasaki A, Fujii T, Tanemura A, Murata Y, Kuriyama N, Kishiwada M, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Mizuno S. Prolonged operating time is a significant perioperative risk factor for arterial pseudoaneurysm formation and patient death following hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology* 2020; 20: 1540-1549 [PMID: 32943343 DOI: 10.1016/j.pan.2020.08.021]
 - 31 Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, Pollini T, Bonamini D, Salvia R, Bassi C, Landoni L. Biliary fistula after pancreaticoduodenectomy: data from 1618 consecutive pancreaticoduodenectomies. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 264-269 [PMID: 28087319 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.11.011]
 - 32 王春明, 刘钦成, 郭凌宏, 廖彩仙. 十二指肠切除术后出血的危险因素及其治疗. *山东大学学报(医学版)* 2019; 57: 81-86 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2018.652]
 - 33 Kobayashi K, Inoue Y, Omiya K, Sato S, Kato T, Oba A, Ono Y, Sato T, Ito H, Matsueda K, Saiura A, Takahashi Y. Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: A single-center experience of consecutive 1,096 pancreatoduodenectomies. *Pancreatology* 2023; 23: 235-244 [PMID: 36764874 DOI: 10.1016/j.pan.2023.01.004]
 - 34 Mita K, Ito H, Takahashi K, Hashimoto M, Nagayasu K, Murabayashi R, Asakawa H, Koizumi K, Hayashi T, Fujino K. Postpancreatectomy Hemorrhage After Pancreatic

- Surgery in Patients Receiving Anticoagulation or Antiplatelet Agents. *Surg Innov* 2016; 23: 284-290 [PMID: 26611788 DOI: 10.1177/1553350615618288]
- 35 Komokata T, Aryal B, Tada N, Kaieda M, Nuruki K. Impact of antithrombotic therapy on the outcomes with focus on bleeding and thromboembolic events in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2020; 90: 1441-1446 [PMID: 32378761 DOI: 10.1111/ans.15932]
- 36 Kleive D, Sahakyan M, Søreide K, Brudvik KW, Line PD, Gladhaug IP, Labori KJ. Risk for hemorrhage after pancreatoduodenectomy with venous resection. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 949-957 [PMID: 30397778 DOI: 10.1007/s00423-018-1721-y]
- 37 Feng F, Cao X, Liu X, Qin J, Xing Z, Duan J, Liu C, Liu J. Two forms of one complication: Late erosive and nonerosive postpancreatectomy hemorrhage following laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16394 [PMID: 31348239 DOI: 10.1097/MD.0000000000016394]
- 38 冯健, 赵向前, 张航宇, 梁斌, 卢立春. 胰十二指肠切除术后门静脉系统严重出血诊断与治疗. *中华肝胆外科手术学电子杂志* 2018; 7: 482-485 [DOI: 10.3877/cma.jissn.2095-3232.2018.06.012]
- 39 Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE, Tait P, Tierris J, Habib NA, Williamson RC, Jiao LR. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Arch Surg* 2008; 143: 1001-1007; discussion 1007 [PMID: 18936380 DOI: 10.1001/archsurg.143.10.1001]
- 40 Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1055-1062 [PMID: 21267670 DOI: 10.1007/s11605-011-1427-8]
- 41 Zhou TY, Sun JH, Zhang YL, Zhou GH, Nie CH, Zhu TY, Chen SQ, Wang BQ, Wang WL, Zheng SS. Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage: DSA diagnosis and endovascular treatment. *Oncotarget* 2017; 8: 73684-73692 [PMID: 29088736 DOI: 10.18632/oncotarget.17450]
- 42 Asari S, Matsumoto I, Toyama H, Yamaguchi M, Okada T, Shinzeki M, Goto T, Ajiki T, Fukumoto T, Ku Y. Recommendation of treatment strategy for postpancreatectomy hemorrhage: Lessons from a single-center experience in 35 patients. *Pancreatology* 2016; 16: 454-463 [PMID: 26935829 DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.003]
- 43 Treckmann J, Paul A, Sotiropoulos GC, Lang H, Ozcelik A, Saner F, Broelsch CE. Sentinel bleeding after pancreaticoduodenectomy: a disregarded sign. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 313-318 [PMID: 17952516 DOI: 10.1007/s11605-007-0361-2]
- 44 Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Management of bleeding from pseudoaneurysms following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1239-1244 [PMID: 20222168 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1239]
- 45 Ricci C, Casadei R, Buscemi S, Minni F. Late postpancreatectomy hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: is it possible to recognize risk factors? *JOP* 2012; 13: 193-198 [PMID: 22406600]
- 46 Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg* 1991; 126: 1037-1040 [PMID: 1863209 DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410320127019]
- 47 Tien YW, Wu YM, Liu KL, Ho CM, Lee PH. Angiography is indicated for every sentinel bleed after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1855-1861 [PMID: 18415651 DOI: 10.1245/s10434-008-9894-1]
- 48 李洁. 弹簧圈在胰十二指肠切除术后出血治疗中的临床应用. *首都医科大学学报* 2015; 36: 483-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.03.029]
- 49 王传卓, 刘兆玉. 胰十二指肠切除术后迟发性性出血的介入栓塞治疗. *中国临床医学影像杂志* 2016; 27: 899-903 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2016.12.016]
- 50 Tan W, Yuan K, Ji K, Xiang T, Xin H, Li X, Zhang W, Song Z, Wang M, Duan F. Targeted versus Empiric Embolization for Delayed Postpancreatectomy Hemorrhage: A Retrospective Study of 312 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2024; 35: 241-250.e1 [PMID: 37926344 DOI: 10.1016/j.jvir.2023.10.026]
- 51 Zhang L, Wang J, Jiang J, Shen J. The Role of Interventional Radiology in the Management of Late Postpancreaticoduodenectomy Hemorrhage. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 8851950 [PMID: 33415166 DOI: 10.1155/2020/8851950]
- 52 Sacks BC, Mattar SG, Qureshi FG, Eid GM, Collins JL, Barinas-Mitchell EJ, Schauer PR, Ramanathan RC. Incidence of marginal ulcers and the use of absorbable anastomotic sutures in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 11-16 [PMID: 16925306 DOI: 10.1016/j.soard.2005.10.013]
- 53 Fringeli Y, Worreth M, Langer I. Gastrojejunal Anastomosis Complications and Their Management after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Obes* 2015; 2015: 698425 [PMID: 26557387 DOI: 10.1155/2015/698425]
- 54 Eckardt AJ, Klein F, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Warnick P, Bahra M, Wiedenmann B, Neuhaus P, Neumann K, Glanemann M. Management and outcomes of haemorrhage after pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy. *Br J Surg* 2011; 98: 1599-1607 [PMID: 21964684 DOI: 10.1002/bjs.7623]
- 55 Lee EW, Laberge JM. Differential diagnosis of gastrointestinal bleeding. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004; 7: 112-122 [PMID: 16015555 DOI: 10.1053/j.tvir.2004.12.001]
- 56 Yoon W, Jeong YY, Shin SS, Lim HS, Song SG, Jang NG, Kim JK, Kang HK. Acute massive gastrointestinal bleeding: detection and localization with arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2006; 239: 160-167 [PMID: 16484350 DOI: 10.1148/radiol.2383050175]
- 57 Uchida Y, Masui T, Hashida K, Machimoto T, Nakano K, Yogo A, Sato A, Nagai K, Anazawa T, Takaori K, Uemoto S. Impact of vascular abnormality on contrast-enhanced CT and high C-reactive protein levels on postoperative pancreatic hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: A multi-institutional, retrospective analysis of 590 consecutive cases. *Pancreatology* 2021; 21: 263-268 [PMID: 33339724 DOI: 10.1016/j.pan.2020.11.007]
- 58 权胜伟, 李建国, 金光鑫, 林雨佳, 庞新亚, 李福军, 孙晨, 马东来, 吴德全, 高峰. 胰十二指肠切除术后出血的病因及处理(附42例分析). *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 86-90 [DOI: 10.7507/1007-9424.20160022]
- 59 付由池, 高志清, 刘正才, 付翔. 胰十二指肠切除术后出血原因及其对策. *陕西医学杂志* 2007; 36: 152-154 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2007.02.009]
- 60 Feng J, Chen YL, Dong JH, Chen MY, Cai SW, Huang ZQ. Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage: risk factors, managements and outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 513-522 [PMID: 25308362 DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60276-9]
- 61 Pedersoli F, Isfort P, Keil S, Goerg F, Zimmermann M, Liebl M, Schulze-Hagen M, Schmeding M, Kuhl CK, Bruners P. Stentgraft Implantation for the Treatment of Postoperative Hepatic Artery Pseudoaneurysm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 575-581 [PMID: 26797022 DOI: 10.1007/s00270-015-1274-1]
- 62 Kim WJ, Jeon CH, Kwon H, Kim JH, Jeon UB, Kim S, Seo HI, Kim CW. Long-Term Clinical and Radiologic Outcomes after Stent-Graft Placement for the Treatment of Late-Onset Post-Pancreaticoduodenectomy Arterial Hemorrhage. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chii* 2021; 82: 600-612 [PMID: 36238799 DOI: 10.3348/jksr.2020.0144]
- 63 Miura F, Asano T, Amano H, Yoshida M, Toyota N, Wada K, Kato K, Yamazaki E, Kadowaki S, Shibuya M, Maeno S, Furui S, Takeshita K, Kotake Y, Takada T. Management of postoperative arterial hemorrhage after pancreato-biliary surgery according to the site of bleeding: re-laparotomy or interventional radiology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 56-63 [PMID: 19110653 DOI: 10.1007/s00534-008-0012-3]
- 64 Wolk S, Radosa CG, Distler M, Held HC, Kühn JP, Weitz J,

- Welsch T, Hoffmann RT. Risk Factors for In-hospital Mortality After Transarterial Intervention After Postpancreatectomy Hemorrhage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43: 1342-1352 [PMID: 32435837 DOI: 10.1007/s00270-020-02509-2]
- 65 Gaudon C, Soussan J, Louis G, Moutardier V, Gregoire E, Vidal V. Late postpancreatectomy hemorrhage: Predictive factors of morbidity and mortality after percutaneous endovascular treatment. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 1071-1077 [PMID: 27592120 DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.003]
- 66 Hur S, Yoon CJ, Kang SG, Dixon R, Han HS, Yoon YS, Cho JY. Transcatheter arterial embolization of gastroduodenal artery stump pseudoaneurysms after pancreaticoduodenectomy: safety and efficacy of two embolization techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 294-301 [PMID: 21353982 DOI: 10.1016/j.jvir.2010.11.020]
- 67 Gwon DI, Ko GY, Sung KB, Shin JH, Kim JH, Yoon HK. Endovascular management of extrahepatic artery hemorrhage after pancreatobiliary surgery: clinical features and outcomes of transcatheter arterial embolization and stent-graft placement. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W627-W634 [PMID: 21512055 DOI: 10.2214/AJR.10.5148]
- 68 周坦洋, 孙军辉, 张岳林, 聂春辉, 周官辉, 朱统寅, 王伟林, 郑树森. 胰十二指肠术后出血的DSA诊断及动脉栓塞治疗. *中华医学杂志* 2015; 95: 368-370 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.05.012]
- 69 Farvacque G, Guilbaud T, Loundou AD, Scemamma U, Berdah SV, Moutardier V, Chirica M, Risse O, Girard E, Birnbaum DJ. Delayed post-pancreatectomy hemorrhage and bleeding recurrence after percutaneous endovascular treatment: risk factors from a bi-centric study of 307 consecutive patients. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 1893-1902 [PMID: 33758966 DOI: 10.1007/s00423-021-02146-4]
- 70 Ching KC, Santos E, McCluskey KM, Orons PD, Bandi R, Friend CJ, Xing M, Zureikat AH, Zeh HJ. Covered Stents and Coil Embolization for Treatment of Postpancreatectomy Arterial Hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 73-79 [PMID: 26611883 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.09.024]
- 71 霍红, 刘尧. 持续腹腔冲洗治疗胰十二指肠切除术后胰瘘致腹腔出血的观察及护理. *护士进修杂志* 2012; 27: 178-179 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-6975.2012.02.038]
- 72 霍红. 应用去甲肾上腺素进行腹腔冲洗治疗胰十二指肠切除术后胰瘘致腹腔出血的疗效观察. *山西医药杂志* 2012; 41: 813-814
- 73 Maccabe TA, Robertson HF, Skipworth J, Rees J, Roberts K, Pathak S. A systematic review of post-pancreatectomy haemorrhage management stratified according to ISGPS grading. *HPB (Oxford)* 2022; 24: 1110-1118 [PMID: 35101359 DOI: 10.1016/j.hpb.2021.12.002]
- 74 Das S, Ray S, Mangla V, Mehrotra S, Lalwani S, Mehta NN, Yadav A, Nundy S. Post pancreaticoduodenectomy hemorrhage: A retrospective analysis of incidence, risk factors and outcome. *Saudi J Gastroenterol* 2020; 26: 337-343 [PMID: 32811797 DOI: 10.4103/sjg.SJG.145.20]
- 75 Perinel J, Adham M. Preoperative biliary drainage for resectable or borderline resectable periampullary tumor: what is the best management? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019; 8: 398-400 [PMID: 31489313 DOI: 10.21037/hbsn.2019.03.15]
- 76 孟令威, 高攀, 彭兵. 蒂肝圆韧带包裹胃十二指肠动脉袢预防LPD术后出血. *四川大学学报(医学版)* 2020; 51: 453-456 [DOI: 10.12182/20200760602]
- 77 Deng S, Luo J, Ouyang Y, Xie J, He Z, Huang B, Bai F, Xiao K, Yin B, Wang J, Xu B, Zuo C. Application analysis of omental flap isolation and modified pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy (175 cases). *BMC Surg* 2022; 22: 127 [PMID: 35366868 DOI: 10.1186/s12893-022-01552-9]
- 78 Welsch T, Müsle B, Korn S, Sturm D, Bork U, Distler M, Grählert X, Klimova A, Trebesius N, Kleespies A, Kees S, Beckert S, Reim D, Friess H, Elwerr M, Kleeff J, Popescu O, Schmitz-Winnenthal H, Janot-Matuschek M, Uhl W, Weber GF, Brunner M, Golcher H, Grützmann R, Weitz J. Pancreatoduodenectomy with or without prophylactic falciform ligament wrap around the hepatic artery for prevention of postpancreatectomy haemorrhage: randomized clinical trial (PANDA trial). *Br J Surg* 2021; 109: 37-45 [PMID: 34746958 DOI: 10.1093/bjs/znab363]
- 79 Izumo W, Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, Shihara M, Yamamoto M. Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404: 967-974 [PMID: 31650216 DOI: 10.1007/s00423-019-01830-w]
- 80 Andreasi V, Partelli S, Crippa S, Balzano G, Tamburrino D, Muffatti F, Belfiori G, Cirocchi R, Falconi M. A systematic review and meta-analysis on the role of omental or falciform ligament wrapping during pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 1227-1239 [PMID: 32631806 DOI: 10.1016/j.hpb.2020.05.003]
- 81 Guilbaud T, Faust C, Picaud O, Baumstarck K, Vicenty T, Farvacque G, Vanbrughe C, Berdah S, Moutardier V, Birnbaum DJ. The falciform/round ligament "flooring" an effective method to reduce life-threatening post-pancreatectomy hemorrhage occurrence. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408: 192 [PMID: 37171647 DOI: 10.1007/s00423-023-02915-3]
- 82 Han GJ, Kim S, Lee NK, Kim CW, Seo HI, Kim HS, Kim TU. Prediction of Late Postoperative Hemorrhage after Whipple Procedure Using Computed Tomography Performed During Early Postoperative Period. *Korean J Radiol* 2018; 19: 284-291 [PMID: 29520186 DOI: 10.3348/kjr.2018.19.2.284]
- 83 Palumbo D, Tamburrino D, Partelli S, Gusmini S, Guazzarotti G, Cao R, Crippa S, Falconi M, De Cobelli F. Before sentinel bleeding: early prediction of postpancreatectomy hemorrhage (PPH) with a CT-based scoring system. *Eur Radiol* 2021; 31: 6879-6888 [PMID: 33665718 DOI: 10.1007/s00330-021-07788-y]
- 84 Funamizu N, Omura K, Takada Y, Ozaki T, Mishima K, Igarashi K, Wakabayashi G. Geriatric Nutritional Risk Index Less Than 92 Is a Predictor for Late Postpancreatectomy Hemorrhage Following Pancreatoduodenectomy: A Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32998260 DOI: 10.3390/cancers12102779]
- 85 Birgin E, Hempel S, Reeg A, Oehme F, Schnizer A, Rink JS, Froelich MF, Hetjens S, Plodeck V, Nebelung H, Abdelhadi S, Rahbari M, Téoule P, Rasbach E, Reissfelder C, Weitz J, Schoenberg SO, Distler M, Rahbari NN. Development and Validation of a Model for Postpancreatectomy Hemorrhage Risk. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2346113 [PMID: 38055279 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46113]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



肠-脑轴与肠易激综合征研究近展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

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

收稿日期: 2024-05-06

修回日期: 2024-05-25

接受日期: 2024-06-21

在线出版日期: 2024-07-28

Recent studies on gut-brain axis and irritable bowel syndrome

Zhao-Chun Chi

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

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

Received: 2024-05-06

Revised: 2024-05-25

Accepted: 2024-06-21

Published online: 2024-07-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disease of unknown etiology. The pathophysiological mechanism of IBS occurrence is not fully understood. It is now considered to be a heterogeneous disease with multiple pathophysiological factors including host and environmental factors, intestinal motility disorders, increased intestinal permeability, mucosal immune dysfunction, altered brain-gut interactions, intestinal infections, visceral hypersensitivity, and psychological disorders. Preclinical and clinical studies

have shown that there is a bidirectional interaction within the brain-gut-microbiome axis. Gut microbes communicate with the central nervous system through parallel and interacting channels, including neural, endocrine, and immune signaling mechanisms. The brain can influence the community structure and function of the gut microbiota through the autonomic nervous system by regulating regional intestinal motility, intestinal transport and secretion, and intestinal permeability, and possibly through the cavitory secretion of hormones that directly regulate microbial gene expression. Recent studies have shown that IBS is caused by the rupture of the gut-brain axis, and gut-brain axis disorder plays a central role in the pathogenesis of IBS. This article reviews the recent progress in research of the gut microbial-gut-brain axis and irritable bowel syndrome, and discusses the influence of immune-brain-gut axis-inflammation interaction on IBS and its clinical relevance in the course of the disease, aiming to provide evidence for the development of novel effective treatments for IBS.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Gut microbes; Gut-brain axis; Pathogenesis; Inflammation; Immunity

Citation: Chi ZC. Recent studies on gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 468-483

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/468.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i7.468>

摘要

肠易激综合征是一种病因不明的功能性胃肠疾病. 其发生的病理生理机制尚不完全明了. 现今被认为是一种异质性疾病, 涉及其病理生理的多种因素包括宿主和环境因素、肠道运动障碍、肠通透性增加、粘膜免疫功能障碍、脑-肠相互作用改变、肠道感染、内脏超敏反应和心理障碍. 临床前和临床研究表明, 大

脑-肠道-微生物组轴之间存在双向相互作用. 肠道微生物通过平行和相互作用的通道与中枢神经系统沟通, 包括神经、内分泌和免疫信号机制. 大脑可以通过自主神经系统, 通过调节区域肠道运动、肠道运输和分泌、肠道通透性, 并可能通过直接调节微生物基因表达的激素的腔内分泌来影响肠道微生物群的群落结构和功能. 近年的研究表明, 肠易激综合征是由肠脑轴断裂引起的, 肠-脑轴失调在肠易激综合征的发病中具有核心作用. 本文综述肠道微生物-肠-脑轴与肠易激综合征新近研究进展、讨论免疫-脑-肠轴-炎症相互作用对肠易激综合征的影响、其在肠易激综合征疾病过程中的临床相关性, 旨在为开发更多而有效的肠易激综合征治疗策略提供依据.

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

关键词: 肠易激综合征; 肠道微生物; 肠-脑轴; 发病机制; 炎症; 免疫

核心提要: 近几年有关肠微生物-脑-肠轴失调引起肠易激综合征的研究报道增多, 目前普遍认为它是引起肠易激综合征的主要机制. 本文介绍有关证据和论点, 在当前肠易激综合征缺乏有效治疗的今日为开发新的治疗方法提出挑战.

文献来源: 池肇春. 肠-脑轴与肠易激综合征研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(7): 468-483

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/468.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.468>

0 引言

越来越多的证据表明肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者存在低度慢性炎症. 它们肠道免疫因子的外周作用反应被整合到中枢神经系统(central nervous system, CNS)中, 而微生物群与脑-肠轴(brain-gut axis, GBA)相互作用, 导致低度慢性炎症的发展^[1]. 临床前和临床研究表明, 脑-肠-微生物轴(brain-gut-microbial axis, BGMA)之间存在双向相互作用. 肠道微生物通过至少3个平行和相互作用的通道与CNS沟通, 包括神经、内分泌和免疫信号机制. 大脑可以通过自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)调节区域肠道运动、肠道运输和分泌、肠道通透性, 并可能通过直接调节微生物基因表达的激素的腔内分泌来影响肠道微生物群的群落结构和功能^[2]. 一系列大量的临床前观察表明, IBS、肥胖和一些精神和神经疾病的发病机制和病理生理中脑-肠-微生物中存在通讯的改变. 因此持续的进一步研究有望确定新的治疗靶点, 并制定出治疗策略.

现代心境障碍病因学研究常常暗示IBS时有系统性和神经性炎症的持续存在. 由于大脑可以干扰肠道功能, 认为IBS症状是一种心理表现. 在过去十年中, 越来越多的证据表明, 在IBS的发病机制中, GBA的微生物群落失调起着关键作用^[3]. GBA的概念是大脑和肠道之间存在串扰, 因此暗示串扰具有影响其个体功能的能力. GBA是一个双向网络, 包括CNS、ANS、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴. 它主要参与胃肠运动的调节、消化酶的分泌以及使用各种神经递质(如乙酰胆碱、多巴胺和血清素)与其他器官的沟通. 在涉及的各种系统中, ENS是主要的网络, 不仅调节肠道运动和分泌, 还参与免疫系统和维持肠道内环境平衡. 通过与肠道微生物群的相互作用, GBA失调被认为是IBS的病因之一. 肠道微生物群及其代谢产物可以通过影响涉及肠神经元、神经胶质细胞或肠肌巨噬细胞的途径以影响胃肠运动, 其改变是IBS的一个标志, 这可能是IBS导致胃肠运动改变的潜在机制.

1 神经递质

目前, 已有证据表明, 胃肠道系统中的神经递质可能在IBS中调节BGMA中起重要作用. 神经递质是将信息从一个神经元传递到另一个神经元的化学信使, 它们对神经功能和影响人类行为至关重要. 精神障碍如抑郁、焦虑和情绪障碍与神经递质异常密切相关^[4].

神经递质不仅由宿主细胞产生, 也由肠道菌群产生, 因此, 肠道微生物也通过BGMA影响 CNS. 最近的一项研究表明, 肠道微生物群的变化可能有助于大脑和肠道之间的相互交流, 并可能通过神经内分泌免疫刺激改变皮层反应. 例如, 人们认为抑郁症的发病机制可能与肠道微生物有关, 肠道微生物在短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)代谢中不可缺少, 并在调节CNS, 特别是下丘脑的神经递质中起着至关重要的作用^[5].

IBS患者的病理生理表现与神经递质密切相关, 包括胃肠运动异常、内脏感觉异常、中枢感觉异常、焦虑、抑郁等. 微生物组成和代谢组学的变化与系统中神经递质表达的异常有关, 也会影响控制肠道感觉运动功能的肠道神经通路^[6]. 这些神经递质不仅调节血液流动, 还影响肠道运动、营养物质的吸收、胃肠道系统的自然免疫和微生物群. 因此, 参与神经递质合成和神经元失活的途径和机制可以作为精神和神经疾病治疗药物的潜在靶点^[7].

1.1 5-羟色胺 在肠道中, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是核心信号通路之一, 尤其是在调节肠通透性和调节粘膜炎症方面. 特别是, 肠道蠕动和分泌反射是由

内皮细胞释放的5-HT调节的。它们受到粘膜下初级传入神经元上的5-HT₁和5-HT₄受体的刺激,而初级传入神经元上的5-HT₃受体也可能参与肠道反射活动。当肠道受到刺激时,5-HT增加并与外源性初级传入神经末梢的5-HT₃受体结合,使ENS和内脏传入神经高度敏感,从而引起不适、腹痛和腹泻^[8]。

肠道中5-HT的产生被认为是由肠道微生物群调节的,尽管肠道微生物群在调节肠道5-HT合成中的作用机制尚未完全阐明。人们已经努力了解肠道微生物群落如何影响色氨酸代谢和5-HT。肠道微生物组成的改变可导致血浆中色氨酸及其代谢物水平的变化。将IBS-便秘型(IBS-constipatio, IBS-C)患者的粪便移植到健康小鼠体内,会导致厚壁菌(*Firmicutes*)减少,拟杆菌(*Bacteroides*)和阿克曼氏菌(*Akkermansia*)增加,从而导致肠道菌群失调。此外,5-HT能够增加肠道菌群中孢子形成细菌的丰度^[9]。

1.2 多巴胺 多巴胺是一种主要的儿茶酚胺神经递质,调节奖励、动机行为,由中枢和周围神经系统合成。它也是其他儿茶酚胺的前体,如去甲基肾上腺素(noradrenergic, NE)和肾上腺素。Fung等^[9]报道多巴胺在多个生理过程中起关键作用,包括注意力、动机、奖励、情感、记忆和食欲。多巴胺大部分来源于酪氨酸,苯丙氨酸羟化酶可以将L-苯丙氨酸转化为酪氨酸,也可以间接产生多巴胺。

有趣的是,微生物和儿茶酚胺之间存在相互调节。在有多巴胺和NE存在的情况下,肠出血性大肠杆菌O157:H7(*Enterohemorrhagic E. coli, EHEC*)表现出更高的活力,运动性增强和更强的毒力。其他致病菌如肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌也被发现对NE敏感,这可能导致铁下垂的发生。此外,据报道,一些肠道微生物菌株能够产生多巴胺或NE,包括普通变形杆菌、粘质沙雷氏菌、枯草芽孢杆菌和真菌芽孢杆菌^[10]。有研究发现,将无特定病原体小鼠的粪便微生物群移植到无菌型小鼠身上,可以缓解无菌型小鼠的焦虑症状。

近年来,多巴胺被认为与肠道内稳态有关。多巴胺能系统的失调与焦虑、抑郁和肠道微生物失衡有关^[11]。在IBS患者中发现了多巴胺能系统的改变,与健康人群相比,肠易激综合征患者血清和尿液中的多巴胺水平较低。然而,但Chojnacki等^[12]临床研究报道,IBS-C患者的多巴胺水平显著升高,而IBS-D患者没有表现出任何差异。

1.3 γ -氨基丁酸 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是谷氨酸的一种氨基酸衍生物,是哺乳动物神经系统中抑制传递的主要介质。大量文献支持GABA神经传递的变化与许多心理疾病,包括行为障碍、失眠和疼痛之间的关联。GABA也在肠内环境的稳态和破坏中发挥重要

作用,如胃酸分泌、胃排空、肠蠕动和疼痛感知^[10]。肠道中GABA的来源包括含有GABA合成酶的神经元和粘膜内分泌样细胞,这表明GABA不仅是一种神经递质,也是胃肠道中的内分泌剂。在IBS患者中,GABA能系统被破坏,谷氨酸脱羧酶2(*glutamic acid decarboxylase 2, GAD2*)、GABA和GABA受体(包括B1型和B2型)的水平降低,而GABA转运蛋白-2(*GABA transporter 2, GAT-2*)在IBS-D患者中升高^[13]。

多年来,有证据表明细菌对GABA的产生和消耗负有责任。在IBS患者中GABA-b受体的改变以及应激小鼠结肠中GABA-a受体 α 3水平升高的证据表明,应激可能是IBS中GABA变化的原因^[14]。因此,GABA类似物和激动剂可能对IBS的治疗有效。

1.4 组胺 组胺是由氨基酸-L-组氨酸通过组氨酸脱羧酶的氧化脱羧催化产生的,这种酶存在于许多哺乳动物细胞中。它们大多在肥大细胞和嗜碱性细胞中表达,但也可在淋巴结、胸腺和胃肠道嗜铬细胞中检测到。组胺是过敏、炎症等多种免疫反应的重要调节因子,还能调节胃肠道的运动,增加肠粘膜的通透性,影响粘膜离子的分泌。据此推测组胺参与了IBS的发病机制。动物研究发现肠易激综合征患者结肠中的组胺水平升高^[15]。

最近有人提出,用于治疗过敏的组胺受体激动剂也可以减少肠易激综合征患者的内脏超敏反应、免疫激活和症状。肠易激综合征患者的尿组胺水平与肠易激综合征的疾病严重程度有关,尤其是腹部疼痛。一些研究表明,组胺耐受患者可降低肠道微生物群的 α 多样性,改变变形杆菌和双歧杆菌的丰度。临床前和临床结果表明,一些IBS患者的疼痛可能是由真菌诱导的肥大细胞源性组胺释放引起的,这反过来又激活了感觉传入表达的组胺-1受体和相关的伤害性瞬时受体电位香草样蛋白1(*transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1*)的致敏^[16]。

2 从肠道微生物群到大脑的信号机制

目前的证据表明,微生物组对中枢神经系统自下而上的调节主要通过神经免疫和神经内分泌机制发生,通常涉及迷走神经^[17]。这种通讯是由几种微生物衍生的分子介导的,包括SCFAs、次级胆汁酸(*secondary bile acids, 2BAs*)和色氨酸代谢物。这些分子主要通过与肠内分泌细胞(*enteroendocrine cell, EECs*)、肠嗜铬细胞(*enterochromaffin cells, ECCs*)和粘膜免疫系统相互作用来传播信号,但有些分子会穿过肠屏障,进入体循环,并可能穿过血脑屏障^[18]。目前尚不清楚这些分子是直接到达大脑部位,还是仅通过迷走神经和/或脊髓传入的远距离神经信号诱导中枢反应。除了产生这些激活内源性中枢神经系统信号机制的代谢物外,微生物群还可以独立地产生

或促进许多神经活性分子的产生, 包括但不限于GABA, 5-HT, NE和多巴胺^[19], 但目前尚不清楚它们是否到达相关受体或达到足够的水平以引发宿主反应。

2.1 神经内分泌和肠内分泌信号通路 肠道微生物及其代谢物与中枢神经系统交流的一个重要途径涉及组成肠道内分泌系统的细胞, 这些细胞至少有12种不同的类型, 其中有几种亚型(特别是A、K和L细胞)作为亚群在肠道存在, 这些亚群含有不同的分子组合。EEC分布在整个肠道的肠上皮细胞之间, 含有20多种不同类型的信号分子, 这些信号分子通常是共定位和共释放的。这些分子在化学和/或机械刺激下释放, 可进入体循环并到达中枢神经系统中与摄食行为有关的中枢(包括孤束核和下丘脑), 或局部作用并激活肠道或肝脏中邻近的传入迷走神经末梢, 产生脑信号。现已经在这些细胞上发现了一系列参与调节饱腹感和饥饿感的受体, 这些受体可被胆汁酸和SCFA等微生物代谢物激活。

虽然胆汁酸是由肝脏中的胆固醇合成的内源性分子, 但宿主胆汁酸分子库的大小和组成在很大程度上受到饮食摄入, 特别是脂肪摄入和肠道微生物群下游代谢的影响^[20]。法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种核受体, 在胆汁酸的激活下, 回肠表达可导致成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor, FGF19)或其类似功能的同源物FGF15在小鼠体内的产生, 该因子可进入体循环并穿过血脑屏障。FXR/FGF19对针刺鼠相关肽/神经肽Y的作用激活下丘脑弓形核, 与改善中枢能量和葡萄糖代谢的调节有关, 并抑制HPA轴的活性部分肠L细胞表达表面受体G蛋白偶联胆汁酸受体5(G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5), 主要受次生胆汁酸激活, 受微生物活性影响较大^[21]。TGR5信号通过增加L细胞释放胰高血糖素样肽-1(Glucagon like peptide-1, GLP-1)等机制控制葡萄糖稳态。这些L细胞也表达FXR, 它可以调节GLP-1的合成。

SCFA被认为是通过EECs和ECCs介导宿主-微生物通讯的主要信号分子。这些分子是由宿主抗食性淀粉和非淀粉多糖的微生物发酵产生的, 在宿主的能量收集中起重要作用, 同时也刺激肠血流、液体和电解质的摄取以及粘膜增殖。膳食纤维摄入量是短链脂肪酸浓度的主要调节因子。在宿主饮食中可发酵纤维含量低的情况下, 微生物以粘液聚糖为食, 并使用能量较低的替代来源, 导致发酵活性和短链脂肪酸产量降低^[22]。临床前和临床数据都表明, 微生物活动, 特别是SCFA的产生, 刺激位于回肠远端的L细胞分泌酪酪肽(peptide YY, YY)和GLP-1, 从而诱导饱腹感和行为改变。醋酸盐、丁酸盐和丙酸盐通过游离脂肪酸受体2/G蛋白偶联受体43和游离脂肪酸受体3/G蛋白偶联受体41在L细胞上调GLP-1的

表达和分泌, 和G蛋白偶联受体41已在肠道不同的EECs上被鉴定出来^[23]。这些受体在参与食物摄入和消化调节的EECs和ECCs上和内部的广泛分布, 与肠道微生物在这些过程中的重要作用和对全生物共同进化的期望是一致的。

2.2 肠染色质细胞信号传导 这些微生物宿主相互作用的最具特征的例子之一是微生物、ECCs和中枢神经系统之间的双向相互作用。5-HT由胃肠道的ECCs产生, 体内95%的5-HT储存在ECCs和肠神经元中, 只有5%储存在中枢神经系统中。考虑到5-HT在调节胃肠道运动和分泌中的核心作用, 肠道微生物可能面临巨大的选择压力, 需要作用于5-HT系统以有效地调节其环境(例如, 通过影响区域运输时间和液体分泌物)。对无菌小鼠血浆代谢物谱的分析表明, 与常规定植小鼠相比, 无菌小鼠的5-HT水平降低了2倍以上, 来自肠道孢子形成细菌的SCFAs和2BAs对ECC 5-HT的合成和释放有显著的调节作用。必需氨基酸色氨酸(tryptophan, Trp)是BGMA上的一个关键分子, 因为它是神经递质5-HT和许多其他代谢产物的前体, 这些代谢产物参与BGMA内的神经内分泌信号传导。因为宿主不能产生色氨酸, 饮食中含有色氨酸的蛋白质的摄入是其可用性的主要调节因子。肠道微生物群有助于外周色氨酸的可用性, 这对中枢神经系统合成5-HT至关重要。无菌小鼠显示血浆色氨酸和海马5-HT水平升高, 细菌定植使血浆Trp正常化, 而海马5-HT不正常尽管外周Trp调节的确切机制尚不清楚, 但同样的研究表明, 微生物群通过犬尿氨酸途径调节色氨酸的降解^[22]。在另一项研究中, 观察到这种途径的相互作用并将其与行为表型联系起来。罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)使应激诱导的行为改变正常化, 并与微生物来源的H₂O₂抑制吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase, ido1)信使RNA表达导致的循环犬尿氨酸水平下降有关。必需氨基酸Trp是BGMA上的一个关键分子, 因为它是神经递质5-HT和许多其他代谢产物的前体, 这些代谢产物参与BGMA内的神经内分泌信号传导^[24]。

2.3 直接神经信号 迄今为止, 大多数证据都依赖于迷走神经受体, 它们感知调节肠道肽、炎症分子、饮食成分和细菌代谢物, 将信号传递给中枢神经系统, 但也有一些证据表明肠道微生物群直接激活神经元。识别病毒RNA的Toll样受体3和7以及识别肽聚糖和脂多糖的Toll样受体2和4在小鼠和人类肠神经系统中表达。鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*), 脆弱拟杆菌(*B. fragilis*)和从*B. fragilis*分离的多糖A都被证明可以在体外激活肠道传入神经元。然而, 目前尚不清楚在体内肠道微生物抗原与神经元直接物理接触的程度。

微生物代谢物也可能是介导神经元直接激活的候选者。FXR和TGR5在大脑神经元中表达,但在健康受试者的这些组织中胆汁酸浓度较低或检测不到。一些研究已经将G蛋白偶联受体41/游离脂肪酸受体3(GPR41/FFAR3)受体定位于颈上神经节、椎前神经节、粘膜下神经节和肌间神经节神经元、胸、腰交感神经节和迷走神经节^[25],表明微生物来源的SCFA可激活神经元。GPR41激活后,原代培养的高级颈椎神经元释放出去甲肾上腺素,使其成为微生物衍生物和交感神经系统的直接功能接口。

3 从大脑到肠道微生物群的信号

文献显示压力对肠道微生物群落结构的影响。暴露于社会压力源仅2小时就可以改变群落特征并减少初级门的相对比例,并且母亲产前压力与婴儿微生物组的改变有关,从而增加炎症发生的机率。

3.1 通过自主神经系统介导的微生物环境变化的间接调节 ANS的两个分支调节肠道功能,包括区域运动、胃酸、粘液、碳酸氢盐、肠道肽、抗菌肽、上皮液维持、肠道通透性和粘膜免疫反应。这些ANS诱导的肠道生理变化会影响微生物栖息地,从而调节微生物群的组成和活动。

3.2 胃肠道蠕动 区域肠道运输时间影响水分含量、营养物质有效性和细菌清除率。小肠中相对较快的流动抑制了上部肠道,特别是近端小肠的永久定植运动复合体的迁移频率。在禁食状态下的肠道运输中起着至关重要的作用,它受食物摄入模式、睡眠质量和压力的影响。研究显示迁移运动复合体规律性受损可降低流速,导致小肠细菌过度生长。Bristol(布里斯托)大便量表评估的肠道运输时间与微生物丰富度和组成密切相关。事实上,一项微生物群水平分析将这种转运等级确定为最重要的非冗余协变量^[26]。一项使用不透射线标记物进行的研究证实了其微生物组成的关联,并进一步显示了与多样性和代谢的关联肠道微生物群环境控制系统的体外模拟表明,运输时间的增加会导致远端肠道区域细菌生物量和多样性的减少。

3.3 肠屏障 应激可通过上皮通透性的直接调节和肠粘膜层性质的改变,这两种机制可引起上皮屏障缺陷(漏肠),最终导致肠道微生物或微生物相关分子易位增加。啮齿动物模型表明,在急性和慢性应激下,空肠和结肠通透性增加。这种增加的渗漏促进了细菌的易位,如大肠杆菌及其产物,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),导致肠道内的促炎环境。在与母亲分离引起的抑郁行为小鼠模型中,观察到肠道通透性和对实验性炎症的易感性增加,抗抑郁治疗可以逆转,强调大脑驱动的全身和上

皮免疫活动来调节肠道^[27]。

ANS调节肠杯状细胞分泌黏液,影响肠黏液层的厚度和质量。除了过敏外,心理压力还会通过儿茶酚胺信号导致保护性较差的黏液层,从而改变分泌黏液的成分和大小^[28]。在脑损伤小鼠模型中观察到的微生物群组成的变化被认为是由交感神经系统信号增加介导的黏蛋白产生和杯状细胞群大小的改变引起的^[29]。

3.4 肠道内神经递质释放对肠道微生物群的直接调节除了CNS诱导的肠道微生物环境变化(例如,通过影响区域运输和分泌物)外,宿主神经内分泌系统还可以通过神经元、免疫细胞和ECCs释放宿主信号分子(包括但不限于儿茶酚胺、5-羟色胺、肌啡肽和细胞因子)更直接与微生物群进行交流^[30]。中枢神经系统可能调节这一过程。肾上腺素和去甲肾上腺素通过刺激天然群体感应机制增加了几种肠道病原体和非致病微生物的毒力^[31]。其他肠道微生物含有与褪黑素(melatonin, MLT)结合位点的人类基因组序列共享24%至42%的序列,据报道,MLT肠道浓度在大鼠和猪中超过血清浓度的10倍。对产气肠杆菌的体外实验表明,褪黑素不仅能诱导运动行为,还有助于在培养皿中同步昼夜节律周期和相位肠道菌群在丰度和表达上表现出昼夜节律性,其方式取决于宿主及其行为,尤其是摄食时间和模拟时差变化组成,从而增强了生态失调^[32]。

4 肠-脑轴中的肠内分泌细胞的调节

EECs是肠道和大脑之间的重要接口,可以传递有关营养、疼痛甚至微生物组信息的信号。EECs是在整个胃肠道上皮中表达的激素产生细胞。通常EEC通过多种激素传递有关肠道环境的信息,根据每种细胞类型分泌的激素将EEC分为不同的类别EECs,通过与迷走神经和初级感觉神经元的直接交流,将肠道信号迅速传递到大脑。

我们的内脏与周围和中枢神经系统保持着持续的对话,这是一种被称为“内感受”的持续双向监控。这种对我们内部功能的感知,虽然大多是无意识的,但在我们的行为中表现出来即可影响情绪、活动水平和动机^[33]。

内感受可维持体内平衡。据报道,组织的功能和机能通过传入信号,传入信号系通过来自中枢神经系统的传出信号指示代偿性反应。就胃肠道而言,这种串扰沿着肠脑轴发生,包括直接通过神经元发送的信号以及间接通过内分泌激素发送的信号^[34]。通常,肠脑轴编码肠道内容物以及运动和膨胀的营养信息。最近的研究表明,肠道对大脑有更广泛的影响,反之亦然,调节小胶质细胞增殖、T细胞运输和炎症、胰岛素抵抗、淀粉样蛋白沉积和突触形成^[35]。人们特别关注微生物群对肠-脑轴的

影响,这在很大程度上是由于研究肠道内共生生物多样性的工具的出现有关^[36].对无菌小鼠的研究进一步强调了大脑对肠道信号的依赖性,无菌小鼠的大脑结构和功能异常与出生后微生物群的缺乏相关^[37].

4.1 肠内分泌细胞(肠内受体) 消化道表面积平均为32 m²,构成了我们身体与“外部”世界的最大界面.仅小肠就有30 m²的表面积,由指状突起(绒毛)扩张,其中大部分由肠细胞组成,旨在吸收、分泌并在肠道内容物与身体其他部分之间提供屏障的细胞^[38].这种屏障功能需要肠细胞不断地脱落到管腔中,并不断产生替代细胞,导致肠绒毛每2-5天完全更新一次.肠上皮中的所有细胞都起源于肠隐窝,其中含有以富含亮氨酸重复G蛋白偶联受体5表达为特征的干细胞.肠道的隐窝绒毛结构使表面积最大化,同时保持了受保护的干细胞生态位,除了鸭嘴兽外,所有哺乳动物都保守,鸭嘴兽放弃绒毛,形成假分层上皮的大表面褶皱.至少有七种不同的肠细胞谱系从干细胞生态位分化出来:肠细胞(吸收和屏障功能)、杯状细胞(产生粘液)、Paneth细胞(向隐窝分泌抗菌肽和生长因子)、微折叠细胞(维持和与淋巴滤泡交流)、杯状细胞(功能未知)、簇状细胞(抗原呈递)和肠内分泌细胞(激素释放和肠-脑交流)^[39].

在特化的肠上皮细胞中,EECs负责从肠道向大脑和其他器官传递信号.肠干细胞成为EEC所需的分化因子的层次结构且已经得到了很好的确立.三种转录因子主要驱动干细胞走向EEC的命运,即肠道分化干细胞,首先驱动细胞走向,分泌谱系(而不是吸收谱系),其次是神经源素3的表达,导致细胞成为成熟的、产生激素的上皮细胞.最后,神经源素3诱导神经细胞分化因子1抗体表达,驱动细胞产生分泌素,发挥内分泌细胞的功能.EEC通常根据其激素表达进行分类,它们主要将激素释放到固有层的脉管系统中^[40].由于EEC激素先是在血液中发现,然后在肠道中发现,它们被一个现在难以理解的字母代码命名.肠色素细胞产生5-HT,是由它们与铬盐的反应性(色素反应)发现并命名的.后来,根据储存在其中的囊泡大小对其他类型的EECs进行了分类:小(S细胞,分泌素),中间(I细胞,胆囊收缩素, CCK),大[L细胞, GLP1和酪酪肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY)]和大[K细胞,葡萄糖依赖性胰岛素性多肽(glucose-dependent insulin stimulating polypeptide, GIP)]^[41],另外两组EECs因其形态与胰腺细胞相似而被定义,并命名为A细胞[ghrelin, GHRL),胃饥饿素,生长激素释放肽]和D细胞[生长激素抑制素(somatostatin, Sst)]^[42].通过对小鼠和类器官模型的精细研究以及高通量测序发现肠内分泌细胞含有多种激素,并通过细胞外信号在空间和时间上定向表达不同的激素组^[43].利用在肠内分泌细胞中表达具有明确半衰

期的荧光蛋白的新型小鼠模型,研究揭示了将发育中的上皮细胞转化为成熟肠内分泌细胞的精确转录过程.总之,这些研究揭示了定义EEC亚型的基因表达谱,它提供了一个更精确的定义不同EEC血统的图像.突出了EECs的“内分泌”本质,所有肠内分泌细胞激素从肠道向大脑发出信号,并刺激位于脑室周围核的受体(未被血脑屏障阻断).例如,摄入潜在有害物质后,5-HT从环境控制系统内皮细胞(endothelial cells, ECs)释放到血液中,进入孤束核的最后区域以诱发呕吐^[35].

4.2 Neuropod细胞的突触信号传导 Neuropod是一类能形成神经突触的肠感觉上皮细胞,能感知肠内信号并通过迷走神经途径将这些信号传递给大脑.而那些形成突触的细胞被称为神经足细胞.神经足细胞为肠道将肠道环境的感受信号通过快速神经传递到神经元(包括迷走神经)传递到大脑提供了基础.这些发现在感觉神经生物学中引发了一个新的探索领域即肠-脑感觉传导.Neuropod是特化的肠内分泌细胞,这些肠感觉上皮细胞能经多种受体和转运蛋白来感知营养、张力和微生态信号;Neuropod细胞的分泌小泡中贮存谷氨酸、5-HT、缩胆囊素、促胰液素等多种神经递质和神经肽;Neuropod细胞可与迷走神经元等形成突触连接,快速传递胃肠及微生态信号,也可通过激素途径传递肠内信号;迷走神经与大脑建立的肠脑轴回路,可调节进食活动以及大脑奖赏、心情、记忆等功能.

十二指肠中的Neuropod细胞(一种能与迷走神经直接形成神经突触的肠内分泌细胞)可“辨别”肠腔中的糖和甜味剂信号,并通过不同的神经递质,将二者的信号传递给迷走神经,从而驱动了小鼠对糖的偏好.Neuropod细胞作为神经内分泌细胞,充满神经肽.神经肽是“神经元通过受调节的分泌途径产生和释放的小蛋白质,作用于神经底物”,该定义将神经肽与肽激素在神经元释放的基础上区分开来.然而,神经足细胞跨越神经元和内分泌细胞之间的界限,因此神经足细胞内发现的肽激素更合适地定义为分泌的肽是通过内分泌还是突触方式进行交流^[44].感觉背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元的高兴奋性需要DRG神经元和神经足细胞之间的密切接触(可能是突触)^[44].此外Kaelberer等^[45]使用狂犬病追踪技术揭示了神经足细胞与迷走神经结节神经元形成直接突触连接.因此,在这种意义上,神经足类细胞通讯的介质可以作为神经肽或神经递质,通过突触进行通讯.

两种与neuropod细胞有关的神经递质是谷氨酸和5-HT.胆囊收缩素(CCK⁺)神经足细胞通过谷氨酸与迷走神经结节神经元通信^[45].将神经足细胞与转染了谷氨酸盐感应荧光受体(glutamate-sensing fluorescent

reporter, GluSnFR)的人类胚胎肾(human embryonic kidney, HEK)细胞共培养,发现葡萄糖刺激神经足细胞后,HEK细胞中GluSnFR具有活性.此外,谷氨酸受体抑制剂犬尿喹啉酸消除了迷走神经神经元对光遗传刺激的神经足细胞的反应,表明迷走神经神经元对谷氨酸受体的神经足细胞有反应^[44].Buchanan等^[46]当将谷氨酸受体抑制剂犬尿喹啉酸和用于代谢性谷氨酸受体的拟南芥花器官B类特征基因(apetala3, AP3)的混合物注射到腹腔内后,结果小鼠不再对神经足类细胞刺激有反应.此外,对类器官上清液中葡萄糖的比色测定表明,在蔗糖洗涤后,谷氨酸会从类器官中释放出来,但在人工甜味剂之后则不会.这意味着谷氨酸是神经足类动物和迷走神经之间相互作用的重要媒介,特别是对营养物质的感知.

ECs以5-HT表达为特征.虽然在文献中没有明确描述为神经足类细胞,但ECs具有神经足类细胞的特性:表达编码突触前蛋白的转录本,并与表达嗜离子性5-羟色胺3受体(5HT3R)的周围神经元相互作用^[47].EC分泌的5-HT可能以内分泌或突触的方式从神经足细胞传递到神经元,这两种交流模式可能会告诉神经元不同的模式(例如,疼痛与运动).各种各样的刺激引起ECs释放5-HT,包括机械刺激、有害刺激、营养刺激和感染含有EC的类器官与转染5HT3R的HEK细胞共培养,通过释放5-HT并诱导人胚肾细胞中的钙离子瞬变,对微生物代谢物和有毒化学物质异硫氰酸烯丙酯(allyl isothiocyanate, AITC)产生反应.在离体制剂中,将AITC和微生物代谢物冲洗到肠腔中也会诱导伤害神经纤维放电^[48].此外,最近的一项研究表明血清素是内脏过敏和焦虑的驱动因素.Bayrer等^[49]的研究表明,特异性沉默EC细胞可降低结肠对化学和机械刺激的敏感性.激活EC导致血清素释放增加,内脏过敏增加,并产生焦虑行为.这些结果都被血清素受体拮抗剂所消除.综上所述,这些数据表明,神经足细胞释放的血清素调节了伤害性神经元信号,尽管这种直接影响尚未得到证实.

4.3 EECs和肠易激综合征 IBS患者EECs的研究揭示了不同亚型IBS中个体激素的不同作用.与健康患者相比,肠易激综合征患者十二指肠神经G³⁺细胞表达更少(减少71%)(肠易激综合征患者平均103个,而健康患者平均351个)^[50].一项对25例腹泻型肠易激综合征(IBS-diarrhea type, IBS-D)患者使用嗜铬素A(chromochromoin A, Chrg A)作为EEC标志物的研究发现,与健康患者相比,回肠、结肠或直肠的EEC数量没有差异.然而,一项更有力的研究发现,在所有类型的IBS患者中,回肠中嗜铬素A(ChrgA⁺)细胞总量显著减少.该研究还发现,在所有类型的IBS中,表达神经元素3抗体(Neurogenin3)和5-HT细胞显著减少,神经干细胞RNA结合蛋白细胞也显著减

少.最有趣的是,产生PYY的肠内分泌细胞数量仅在便秘型IBS(IBS-C)患者中增加,而在混合型IBS(混合型IBS-mixed, IBS-M)患者中呈上升趋势^[51].然而,在直肠样本中,观察到相反的趋势,所有IBS亚型患者都表现出PYY细胞减少.在十二指肠,所有IBS亚型的胆囊收缩素(CCK)、GIP和Sst表达细胞均减少^[50].与PYY一样,胃饥饿素(Ghrelin)在肠易激综合征亚型之间存在差异,肠易激综合征腹泻型中表达胃饥饿素的细胞增加,而肠易激综合征便秘型中表达胃饥饿素的细胞减少.胃饥饿素研究是唯一一项评估血清激素水平的研究,尽管细胞数量不同,但肠易激综合征患者的血清胃饥饿素水平没有差异.对IBS患者粪便移植后和饮食指导缓解IBS症状后的研究均显示,IBS症状与EEC数减少相关,而IBS症状缓解与EEC数增加相关^[52].在成人IBS患者中,粪便中染色质蛋白和分泌颗粒蛋白(EECs的产物)的测定显示Chrg A、促胰液素2(secretin 2, Sct2)和Sct3增加,但ChrgB减少^[53].感染后肠易激综合征患者的ECs也上调,肠易激综合征-便秘型患者的直肠样本中血清素水平升高,这支持了粪便嗜铬粒蛋白的数据^[54].同样,肠易激综合征患儿粪便中的ChrgA和Sct3含量更高^[55].感染后肠易激综合征患者的ECs也上调,肠易激综合征-便秘型患者的直肠样本中血清素水平升高,这支持了粪便嗜铬粒蛋白的数据.综上所述,这些数据表明肠易激综合征患者十二指肠的大多数EEC类型减少.在远端肠中,关于肠易激综合征中EEC的命运共识还不太清楚.神经足细胞富集于十二指肠,而不是远端肠,这意味着改变十二指肠中的这些细胞可能导致肠易激综合征的发生^[56].

5 肠道微生物与肠易激综合征

5.1 肠易激综合征病理生理中的肠道微生物群 大约有100万亿个属于数百种不同物种的微生物在人类胃肠道中定植^[57].这种多样复杂的胃肠道微生物群落存在于肠道内,与宿主保持着相互共生关系.宿主通过提供营养和好客的环境来容纳微生物,作为回报,微生物群在许多生理和代谢过程中发挥关键作用,如维持免疫稳态、肠上皮屏障、未消化的碳水化合物发酵,并提供防止病原体定植的保护^[58].盲肠和近端结肠是微生物群密度最高的地方,大肠和小肠的微生物群生物量相似.随着年龄的增长,微生物群的组成变化很大.正常情况下,严格的厌氧菌如拟杆菌门和厚壁菌门在健康的结肠中占主导地位,并且通常在多年内保持稳定^[58].总体而言,肠道菌群有助于维持宿主体内健康的生态系统^[58,59].

然而,肠道微生物群的一致性在很大程度上取决于饮食、摄入的药物、肠黏膜和微生物群本身的组成.微生物生态失调是由氧化应激、噬菌体诱导和细菌毒素

分泌引起的微生物比例失调或改变. 它被认为是各种炎症、自身免疫、代谢甚至神经系统疾病的原因. 生态失调与许多胃肠道疾病有关, 包括肠易激综合征. 它甚至与促进结直肠癌有关, 也被认为是溃疡性结肠炎和克罗恩病的标志之一^[60].

利用先进的微生物学技术, 近年来微生物组研究的迅速进展, 揭示了与IBS病理生理相关的生态失调. 大约10%的IBS病例是在肠胃炎发作导致感染后IBS后报告的. IBS的症状严重程度也与肠道菌群密度呈负相关. 尽管不同的研究结果不同, 但大多数研究都得出结论, IBS患者的细菌多样性减少, 微生物群的时间不稳定性增加. 在IBS患者和健康对照组之间进行的一项研究中, IBS患者的拟杆菌门数量较少, 厚壁菌门数量较多. 在IBS患者中, 疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)和瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)的丰度也较高^[61]. 相反, 另一份报告显示IBS患者的拟杆菌群数量较低. IBS-D患者需氧菌浓度(1.4×10^7 菌落形成单位[CFU] g/g粪便)低于健康对照组(8.4×10^8 CFU/g粪便)^[62]. 在一项荟萃分析中, 发现IBS患者粪便中大肠杆菌和肠杆菌含量较高, 而粪便中乳酸杆菌和双歧杆菌含量较低^[59].

难辨梭状芽胞杆菌、大肠杆菌、副结核分枝杆菌、弓形弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、沙眼衣原体、幽门螺杆菌、铜绿假单胞菌、沙门氏菌、志贺氏菌、贾第鞭毛虫和病毒(尤其是诺如病毒)是导致IBS恶化的最常见病原体. 弯曲杆菌感染破坏肠道屏障, 导致细胞死亡, 增加肠道通透性. 此外, 这些感染导致各种免疫相关细胞如巨噬细胞、肥大细胞、T淋巴细胞和促炎细胞因子[肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素 γ 、白细胞介素(interleukin, IL)-3、IL-4、IL-5和IL-6]的增加, 对血管通透性、胃肠运动、分泌和疼痛信号传导有显著影响^[63].

肠易激综合征的发病机制涉及肠道菌群与宿主相互作用, 产生多种代谢物质, 如胆汁酸、神经递质、短链脂肪酸等信号因子. 在人体肠道中, 单核增生李斯特菌、普通双歧杆菌、乳杆菌、产气荚膜梭菌、双歧杆菌和脆弱拟杆菌等微生物参与了次生胆汁酸的产生. 此外, 胆汁酸浓度的改变会引起细胞毒性, 导致细胞凋亡、坏死、DNA损伤和功能性胃肠疾病^[62]. Wei等^[64]对55例IBS-D患者进行了研究, 探讨了胆汁酸在该疾病发病机制中的作用. 他们得出结论, IBS-D患者粪便中初级胆汁酸增加, 次级胆汁酸减少, 这与瘤胃球菌科细菌(*Ruminococcaceae*)的减少有关.

目前认为肠道微生物失调是IBS发生的重要机制之一. 多种细菌能够产生吲哚, 包括乳酸杆菌、梭状芽孢

杆菌和类杆菌属. 吲哚衍生物能够结合并激活芳基羟受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR), 通过先天性淋巴细胞3诱导下游细胞因子如IL-22的表达, 从而调节上皮完整性和免疫力^[65]. 值得注意的是, 无AhR配体饮食或IL-22基因敲除小鼠的肠道微生物群组成可发生改变^[66]. 最近, 微生物群诱导的结肠神经元AhR表达已被证明在微生物群的神经元编程中很重要, 以维持肠道运动, 从而调节肠道生理^[67]. 最后, 多种Trp代谢途径的失调可能与IBS有关.

大量证据表明^[68], IBS患者有肠道微生物群改变, 在IBS病理生理学中起着关键作用. 内脏过敏的IBS模型, 可以改变肠道微生物群组成. 此外, 这种微生物失衡, 即生物失调, 是通过增加循环LPS和促炎细胞因子水平介导的, 系通过破坏肠道屏障, 并增加促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)触发的HPA轴的活性所致. 这些证据表明, 通过激活CRP Toll样受体4(CRF toll like receptor 4, CRF-TLR4)-促炎细胞因子系统受损的肠道屏障可能改变微生物群, 从而导致内脏过敏^[69].

5.2 脑-肠-微生物轴 在过去的几十年里, 大量研究强调肠道微生物群是BGMA的关键调节因子, 研究表明IBS通路中重要的神经元通路被激活^[70]. BGMA是微生物群与CNS之间通过神经元、内分泌和免疫信号的复杂交流而形成的. 肠道微生物群受中枢神经系统的影响, 通过应激介质诱导的毒力基因表达和胃肠道功能的控制, 包括通过ANS的运动和免疫调节. 此外, ENS也参与胃肠道功能的改变, 导致微生物群组成的改变^[71]. 一项使用功能磁共振成像进行的研究发现, 与含有大量拟杆菌的患者相比, 含有大量普雷沃氏菌(*Pervotella*)的患者右侧海马体的功能和结构发生了变化. 另一项研究表明^[70], 长芽孢杆菌可减少杏仁核和额边缘区域对负面情绪刺激的反应.

肠道-微生物组-脑轴通过代谢物如SCFAs、5-HT、色氨酸和色胺的产生来调节. SCFA负责促炎症细胞因子的产生和T细胞和中性粒细胞的募集, 引起神经炎症. 肠道微生物群产生丁酸盐, 一种通过抑制组蛋白去乙酰化酶来促进记忆和神经元可塑性的短链脂肪酸. 它们刺激肠上皮的肠内分泌细胞, 通过固有层扩散并影响ENS和迷走神经支配. 5-HT参与胃肠分泌和蠕动、血管收缩、行为和神经功能等功能. 与健康个体相比, IBS患者有较低的黏膜和较高的全身5-HT和尿尿喹酸浓度. 这与IBS和心理障碍中发现的多种微生物群之间的关联有关. 大肠杆菌、液化无色杆菌和大肠菌群副大肠杆菌在色氨酸酶的帮助下将色氨酸分解成吲哚, 从而产生丙酮酸. 大量的丙酮酸对肠道上皮有毒性^[72-74].

肠道微生物群也参与HPA轴的成熟. IBS被认为是

一种应激障碍, 肠道生态失调与HPA轴和ANS的参与、不适应的应对、焦虑和抑郁的共病以及神经元疼痛处理的改变有关^[75]。心理压力和抑郁与导致肠易激综合征的生态失调有关。慢性心理应激患者大肠杆菌和假单胞菌升高, 乳酸杆菌减少; 并且已经注意到抑郁症患者肠杆菌科的增加。此外, 重度抑郁症患者链球菌、克雷伯氏菌、普雷沃氏菌和XI型梭菌增加, 厚壁菌门与拟杆菌门比例改变^[75]。烟曲霉菌、白色念珠菌和酿酒酵母菌被发现能增加肠黏膜细胞因子如IL-6的产生。这些细胞因子与HPA轴的激活和皮质醇的增加有关, 这与IBS患者新发抑郁症的发展潜力有关^[76]。

微生物群及其代谢物是肠上皮屏障完整性的主要贡献者之一, 生物失调可破坏上皮屏障以增加肠道通透性^[77]。丁酸是一种来源于肠道细菌的SCFA, 可增加紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)的表达, 并有助于维持肠道屏障功能。此外, 丁酸盐还可阻止促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)或LPS诱导的胃肠道改变^[78]。与此同时, Vicario等^[79]报道, 重复的使用白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)降低了产生丁酸的微生物群的紧密连接蛋白表达, 补充产生丁酸的细菌可逆转TJP的这种变化。此外, 肠易激综合征患者的微生物群会诱导无菌大鼠的内脏过敏, 而健康个体的微生物群则不会。

因此, 微生物群可以通过其代谢产物改变肠道屏障, 这似乎是生物失调损害肠道屏障的机制之一。也就是说, 微生物群的变化和肠道屏障的受损被认为是一个原因和结果, 这是通过CRF-TLR4-促炎细胞因子信号介导的。肠易激综合征患者的肠道完整性异常, 表现为肠道通透性增加^[80]。肠道高渗性诱导细菌移位, 随后激活免疫系统, 导致炎症。在这个过程中, LPS通过TLR4释放并触发产生促炎细胞因子。在IBS中观察到血浆促炎细胞素和血清LPS水平升高^[81]。此外, 在IBS中, LPS诱导的外周血单核细胞促炎细胞因子释放的刺激作用增强, 可发生如急迫、腹泻等更严重的症状^[82]。

6 表观遗传学与肠易激综合征

最近, 表观遗传修饰, 如染色质重塑、DNA甲基化和非编码, 已被发现参与IBS的发展。此外, 肠道微生物群可以通过其代谢物调节肠道宿主的基因表达, 反过来又可以被宿主表观遗传调节^[83]。“表观遗传学”是指诱导与染色体相关的、可遗传的基因表达变化的整个生物分子机制, 与DNA编码序列无关^[84,85]。肠易激综合征表观遗传变化的新证据包括肠易激综合征动物模型和肠易激综合征患者的DNA甲基化变化, 以及与肠易激综合征和内表型相关的各种miRNA, 如内脏敏感性和肠通透性增

加。特别是DNA甲基化, 是复杂疾病领域的一个新兴领域, 也是一个有希望的机制, 可以为肠易激综合征的发病机制提供重要的见解, 并确定潜在的治疗靶点^[86]。

6.1 宿主-微生物(Host-microbiome)相互作用 在过去的10年里, 人们对肠易激综合征中宿主和肠道微生物物种之间复杂稳态的扰动进行了大量研究。肠道细菌参与消化功能, 消化可发酵的、寡糖、双糖、单糖和多元醇(fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, FODMAPs)是一组在日常食物中发现的小碳水化合物(糖)分子。它们是SCFAs的主要来源, 而SCFAs是与宿主相互作用的关键因素, 可能与IBS病理生理有关^[87]。现有证据表明, SCFAs在肠道炎症、肠屏障完整性、运动和肠脑轴调节中发挥作用^[88]。特别是, 在结肠中最丰富的SCFAs中, Tana和同事证明, 与对照组相比, IBS患者的乙酸和丙酸以及总有机酸增加, 并与症状严重程度呈正相关。另一种SCFA, 丁酸钠(sodium butyrate, SB), 一种著名的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂, 因其作为免疫调节剂的争议作用而受到广泛关注^[89]。目前主要在IBS病理生理学中进行研究。SB通过受体偶联或激活参与肠道运动和免疫激活的特定基因来发挥其活性^[90]。最近的研究揭示了SB的多效性, 由于SB诱导的HDAC抑制, 超过2400个基因受组蛋白乙酰化调节。虽然目前还没有关于SB-HDAC机制参与IBS的数据。

无菌小鼠的菌群定植诱导结肠神经元中AhR的表达, 进而激活不同基因, 包括编码内向整流钾离子通道的ATP敏感内向整流钾通道12, 参与神经元去极化。此外, 与野生型小鼠相比, AhR敲除小鼠的肠道转运速度更快, 离体结肠肌条的结肠迁移运动复合体振幅更低。这表明AhR以自主方式增加结肠蠕动, 而不受中央回路的影响。此外, 在不同细胞系中, 由于HDAC抑制, 特别是正丁酸处理, AhR启动子活性增加了5至7倍。常规喂养小鼠衍生的微生物群定殖GF小鼠增加组蛋白3(H3)和组蛋白4(H4)乙酰化, 这与SCFA量相关^[91]。

最后, 高SB可能通过改变钠和钙运输的稳态来进一步改变腔内含量。因此, 最近的一项荟萃分析表明, FODMAP饮食对IBS症状有改善作用^[92]。此外, 肠易激综合征患者和动物模型中, 肠道内产生SB的主要贡献者——肠厚壁菌门也增加了; 他们的肠道负荷也与IBS症状评分呈正相关。实验数据表明SB的作用是剂量依赖性的, 因此, 考虑饮食、抗生素和益生菌等因素可能影响其最终浓度是至关重要的^[93]。

最近的一项研究调查了SB对内脏敏感性的影响, 强调了白细胞介素-1受体相关激酶1(interleukin 1 receptor associated kinase 1, IRAK1)的作用。结果显示SB能够在体

内和体外降低IRAK1的表达,从而缓解IBS小鼠模型中的内脏过敏^[94].

肠道miRNA在宿主-微生物界面起调节作用.在小鼠粪便中检测到由肠上皮细胞肠道miRNA在宿主-微生物界面起调节作用.在小鼠粪便中检测到由IECs衍生的含有特定miRNA序列的外泌体.此外,转基因小鼠无法产生IECs来源的miRNA,其管腔内厚壁菌门(*Firmicutes*)和变形菌门(*Proteobacteria phyla*)含量增加,特定细菌科也发生了变化.此外,化学诱导的炎症改变了小鼠模型中的miRNA谱,进一步证实了IEC作为肠道miRNA主要来源的重要性^[95].

几项研究显示,与具有常规肠道菌群的小鼠相比,无菌小鼠的miRNA模式明显不同.Zhou等^[96]对IBS患者进行的一项研究表明,miR-199b表达降低与内脏超敏反应增强以及通过辣椒素受体(capsaicin receptor, TRPV1)上调引起腹痛相关.此外,考虑到miR-199a/b在内吞作用中的作用,不能排除其参与肠屏障通透性.最后,其他微生物物种,如病毒和真菌,显示出通过miRNA或miRNA样分子间转移影响宿主免疫防御的能力^[97].在这种情况下,一些病毒物种可以通过miRNA表达影响细菌的内稳态.

6.2 肠屏障渗透性 肠道屏障是胃肠道和环境之间的第一个界面.一方面要避免有害抗原和细菌进入肠壁的深层,另一方面也要允许对机体有益的营养物质、离子和分子通过^[98].

Wiley和同事最近的一项研究表明,IL-6能够促进组蛋白H3上的赖氨酸残基上发生的三甲基化修饰(H3K9me2/me3)上赖氨酸9的甲基化,并阻止糖皮质激素受体等转录因子在逃避水的年轻雄性大鼠和人类细胞的紧密连接基因启动子区域的结合^[99].此外,肠上皮人源HDAC1/2缺乏降低了封闭蛋白-3的表达.与此相一致的是,小鼠模型肠道和培养的肠道类器官中HDAC1和HDAC2的局部消融会导致肠道干细胞的明显缺失,从而损害上皮的更新和屏障的完整性.此外,组蛋白3(H3K9)甲基化上的赖氨酸9降低了上皮细胞中紧密连接蛋白1(claudin-1, CLDN1)、小带闭塞蛋白(ZOs)和紧密连接蛋白(occludin)的表达,导致细胞旁通透性增加.

miRNA谱的改变与IBS-D患者的肠屏障功能障碍有关^[100,101].最近,一项研究报道,IBS-D患者结肠上皮miRNA-29a上调,而ZO-1和CLDN1下调,顶端连接复合物不连续^[102].在同一研究中,在三硝基苯磺酸诱导的IBS-D小鼠模型中,miRNA-29a抑制剂处理诱导ZO-1和CLDN1表达增加,证实了它们在肠粘膜屏障中的作用^[102].其他可能参与腹腔注射给药损伤的miRNA包括在动物模型中发现的miR-21-5p、miR-144和miR-

-200a^[103],以及在人类中发现的miR-16和miR-125b-5p^[100].另一项研究强调,在IBS-D小鼠模型中,靶向ZO-1和occludin mRNA的miR-144的高表达与腹腔内给药增加相关^[103].此外,miR-219a-5p抑制诱导结肠上皮细胞系NCM460通透性增加,而miR-338-3p抑制导致丝裂原活化蛋白激酶信号传导的改变^[104].对人结肠上皮HT-29细胞的进一步研究强调了miR-148b-5p参与上皮屏障调节.特别是,与IBS患者血清来源的外泌体孵育的结肠癌细胞(HT-29),通过上调miR-148b-5p抑制重组人G蛋白信号转导调节因子2表达,显示出通透性增加.同时还发现通过干扰miR-148b-5p表达可以消除对通透性的影响^[105].

肠易激综合征的肠通透性损伤也与水通道蛋白(aquaporin, AQP)尤其是AQP 1,3的表达减少有关^[106].进一步的研究表明^[107]在IBS-D患者中,lncRNA H19的表达降低,而其与AQP1和AQP3呈正相关.

6.3 神经-免疫相互作用 据报道,肠易激综合征患者的粘膜免疫细胞,特别是肥大细胞数量增加,低度炎症被认为是该综合征最重要的潜在病理生理机制之一.此外,肥大细胞位于肠壁神经末梢附近,这是肠道免疫系统和神经系统之间进行串扰的关键位置.此外,神经末梢附近活化的肥大细胞与IBS患者腹痛的严重程度和频率显著相关.有趣的是,miRNA调节免疫和神经系统,并控制疼痛通路中神经免疫相互作用的信号交换.例如,miR-490-5p表达促进肥大细胞增殖和抵抗凋亡,可能通过多个靶点,包括胰蛋白酶/PAR-2信号通路^[108].此外,还发现miR-125b和miR-16的下调与IBS-D患者空肠活检中肥大细胞计数增加相关.

在已建立的IBS动物模型上进行的进一步研究表明,miR-181c-5p过表达决定了IL1A的下调,在IBS中具有抗炎作用^[100].

据报道^[109],在肠易激综合征患者中,性激素产生和免疫反应之间的相互作用发生了改变.最近发现三种不同的miRNA,即miR-145, miR-148-5p和miR-592,参与这些相互作用,发现在IBS患者中失调.特别是,miR-145和miR-592在IBS-C和IBS-D患者中的表达分别降低,而miR-148-5p在IBS-D患者中的表达水平高于对照组^[110].最近的一项研究强调了嗜酸性粒细胞通过外周CRF参与IBS-D.同一研究还报道了IBS-D中促肾上腺皮质激素释放激素受体1基因下调和与突触体相关蛋白23上调^[111].大量证据表明HDAC在中枢水平的抑制和小胶质细胞介导的免疫调节具有积极作用.特别是,Jaworska及其同事发现,SB可以诱导这些作用,它还可以促进中枢缺血损伤大鼠幼鼠的中枢神经发生^[112].最近的一项研究表明^[113],饮食干预主要通过抑制神经炎症来抑制过量饮酒后中枢神经系统的小胶质细胞激活.新出现的线索是

SB可以恢复肠道生态失调, 提升有益细菌及其代谢物. 这改善了肠道微环境, 从而对肠粘膜屏障和神经系统起到保护作用. SB对不同体内缺血性卒中模型具有保护作用, 可抑制促炎细胞因子TNF- α 和一氧化氮合酶-1的表达, 同时上调IL-10. 在中枢水平上, 类似的结果显示, SB治疗帕金森病小鼠模型的神经运动能力得到改善, 这与TLR4/MyD88/NF- κ B炎症途径的抑制以及生态失调的减少对肠道屏障的有益影响有关^[114].

6.4 HPA轴失调与内脏高敏感性 肠道对有害刺激的过度反应是IBS的关键特征, 这是由几种促进外周和中枢致敏的分子机制引起的. 最近的研究结果显示, CRF对结肠直肠收缩的反应更高, 结肠直肠膨胀时中枢水平的活动改变, 证实了HPA轴在IBS内脏疼痛中的作用^[115]. 此外, 已经观察到IBS-D患者空肠嗜酸性粒细胞胞质颗粒中CRF的增加与IBS临床严重程度、慢性应激和抑郁呈正相关^[111]. 重要的是, 有证据表明^[116], 报告早期不良事件和/或精神疾病的受试者显示HPA轴活性增加, 在成年期容易发生内脏超敏反应和肠易激综合征. 值得注意的是, HDAC抑制剂(MS-275, 恩替诺特)对焦虑易感小鼠模型显示出有益的作用, 这表明H3乙酰化可能是开发焦虑疗法的生物标志物^[117].

研究表明, 早期生活中的压力或疼痛事件通过表观遗传调控易导致慢性疼痛和更高的内脏超敏反应. Moloney和他的同事发现, 在母体分离的大鼠模型中, 内脏超敏与脊髓组织样本中组蛋白4赖氨酸12乙酰化的减少有关. 此外, 用亚甲基苯胺羟酮酸治疗动物抑制HDAC可减少结肠直肠扩张引发的排空频率和痛觉^[118]. 与此相一致, 疏水应力(water avoidance stress, WAS)和皮质酮治疗的雄性大鼠组蛋白乙酰化和DNA甲基化增加. 此外, 在EAE动物模型中检测到脑源性神经营养因子信号和糖皮质激素基因表达的增加是由表观遗传因素介导的^[119]. 值得注意的是, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在IBS患者的结肠活检中升高, 其浓度与IBS症状严重程度和内脏过敏相关^[120]. 仅在异型间歇性慢性产前应激的雌性大鼠中, 由H3乙酰化和HDAC1抑制引起的BDNF上调与内脏运动反应(visceromotor response, VMR)增强相关. 这也与在早期生活压力相关的HPA相关疾病中观察到的BDNF调节改变一致^[121]. 在气味诱导应激的大鼠模型中, 糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)启动子位点上组蛋白赖氨酸9乙酰化增加, 显示VMR增强^[122]. 此外, 在大鼠的杏仁核中, WAS诱导的较高VMR与启动子甲基化增加和GR表达减少有关. Hong等^[123]研究发现, WAS大鼠糖皮质激素受体核受体亚家族3C组成员1和大麻素受体1

启动子的DNA甲基化增加, TRPV1启动子的组蛋白乙酰化增加. 如前所述, IL-6在结肠上皮细胞中GR以介导的方式促进组蛋白赖氨酸9(H3K9)甲基化, 阻止紧密连接蛋白的表达, 导致细胞旁通透性增加, 内脏痛觉过敏增加^[99].

感染后IBS的实验模型表明, 外肌层血管活性肠肽水平升高通过组蛋白H3K9介导电压门控钙受体12 b亚基 α 1C1b的上调. 据称, 这可能增加细胞内钙通量, 从而增强平滑肌收缩.

强迫游泳诱导的VMR增加的大鼠显示乙酰化(H3K9、H3K18)和谷氨酸受体基因Grm2、Grm3表达水平降低. 此外, 同样的作者发现, 在去卵巢的雌性大鼠中, 通过补充雌二醇替代物, Grm2的H3K9乙酰化水平降低与VMR升高相关. 这些数据表明性腺激素可能是早期生活压力事件诱发内脏超敏反应的原因. 值得注意的是, 切除卵巢和强迫游泳模型的VMR均因组蛋白去乙酰化酶抑制诱导的GR水平恢复而降低^[124].

在IBS-D大鼠模型和IBS-D患者的人类结肠活检中, miR-200a水平升高. MiR-200a似乎通过作用于大麻素受体1和5-HT转运体参与增加内脏超敏反应^[125]. 此外, miR-495在小鼠IBS-D模型中表达不足, 而miR-495靶基因蛋白激酶抑制因子 β (protein kinase inhibitor beta, PKIB)表达上调. 另一方面, miR-495的过表达以及由此导致的PKIB的抑制可以抑制PI3K/AKT信号通路, 降低内脏敏感性^[126]. 另一项研究报道^[127]在慢性内脏疼痛大鼠模型中, miR-325-5p表达降低与趋化因子配体2(chemokine ligand 2, CCL2)上调相关. CCL2参与炎症性和神经退行性疾病以及功能性消化不良^[128], 表明miR-325-5p/CCL2信号也参与IBS患者和其他胃肠道疾病患者的慢性内脏疼痛.

7 结论

在过去十年中, 越来越多的证据表明, 在IBS的发病机制中, 脑-肠轴的失调起到核心作用, 而在发病机制中微生物群失调起着关键作用. 肠内分泌细胞是肠道和大脑之间的重要接口, 可以传递有关营养、疼痛甚至微生物信息的信号. 肠内分泌细胞是在整个胃肠道上皮中表达的激素产生细胞. 我们的内脏与周围和中枢神经系统保持着持续的对话, 这是一种被称为“内感受”的持续双向监控. 肠易激综合征患者的粘膜免疫细胞, 特别是肥大细胞数量增加, 低度炎症被认为是该综合征最重要的潜在病理生理机制之一. 目前认为漏肠和内脏高敏感是IBS为主要的病理生理改变.

越来越多的实验证据表明, 表观遗传调控参与肠易激综合征的病理生理. 存在的肠道微生物群可能是肠易激综合征不同机制之间的枢纽, 而表观遗传因素应被视

为在宿主体内实现这些机制的贡献者。此外,最近的研究结果表明,隐窝肠细胞是由组蛋白修饰和miRNA信号传导介导的宿主-微生物相互作用的关键参与者。微生物代谢物的间接活性,如丁酸钠诱导的HDAC抑制所发挥的活性,代表了适应性免疫、肠道运动、肠道屏障通透性和腹痛的复杂多因素调节。在宿主界面,由肠上皮细胞和干细胞产生的细胞外miRNA有助于维持微生物物种之间的平衡。关于ncRNA,许多miRNA已被确定与IBS的病理生理有关。其中,miR-19家族与内脏过敏和肠通透性增强有关,可能是IBS诊断和治疗的关键生物标志物,特别是对于IBS-D患者。然而,需要进一步的研究来确认该miRNA家族的作用,并确定参与IBS复杂性的酶和信号通路。

肠易激综合征临床前研究的一个重要限制是该病的复杂性和异质性,这对建立可靠有效的实验模型构成了障碍。因此,没有一种动物模型能模拟肠易激综合症的所有典型症状。现在,只有一些模型模仿IBS的某些方面。新生儿产妇产分离、避水和包裹约束应激有助于研究心理应激的机制,但它们不能被认为是肠易激综合症的模型。

IBS是一种常见的胃肠道疾病,目前尚无特效治疗方法,给社会和病人带来沉重的经济和疾病负担。随着人们对发病机制的不断深入了解,一些新的治疗理念和药物不断涌现,将会发现新的治疗靶点,为IBS的治疗提供依据,并通过治疗从而改进患者的预后。

8 参考文献

- 1 Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes* 2023; 15: 2263209 [PMID: 37786296 DOI: 10.1080/19490976.2023.2263209]
- 2 Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, Xiao Z, Tian Y, Lv L, Ping Y, Cheng Y, Wei Y. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 817100 [PMID: 35250873 DOI: 10.3389/fendo.2022.817100]
- 3 Ishioh M, Nozu T, Okumura T. Brain Neuropeptides, Neuroinflammation, and Irritable Bowel Syndrome. *Digestion* 2024; 105: 34-39 [PMID: 37673052 DOI: 10.1159/000533275]
- 4 Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CA Jr. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 886-897 [PMID: 27449797 DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.005]
- 5 Wu M, Tian T, Mao Q, Zou T, Zhou CJ, Xie J, Chen JJ. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 350 [PMID: 33067412 DOI: 10.1038/s41398-020-01038-3]
- 6 Wang JK, Yao SK. Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 5560310 [PMID: 34603471 DOI: 10.1155/2021/5560310]
- 7 Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu

- XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol* 2017; 232: 2359-2372 [PMID: 27512962 DOI: 10.1002/jcp.25518]
- 8 Fu R, Chen M, Chen Y, Mao G, Liu S. Expression and clinical significance of 5-HT and 5-HT(3)R in the intestinal mucosa of patient with diarrhea-type irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2019; 17: 3077-3082 [PMID: 30936979 DOI: 10.3892/etm.2019.7297]
- 9 Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, Pronovost GN, Aleksandrova AA, Riley NG, Vavilina A, McGinn J, Rendon T, Forrest LR, Hsiao EY. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat Microbiol* 2019; 4: 2064-2073 [PMID: 31477894 DOI: 10.1038/s41564-019-0540-4]
- 10 Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 2018; 1693: 128-133 [PMID: 29903615 DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015]
- 11 González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, Martínez-Pinto J, Sotomayor-Zárate R, Julio-Pieper M, Bravo JA. Do your gut microbes affect your brain dopamine? *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236: 1611-1622 [PMID: 31098656 DOI: 10.1007/s00213-019-05265-5]
- 12 Chojnacki C, Błońska A, Kaczka A, Chojnacki J, Stępień A, Gąsiorowska A. Evaluation of serotonin and dopamine secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 711-713 [PMID: 30398468 DOI: 10.20452/pamw.4364]
- 13 Aggarwal S, Ahuja V, Paul J. Dysregulation of GABAergic Signalling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 422-430 [PMID: 29852727 DOI: 10.5056/jnm17100]
- 14 Seifi M, Rodaway S, Rudolph U, Swinny JD. GABA(A) Receptor Subtypes Regulate Stress-Induced Colon Inflammation in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 852-864.e3 [PMID: 29802853 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.033]
- 15 Mishima Y, Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33212919 DOI: 10.3390/ijms21228664]
- 16 Botschuijver S, van Diest SA, van Thiel IAM, Saia RS, Strik AS, Yu Z, Maria-Ferreira D, Welting O, Keszthelyi D, Jennings G, Heinsbroek SEM, Elferink RPO, Schuren FHJ, de Jonge WJ, van den Wijngaard RM. Miltefosine treatment reduces visceral hypersensitivity in a rat model for irritable bowel syndrome via multiple mechanisms. *Sci Rep* 2019; 9: 12530 [PMID: 31467355 DOI: 10.1038/s41598-019-49096-y]
- 17 Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, Dichgans M, Liesz A. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci* 2016; 36: 7428-7440 [PMID: 27413153 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016]
- 18 Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, Hammer A, Lee DH, May C, Wilck N, Balogh A, Ostermann AI, Schebb NH, Akkad DA, Grohme DA, Kleinewietfeld M, Kempa S, Thöne J, Demir S, Müller DN, Gold R, Linker RA. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015; 43: 817-829 [PMID: 26488817 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.007]
- 19 Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G1288-G1295 [PMID: 23064760 DOI: 10.1152/ajpgp.00341.2012]
- 20 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
- 21 Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47: 241-259 [PMID: 16299351 DOI: 10.1194/jlr.R500013-JLR200]

- 22 Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6: 133-148 [PMID: 30023410 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003]
- 23 Nøhr MK, Egerod KL, Christiansen SH, Gille A, Offermanns S, Schwartz TW, Møller M. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience* 2015; 290: 126-137 [PMID: 25637492 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.040]
- 24 Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8: 1-27 [PMID: 16942634 DOI: 10.1017/S1462399406000068]
- 25 Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, Kobayashi M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8030-8035 [PMID: 21518883 DOI: 10.1073/pnas.1016088108]
- 26 Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymanans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoë K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaut L, Fu J, Henckaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016; 352: 560-564 [PMID: 27126039 DOI: 10.1126/science.aad3503]
- 27 Varghese AK, Verdú EF, Bercik P, Khan WI, Blennerhassett PA, Szechtman H, Collins SM. Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 2006; 130: 1743-1753 [PMID: 16697738 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.007]
- 28 Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, Gillet M, Ferrier L, Loubière P, Dague E, Theodorou V, Mercier-Bonin M. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G420-G429 [PMID: 24970779 DOI: 10.1152/ajpgi.00290.2013]
- 29 Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lénárt N, Martinecz B, Roberts IS, Denes A. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun* 2016; 57: 10-20 [PMID: 27060191 DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.003]
- 30 Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500-1512 [PMID: 24583088 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.037]
- 31 Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 111-120 [PMID: 18197168 DOI: 10.1038/nrmicro1836]
- 32 Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, Kuperman Y, Biton I, Gilad S, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell* 2014; 159: 514-529 [PMID: 25417104 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.048]
- 33 Büttiker P, Weissenberger S, Ptacek R, Stefano GB. Interoception, Trait Anxiety, and the Gut Microbiome: A Cognitive and Physiological Model. *Med Sci Monit* 2021; 27: e931962 [PMID: 33945520 DOI: 10.12659/MSM.931962]
- 34 Gershon MD, Margolis KG. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 34523615 DOI: 10.1172/JCI143768]
- 35 Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang YJ. A systemic view of Alzheimer disease - insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 612-623 [PMID: 28960209 DOI: 10.1038/nrneurol.2017.111]
- 36 Kennedy EA, King KY, Baldrige MT. Mouse Microbiota Models: Comparing Germ-Free Mice and Antibiotics Treatment as Tools for Modifying Gut Bacteria. *Front Physiol* 2018; 9: 1534 [PMID: 30429801 DOI: 10.3389/fphys.2018.01534]
- 37 Jena A, Montoya CA, Mullaney JA, Dilger RN, Young W, McNabb WC, Roy NC. Gut-Brain Axis in the Early Postnatal Years of Life: A Developmental Perspective. *Front Integr Neurosci* 2020; 14: 44 [PMID: 32848651 DOI: 10.3389/fnint.2020.00044]
- 38 Elmentaite R, Kumasaka N, Roberts K, Fleming A, Dann E, King HW, Kleshchevnikov V, Dabrowska M, Pritchard S, Bolt L, Vieira SF, Mamanova L, Huang N, Perrone F, Goh Kai'En I, Lisgo SN, Katan M, Leonard S, Oliver TRW, Hook CE, Nayak K, Campos LS, Domínguez Conde C, Stephenson E, Engelbert J, Botting RA, Polanski K, van Dongen S, Patel M, Morgan MD, Marioni JC, Bayraktar OA, Meyer KB, He X, Barker RA, Uhlig HH, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Zilbauer M, Clatworthy MR, Haniffa M, James KR, Teichmann SA. Cells of the human intestinal tract mapped across space and time. *Nature* 2021; 597: 250-255 [PMID: 34497389 DOI: 10.1038/s41586-021-03852-1]
- 39 Gerbe F, Legraverend C, Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 2907-2917 [PMID: 22527717 DOI: 10.1007/s00118-012-0984-7]
- 40 Beumer J, Puschhof J, Bauzá-Martínez J, Martínez-Silgado A, Elmentaite R, James KR, Ross A, Hendriks D, Artegiani B, Busslinger GA, Ponsioen B, Andersson-Rolf A, Saftien A, Boot C, Kretzschmar K, Geurts MH, Bar-Ephraim YE, Pleguezuelos-Manzano C, Post Y, Begthel H, van der Linden F, Lopez-Iglesias C, van de Wetering WJ, van der Linden R, Peters PJ, Heck AJR, Goedhart J, Snippert H, Zilbauer M, Teichmann SA, Wu W, Clevers H. High-Resolution mRNA and Secretome Atlas of Human Enteroendocrine Cells. *Cell* 2020; 181: 1291-1306.e19 [PMID: 32407674 DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.036]
- 41 Fothergill LJ, Furness JB. Diversity of enteroendocrine cells investigated at cellular and subcellular levels: the need for a new classification scheme. *Histochem Cell Biol* 2018; 150: 693-702 [PMID: 30357510 DOI: 10.1007/s00418-018-1746-x]
- 42 Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferraro G. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 258-271 [PMID: 10700043 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(20000301)48:5<258::AID-JEMT3>3.0.CO;2-Q]
- 43 Gehart H, van Es JH, Hamer K, Beumer J, Kretzschmar K, Dekkers JF, Rios A, Clevers H. Identification of Enteroendocrine Regulators by Real-Time Single-Cell Differentiation Mapping. *Cell* 2019; 176: 1158-1173.e16 [PMID: 30712869 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.029]
- 44 Barton JR, Londregan AK, Alexander TD, Entezari AA, Covarrubias M, Waldman SA. Enteroendocrine cell regulation of the gut-brain axis. *Front Neurosci* 2023; 17: 1272955 [PMID: 38027512 DOI: 10.3389/fnins.2023.1272955]
- 45 Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohórquez DV. Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annu Rev Neurosci* 2020; 43: 337-353 [PMID: 32101483 DOI: 10.1146/annurev-neuro-091619-022657]
- 46 Buchanan KL, Rupprecht LE, Kaelberer MM, Sahasrabudhe A, Klein ME, Villalobos JA, Liu WW, Yang A, Gelman J, Park S, Anikeeva P, Bohórquez DV. The preference for sugar over sweetener depends on a gut sensor cell. *Nat Neurosci* 2022; 25: 191-200 [PMID: 35027761 DOI: 10.1038/s41593-021-00982-7]
- 47 Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Brierley SM, Ingraham HA, Julius D. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell* 2017; 170: 185-198.e16 [PMID: 28648659 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.034]
- 48 Alcaïno C, Knutson KR, Treichel AJ, Yildiz G, Stregge PR, Linden DR, Li JH, Leiter AB, Szurszewski JH, Farrugia G, Beyder A. A population of gut epithelial enterochromaffin cells is

- mechanosensitive and requires Piezo2 to convert force into serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E7632-E7641 [PMID: 30037999 DOI: 10.1073/pnas.1804938115]
- 49 Bayrer JR, Castro J, Venkataraman A, Touhara KK, Rossen ND, Morrie RD, Maddern J, Hendry A, Braverman KN, Garcia-Caraballo S, Schober G, Brizuela M, Castro Navarro FM, Bueno-Silva C, Ingraham HA, Brierley SM, Julius D. Gut enterochromaffin cells drive visceral pain and anxiety. *Nature* 2023; 616: 137-142 [PMID: 36949192 DOI: 10.1038/s41586-023-05829-8]
- 50 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Reduction in duodenal endocrine cells in irritable bowel syndrome is associated with stem cell abnormalities. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9577-9587 [PMID: 26327765 DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9577]
- 51 El-Salhy M, Gilja OH. Abnormalities in ileal stem, neurogenin 3, and enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 90 [PMID: 28764761 DOI: 10.1186/s12876-017-0643-4]
- 52 Mazzawi T, Hausken T, El-Salhy M. Changes in colonic enteroendocrine cells of patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2022; 57: 792-796 [PMID: 35156893 DOI: 10.1080/00365521.2022.2036809]
- 53 Ohman L, Stridsberg M, Isaksson S, Jerlstad P, Simrén M. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 440-447 [PMID: 22233694 DOI: 10.1038/ajg.2011.458]
- 54 Shulman RJ, Öhman L, Stridsberg M, Cain K, Simrén M, Heitkemper M. Evidence of increased fecal granins in children with irritable bowel syndrome and correlates with symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13486 [PMID: 30298961 DOI: 10.1111/nmo.13486]
- 55 Qin HY, Xavier Wong HL, Zang KH, Li X, Bian ZX. Enterochromaffin cell hyperplasia in the gut: Factors, mechanism and therapeutic clues. *Life Sci* 2019; 239: 116886 [PMID: 31678286 DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116886]
- 56 Barton JR, Londregan AK, Alexander TD, Entezari AA, Bar-Ad S, Cheng L, Lepore AC, Snook AE, Covarrubias M, Waldman SA. Intestinal neuropod cell GUCY2C regulates visceral pain. *J Clin Invest* 2023; 133 [PMID: 36548082 DOI: 10.1172/JCI165578]
- 57 Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 729346 [PMID: 34631603 DOI: 10.3389/fcimb.2021.729346]
- 58 Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol* 2019; 12: 1-9 [PMID: 29988120 DOI: 10.1038/s41385-018-0053-0]
- 59 Salem AE, Singh R, Ayoub YK, Khairy AM, Mullin GE. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol* 2018; 19: 136-141 [PMID: 29935865 DOI: 10.1016/j.ajg.2018.02.008]
- 60 Weiss GA, Hennes T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 2959-2977 [PMID: 28352996 DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x]
- 61 Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med* 2021; 11 [PMID: 33429936 DOI: 10.3390/jpm11010035]
- 62 Zhan K, Zheng H, Li J, Wu H, Qin S, Luo L, Huang S. Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 3828249 [PMID: 33274207 DOI: 10.1155/2020/3828249]
- 63 Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34578939 DOI: 10.3390/nu13093061]
- 64 Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7153-7172 [PMID: 33362374 DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7153]
- 65 Lamas B, Michel ML, Waldschmitt N, Pham HP, Zacharioudaki V, Dupraz L, Delacre M, Natividad JM, Costa GD, Planchais J, Sovran B, Bridonneau C, Six A, Langella P, Richard ML, Chamailard M, Sokol H. Card9 mediates susceptibility to intestinal pathogens through microbiota modulation and control of bacterial virulence. *Gut* 2018; 67: 1836-1844 [PMID: 28790160 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314195]
- 66 Brawner KM, Yeramilli VA, Duck LW, Van Der Pol W, Smythies LE, Morrow CD, Elson CO, Martin CA. Depletion of dietary aryl hydrocarbon receptor ligands alters microbiota composition and function. *Sci Rep* 2019; 9: 14724 [PMID: 31604984 DOI: 10.1038/s41598-019-51194-w]
- 67 Obata Y, Castaño Á, Boeing S, Bon-Frauches AC, Fung C, Fallesen T, de Agüero MG, Yilmaz B, Lopes R, Huseynova A, Horswell S, Maradana MR, Boesmans W, Vanden Berghe P, Murray AJ, Stockinger B, Macpherson AJ, Pachnis V. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature* 2020; 578: 284-289 [PMID: 32025031 DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8]
- 68 Burns GL, Talley NJ, Keely S. Immune responses in the irritable bowel syndromes: time to consider the small intestine. *BMC Med* 2022; 20: 115 [PMID: 35354471 DOI: 10.1186/s12916-022-02301-8]
- 69 Rodríguez-Fandiño OA, Hernández-Ruiz J, López-Vidal Y, Charúa-Guindic L, Escobedo G, Schmulson MJ. Maturation Phenotype of Peripheral Blood Monocyte/Macrophage After Stimulation with Lipopolysaccharides in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 281-288 [PMID: 28044051 DOI: 10.5056/jnm16137]
- 70 Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggard M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877-2013 [PMID: 31460832 DOI: 10.1152/physrev.00018.2018]
- 71 Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* 2021; 160: 1486-1501 [PMID: 33493503 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066]
- 72 Jang SH, Woo YS, Lee SY, Bahk WM. The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32992484 DOI: 10.3390/ijms21197122]
- 73 Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62 [PMID: 27881403 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2016]
- 74 Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30934533 DOI: 10.3390/ijms20061482]
- 75 Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2018; 168: 62-66 [PMID: 28887729 DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0]
- 76 Gu Y, Zhou G, Qin X, Huang S, Wang B, Cao H. The Potential Role of Gut Mycobioime in Irritable Bowel Syndrome. *Front Microbiol* 2019; 10: 1894 [PMID: 31497000 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01894]
- 77 Nasser Y, Petes C, Simmers C, Basso L, Altier C, Gee K, Vanner SJ. Activation of Peripheral Blood CD4+ T-Cells in IBS is not Associated with Gastrointestinal or Psychological Symptoms.

- Sci Rep* 2019; 9: 3710 [PMID: 30842618 DOI: 10.1038/s41598-019-40124-5]
- 78 Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, Rezaei N, Hughes PA, Bian ZX, Choi CH, Lee OY, Coëffier M, Chang L, Ohman L, Schmulson MJ, McCallum RW, Simren M, Sharkey KA, Barbara G. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 [PMID: 28851005 DOI: 10.1111/nmo.13192]
- 79 Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, de Torres J, Mosquera JL, Fortea M, Sevillano-Aguilera C, Salvo-Romero E, Alonso C, Rodiño-Janeiro BK, Söderholm JD, Azpiroz F, Santos J. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2015; 64: 1379-1388 [PMID: 25209656 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306236]
- 80 Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 102-117 [PMID: 26662472 DOI: 10.1111/cns.12490]
- 81 Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, Mullin GE. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet* 2020; 120: 565-586 [PMID: 31473156 DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015]
- 82 Nozu T, Okumura T. Pathophysiological Commonality Between Irritable Bowel Syndrome and Metabolic Syndrome: Role of Corticotropin-releasing Factor-Toll-like Receptor 4-Proinflammatory Cytokine Signaling. *J Neurogastroenterol Motil* 2022; 28: 173-184 [PMID: 35189599 DOI: 10.5056/jnm21002]
- 83 Dothel G, Barbaro MR, Di Vito A, Ravegnini G, Gorini F, Monesmith S, Coschina E, Benuzzi E, Fuschi D, Palombo M, Bonomini F, Morroni F, Hrelia P, Barbara G, Angelini S. New insights into irritable bowel syndrome pathophysiological mechanisms: contribution of epigenetics. *J Gastroenterol* 2023; 58: 605-621 [PMID: 37160449 DOI: 10.1007/s00535-023-01997-6]
- 84 Deans C, Maggert KA. What do you mean, "epigenetic"? *Genetics* 2015; 199: 887-896 [PMID: 25855649 DOI: 10.1534/genetics.114.173492]
- 85 Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral Thinking: How Histone Modifications Regulate Gene Expression. *Trends Genet* 2016; 32: 42-56 [PMID: 26704082 DOI: 10.1016/j.tig.2015.10.007]
- 86 Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry* 2020; 11: 805 [PMID: 32922317 DOI: 10.3389/fpsy.2020.00805]
- 87 Jia Q, Zhang L, Zhang J, Pei F, Zhu S, Sun Q, Duan L. Fecal Microbiota of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients Causes Hepatic Inflammation of Germ-Free Rats and Berberine Reverses It Partially. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 4530203 [PMID: 31073525 DOI: 10.1155/2019/4530203]
- 88 Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 461-478 [PMID: 31123355 DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3]
- 89 Vancamelbeke M, Laeremans T, Vanhove W, Arnauts K, Ramalho AS, Farré R, Cleynen I, Ferrante M, Vermeire S. Butyrate Does Not Protect Against Inflammation-induced Loss of Epithelial Barrier Function and Cytokine Production in Primary Cell Monolayers From Patients With Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1351-1361 [PMID: 30919886 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz064]
- 90 Marinelli L, Martin-Gallausiaux C, Bourhis JM, Béguet-Crespel F, Blottière HM, Lapaque N. Identification of the novel role of butyrate as AhR ligand in human intestinal epithelial cells. *Sci Rep* 2019; 9: 643 [PMID: 30679727 DOI: 10.1038/s41598-018-37019-2]
- 91 Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, Vivas EI, Barrett-Wilt GA, Rabaglia ME, Keller MP, Attie AD, Rey FE, Denu JM. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982-992 [PMID: 27889451 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025]
- 92 van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Correction to: Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2021; 60: 3523 [PMID: 34181070 DOI: 10.1007/s00394-021-02620-1]
- 93 Kannampalli P, Shaker R, Sengupta JN. Colonic butyrate- algesic or analgesic? *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 975-979 [PMID: 21981302 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01775.x]
- 94 He Y, Tan Y, Zhu J, Wu X, Huang Z, Chen H, Yang M, Chen D. Effect of sodium butyrate regulating IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) on visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome and its mechanism. *Bioengineered* 2021; 12: 1436-1444 [PMID: 33906562 DOI: 10.1080/21655979.2021.1920324]
- 95 Anzola A, González R, Gámez-Belmonte R, Ocón B, Aranda CJ, Martínez-Moya P, López-Posadas R, Hernández-Chirlique C, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustín O. miR-146a regulates the crosstalk between intestinal epithelial cells, microbial components and inflammatory stimuli. *Sci Rep* 2018; 8: 17350 [PMID: 30478292 DOI: 10.1038/s41598-018-35338-y]
- 96 Zhou Q, Yang L, Larson S, Basra S, Merwat S, Tan A, Croce C, Verne GN. Decreased miR-199 augments visceral pain in patients with IBS through translational upregulation of TRPV1. *Gut* 2016; 65: 797-805 [PMID: 25681400 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306464]
- 97 Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol* 2019; 4: 35-45 [PMID: 30546094 DOI: 10.1038/s41564-018-0278-4]
- 98 Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr* 2021; 8: 718356 [PMID: 34589512 DOI: 10.3389/fnut.2021.718356]
- 99 Wiley JW, Zong Y, Zheng G, Zhu S, Hong S. Histone H3K9 methylation regulates chronic stress and IL-6-induced colon epithelial permeability and visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13941 [PMID: 32743845 DOI: 10.1111/nmo.13941]
- 100 Martínez C, Rodiño-Janeiro BK, Lobo B, Stanifer ML, Klaus B, Granzow M, González-Castro AM, Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Roeth R, Rappold G, Huber W, González-Silos R, Lorenzo J, de Torres I, Azpiroz F, Boulant S, Vicario M, Niesler B, Santos J. miR-16 and miR-125b are involved in barrier function dysregulation through the modulation of claudin-2 and cingulin expression in the jejunum in IBS with diarrhoea. *Gut* 2017; 66: 1537-1538 [PMID: 28082316 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311477]
- 101 Zhu Y, Wang W, Yuan T, Fu L, Zhou L, Lin G, Zhao S, Zhou H, Wu G, Wang J. MicroRNA-29a mediates the impairment of intestinal epithelial integrity induced by intrauterine growth restriction in pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G434-G442 [PMID: 28280141 DOI: 10.1152/ajpgi.00020.2017]
- 102 Zhu H, Xiao X, Shi Y, Wu Y, Huang Y, Li D, Xiong F, He G, Chai Y, Tang H. Inhibition of miRNA-29a regulates intestinal barrier function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by upregulating ZO-1 and CLDN1. *Exp Ther Med* 2020; 20: 155 [PMID: 33093893 DOI: 10.3892/etm.2020.9284]
- 103 Hou Q, Huang Y, Zhu S, Li P, Chen X, Hou Z, Liu F. MiR-144 Increases Intestinal Permeability in IBS-D Rats by Targeting OCLN and ZO1. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 2256-2268 [PMID: 29258088 DOI: 10.1159/000486059]
- 104 Mahurkar-Joshi S, Rankin CR, Videlock EJ, Soroosh A, Verma A, Khandadash A, Iliopoulos D, Pothoulakis C, Mayer EA, Chang L. The Colonic Mucosal MicroRNAs, MicroRNA-219a-

- 5p, and MicroRNA-338-3p Are Downregulated in Irritable Bowel Syndrome and Are Associated With Barrier Function and MAPK Signaling. *Gastroenterology* 2021; 160: 2409-2422.e19 [PMID: 33617890 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.040]
- 105 Xing Y, Xue S, Wu J, Zhou J, Xing F, Li T, Nie X. Serum Exosomes Derived from Irritable Bowel Syndrome Patient Increase Cell Permeability via Regulating miR-148b-5p/RGS2 Signaling in Human Colonic Epithelium Cells. *Gastroenterol Res Pract* 2021; 2021: 6655900 [PMID: 34221007 DOI: 10.1155/2021/6655900]
- 106 Chao G, Zhang S. Aquaporins 1, 3 and 8 expression and cytokines in irritable bowel syndrome rats' colon via cAMP-PKA pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 4117-4123 [PMID: 31949803]
- 107 Chao G, Wang Z, Yang Y, Zhang S. LncRNA H19 as a Competing Endogenous RNA to Regulate AQP Expression in the Intestinal Barrier of IBS-D Patients. *Front Physiol* 2020; 11: 602076 [PMID: 33584332 DOI: 10.3389/fphys.2020.602076]
- 108 Ren HX, Zhang FC, Luo HS, Zhang G, Liang LX. Role of mast cell-miR-490-5p in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 93-102 [PMID: 28104984 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.93]
- 109 Weaver KR, Melkus GD, Fletcher J, Henderson WA. Relevance of Sex and Subtype in Patients With IBS: An Exploratory Study of Gene Expression. *Biol Res Nurs* 2020; 22: 13-23 [PMID: 31833409 DOI: 10.1177/1099800419889189]
- 110 Jacenik D, Cygankiewicz AI, Fichna J, Mokrowiecka A, Malecka-Panas E, Krajewska WM. Estrogen signaling deregulation related with local immune response modulation in irritable bowel syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 471: 89-96 [PMID: 28774781 DOI: 10.1016/j.mce.2017.07.036]
- 111 Salvo-Romero E, Martínez C, Lobo B, Rodriño-Janeiro BK, Pigrau M, Sánchez-Chardi AD, González-Castro AM, Fortea M, Pardo-Camacho C, Nieto A, Expósito E, Guagnozzi D, Rodríguez-Urrutia A, de Torres I, Farré R, Azpiroz F, Alonso-Cotoner C, Santos J, Vicario M. Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 20706 [PMID: 33244004 DOI: 10.1038/s41598-020-77176-x]
- 112 Jaworska J, Zalewska T, Sypecka J, Ziemka-Nalecz M. Effect of the HDAC Inhibitor, Sodium Butyrate, on Neurogenesis in a Rat Model of Neonatal Hypoxia-Ischemia: Potential Mechanism of Action. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 6341-6370 [PMID: 30767185 DOI: 10.1007/s12035-019-1518-1]
- 113 Wei H, Yu C, Zhang C, Ren Y, Guo L, Wang T, Chen F, Li Y, Zhang X, Wang H, Liu J. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis. *Biomed Pharmacother* 2023; 160: 114308 [PMID: 36709599 DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114308]
- 114 Guo TT, Zhang Z, Sun Y, Zhu RY, Wang FX, Ma LJ, Jiang L, Liu HD. Neuroprotective Effects of Sodium Butyrate by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting TLR4 Signaling in Mice with MPTP-Induced Parkinson's Disease. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 36839287 DOI: 10.3390/nu15040930]
- 115 Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L, Morishita J, Yoshizawa M, Kohno K, Yagihashi M, Tanaka Y, Mugikura S, Dupont P, Ly HG, Takase K, Kanazawa M, Fukudo S. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 12425 [PMID: 28963545 DOI: 10.1038/s41598-017-09635-x]
- 116 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 68-73 [PMID: 30144372 DOI: 10.1111/jgh.14446]
- 117 Sah A, Sotnikov S, Kharitonova M, Schmuckermaier C, Diepold RP, Landgraf R, Whittle N, Singewald N. Epigenetic Mechanisms Within the Cingulate Cortex Regulate Innate Anxiety-Like Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 317-328 [PMID: 30668714 DOI: 10.1093/ijnp/pyz004]
- 118 Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1831-1836 [PMID: 26403543 DOI: 10.1111/nmo.12675]
- 119 Vaiserman AM, Koliada AK. Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge? *Hum Genomics* 2017; 11: 34 [PMID: 29246185 DOI: 10.1186/s40246-017-0129-z]
- 120 Zhang Y, Qin G, Liu DR, Wang Y, Yao SK. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor is correlated with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 269-281 [PMID: 30670915 DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.269]
- 121 Silberman DM, Acosta GB, Zorrilla Zubieta MA. Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacol Res* 2016; 109: 64-73 [PMID: 26774789 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.033]
- 122 Louwies T, Greenwood-Van Meerveld B. Sex differences in the epigenetic regulation of chronic visceral pain following unpredictable early life stress. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13751 [PMID: 31667916 DOI: 10.1111/nmo.13751]
- 123 Hong S, Zheng G, Wiley JW. Epigenetic regulation of genes that modulate chronic stress-induced visceral pain in the peripheral nervous system. *Gastroenterology* 2015; 148: 148-157.e7 [PMID: 25263804 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.032]
- 124 Cao DY, Bai G, Ji Y, Karpowicz JM, Traub RJ. EXPRESS: Histone hyperacetylation modulates spinal type II metabotropic glutamate receptor alleviating stress-induced visceral hypersensitivity in female rats. *Mol Pain* 2016; 12 [PMID: 27385724 DOI: 10.1177/1744806916660722]
- 125 Hou Q, Huang Y, Zhang C, Zhu S, Li P, Chen X, Hou Z, Liu F. MicroRNA-200a Targets Cannabinoid Receptor 1 and Serotonin Transporter to Increase Visceral Hyperalgesia in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome Rats. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 656-668 [PMID: 30347941 DOI: 10.5056/jnml18037]
- 126 Fei L, Wang Y. microRNA-495 reduces visceral sensitivity in mice with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome through suppression of the PI3K/AKT signaling pathway via PKIB. *IUBMB Life* 2020; 72: 1468-1480 [PMID: 32187820 DOI: 10.1002/iub.2270]
- 127 Wu R, Zhang PA, Liu X, Zhou Y, Xu M, Jiang X, Yan J, Xu GY. Decreased miR-325-5p Contributes to Visceral Hypersensitivity Through Post-transcriptional Upregulation of CCL2 in Rat Dorsal Root Ganglia. *Neurosci Bull* 2019; 35: 791-801 [PMID: 30980241 DOI: 10.1007/s12264-019-00372-x]
- 128 Xiromerisiou G, Marogianni C, Lampropoulos IC, Dardiotis E, Speletas M, Ntavaroukas P, Androutsopoulou A, Kalala F, Grigoriadis N, Papoutsopoulou S. Peripheral Inflammatory Markers TNF- α and CCL2 Revisited: Association with Parkinson's Disease Severity. *Int J Mol Sci* 2022; 24 [PMID: 36613708 DOI: 10.3390/ijms24010264]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



丙型肝炎的诊疗进展

张红吉, 刁婷婷, 刘超, 李晓非

张红吉, 刁婷婷, 刘超, 李晓非, 昆明市第三人民医院(云南省传染病疾病临床医学中心) 云南省昆明市 650041

张红吉, 大理大学公共卫生学院研究生, 从事丙肝诊断、治疗研究.

作者贡献分布: 文献收集由张红吉、刁婷婷、刘超完成; 本论文写作由张红吉完成; 论文写作质量由李晓非负责把控.

通讯作者: 李晓非, 教授, 650041, 云南省昆明市官渡区吴井路319号, 昆明市第三人民医院(云南省传染病疾病临床医学中心). 1971069866@qq.com

收稿日期: 2024-05-27

修回日期: 2024-06-26

接受日期: 2024-07-19

在线出版日期: 2024-07-28

Progress in diagnosis and treatment of hepatitis C

Hong-Ji Zhang, Ting-Ting Diao, Chao Liu, Xiao-Fei Li

Hong-Ji Zhang, Ting-Ting Diao, Chao Liu, Xiao-Fei Li, Kunming Third People's Hospital (Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious Diseases), Kunming 650041, Yunnan Province, China

Corresponding author: Xiao-Fei Li, Professor, Kunming Third People's Hospital (Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious Diseases), No. 319 Wujing Road, Guandu District, Kunming 650041, Yunnan Province, China. 1971069866@qq.com

Received: 2024-05-27

Revised: 2024-06-26

Accepted: 2024-07-19

Published online: 2024-07-28

Abstract

Hepatitis C is a common infectious disease caused by hepatitis C virus (HCV). In 2019, there were 58 million chronic HCV infections and about 1.5 million new infections worldwide, and 290000 people died of cirrhosis caused by HCV infection. Hepatitis C is a serious hazard, and early detection, diagnosis, and treatment are of great significance. In this paper, we summarize the diagnosis and treatment

methods for hepatitis C. The diagnosis of hepatitis C should be made based on the epidemiological history, clinical findings, and laboratory tests. Appropriate protocol should be selected according to viral genotype, severity of liver injury, indications, and contraindications.

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

Key Words: Hepatitis C; Hepatitis C virus; Diagnosis; Treatment; Review

Citation: Zhang HJ, Diao TT, Liu C, Li XF. Progress in diagnosis and treatment of hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 484-489

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/484.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i7.484>

摘要

丙型肝炎(丙肝)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的一种常见传染病, 2019年全球有慢性HCV感染者5800万人, 29万人死于HCV感染引起的肝硬化, 2019年全球新发感染者约150万人。丙肝危害严重, 早发现、早诊断、早治疗在其中起到重要意义。因此, 本文作者总结了丙肝的诊断、治疗方法。丙肝的诊断需结合流行病学史、临床表现和实验室检查等进行。应根据基因型、肝脏损伤严重程度、适应症和禁忌症等选择合适的方案。

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

关键词: 丙型肝炎; 丙型肝炎病毒; 诊断; 治疗; 综述

核心提要: 本文总结了丙型肝炎的诊断和治疗方法。诊断方法包括实验室检查、肝组织病理学检查、影像学检查和机器学习; 治疗方法包括泛基因方案和基因特异性方案。

文献来源: 张红吉, 刁婷婷, 刘超, 李晓非. 丙型肝炎的诊疗进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(7): 484-489

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/484.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.484>

0 引言

丙型肝炎(丙肝)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的一种常见传染病^[1], 主要经破损皮肤和黏膜传播、母婴传播、性接触传播、接受HCV阳性的器官移植传播^[2]. 世界卫生组织估计, 2019年全球有慢性HCV感染者5800万人, 29万人死于HCV感染引起的肝硬化, 2019年全球新发感染者约150万人^[3]. 为实现世界卫生组织提出的“2030年消除病毒性肝炎公共卫生危害”, 早发现、早诊断、早治疗意义重大. 因此, 本文总结了丙肝的诊断和治疗方法.

1 丙肝的诊断

1.1 实验室检查

1.1.1 生化学检查: 急性丙肝患者有血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高, 部分患者有胆红素升高. 部分慢性丙肝和丙肝肝硬化患者有ALT、AST及胆红素升高^[4].

1.1.2 抗HCV检测: 抗HCV指HCV抗体, 是HCV感染后产生的特异性抗体. 检测方法有酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、化学发光免疫分析试验(chemiluminescence immunoassay, CLIA)、快速检测试验(rapid diagnostic test, RDT)、免疫印迹试验(western blot, WB)和重组免疫印迹试验(recombinant strip immunoblot assay, RIBA)^[5]. ELISA有较高的敏感度和特异度, 是疾控、医院、血站等机构筛查HCV的常规方法^[5]. CLIA是一种表位特异性抗体检测方法, 有宽动态范围、半定量、高度自动化、检测结果准确、周转时间短等特点^[5,6]. RDT操作简单, 无需专门的检测设备, 常在30 min内通过肉眼判读得到简单的定性结果^[7]. WB和RIBA阳性仅能说明HCV感染或感染后自愈, 不能区分HCV现症感染^[5].

1.1.3 HCV核酸检测: HCV核酸检测包括HCV RNA的定性和定量检测^[5]. (1)定性检测: 基于实时荧光定量PCR(qPCR)技术的HCV RNA定性检测试剂检出限最低至10 IU/mL以下, 是HCV RNA定性检测最常用的检测方法^[5]. 转录介导的扩增技术(transcription-mediated amplification, TMA)有扩增效率高、分析时间短、通量更灵活、无需专门的热循环仪等优点^[8]. TMA与qPCR检测结果之间具有良好的一致性, 但TMA有更

高的分析敏感度, 可在qPCR无法检出的样本中检出HCV RNA^[9,10]; (2)定量检测: 定量检测技术主要基于qPCR技术, 通过实时监测荧光探针降解后产生的荧光信号对HCV RNA进行定量^[5]. 随着HCV核酸检测方法的发展, 定量检测试剂的定量下限与定性试剂相当, 是HCV核酸检测的主要检测方法^[11]. 定量检测能够量化感染者体内HCV的病毒载量, 可用于测定基线和治疗期间HCV RNA水平, 更适用于抗病毒治疗监测及疗效评估^[5].

1.1.4 HCV抗原检测: HCV核心抗原(hepatitis C virus core antigen, HCV-cAg)是早期感染标志, 血清中HCV-cAg较稳定, 研究证实HCV-cAg基本上与HCV-RNA同时出现^[12]. 因此, HCV-RNA与HCV-cAg具有一定相关性^[13]. HCV-cAg在HCV-RNA检测不及时, 可替代HCV-RNA用于诊断急慢性HCV感染^[14]. HCV-cAg可区分既往感染和现症感染, 还可用于监测抗病毒疗效和预测持续病毒学应答(continuous virological response, SVR)^[15,16].

1.1.5 抗E1、E2抗体检测: E1和E2是高度糖基化的蛋白^[17], E1蛋白具有中和表位和CTL识别位点, E2蛋白具有中和表位^[18]. 纯化的E1和E2蛋白复合物可产生高滴度的抗E1、E2抗体^[18]. 抗E1、E2抗体在慢性HCV感染保护和促进病毒清除方面发挥着重要作用^[18]. 大多学者认为检测抗E1、E2抗体是诊断HCV的新指标^[18]. 检测抗E1、E2抗体, 以了解E1和E2蛋白在宿主体内的免疫反应, 进一步揭示抗E1、E2抗体含量变化与HCV感染者的基因型、病程、抗病毒治疗前后的相关性^[18].

1.2 肝组织病理学检查

1.2.1 急性丙肝: 急性丙肝的病理学呈现小叶内及汇管区炎症等多种病变^[19]. 病理学特征包括: 肝窦内可见单个核细胞串珠样浸润; 汇管区可见淋巴细胞聚集性浸润, 甚至淋巴滤泡样结构形成; 可见小胆管损伤, 甚至小胆管结构破坏, 细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)19免疫组织化学染色有助于鉴别; 可见肝细胞大小泡混合或大泡性脂肪变, 区带分布不明显, 基因3型、1型和4型较易见^[19]. 急性丙肝常不需肝活检^[2].

1.2.2 慢性丙肝: 慢性丙肝病活动及进展差异较大, 且与肝脏酶学变化关系欠密切, 肝活检意义重大^[2]. 慢性丙肝汇管区单个核细胞浸润或聚集可引起界面破坏而形成界面炎, 慢性炎症坏死导致不同程度的肝纤维化形成, 表现为汇管区纤维性扩大、纤维间隔形成及小叶结构紊乱, Masson三色染色有助于肝纤维化程度的评价^[2]. 对于慢性丙肝的肝组织炎症坏死分级和纤维化分期, 国际上常采用Metavir或Ishak评分系统^[20-22], 其中 \geq F2为显著肝纤维化, \geq F3为进展期肝纤维化; 我

国沿用的评分系统为慢性肝炎分期(G0-4)、分级(S0-4)系统^[23]。

1.2.3 丙肝肝硬化: 在慢性丙肝病理改变的基础上, 出现广泛的纤维间隔形成、肝细胞结节性再生(即假小叶形成), 依据炎症活动程度组织学上可分为活动期与静止期肝硬化, 建议采用Laennec肝硬化评分系统进行评价^[4]。Laennec肝硬化分级根据再生结节大小和纤维间隔宽度及疏密, 将肝硬化(Metavir F4)分为4A、4B和4C三级^[14]。

1.3 影像学检查 急性丙肝腹部超声、CT或MRI显示肝脾轻度肿大; 慢性丙肝腹部超声、CT或MRI显示肝实质不均匀, 可见肝脾轻度增大; 丙肝肝硬化腹部超声、CT或MRI显示肝脏边缘不光滑甚至呈锯齿状, 肝实质不均匀甚至呈结节状, 门静脉增宽, 脾脏增大^[4]。

1.4 机器学习 机器学习可利用各种数据如患者人口统计学、临床记录和影像学检查, 运用各种技术如逻辑回归、决策树和神经网络, 有效检测丙肝, 决策树和神经网络等具有很高的准确性, 有助于及时干预和改善患者的治疗效果; 但是, 需解决数据质量、特征选择、可解释性和可推广性等挑战^[24]。在将机器学习整合到医疗领域时, 还须慎重考虑伦理问题^[24]。

2 丙肝的治疗

2.1 治疗目标和终点 治疗目标为清除HCV, 获得治愈, 清除或减轻HCV相关肝损害和肝外表现, 逆转肝纤维化, 阻止或延缓进展为肝硬化、失代偿期肝硬化、肝衰竭, 提高患者的长期生存率, 改善患者的生活质量, 预防HCV传播^[23,25]。治疗终点为抗病毒治疗结束后12 wk, 用敏感检测方法(检测下限 ≤ 15 IU/mL)检测血清或血浆HCV RNA检测不到^[2]。

2.2 治疗的适应症 所有HCV RNA阳性的患者, 不论是否有肝硬化、合并慢性肾脏疾病或者肝外表现, 均应接受抗病毒治疗; 育龄期女性在治疗前先筛查是否妊娠, 已妊娠者, 可在哺乳期结束后给予抗病毒治疗; 排除妊娠者, 则应告知避免治疗期间妊娠^[2]。

2.3 治疗方案

2.3.1 泛基因型方案: (1)索磷布韦/维帕他韦(Sofosbuvir/Velpatasvir, SOF/VEL): SOF为NS5B聚合酶抑制剂, 直接作用于RNA复制中的重要靶标, 对所有基因型均有效, 有更高的抗药性壁垒, 极少出现药物交互反应; VEL为NS5A抑制剂, 对HCV全基因型都有良好的抗HCV作用, 但存在较高的耐药性和更高的药物间相互作用风险^[25]。两者联合可用于各类HCV患者, 发挥两种药物协同增效作用^[26]。孙婷等^[26]研究发现观察组给予SOF/VEL治疗总有效率95.00%高于对照组给予利巴

韦林联合干扰素治疗的75.00%($P < 0.05$)。SOF/VEL主要导致全身、胃肠、神经和精神系统损害及血生化检查异常等不良反应^[27]; (2)可洛派韦联合索磷布韦: 可洛派韦为NS5A抑制剂^[28]。张伟等^[29]研究发现101例患者经12 wk治疗HCV RNA均低于检测下限, 12 wk持续病毒学应答(SVR12)(定义为治疗结束12 wk HCV RNA低于检测下限)达100%, 与基线相比治疗12 wk血清ALT水平明显降低($P < 0.05$)。常见的不良反应为中性粒细胞减少和疲劳^[2]; (3)格卡瑞韦/哌仑他韦(glecaprevir/pibrentasvir, GLE/PIB): GLE/PIB为NS3/4A蛋白酶抑制剂(GLE)及NS5A抑制剂(PIB), 作为单片复方制剂显著提高患者依从性, 被推荐为丙肝一线治疗药物^[30,31]。曹汴川等^[32]研究发现25例HCV感染者经8 wk治疗后SVR12为92.0%。该方案禁用于肝功能失代偿或既往有肝功能失代偿史的患者, 头痛和疲乏是最常见的不良事件^[2]; (4)索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦(Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, SOF/VEL/VOX): 针对基因3型不含NS5A抑制剂的直接抗病毒药物治疗失败患者, 或者基因3型初治或聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林或SOF经治肝硬化患者, 可选择该方案治疗12 wk^[33]。Jacobson等^[33]研究发现, 感染不同HCV基因型的肝硬化或无肝硬化患者(除基因3型肝硬化患者)接受SOF/VEL/VOX治疗8 wk, 有95%实现了SVR; 在基因3型肝硬化患者接受SOF/VEL/VOX治疗8 wk, 有96%实现了SVR; (5)索磷布韦/达拉他韦(sofosbuvir/daclatasvir, SOF/DCV): Samadder等^[34]研究发现, SOF/DCV治疗6岁-18岁中未接受过治疗的HCV感染伴毒血症的地中海贫血患者: 6岁-11岁(A组)200 mg+30 mg, 12岁-18岁(B组)400 mg+60 mg; A组43名患者(97.7%)实现了SVR12, B组所有患者(100%)均实现了SVR12。SOF/DCV治疗感染HCV的非肝硬化、初治地中海贫血儿童和青少年是有效、安全的^[34]。

2.3.2 基因型特异性方案: (1)基因1型: ①艾尔巴韦/格拉瑞韦(elbasvir/grazoprevir, EBR/GZR)为单一片剂的口服直接抗病毒药物, 主要针对基因1型和4型丙肝^[35]。Wei等^[36]对12项亚洲人群应用EBR/GZR的I期和II期临床试验研究发现, 停药12 wk后SVR12率为96.9%。主要不良反应为失眠、焦虑、乏力^[35]。②来迪派韦/索磷布韦(Ledipasvir/sofosbuvir, LDV/SOF)可用于HCV1型丙肝成人患者及12岁以上的青少年患者^[2]。陈海艳等^[37]研究发现LDV/SOF治疗74例基因1b型丙肝初治患者12 wk后SVR12为97.3%。主要不良反应为疲乏、食欲下降或恶心、轻微头痛或头晕及血压升高等^[36]。③依米他韦联合索磷布韦, 一项II期临床试验纳入129例初治和经治无肝硬化的基因1型患者, 初治患者SVR率为98.10%, 经

治患者SVR率为100%^[38]。大部分不良事件无需治疗,可自行缓解^[2]。④拉维达韦+达诺瑞韦/利托那韦+利巴韦林,中国大陆II/III期临床试验中424例初治无肝硬化HCV基因1型患者接受其治疗12 wk,总体SVR12率为96%^[39];(2)基因2型:LDV/SOF,一项在中国台湾开展的3b期临床试验中,43例感染HCV基因2型、伴HBV感染者接受其治疗12 wk,SVR12率达100%^[40];(3)基因3型:①SOF/VEL,刘立等^[41]研究发现299例基因3b型HCV/HIV合并感染者用SOF/VEL治疗12 wk后SVR12达87.5%。②可洛派韦联合索磷布韦,中国大陆II及III期试验发现治疗基因3型丙肝,总体SVR12率为91%^[42,43]。③GLE/PIB,一项关于GLE/PIB治疗效果的研究^[44]发现,基因3型患者治疗8 wk后SVR率为97.1%;(4)基因4型:①EBR/GZR,基因4型丙肝初治患者接受其治疗12 wk后,患者总体SVR率为100%^[45]。抗病毒治疗过程中失败的患者需联合利巴韦林,疗程延长至16 wk^[46]。②LDV/SOF, Babatin等^[47]研究发现对沙特阿拉伯基因4型丙肝患者进行8 wk LDV/SOF治疗后,总体SVR12率为97.8%;(5)基因5/6型:LDV/SOF,法国II期实验数据显示使用LDV/SOF治疗基因5型丙肝患者12 wk后,SVR12率为95%^[48]。针对美国治疗中心成年基因6型丙肝患者的研究发现LDV+SOF治疗后SVR12率为96.4%^[49]。

3 结论

3.1 丙肝的诊断 丙肝的诊断需结合流行病学史、临床表现和实验室检查等进行。生化学检查中AST、ALT和胆红素升高提示肝功能异常。抗HCV检测可用于HCV感染的筛查。HCV核酸检测可确认HCV现症感染,并且量化HCV病毒载量。HCV抗原检测可区分急性慢性感染、既往感染或现症感染。肝组织病理学检查可判定肝脏炎症分级和纤维化分期^[2]。影像学检查有助于丙肝的诊断。医护人员需根据各种线索做出准确诊断,并采取相应的治疗方案。

3.2 丙肝的治疗 丙肝的治疗方案包括泛基因型方案和基因型特异性方案。治疗方案的选择至关重要,应根据基因型、肝脏损伤严重程度、适应症和禁忌症等选择合适的方案。患者应提高依从性,坚持规律全程用药,不私自停药,做到定期复查。医护人员应做好随访,及时观察患者病情变化,指导用药,根据病情和临床反应调整用药,对出现的不良反应做出处理。

4 参考文献

- 1 丙型肝炎防治指南(2015年最新版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 590-607 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.003]
- 2 丙型肝炎防治指南(2022年版). 中华临床感染病杂志 2022; 12: 430 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221220-00605]

- 3 Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: Actions for impact. Geneva: World Health Organization 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- 4 国家卫生和计划生育委员会. 丙型肝炎诊断: WS 213-2018. 北京: 中国标准出版社 2018: 6 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.08.006]
- 5 王宇, 邢文革, 刘中夫, 金聪. 丙型肝炎病毒感染的实验室检测方法策略. 临床肝胆病杂志 2024; 40: 672-678 [DOI: 10.12449/JCH240405]
- 6 Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003; 49: 940-944 [PMID: 12765991 DOI: 10.1373/49.6.940]
- 7 Smith BD, Jewett A, Drobeniuc J, Kamili S. Rapid diagnostic HCV antibody assays. *Antivir Ther* 2012; 17: 1409-1413 [PMID: 23322678 DOI: 10.3851/imp2470]
- 8 Warkad SD, Nimse SB, Song KS, Kim T. HCV Detection, Discrimination, and Genotyping Technologies. *Sensors (Basel)* 2018; 18 [PMID: 30322029 DOI: 10.3390/s18103423]
- 9 Schalasta G, Speicher A, Börner A, Enders M. Performance of the New Aptima HCV Quant Dx Assay in Comparison to the Cobas TaqMan HCV2 Test for Use with the High Pure System in Detection and Quantification of Hepatitis C Virus RNA in Plasma or Serum. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1101-1107 [PMID: 26865682 DOI: 10.1128/jcm.03236-15]
- 10 Hendricks DA, Friesenhahn M, Tanimoto L, Goergen B, Dodge D, Comanor L. Multicenter evaluation of the VERSANT HCV RNA qualitative assay for detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 651-656 [PMID: 12574262 DOI: 10.1128/jcm.41.2.651-656.2003]
- 11 Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 724-732 [PMID: 17312292 DOI: 10.1001/jama.297.7.724]
- 12 秦阿芳. 丙肝抗体与核心抗原检测在丙肝诊断中的应用意义分析. 中国社区医师 2021; 37: 120-121 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2021.26.058]
- 13 全鑫. 探讨丙肝病毒核心抗原检测诊断丙肝的临床价值. 中西医结合心血管病电子杂志 2018; 6: 62
- 14 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(☆). *J Hepatol* 2020; 73: 1170-1218 [PMID: 32956768 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018]
- 15 江灵, 李晟, 王芝瑶, 燕德敏, 黄远帅, 王雨涵. HCV核心抗原检测在丙型肝炎感染早期诊断中的应用研究. 中国临床新医学 2022; 15: 1171-1174 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.12.14]
- 16 Farci P, Wollenberg K, Diaz G, Engle RE, Lai ME, Klenerman P, Purcell RH, Pybus OG, Alter HJ. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 14562-14567 [PMID: 22829669 DOI: 10.1073/pnas.1210592109]
- 17 Tzarum N, Wilson IA, Law M. The Neutralizing Face of Hepatitis C Virus E2 Envelope Glycoprotein. *Front Immunol* 2018; 9: 1315 [PMID: 29951061 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01315]
- 18 Wang N, Liu Q, Che F, Sun Q, Wang Y, Yang C, Dai Y, Cheng J. Establishment and methodological evaluation of a chemiluminescence assay for detection of anti-envelope protein (E1, E2) antibodies in the serum of hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Lab Anal* 2024; 38: e25011 [PMID: 38491776 DOI: 10.1002/jcla.25011]
- 19 Macaluso FS, Maida M, Cammà C, Cabibbo G, Cabibi D, Alduino R, Di Marco V, Craxi A, Petta S. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61: 523-529 [PMID: 24815874 DOI: 10.1016/

- jjhep.2014.04.045]
- 20 Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435 [PMID: 7308988 DOI: 10.1002/hep.1840010511]
 - 21 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293 [PMID: 8690394 DOI: 10.1002/hep.510240201]
 - 22 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699 [PMID: 7560864 DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6]
 - 23 王泰龄, 刘霞, 周元平. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案. *中华肝脏病杂志* 1998; 6: 195-197 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.1998.04.002]
 - 24 Prabhakar N, Haritha K, Vardhan H, Reddy M, Latha H. Early Detection of Hepatitis C Virus Using Machine Learning. *International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science* 2024; 3: 3628-3630 [DOI: 10.56726/irjmet50609]
 - 25 John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, Yoshida EM, Anderson FH, Krahn MD. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2439-2448 [PMID: 19568230 DOI: 10.1038/ajg.2009.346]
 - 26 孙婷, 尤振宇, 付小琳. 索磷布韦维帕他韦治疗丙型肝炎的临床效果观察. *中国现代药物应用* 2024; 18: 100-102 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.05.026]
 - 27 韩丽, 陈力, 陈乾, 肖洪涛. 基于美国FAERS数据库索磷布韦/维帕他韦和来迪派韦/索磷布韦不良反应信号分析. *中国药物警戒* 2024; 21: 440-446 [DOI: 10.19803/j.1672-8629.20230248]
 - 28 娄金凤, 张洪, 王欢, 史继峰, 吴秋华, 丁艳华, 牛俊奇, 朱晓雪. 盐酸可洛派韦胶囊在HCV感染者中的耐受性和药代动力学分析. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 1304-1308 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.018]
 - 29 张伟, 翟嵩, 杜虹, 景富春, 王丽梅, 张野, 亢必勃, 王九萍, 党双锁, 连建奇, 姜泓. 12周索磷布韦联合可洛派韦治疗慢性丙型肝炎的效果和安全性分析. *临床肝胆病杂志* 2023; 39: 539-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.009]
 - 30 Chinese Society of Hepatology; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. [Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2019 version)]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019; 27: 962-979 [PMID: 31941258 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.008]
 - 31 Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 596-606 [PMID: 23817323 DOI: 10.1038/rgastro.2013.106]
 - 32 曹汴川, 刘梅, 丁芊, 汤玲毓, 郭明贤, 周仙, 袁天茹, 严一凯, 黄富礼, 黄永茂. 格卡瑞韦/哌仑他韦治疗HCV感染者和人类免疫缺陷病毒合并HCV感染者疗效及安全性研究. *实用肝脏病杂志* 2023; 26: 801-804 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.06.009]
 - 33 Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, Shafran SD, Workowski KA, Pearlman B, Hyland RH, Stamm LM, Svarovskaia E, Dvory-Sobol H, Zhu Y, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Bräu N, Berg T, Agarwal K, Bhandari BR, Davis M, Feld JJ, Dore GJ, Stedman CAM, Thompson AJ, Asselah T, Roberts SK, Foster GR. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 2017; 153: 113-122 [PMID: 28390869 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.047]
 - 34 Samadder RK, Ray G, Dutta S, Hazra A, Sadhukhan P, Chowdhury A, Ray R, Ahammed SM. The Efficacy and Safety of Sofosbuvir and Daclatasvir Treatment in Children and Adolescents With Thalassemia and Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol* 2024; 14: 101310 [PMID: 38264577 DOI: 10.1016/j.jceh.2023.101310]
 - 35 夏阳, 黄晶, 吴树锋, 李剑萍, 陈文莉, 谢志伟, 关玉娟. 艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗基因1型慢性丙型肝炎疗效的真实世界研究. *中华传染病杂志* 2021; 39: 31-34 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200117-00017]
 - 36 Wei L, Kumada H, Perumalswami PV, Tanwandee T, Cheng W, Heo J, Cheng PN, Hwang P, Mu SM, Zhao XM, Asante-Appiah E, Caro L, Hanna GJ, Robertson MN, Haber BA, Talwani R. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in Asian participants with hepatitis C virus genotypes 1 and 4 infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1597-1603 [PMID: 30779220 DOI: 10.1111/jgh.14636]
 - 37 陈海艳, 李晓峰, 童照威, 钟剑峰, 曾庆球, 张宪山, 王伟洪. 来迪派韦/索磷布韦对比艾尔巴韦/格拉瑞韦治疗基因1b型慢性丙型肝炎疗效分析. *中华临床感染病杂志* 2022; 15: 119-124 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.005]
 - 38 贺秋凤, 胡蓉, 曾义岚, 毛剑杰, 康信通, 杨启, 李萍. 磷酸依米他韦联合索磷布韦治疗慢性丙型肝炎病毒感染的有效性和安全性. *中华传染病杂志* 2019; 37: 420-429 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.07.007]
 - 39 Xu X, Feng B, Guan Y, Zheng S, Sheng J, Yang X, Ma Y, Huang Y, Chang Y, Wen X, Li J, Tan Y, He Q, Xie Q, Wang M, An P, Gong G, Liu H, Ning Q, Hua R, Ning B, Xie W, Zhang J, Huang W, Yang Y, Lin M, Zhao Y, Yu Y, Jia J, Yang D, Chen L, Ye Y, Nan Y, Gong Z, Zhang Q, Hu P, Wang F, Li Y, Li D, Jia Z, Hou J, Chen C, Wu JJ, Wei L. Efficacy and Safety of All-oral, 12-week Ravidasvir Plus Ritonavir-boosted Danoprevir and Ribavirin in Treatment-naïve Noncirrhotic HCV Genotype 1 Patients: Results from a Phase 2/3 Clinical Trial in China. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 213-220 [PMID: 31608212 DOI: 10.14218/jcth.2019.00033]
 - 40 Liu CJ, Chuang WL, Sheen IS, Wang HY, Chen CY, Tseng KC, Chang TT, Massetto B, Yang JC, Yun C, Knox SJ, Osinusi A, Camus G, Jiang D, Brainard DM, McHutchison JG, Hu TH, Hsu YC, Lo GH, Chu CJ, Chen JJ, Peng CY, Chien RN, Chen PJ. Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment of HCV Infection in Patients Coinfected With HBV. *Gastroenterology* 2018; 154: 989-997 [PMID: 29174546 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.011]
 - 41 刘立, 常丽仙, 陈智勇, 李俊义, 刘春云. 索磷布韦/维帕他韦单用或联合利巴韦林治疗3B型HCV/HIV感染者的效果及安全性. *临床肝胆病杂志* 2024; 40: 271-277 [DOI: 10.12449/JCH240209]
 - 42 Rao H, Song G, Li G, Yang Y, Wu X, Guan Y, Mao Q, Jiang X, Wang C, Zhang Y, Jia J, Guo X, Li C, Ning J, Qin H, Pan H, Wei L. Safety and efficacy of cobloparvir and sofosbuvir in patients with genotypes 1, 2, 3 and 6 HCV infections without or with compensated cirrhosis. *J Viral Hepat* 2020; 27: 45-51 [PMID: 31520460 DOI: 10.1111/jvh.13208]
 - 43 Gao Y, Kong F, Li G, Li C, Zheng S, Lin J, Wen X, Hu J, Wang X, Wu X, Xing H, Jia J, Jia Z, Guan Y, Li C, Wu G, Gao Z, Mou Z, Ning Q, Mao Q, Yang Y, Ning J, Li L, Pan H, Zhou D, Ding Y, Qin H, Niu J. Cobloparvir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in China: A single-arm, open-label, phase 3 trial. *Liver Int* 2020; 40: 2685-2693 [PMID: 33047868 DOI: 10.1111/liv.14633]
 - 44 D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, Soria A, Gatti F, Menzaghi B, Aghemo A, Capelli F, Rumi MG, Morini L, Giorgini A, Pigozzi MG, Rossini A, Maggiolo F, Pan A, Memoli M, Spinelli O, Del Poggio P, Saladino V, Spinetti A, De Bona A, Capretti A, Uberti-Foppa C, Bonfanti P, Terreni N, Menozzi F, Colombo AE, Giglio O, Centenaro R, Borghi M, Baiguera C, Picciotto V, Landonio S, Gori A, Magnani C, Noventa F, Paolucci S, Lampertico P, Fagioli S; NAVIGATORE-Lombardia Study Group. Real-

- world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2019; 70: 379-387 [PMID: 30472321 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.011]
- 45 Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen BY, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Buttertton JR. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163: 1-13 [PMID: 25909356 DOI: 10.7326/m15-0785]
- 46 Wei L, Jia JD, Wang FS, Niu JQ, Zhao XM, Mu S, Liang LW, Wang Z, Hwang P, Robertson MN, Ingravallo P, Asante-Appiah E, Wei B, Evans B, Hanna GJ, Talwani R, Duan ZP, Zhdanov K, Cheng PN, Tanwandee T, Nguyen VK, Heo J, Isakov V, George J; C-CORAL Investigators. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection from the Asia-Pacific region and Russia: Final results from the randomized C-CORAL study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 12-21 [PMID: 30311701 DOI: 10.1111/jgh.14509]
- 47 Babatin MA, AlGhamdi AS, Assiri AM, AlBiladi H, AlOthmani HS, Mogharbel MH, Mahallawi W, Asselah T, Sanai FM. Treatment efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 4 patients. *Saudi J Gastroenterol* 2019; 25: 55-60 [PMID: 30117490 DOI: 10.4103/sjg.sjg_189_18]
- 48 Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 459-464 [PMID: 26803446 DOI: 10.1016/s1473-3099(15)00529-0]
- 49 Nguyen E, Trinh S, Trinh H, Nguyen H, Nguyen K, Do A, Levitt B, Do S, Nguyen M, Purohit T, Shieh E, Nguyen MH. Sustained virologic response rates in patients with chronic hepatitis C genotype 6 treated with ledipasvir+sofosbuvir or sofosbuvir+velpatasvir. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 99-106 [PMID: 30467877 DOI: 10.1111/apt.15043]

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)。

ERCP内镜微创治疗消化道重建术后胆胰管梗阻性病变研究进展

王如意, 范震

王如意, 浙江中医药大学第四临床医学院(杭州市第一人民医院) 浙江省杭州市 310053

范震, 西湖大学附属杭州市第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 310006

王如意, 2022年浙江中医药大学硕士, 住院医师, 研究方向为消化内科.

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目, No. ZD20240015.

作者贡献分布: 文献查阅、资料整理与论文撰写由王如意完成; 文章修改与审阅由范震完成.

通讯作者: 范震, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区浣纱路261号, 杭州市第一人民医院消化内科. fanzhenmd@163.com

收稿日期: 2024-04-16

修回日期: 2024-05-26

接受日期: 2024-06-21

在线出版日期: 2024-07-28

Progress in minimally invasive treatment of biliary pancreatic duct obstruction after digestive tract reconstruction by endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Ru-Yi Wang, Zhen Fan

Ru-Yi Wang, The Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Zhen Fan, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital Affiliated to Westlake University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Hangzhou Medical and Health Technology Project, No. ZD20240015.

Corresponding author: Zhen Fan, Professor, Chief Physician,

Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, No. 261 Huansha Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. fanzhenmd@163.com

Received: 2024-04-16

Revised: 2024-05-26

Accepted: 2024-06-21

Published online: 2024-07-28

Abstract

With the continuous improvement and progress of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), its application in the treatment of biliary and pancreatic duct obstruction is more and more extensive. The success rate of ERCP in patients with normal gastrointestinal anatomy is more than 95%. However, the endoscopic approach of ERCP after digestive tract reconstruction is lengthy and complicated, with difficulties in the identification of the afferent loop and anastomosis, intestinal duct adhesion, and angulation, which make the minimally invasive treatment of biliary and pancreatic duct obstruction by ERCP extremely challenging and bring many difficulties to endoscopists. The key points of ERCP operation are different for different types of digestive tract reconstruction. Based on the literature and clinical experience, this paper systematically expounds the different ERCP operation techniques, endoscope selection strategies, and new auxiliary technologies after digestive tract reconstruction.

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

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Digestive tract reconstruction; Endoscopic technique; Biliary and pancreatic duct obstruction; Minimally invasive treatment

Citation: Wang RY, Fan Z. Progress in endoscopic minimally invasive treatment of biliary pancreatic duct obstruction after digestive tract

reconstruction by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 490-500
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/490.htm>
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.490>

摘要

随着经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的不断完善和进步,使得ERCP在治疗胆胰管梗阻性病变的应用越来越广泛。在正常胃肠道解剖结构患者中,ERCP的成功率超过95%。然而,消化道重建术后ERCP的内镜入路冗长且复杂,输入攀和吻合口识别困难,肠管粘连及成角等问题,使得ERCP内镜微创治疗胆胰管梗阻病变得极具挑战性,给内镜医生带来不少困难。不同的消化道重建术式,ERCP操作技术的侧重点各不相同。本文结合文献及临床经验,针对不同的消化道重建术后ERCP操作技巧、内镜选择策略及新型辅助技术等方面作一系统阐述。

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

关键词: 经内镜逆行性胰胆管造影术; 消化道重建; 内镜技术; 胆胰管梗阻; 微创治疗

核心提要: 不同消化道重建术式具有不同的内镜入路特点,如何利用内镜技术,有效地解决消化道重建术后胆胰疾病至关重要。本文综述了针对不同的消化道重建术后内镜选择策略及操作技巧,旨在为临床医生提供有价值的临床实践参考。

文献来源: 王如意, 范震. ERCP内镜微创治疗消化道重建术后胆胰管梗阻性病变研究进展. *世界华人消化杂志* 2024; 32(7): 490-500
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/490.htm>
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.490>

0 引言

常见的消化道重建手术包括Billroth I 式吻合术、Billroth II 式吻合术、Billroth II +Braun式吻合术、各种Roux-en-Y式吻合术、胰十二指肠吻合术(Whipple术)等。经过重建术后的消化系统,由于迷走神经的离断、自主神经功能的失调、胆囊收缩素分泌异常等原因,可引起吻合口狭窄、胆汁淤积、肝外胆管结石及梗阻性黄疸等并发症^[1]。临床循证医学已证明,消化道重建术是胆道结石发生的独立危险因素,且其发生率高于正常解剖患者^[2,3]。目前,经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已经成为解决胆胰疾病的首选微创方法。在正常解剖结构患者中,ERCP手术成功率高达95%。近年来,随着ERCP

技术的成熟及相关配件的不断完善,该技术在消化道重建术后患者中的应用越来越广泛,适应症也在不断扩大。常见的适应症如胆胰管结石、胆管炎、胰肠/胆肠吻合口狭窄等,其中胆管结石是既往消化道重建术后患者接受ERCP的最常见指征,占比44.2%^[4]。根据《中国ERCP指南(2018版)》ERCP难度操作等级,消化道重建术后ERCP手术属于4级手术,此难度等级主要反映了该手术的复杂性和潜在的技术挑战^[5]。由于内镜入路冗长、肠腔成角及扭曲,这使得重建术后ERCP的操作过程犹如“九曲回肠,曲径通幽”。消化道重建术后ERCP并发症如穿孔、出血、ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)等,其发生率要比正常解剖结构患者高。根据不同的消化道重建术式,总体并发症发生率不同:Billroth II 式吻合术后ERCP并发症为11.6%, Roux-en-Y术后为10.9%, Whipple术后为4.5%,其他为7.4%^[6]。降低消化道重建术后ERCP并发症对于ERCP医师来说是相当具有挑战性的。操作者的经验、ERCP插管技巧的娴熟应用、选择合适的内窥镜类型及相应的配件是提高ERCP插管成功率及降低术后并发症的关键因素。然而,不同的消化道重建术式,内镜治疗策略不同。如何利用内窥镜顺利进入输入攀,以及如何成功完成选择性插管,是临床医生所面临的现实挑战。因此,本文结合内镜临床经验及相关文献,针对不同消化道重建术后ERCP内镜微创治疗胆胰管梗阻病变的研究进展作一综述,旨在为临床医生提供系统性的指导,帮助提高手术成功率,降低术后并发症,最终改善患者预后。

1 Billroth I、II 式消化道重建术后与ERCP技术

1.1 Billroth I 式吻合术后与ERCP Billroth I 式吻合术又称Billroth I 式胃次全切除术,其是将胃的残端直接与十二指肠残端吻合。Billroth I 式吻合术保留了食物经过十二指肠的正常通路,接近正常的生理状态,ERCP插管难度相对较小,通常使用常规十二指肠镜即可。在正常解剖结构中,十二指肠球部起到“固定”作用,但在重建术后的胆胰管梗阻患者中,由于球降部切除及缩短,十二指肠乳头距离胃十二指肠吻合口非常近,缩短镜身时容易脱出。因此,通常采用“推镜式”插入法,动作尽可能轻柔。当乳头受限时,难度相对较高,应仔细观察胃肠吻合口的交接部位,待十二指肠乳头充分暴露后再进行插管及相应的内镜干预。

1.2 Billroth II 式吻合术后与ERCP

1.2.1 ERCP操作难点: Billroth II 式吻合术,即胃部分切除胃空肠吻合术,是在远端胃切除后,缝合关闭十二指肠残端,并将残胃和上端空肠端侧吻合。该手术主要用于十二指肠溃疡、胃酸分泌过多等疾病。Billroth II 式

术后ERCP操作比Billroth I式的难度更大, 操作难点是: (1)输入攀不易通过; (2)重建术后乳头位置呈“倒乳头”(正常位于12点钟); (3)括约肌切开术的选择^[7].

1.2.2 内窥镜选择策略: 在Billroth II式术后ERCP的操作过程中, 选择适合的内窥镜的类型是克服挑战的关键, 常见的内窥镜类型包括: 前视内窥镜(胃镜、结肠镜)、侧视内窥镜(十二指肠镜)及小肠镜等. 一般来说, 内镜医师使用前视镜和侧视镜即可完成插管. 欧洲胃肠内窥镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)临床指南建议^[8], 侧视镜应作为Billroth II式术后ERCP的首选内窥镜, 而前视镜可作为失败后的第二选择. 侧视镜和前视镜各有其优缺点. 研究发现, 侧视十二指肠镜在观察十二指肠乳头时可以弯曲到210度, 而结肠镜仅达到180度, 这使得十二指肠镜在观察十二指肠乳头时具有更大的灵活性, 加之侧视十二指肠镜的抬钳器功能, 这使得其具有较高的选择性胆管插管成功率^[9]. 当输入攀冗长且复杂时, 加之残余胃和小肠之间的成角, 以及十二指肠悬韧带(Treite韧带)处的成角, 这些解剖变化增加了操作难度, 而侧视镜没有前向视觉效果, 导致内镜医师在操作时灵活性低, 在吻合口急性成角处使用侧视镜, 易引起穿孔. 据统计, 使用侧视镜进行Billroth II式术后ERCP操作, 其肠穿孔率为2.4%^[10]. 随着内镜团队的临床研究和循证文献的不断报道, 2015年成为侧视镜和前视镜交换的一个重要时间节点. 在2015年之前, 具有ERCP专业知识的三级诊疗中心主要使用侧视十二指肠镜进行ERCP操作. 从2015年之后, 前视内窥镜的应用逐渐增多^[11]. 有学者研究发现, 前视胃镜是成功插管的独立预测因子, 这一发现进一步支持了前视镜在Billroth II式术后ERCP操作中的应用价值^[12]. 2021年, Coşkun等研究统计^[10], 前视胃镜在Billroth II式术后患者的输入攀插管成功率可达到100%. 前视镜具有直观性、灵活性、通透性及穿孔风险较低等优点, 因此有利于输入攀的插管. 然而, 尽管前视镜在操作上优势明显, 但PEP发生率也有所增加, 可达到2.9%. 内镜医师在ERCP操作过程中可以借助X射线观察肠腔的走向, 同时在肠管内注射空气或者靛胭脂以辨别输入攀. 在进入胃底时, 助手可按压腹部以防止内镜在胃底部打结. 在通过胃肠吻合口处, 应缓慢操作, 并反复拉直镜身, 使视野稳定和清晰. Billroth II式术后的乳头位置呈“倒乳头”, 位于十二指肠残端. 常规的内镜操作是顺势而下, 而Billroth II吻合术后的内镜需“逆流而上”, 前视镜由于没有抬钳器, 使得完成乳头及选择性胆胰管插管成为内镜医师所面临的一大挑战. 近年来, 越来越多的临床研究支持透明帽辅助前视镜用于

Billroth II胃切除术后患者, 并认为透明帽是辅助前视胃镜插管成功的独立预测因子^[13]. 透明帽辅助前视镜能够保持乳头的稳定, 辅助插管, 并帮助顺利完成取石操作. 因此, 可明显提高输入攀和选择性胆管插管的成功率、胆管结石清除率, 同时降低了术后并发症的发生率. Kim等^[14]回顾了2004-01/2020-12期间所有接受ERCP操作的Billroth II式术后患者, 比较了带帽前视镜和侧视镜的技术成功率, 在选择性胆管插管的成功率中, 带帽前视镜为94.5%, 侧视镜为98.2%, 两者无显著差异. 透明帽增加了前视胃镜在肠腔内的稳定性, 使内镜与肠壁保持一定的安全距离, 减少肠穿孔的发生率, 并提供足够清晰的视野, 有助于对小肠盲区的病变进行细致检查. 前视胃镜沿着肠壁顺利滑行, 还可推开黏膜皱襞, 克服外科手术成角问题, 更容易通过扭曲的吻合口及肠攀. 研究统计, 前视镜和侧视镜在Billroth II式术后ERCP的总体成功率在90%-100%之间, 并无明显的差异^[14,15]. 笔者认为, 对于输入攀不长的Billroth II式术后患者, 常规使用侧视十二指肠镜是合适的, 而对于复杂且冗长的输入攀, 建议使用前视镜. 操作经验丰富的高阶ERCP医师也可首选前视镜. 据统计, 有经验的内镜医师的ERCP技术成功率为83%, 而没有经验的内镜医师ERCP技术成功率为75%^[16].

1.2.3 内镜下乳头括约肌切开术的选择: 在乳头倒置的状态下, 内镜医师如何选择内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)以促进选择性胆管插管, 并为内镜干预做好铺垫, 是目前面临的挑战. 随着十二指肠乳头切开刀配件的不断成熟, 针对Billroth II式术后的新型EST, ESGE推荐使用反式括约肌切开术刀(带或不带导丝)对胃切除术后患者进行胆胰插管, 对于Billroth II式术后患者, 内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)可以替代EST用于取石^[8]. 在Billroth II式术后的EST, 使用较多的是在传统拉弧形刀括约肌切开术(pulling arciform knife, RAF)基础上改良的可旋转刀括约肌切开术(rotatable sphincterotome, RS). 内镜医师利用RS可控制选择性胆管插管的方向轴, 其利用切割线朝向5点钟或者6点钟方向校正切口轴, 而标准的括约肌切开器不能向6点钟位置. 因此, 内镜医师可采用旋转括约肌切开器灵活地将切开刀头端的方向从向上的方向(11点-12点)改变为向下的方向(5点-6点)^[17]. Zhu等^[18]比较了RS和PAF的疗效和安全性, 在5分钟内, RS组选择性胆管插管成功率高于PAF组(87.80% vs 23.68%, $P<0.0001$), 而EST的成功率RS组也高于PAF组为(89.74% vs 28.13%, $P<0.0001$), 此外RS组的PEP发生率低于PAF组(2.44 vs 21.05%, $P=0.0061$). 随着ERCP设备的更新, 新型的RS技术还被用于肝肠吻合口狭窄的患者^[19]. Okamoto等^[20]

认为, RS可作为预切开和超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导的会合技术之前的一种备选方案。然而, 在乳头倒置的状态下, EST的并发症相对较高, 潜在的出血和穿孔风险比正常解剖结构的ERCP手术风险高。在行EST时, 也可预先留置胆管支架, 再用针刀切开, 应格外谨慎。对于Billroth II式吻合术后的EST技术, 取决于内镜医师的经验及可提供的切割刀设备(ERCP操作过程见图1)。

2 Billroth II + Braun消化道重建术后与ERCP技术

2.1 ERCP操作难点 布朗式吻合术(Braun吻合术)一般是在胃大部切除术后, 特别是Billroth II式术的基础上进行, 在Treitz韧带下约30 cm处提起空肠作Billroth II式吻合, 然后将距离Billroth II式吻合口约15 cm处的输入攀与距吻合口下约30 cm处的输出攀进行侧侧吻合, 其目的是减轻碱性反流性胃炎并预防十二指肠残端破裂^[21]。然而, 临床上, Billroth II + Braun吻合术后ERCP技术成功率较低, 操作难度相当大, 内镜下有多个吻合口及腔道, 内镜入路如同“迷宫”一样, 使得输入攀和输出攀的辨别变得更加困难。研究表明^[22], Billroth II + Braun吻合术后ERCP的成功率仅为29%。对于这类患者, 应由经验丰富的高阶ERCP医师完成, 操作的难点是: (1)正确辨别和选择输入攀和输出攀; (2)吻合处的腔道多。面对Billroth II + Braun吻合术后ERCP操作过程的这两大挑战, 内镜医师该如何选择“迷宫”和进入“迷宫”是解决问题的关键。

2.2 ERCP内镜入路选择 对于Billroth II + Braun吻合术, 内镜入路比单纯的Billroth II式更为复杂, 因此选择带有透明帽的前视胃镜是目前较为合适的内镜镜类型。朱奕锦等^[23]的研究也证明了在Braun吻合术患者中使用透明帽的前视镜辅助ERCP的成功率达到了80.8%。胃镜在沿着残余胃大弯处延伸的过程中, 到达胃肠吻合口时应尽可能放慢速度, 正确选择输出攀, 不推荐选择输入攀。因为输入攀的肠腔曲折较多, 更难进镜, 通过胃空肠吻合部位的“下入口”可进入正确的输出攀。如若进入输入攀, 则肠腔的成角较多, 挑战性更大, 此时应保持冷静, 循肠腔逐步进镜, 速度不易过快, 特别是在接近Braun吻合口处时, 应格外小心。当深入小肠的远端时, 有可能遇到盲端, 此时应稍退镜, 观察胆汁及胰液的分泌, 以帮助寻找乳头。在Braun吻合口处, 常见到3个或者更多的腔道, 应选择“中间入口”以到达肝胰壶腹(Vater), 若从两旁的“口径”插入, 则很可能又反转进入胃腔, 或进入远端空肠。Braun吻合口处的“中间入口”和胃肠吻合口的“下入口”最早于2014年被提出。Wu等^[24]认为对接受过Billroth II + Braun吻合术的患者, 从Braun吻合口

处的“中间入口”到达吻合口, 小肠造影的总体成功率为90%, 治疗成功率为80%。随着越来越多的高阶ERCP医师卓越而出, 不少病例报道已证实Braun吻合口处的“中间入口”是最佳选择。(ERCP操作过程见图2)。

3 Roux-en-Y 术式消化道重建术后与ERCP技术

3.1 ERCP操作难点 Roux-en-Y消化道重建术根据输入攀的长度分为短臂Roux-en-Y术式(<50 cm)和长臂Roux-en-Y术式(≥100 cm), 常见的类型包括Roux-en-Y-胃旁路术(Roux-en-Y-Gastric Bypass, RYGB)、Roux-en-Y胆管空肠吻合术(Roux-en-Y cholangiojejunostomy, RYGJ)、Roux-en-Y食管-空肠吻合术及Roux-en-Y远端胃空肠吻合术等(见图3)。国内外文献报道较多的是RYGB和RYGJ术后的ERCP。RYGB是将胃横断分为大胃和小胃, 同时在距离Treitz韧带40 cm处横断小肠, 将远端空肠和近端胃吻合, 然后将近端小肠断端和远端小肠行Y形吻合。RYGB是一种盛行的减肥手术, 可引起胆管结石、胆道疼痛及急性胆源性胰腺炎等。RYGJ术式是在距Treitz韧带10 cm-15 cm处横断空肠, 在远端40 cm处将近端空肠和远端空肠进行端侧吻合或侧侧吻合。RYGJ在治疗肝内外胆管结石和胆道狭窄的同时, 由于胆肠吻合口的狭窄, 可导致胆汁淤积, 进而引发胆管炎和复发性结石^[25]。RYGJ术后进行ERCP, 内镜到达吻合口时会观察到腔道及成角较多。但是, RYGJ术后, 胃和主乳头的解剖结构保持不变, 一旦输入攀进镜成功, 方可进行内镜下干预。Roux-en-Y术后的ERCP插管是目前最具有挑战性的ERCP操作之一^[26]。其难点是: (1)Roux-en-Y术式种类多, 难以预先规划内镜入路; (2)Roux-en-Y攀长而扭曲, 吻合口与输入攀成角锐利, 使得内镜无法顺利通过输入攀; (3)内镜难以顺利进入胆管远端进行内镜干预。

3.2 内窥镜选择策略 面对冗杂的Roux-en-Y长攀, 前视胃镜及结肠镜由于镜身较短, 无法有效治疗输入攀较长的患者, 而小肠镜辅助ERCP(enteroscopy-assisted ERCP, EA-ERCP)是Roux-en-Y术后胆胰管梗阻患者的合适内窥镜。目前EA-ERCP技术包括双球囊小肠镜辅助ERCP(double balloon enteroscopy-ERCP, DBE-ERCP), 单球囊小肠镜辅助ERCP(single balloon enteroscopy-ERCP, SBE-ERCP)和螺旋小肠镜辅助ERCP(spiral assisted-ERCP, SE-ERCP)。不同的EA-ERCP技术各自有不同的临床优势和局限性^[27]。

2001年, 日本首次引入双球囊小肠镜(double balloon enteroscopy, DBE)进行小肠检查, DBE包含2个球囊, 一个连接到内镜的尖端, 另一个连接到套管的远端, 通过气囊的充气-放气-推拉原理, 从而缩短肠管, 更加容易到达吻合口。Sirin等^[28]的研究纳入了51例Billroth II术后患者

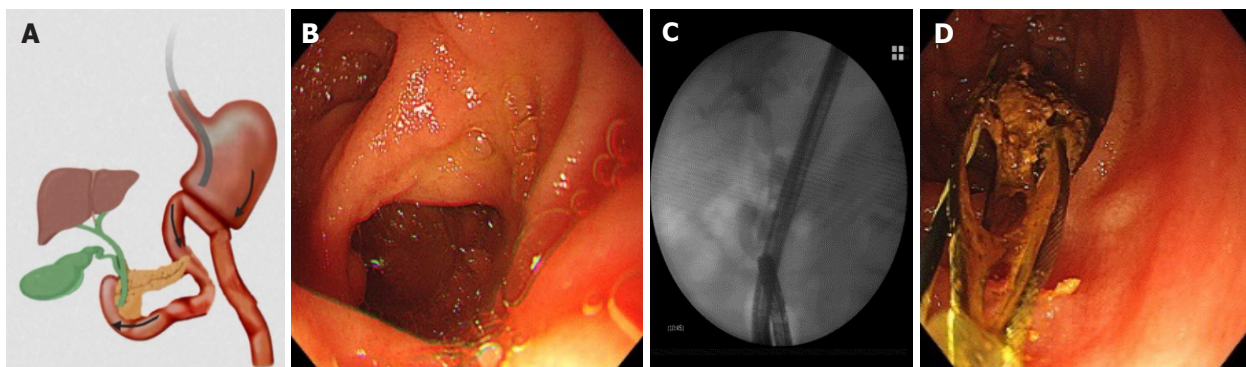


图 1 Billroth II 术后ERCP操作过程. A: Billroth II 式内镜入路示意图; B: 内镜下显示输入攀和输出攀腔道; C: 在X线透视下, 胆管充盈缺损; D: 利用反式括约肌切开术切开倒置的乳头, 胆管插管成功, 气囊扩张取石. ERCP: 内镜逆行胰胆管造影.

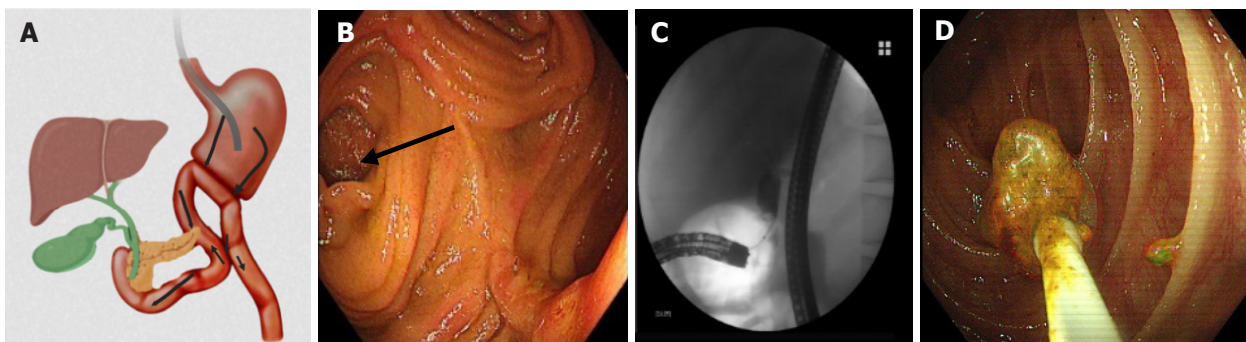


图 2 Billroth II +Braun吻合术ERCP操作过程. A: Billroth II +Braun吻合术内镜入路示意图; B: Braun吻合处三个口, 从输出攀选择中间入口进入可顺利到达乳头, 也可直接从输入攀进镜, 难度较大. 箭头: Braun吻合口处的“中间入口”; C: X线透视下, 胆管充盈缺损; D: 选择性胆管插管成功取石. ERCP: 内镜逆行胰胆管造影.

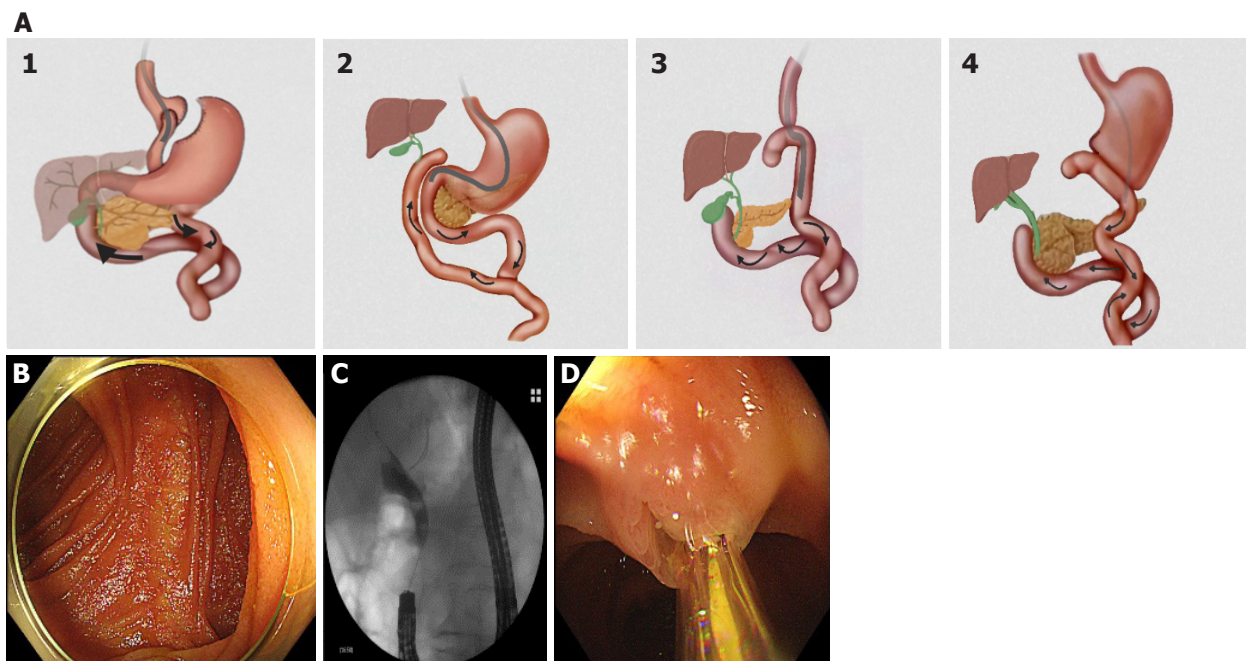


图 3 Roux-en-Y术后的ERCP操作过程. A: 四种常见Roux-en-Y术式类型及其内镜入路: 1: Roux-en-Y-胃旁路术. 2: Roux-en-Y胆管空肠吻合术. 3: Roux-en-Y食管-空肠吻合术. 4: Roux-en-Y远端胃空肠吻合术; B: 内镜下可见空肠之间的侧侧吻合口; C: X线透视下, 胆管充盈缺损; D: 括约肌切开乳头, 选择性胆管插管成功取石. ERCP: 内镜逆行胰胆管造影.

和11例肝空肠吻合术后患者(伴或不伴Roux-en-Y), 结果显示96.8%的DBE达到壶腹或肠胆吻合口, 90%的患者实现了选择性胆总管插管, ERCP总体成功率达到87.1%。最近, 在一项多中心的真实世界研究中, 意大利北部三个胃肠病转诊中心纳入了接受DBE-ERCP的胃肠道重建术患者, DBE-ERCP的总体成功率为86%^[29]。

2007年, 日本再次推出单球囊小肠镜(single balloon enteroscopy, SBE)的使用, 这使得球囊辅助技术在不断更新迭代, 与DBE相比, SBE更加方便, 因其肠镜的头端不需要安装球囊, 只有外套管的头端有球囊, 从而减少了一个球囊的充气和放气操作。这使得操作更加便捷, 同时提供高质量的内镜图像, 并可进行窄带成像, 若搭配超声探头的使用, SBE对小肠出血, 狭窄等病变的诊断和治疗具有更高的价值^[30]。Tanisaka等^[31]纳入了来自21项研究的1227例SBE-ERCP手术, 结果显示SBE-ERCP在Roux-en-Y术后的胆管插管成功率超过90%。对于Roux-en-Y术后, SBE-ERCP更适用于梗阻性黄疸、胆管炎以及胆道支架拔除和置换的患者, 并被认为是一种有“潜力”的治疗方法^[32]。Cho等^[33]对56例接受SBE-ERCP手术的消化道重建术后患者进行研究分析, 结果显示输入攀插管成功率为89.3%、胆管插管成功率82.1%。

2008年, 美国推出了一种新型螺旋小肠镜辅助ERCP(SE-ERCP), 其在气囊的基础上, 利用一种柔软、高度螺旋上升的外套管结构, 内镜依靠螺旋式外套管在小肠内不断前进, 随着外套管在小肠内的不断旋转, 小肠被拉向外套管侧。Ali等^[34]对接受SE-ERCP治疗的Roux-en-Y术后患者进行了分析, 结果显示胆管插管成功率为86%。Lennon等^[35]比较了SE-ERCP与SBE-ERCP的治疗率(87.5% vs 100%, $P = 0.1$), 发现两者的临床效果类似。最近, 国外学者推出了电动螺旋小肠镜检查(power spiral enteroscopy, PSE), 其是在螺旋小肠镜基础上的进一步发展, 旨在促进小肠内镜的入路, PSE的技术成功率达到97%^[36], 但目前尚无更多的临床研究来评估PSE的临床应用和安全性。

近年来, 内镜医师常使用的是改良型短式DBE和短式SBE, 其工作长度为152 cm, 通道直径为2.8 mm或3.2 mm, 由于其宽的工作通道, 可进行胆管取石及放置各种金属支架, ERCP手术成功率可达到87.7%^[37,38]。由于长式SBE和长式DBE, 不能配合多个ERCP附件使用, ERCP的技术成功率没有显著的差别^[39]。在中国香港特别行政区屯门和博爱医院, 有学者对接受短式DBE-ERCP治疗胆道疾病的患者进行了一项回顾性研究, 结果显示短式DBE-ERCP的检查成功率为95.7%, 诊断性ERCP成功率为84.1%, 内镜干预成功率为76.1%^[40]。然而, 双球囊准备工作繁琐且面对Roux-en-Y术后内镜入路冗长, 目前临

床上使用短式SBE-ERCP是Roux-en-Y患者较为理想的选择。这是一种很有前途的技术, 配合球囊和外套管的使用, 当肠镜前端进镜到适当位置时, 外套管要跟进肠镜的前端, 使外套管和肠镜保持一致的位置, 通过气囊的推拉原理, 回拉肠攀, 一方面解决成角问题, 另一方面尽快达到吻合口。Yang等^[41]前瞻性地招募了既往接受过需要ERCP的Roux-en-Y术后患者, 使用短式SBE-ERCP, 输入攀插管成功率为100%、胆管插管成功率为90.9%。当短式SBE-ERCP在进镜的过程中无法判断输入攀和输出攀时, 可采用导丝探路, 或在肠肠吻合口处留置钛夹或导丝以做标记。如果小肠镜缺乏合适的ERCP配件, 可将外套管进行开窗, 将小肠镜更换为胃镜, 胃镜通过外套管的“侧门”进镜, 此种“内镜交换技术”巧妙的结合了两种内镜的独特优势, 成为高阶ERCP医师的“得力武器”。(ERCP操作过程见图3)。

4 胰十二指肠吻合(Whipple)消化道重建术后与ERCP技术

4.1 ERCP操作难点, 胰十二指肠吻合术通常指Whipple术, 适用于胆道癌、胰头癌或壶腹癌。经典手术包括切除胰头、远端胃、十二指肠、近端空肠、远端胆总管和胆囊。最常见的并发症包括胰瘘, 胆肠/胰肠吻合口狭窄以及胰腺炎等^[42-44]。由于Whipple术改变了整个消化道结构, 使得ERCP操作极具挑战性。然而, 一旦通过输入攀到达吻合口, 就可以对狭窄的吻合口进行扩张, 切开后植入支架。然而, Whipple术后ERCP操作具有相当大的挑战性, 此类患者的ERCP手术难点在于: (1)Whipple术使得整个消化道解剖结构发生改变, 无法顺利到达胆肠/胰肠吻合口; (2)胆肠/胰肠吻合口较小, 难以进行选择性插管及施行内镜干预, 且出血穿孔的风险极大; (3)ERCP过程中需要内镜交换。

4.2 内镜选择策略

对于Whipple术后的患者, 通常使用治疗性结肠镜进行ERCP操作。结肠镜具有较长的工作通路和较大的活检通道直径, 可以配合多个ERCP附件进行相关操作。这使得结肠镜成为Whipple术后ERCP操作的可行且有效的选择。王静怡等^[45]的研究中, 使用结肠镜和球囊辅助小肠镜进行ERCP操作的成功率分别为76.0%和75.0%。因此, 在ERCP操作过程中, 临床上可采用“内镜交换技术”。常见的做法是结肠镜配合SBE的使用, 当结肠镜不能到达吻合口时, SBE是一种较好的补救措施。在一项回顾性分析中, 纳入了46例Whipple术后患者, 共进行106次SBE-ERCP手术, 在这些手术中, 76次具有胆道适应证, 技术成功率为90%, 临床成功率为88%; 30次具有胰腺适应证, 技术成功率为80%, 临床成功率为65%。由此可见, SBE-ERCP也可作为Whipple术后胰胆疾病的一种治疗方案^[46]。笔者认为, Whipple术后进行ERCP的成功率较

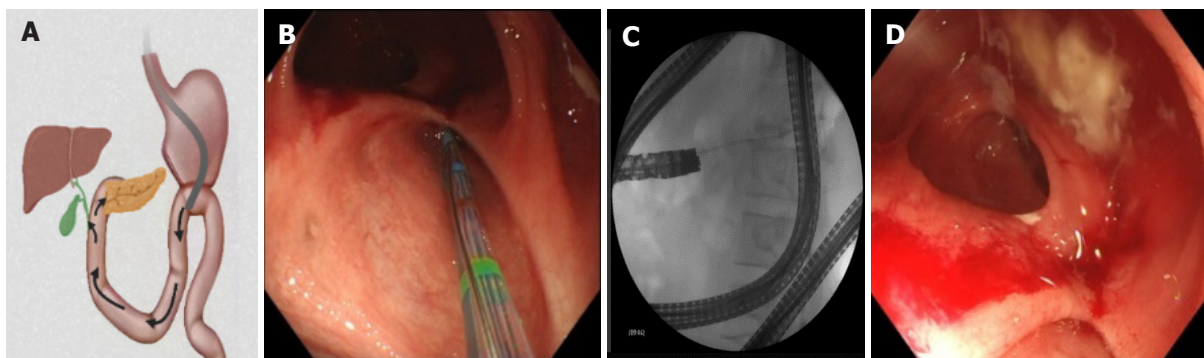


图4 胰头癌胰十二指肠肠吻合术(Whipple)ERCP操作过程. A: 结肠镜内镜入路示意图, 胃肠吻合口处2个肠腔, 沿着胃小弯处是输入攀, 沿着胃大弯是输出攀, 在距离胃肠吻合口45 cm-60 cm处, 可见胰肠吻合口/胆肠吻合口; B: 内镜下呈现的胰肠吻合口; C: X线提示导管到达胰肠吻合口, 胰管内可见充盈缺损; D: 行EST进行吻合口扩张, 胰管内泥沙样结石流出. ERCP: 内镜逆行胰胆管造影; EST: 内镜下乳头括约肌切开术.

高, 应优先选择结肠镜, 当十二指肠乳头存在时, 可配合透明帽的使用. 当遇到肠腔急性成角或肠腔固定, 进镜阻力增加且无法顺利到达胆/胰肠吻合口或Vater时, 也可先借助气囊小肠镜的推拉, 大体感受整个消化道的走向, 一旦到达胆/胰肠吻合口或Vater, 再留置外套管, 更换为结肠镜. 由于胰管较细, 胰肠吻合口难以发现, 在过程中可借助促胰液素及亚甲蓝协助判断胰肠吻合口, 从而进行内镜下干预治疗. (ERCP操作过程见图4).

5 消化道重建术后ERCP与EUS、腹腔镜等联合应用

当单纯的ERCP技术无法成功解决胃肠道重建术后的胆胰梗阻性病变时, 应邀请相关科室的外科医师、超声及放射科介入医师等进行多学科团队(multi-disciplinary team, MDT)讨论, 共同制定出适合患者的微创方案, 这种多学科模式开创了新的纪元, 使得ERCP变得更加“灵活”且“多元化”.

5.1 超声内镜引导下胰管引流术与超声内镜引导下胆道引流术

5.1.1 超声内镜引导下胰管引流术: 超声内镜引导下胰管引流术(endoscopic ultrasonography guided pancreatic duct drainage, EUS-PD)目前用于ERCP插管困难或手术改变解剖结构而无法逆行进入胰管的一种治疗方案, 最常用于慢性胰腺炎和Whipple术后吻合口狭窄^[47]. EUS-PD有2个穿刺部位, 包括经胃穿刺部位和经十二指肠肠穿刺部位, 前者应用较多. EUS-PD分为顺行技术和交会技术两种, 顺行技术是在胰管和胃、十二指肠或空肠之间放置支架. 交会技术是联合ERCP导丝, 通过乳头或吻合部位逆行植入支架^[48]. 2022年欧洲消化内镜协会治疗性超声内镜指南指出^[49], 当Whipple手术后出现吻合口狭窄及胰痿时, ERCP治疗失败或无法行ERCP时, EUS-PD具有较高的技术成功率和临床价值, 是一种有效的治疗方案^[44,50]. 然而, EUS-PD仍然是介

入性EUS中最具挑战性的手术之一. 在一项系统评价和荟萃分析中指出, EUS-PD存在的问题包括: (1)即使是扩张的胰管也比扩张的胆管小, 不良事件发生率高; (2)在EUS-PD期间, 胃通常不能为回声内镜提供稳定的平台; (3)目前尚无针对EUS-PD的专用胰管支架^[51]. 然而, 在另一项关于EUS-PD治疗手术改变解剖结构患者的系统评价中, 技术成功率为81.4%, 临床成功率为84.6%, 使得Whipple术后患者取得较大的临床获益^[52]. 因此, 在可接受的不良事件发生前提下, EUS-PD可有效治疗由胰肠造口术狭窄引起的有症状的胰管梗阻性疾病.

5.1.2 超声内镜引导下胆道引流术: 超声内镜引导下胆道引流术(endoscopic ultrasonography guided biliary drainage, EUS-BD)作为一种胆道内引流方法, 可用于解决消化道重建术后出现的梗阻性黄疸、胆肠吻合口狭窄等各种术后并发症. 研究发现, EUS-BD与经皮经肝胆管引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)的技术成功率相当, 但EUS-BD具有更高的临床成功率和更低的不良事件发生率. 相比之下PTBD的并发症如出血, 胆汁性腹膜炎等发生率更高^[53,54]. 对于消化道重建术后胆道梗阻患者, 在ERCP操作失败后, 如果具备娴熟的专业知识和合适的内镜设施, 则EUS-BD可能比PTBD更可取. 欧洲消化内镜指南也指出, 在治疗恶性远端胆道梗阻失败后, 使用EUS-BD而非PTBD^[49]. EUS-BD包括交会EUS-BD、腔内EUS-BD和顺行EUS-BD, 是在ERCP治疗失败后, 治疗消化道重建术后胆肠吻合口狭窄和胆汁渗漏的新型替代方法^[55]. EUS-BD的潜在益处在于内部引流, 从而避免在外部PTBD引流导管无法内化的情况下进行长期外部引流. 然而, EUS-BD的技术尚未完全标准化, 目前应由训练有素的高级内窥镜医师执行, 以确保操作的安全性和有效性^[56].

5.2 EUS引导下经胃ERCP 近年来, 针对无法外科手术的患者, 开发了EUS引导下经胃ERCP(EUS-Directed Trans-gastric ERCP, EDGE)技术, 包括EDGE经胃通路和EDGE经肠通路^[57]. 该手术需要在EUS引导下经胃或经空肠进入旷置胃, 然后放置管腔双蘑菇头支架(lumen-apposing metal stent, LAMS)建立瘘管通道, 以方便使用标准十二指肠镜进行ERCP, EDGE的手术时间和住院时间更短, 这已得到不少学者的认可^[58,59]. Bukhari等^[60]在2014-2016间对60例接受RYGB的患者进行了研究, 其中30例接受EDGE手术, 30例接受EA-ERCP手术, EDGE组的技术成功率显著高于EA-ERCP组(100% vs 60.0%, $P < 0.001$), 总操作时间显著较短(49.8 min vs 90.7 min, $P < 0.001$), EDGE组术后中位住院时间较短(1 d vs 10.5 d, $P = 0.02$). 自从LAMS的出现, EDGE被认为是一项有前途的新技术^[61]. 然而, 与LAMS相关的并发症有出血、LAMS错位和迁移、穿孔和胰腺炎等^[62]. 但是, 英国的内镜医师在对RYGB术后使用EDGE的首次体验中, 更加强调了该项技术的可行性和安全性, 虽然会出现出血、延迟性支架移位及瘘管持续存在等并发症, 但这些问题通常可通过内窥镜来管理瘘管问题^[63]. 此外EDGE技术还包括超声内镜引导下肝胃造瘘术(endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy, EUS-HGS), 这也是一种治疗性胆道引流术, 且可成为一种胆道树的开口, 尤其是针对左侧胆管充分扩张的患者, EUS-HGS需借助全覆盖的自膨胀金属支架, 主要用于治疗Roux-en-Y肝空肠吻合术后的胆管炎和吻合口狭窄^[64,65].

5.3 腹腔镜辅助ERCP 腹腔镜辅助ERCP(laparoscopic-assisted ERCP, LA-ERCP)于2005年初次被报道, 是在腹腔镜下行胃造瘘术的同时结合ERCP技术, 缩短了进镜的路径, 节省了操作时间^[66]. 随后, LA-ERCP不断应用于消化道重建术后的胆胰管梗阻患者, 特别是对于吻合长度 >150 cm的Roux-en-Y患者, 该技术是首选的治疗方法^[67]. 一项荟萃分析纳入了3859项研究, 比较了LA-ERCP和EA-ERCP两种方法, 结果显示, LA-ERCP的平均手术时间高于EA-ERCP(158.4 min vs 100.5 min), 而LA-ERCP的治疗成功率更高(97.9% vs 73.2%)^[68]. 自LA-ERCP作为Roux-en-Y术后胆道梗阻的一种治疗方案以来, 研究多基于单个中心的小型病例系列. 2018年Abbas等^[69]进行了一项大型多中心研究, 共纳入全国34个中心的579名行LA-ERCP的成人RYGB患者, 发现LA-ERCP的适应证为胆道疾病(89%), 胰腺疾病(8%), 胰胆共有疾病(3%), 手术成功率为98%^[70,71], 进一步证实了LA-ERCP的可行性和安全性. 然而, LA-ERCP手术过程中也存在一定的缺点, 如较高的手术费用、较长的住院时间及各种无法预知的并发症, 如血肿、胃肠撕裂和腹腔内脓肿等. 据统计这种不良事

件发生率可达到19%^[68]. 随着ERCP技术的不断提高和成熟, 各种技术的相互结合是针对患者病情的必要措施. 对于消化道重建术后的胆胰管梗阻性疾病, 最终采取的手术方案取决于患者的具体病情、内镜医师的操作水平及可供提高的内镜设备.

6 结论

由于ERCP配件的集成和各种内窥镜的辅助治疗, 国内外出现的新型技术和内镜操作技巧的综合应用, 在消化道重建术后患者身上取得了令人欣慰的效果. 微创和超级微创理念深入人心, 给患者带来极大获益. 然而, 重建术后的ERCP操作仍然面临一些问题: (1)各种术式输入攀和输出攀难以正确识别和辨认, 一般仅推荐高阶ERCP医师在大型内镜中心开展, 面对复杂术式后的ERCP, 应鼓励开展MDT, 包括内外科医师、超声介入及放射科医师的强强联合操作; (2)目前, 各种消化道重建术后接受ERCP操作的患者样本量不够, 国内尚未开展大规模多中心临床研究, 对于各种内窥镜和新型技术在辅助ERCP中的安全性和有效性, 需进行更深入的验证; (3)有待开发针对各种术式的专用内窥镜设备, 针对不同消化道重建术式的内镜诊疗策略尚未统一, 这成为内镜学术界的一大愿景. 因此, 制定针对性的内镜诊疗策略和较为规范的内镜操作步骤至关重要. 综上所述, 不同消化道重建术式具有不同的内镜入路特点, 内镜医师在操作时, 应该熟悉并把握好每种术式内镜入路特点, 选择合适的内窥镜类型和ERCP配件, 灵活利用ERCP新技术, 必要时可联合超声、腹腔镜等辅助治疗手段, 以解除消化道重建术后患者的胆胰管梗阻, 从而改善患者的生活质量.

7 参考文献

- Kim SY, Bang WJ, Lim H, Lim MS, Kim M, Choi HG. Increased risk of gallstones after gastrectomy: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15932 [PMID: 31145363 DOI: 10.1097/md.00000000000015932]
- Nogueiro J, Santos-Sousa H, Ribeiro M, Cruz F, Pereira A, Resende F, Costa-Pinho A, Preto J, Sousa-Pinto B, Lima-da-Costa E, Carneiro S. Incidence of symptomatic gallstones after bariatric surgery: the impact of expectant management. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408: 160 [PMID: 37093281 DOI: 10.1007/s00423-023-02904-6]
- Haal S, Guman MSS, Bruin S, Schouten R, van Veen RN, Fockens P, Dijkgraaf MGW, Hutten BA, Gerdes VEA, Voermans RP. Risk Factors for Symptomatic Gallstone Disease and Gallstone Formation After Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2022; 32: 1270-1278 [PMID: 35143012 DOI: 10.1007/s11695-022-05947-8]
- Gürbüz ME, Karakaş DÖ. Experience of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with side-viewing duodenoscope in patients with previous gastric surgery. *Turk J Surg* 2022; 38: 149-158 [PMID: 36483168 DOI: 10.47717/turksurg.2022.5490]
- 中华医学会消化内镜学分会ERCP学组; 中国医师协会消化医师分会胆胰学组; 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国ERCP

- 指南(2018版). 中华消化内镜杂志 2018; 35: 777-813 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.001]
- 6 Tokuhara M, Shimatani M, Mitsuyama T, Masuda M, Ito T, Miyamoto S, Fukata N, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Kouda K, Okazaki K. Evaluation of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography using a short type double balloon endoscope in patients with altered gastrointestinal anatomy: a single-center retrospective study of 1, 576 procedures. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1387-1396 [PMID: 32103516 DOI: 10.1111/jgh.15019]
 - 7 Bove V, Tringali A, Familiari P, Gigante G, Boškoski I, Perri V, Mutignani M, Costamagna G. ERCP in patients with prior Billroth II gastrectomy: report of 30 years' experience. *Endoscopy* 2015; 47: 611-616 [PMID: 25730282 DOI: 10.1055/s-0034-1391567]
 - 8 Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, Devière J, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Giovannini M, Gyokeres T, Hafner M, Halttunen J, Hassan C, Lopes L, Papanikolaou IS, Tham TC, Tringali A, van Hooft J, Williams EJ. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 657-683 [PMID: 27299638 DOI: 10.1055/s-0042-108641]
 - 9 Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, Konno N, Asama H, Sato Y, Irie H, Watanabe K, Nakamura J, Kikuchi H, Takasumi M, Hashimoto M, Kato T, Hikichi T, Ohira H. Which scope is appropriate for endoscopic retrograde cholangiopancreatography after Billroth II reconstruction: An esophagogastroduodenoscope or a colonoscope? *World J Gastrointest Endosc* 2020; 12: 220-230 [PMID: 32879657 DOI: 10.4253/wjge.v12.i8.220]
 - 10 Coşkun O, Ödemiş B. A comparative study of side-viewing duodenoscope and forward-viewing gastroscope to perform endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Billroth II gastrectomy. *Surg Endosc* 2021; 35: 4222-4230 [PMID: 32860133 DOI: 10.1007/s00464-020-07904-x]
 - 11 Ki HS, Park CH, Jun CH, Park SY, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Feasibility of cap-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered gastrointestinal anatomy. *Gut Liver* 2015; 9: 109-112 [PMID: 25167794 DOI: 10.5009/gnl13447]
 - 12 Marques de Sá I, Chaves CB, Correia de Sousa J, Fernandes J, Araújo T, Canena J, Lopes L. Side-Viewing Duodenoscope versus Forward-Viewing Gastroscope for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Billroth II Gastrectomy Patients. *GE Port J Gastroenterol* 2023; 30: 267-274 [PMID: 37767310 DOI: 10.1159/000524262]
 - 13 Li JS, Zou DW, Jin ZD, Chen J, Shi XG, Li ZS, Liu F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II gastrectomy patients: Outcomes and potential factors affecting technical failure. *Saudi J Gastroenterol* 2019; 25: 355-361 [PMID: 31187782 DOI: 10.4103/sjg.SJG_118_19]
 - 14 Kim SB, Kim KH, Kim TN. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography outcomes between cap-fitted forward and side viewing endoscopes in patients with Billroth II anastomosis. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 115 [PMID: 37024780 DOI: 10.1186/s12876-023-02701-x]
 - 15 Park TY, Song TJ. Recent advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II gastrectomy patients: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3091-3107 [PMID: 31293344 DOI: 10.3748/wjg.v25.i24.3091]
 - 16 Caglar E, Atasoy D, Tozlu M, Altinkaya E, Dogan S, Senturk H. Experience of the Endoscopists Matters in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Billroth II Gastrectomy Patients. *Clin Endosc* 2020; 53: 82-89 [PMID: 31476843 DOI: 10.5946/ce.2019.073]
 - 17 Kurita A, Kudo Y, Yoshimura K, Takemura T, Mori Y, Azuma S, Sono M, Yamakawa K, Watanabe K, Nishimura S, Yamashita H, Akiyama S, Omatsu M, Yazumi S. Comparison between a rotatable sphincterotome and a conventional sphincterotome for selective bile duct cannulation. *Endoscopy* 2019; 51: 852-857 [PMID: 30759467 DOI: 10.1055/a-0835-5900]
 - 18 Zhu F, Guan Y, Wang J. Efficacy and safety of the rotatable sphincterotome during ERCP in patients with prior Billroth II gastrectomy (with videos). *Surg Endosc* 2021; 35: 4849-4856 [PMID: 33733322 DOI: 10.1007/s00464-021-08417-x]
 - 19 Tanisaka Y, Mizuide M, Fujita A, Shin T, Sugimoto K, Jinushi R, Ryozaawa S. Successful cannulation using a novel rotatable sphincterotome in a hepaticojejunal anastomotic stricture with a steep angle. *Endoscopy* 2024; 56: E336-E337 [PMID: 38594008 DOI: 10.1055/a-2291-9720]
 - 20 Okamoto T, Sasaki T, Takeda T, Mie T, Mori C, Furukawa T, Yamada Y, Kasuga A, Matsuyama M, Ozaka M, Sasahira N. Rotatable sphincterotome as a rescue device for endoscopic retrograde cholangiopancreatography cannulation: a single-center experience. *Clin Endosc* 2024; 57: 96-104 [PMID: 37157962 DOI: 10.5946/ce.2022.248]
 - 21 胃癌手术消化道重建机械吻合专家共识. 中国实用外科杂志 2015; 35: 584-592
 - 22 Çiçek B, Parlak E, Dişibeyaz S, Koksall AS, Sahin B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Billroth II gastroenterostomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1210-1213 [PMID: 17688662 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04765.x]
 - 23 朱奕锦, 刘少鹏, 梁树辉, 潘阳林, 王飘落, 张荣春, 郭学刚. 毕 II 式胃大部切除术后经内镜逆行胰胆管造影术诊治的回顾性分析. 中华消化内镜杂志 2020; 37: 794-798 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191010-00678]
 - 24 Wu WG, Gu J, Zhang WJ, Zhao MN, Zhuang M, Tao YJ, Liu YB, Wang XF. ERCP for patients who have undergone Billroth II gastroenterostomy and Braun anastomosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 607-610 [PMID: 24574733 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.607]
 - 25 Zhang J, Lu J, Li A, Wang H, Zheng W. A rare complication and proper management in cholangioenteric Roux-en-Y anastomosis. *Endoscopy* 2022; 54: E982-E983 [PMID: 35926538 DOI: 10.1055/a-1886-3464]
 - 26 Shimatani M, Mitsuyama T, Yamashina T, Takeo M, Horitani S, Saito N, Matsumoto H, Orino M, Kano M, Yuba T, Takayama T, Nakagawa T, Takayama S. Advanced technical tips and recent insights in ERCP using balloon-assisted endoscopy. *DEN Open* 2024; 4: e301 [PMID: 38023665 DOI: 10.1002/deo2.301]
 - 27 ASGE Technology Committee, Chauhan SS, Manfredi MA, Abu Dayyeh BK, Enestvedt BK, Fujii-Lau LL, Komanduri S, Konda V, Maple JT, Murad FM, Pannala R, Thosani NC, Banerjee S. Enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 975-990 [PMID: 26388546 DOI: 10.1016/j.gie.2015.06.012]
 - 28 Sirin G, Hulagu S. Double balloon enteroscopy improves ERCP success in patients with modified small bowel anatomy. *North Clin Istanb* 2020; 7: 131-139 [PMID: 32259034 DOI: 10.14744/nci.2020.54533]
 - 29 Farina E, Cantù P, Cavallaro F, Iori V, Rosa-Rizzotto E, Cavina M, Tontini GE, Nandi N, Scaramella L, Sassatelli R, Penagini R, Vecchi M, Elli L. Effectiveness of double-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (DBE-ERCP): A multicenter real-world study. *Dig Liver Dis* 2023; 55: 394-399 [PMID: 36376233 DOI: 10.1016/j.dld.2022.10.014]
 - 30 Hartmann D, Eickhoff A, Tamm R, Riemann JF. Balloon-assisted enteroscopy using a single-balloon technique. *Endoscopy* 2007; 39 Suppl 1: E276 [PMID: 17957636 DOI: 10.1055/s-2007-966616]
 - 31 Tanisaka Y, Ryozaawa S, Mizuide M, Araki R, Fujita A, Ogawa T, Tashima T, Noguchi T, Suzuki M, Katsuda H. Status of single-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy: Systematic review and meta-analysis on biliary interventions. *Dig Endosc* 2021; 33: 1034-1044 [PMID: 33073407]

- DOI: 10.1111/den.13878]
- 32 Tomizawa Y, Sullivan CT, Gelrud A. Single balloon enteroscopy (SBE) assisted therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with roux-en-y anastomosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 465-470 [PMID: 24185681 DOI: 10.1007/s10620-013-2916-2]
 - 33 Cho E, Park CH, Kim Y, Cho SY. Impact of Scope Exchange from a Long Single Balloon Enteroscope to a Gastroscope during Enteroscopy-Assisted Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Surgically Altered Anatomy. *Gut Liver* 2022; 16: 308-316 [PMID: 34140429 DOI: 10.5009/gnl210088]
 - 34 Ali MF, Modayil R, Gurram KC, Brathwaite CEM, Friedel D, Stavropoulos SN. Spiral enteroscopy-assisted ERCP in bariatric-length Roux-en-Y anatomy: a large single-center series and review of the literature (with video). *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1241-1247 [PMID: 29317267 DOI: 10.1016/j.gie.2017.12.024]
 - 35 Lennon AM, Kapoor S, Khashab M, Corless E, Amateau S, Dunbar K, Chandrasekhara V, Singh V, Okolo PI 3rd. Spiral assisted ERCP is equivalent to single balloon assisted ERCP in patients with Roux-en-Y anatomy. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1391-1398 [PMID: 22198702 DOI: 10.1007/s10620-011-2000-8]
 - 36 Beyna T, Arvanitakis M, Schneider M, Gerges C, Böing D, Devière J, Neuhaus H. Motorised spiral enteroscopy: first prospective clinical feasibility study. *Gut* 2021; 70: 261-267 [PMID: 32332141 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319908]
 - 37 Tanisaka Y, Mizuide M, Fujita A, Shiomi R, Shin T, Sugimoto K, Ryozaawa S. Single-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy: a technical review. *Clin Endosc* 2023; 56: 716-725 [PMID: 37070202 DOI: 10.5946/ce.2023.023]
 - 38 Tanisaka Y, Mizuide M, Fujita A, Jinushi R, Shiomi R, Shin T, Hirata D, Terada R, Tashima T, Mashimo Y, Ryozaawa S. Can endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedures for resolving acute cholangitis be effectively and safely performed in patients with surgically altered anatomy? Comparison study to evaluate the timing of short-type single-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Endosc* 2023; 35: 361-368 [PMID: 36130035 DOI: 10.1111/den.14443]
 - 39 De Koning M, Moreels TG. Comparison of double-balloon and single-balloon enteroscope for therapeutic endoscopic retrograde cholangiography after Roux-en-Y small bowel surgery. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 98 [PMID: 27549034 DOI: 10.1186/s12876-016-0512-6]
 - 40 Cheng KS, Li MKK, Yip WM, Choi WL, Fong MC. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography using short-type double-balloon enteroscope: Experience in Hong Kong. *J Dig Dis* 2021; 22: 545-550 [PMID: 34390529 DOI: 10.1111/1751-2980.13040]
 - 41 Yang MJ, Kim JH, Hwang JC, Yoo BM, Park SW, Kwon CI, Jeong S. Mechanistic loop resolution strategy for short-type single-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Roux-en-Y reconstruction after gastrectomy (with video). *Surg Endosc* 2022; 36: 8690-8696 [PMID: 36136178 DOI: 10.1007/s00464-022-09575-2]
 - 42 Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. *Int J Surg* 2018; 52: 383-387 [PMID: 29438817 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.041]
 - 43 Simon R. Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 2021; 101: 865-874 [PMID: 34537148 DOI: 10.1016/j.suc.2021.06.011]
 - 44 Vanbrugghe C, Campanile M, Caamaño A, Pol B. Management of delayed stenosis of pancreatico-enteric anastomosis following pancreatoduodenectomy. *J Visc Surg* 2019; 156: 30-36 [PMID: 30119964 DOI: 10.1016/j.jvisurg.2018.07.009]
 - 45 王静怡, 朱奕锦, 罗辉, 董涛, 王向平, 任贵, 张林慧, 潘阳林, 郭学刚, 梁树辉. 胰十二指肠切除术后行内镜逆行胰胆管造影术诊治的回顾性分析. *中华消化内镜杂志* 2023; 40: 298-301 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220610-00221]
 - 46 Garcés-Durán R, Monino L, Deprez PH, Piessevaux H, Moreels TG. Endoscopic treatment of biliopancreatic pathology in patients with Whipple's pancreaticoduodenectomy surgical variants: Lessons learned from single-balloon enteroscopy-assisted ERCP. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2023 [PMID: 37495491 DOI: 10.1016/j.hbpd.2023.07.004]
 - 47 Imoto A, Ogura T, Higuchi K. Endoscopic Ultrasound-Guided Pancreatic Duct Drainage: Techniques and Literature Review of Transmural Stenting. *Clin Endosc* 2020; 53: 525-534 [PMID: 32967409 DOI: 10.5946/ce.2020.173]
 - 48 Itoi T, Kasuya K, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Yasuda I, Nakai Y, Isayama H, Moriyasu F. Endoscopic ultrasonography-guided pancreatic duct access: techniques and literature review of pancreatography, transmural drainage and rendezvous techniques. *Dig Endosc* 2013; 25: 241-252 [PMID: 23490022 DOI: 10.1111/den.12048]
 - 49 van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Everett S, Lakhtakia S, Rimbaz M, Hucl T, Kunda R, Badaoui A, Law R, Arcidiacono PG, Larghi A, Giovannini M, Khashab MA, Binmoeller KF, Barthet M, Perez-Miranda M, van Hooft JE. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022; 54: 185-205 [PMID: 34937098 DOI: 10.1055/a-1717-1391]
 - 50 Zarzavadjian Le Bian A, Cesaretti M, Tabchouri N, Wind P, Fuks D. Late Pancreatic Anastomosis Stricture Following Pancreaticoduodenectomy: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 2021-2028 [PMID: 29980974 DOI: 10.1007/s11605-018-3859-x]
 - 51 Chandan S, Mohan BP, Khan SR, Kassab LL, Ponnada S, Ofosu A, Bhat I, Singh S, Adler DG. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided pancreatic duct drainage (EUS-PDD): A systematic review and meta-analysis of 714 patients. *Endosc Int Open* 2020; 8: E1664-E1672 [PMID: 33140022 DOI: 10.1055/a-1236-3350]
 - 52 Bhurwal A, Tawadros A, Mutneja H, Gjeorgjievski M, Shah I, Bansal V, Patel A, Sarkar A, Bartel M, Brahmabhatt B. EUS guided pancreatic duct decompression in surgically altered anatomy or failed ERCP - A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Pancreatol* 2021; 21: 990-1000 [PMID: 33865725 DOI: 10.1016/j.pan.2021.03.021]
 - 53 Giri S, Seth V, Afzalpurkar S, Angadi S, Jearth V, Sundaram S. Endoscopic Ultrasound-guided Versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage After Failed ERCP: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2023; 33: 411-419 [PMID: 37314182 DOI: 10.1097/sle.0000000000001192]
 - 54 Doyle JB, Sethi A. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 37048819 DOI: 10.3390/jcm12072736]
 - 55 Jovani M, Ichkhanian Y, Vosoughi K, Khashab MA. EUS-guided biliary drainage for postsurgical anatomy. *Endosc Ultrasound* 2019; 8: S57-S66 [PMID: 31897381 DOI: 10.4103/eus.eus_53_19]
 - 56 Pawa R, Pleasant T, Tom C, Pawa S. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: Are we there yet? *World J Gastrointest Endosc* 2021; 13: 302-318 [PMID: 34512878 DOI: 10.4253/wjge.v13.i8.302]
 - 57 Khara HS, Parvataneni S, Park S, Choi J, Kothari TH, Kothari ST. Review of ERCP Techniques in Roux-en-Y Gastric Bypass Patients: Highlight on the Novel EUS-Directed Transgastric ERCP (EGDE) Technique. *Curr Gastroenterol Rep* 2021; 23: 10 [PMID: 34212281 DOI: 10.1007/s11894-021-00808-3]
 - 58 de Oliveira VL, de Moura DTH, do Monte Júnior ES, Proença IM, Ribeiro IB, Sánchez-Luna SA, Ribas PHBV, Hemerly MC, Bernardo WM, de Moura EGH. Laparoscopic-Assisted Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)

- Versus Endoscopic Ultrasound-Directed Transgastric ERCP in Patients With Roux-en-Y Gastric Bypass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2022; 14: e30196 [PMID: 36381817 DOI: 10.7759/cureus.30196]
- 59 Kedia P, Tarnasky PR, Nieto J, Steele SL, Siddiqui A, Xu MM, Tyberg A, Gaidhane M, Kahaleh M. EUS-directed Transgastric ERCP (EDGE) Versus Laparoscopy-assisted ERCP (LA-ERCP) for Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Anatomy: A Multicenter Early Comparative Experience of Clinical Outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 304-308 [PMID: 29668560 DOI: 10.1097/mcg.0000000000001037]
- 60 Bukhari M, Kowalski T, Nieto J, Kunda R, Ahuja NK, Irani S, Shah A, Loren D, Brewer O, Sanaei O, Chen YL, Ngamruengphong S, Kumbhari V, Singh V, Aridi HD, Khashab MA. An international, multicenter, comparative trial of EUS-guided gastrogastrostomy-assisted ERCP versus enteroscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass anatomy. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 486-494 [PMID: 29730228 DOI: 10.1016/j.gie.2018.04.2356]
- 61 Krafft MR, Hsueh W, James TW, Runge TM, Baron TH, Khashab MA, Irani SS, Nasr JY. The EDGI new take on EDGE: EUS-directed transgastric intervention (EDGI), other than ERCP, for Roux-en-Y gastric bypass anatomy: a multicenter study. *Endosc Int Open* 2019; 7: E1231-E1240 [PMID: 31579704 DOI: 10.1055/a-0915-2192]
- 62 Tyberg A, Nieto J, Salgado S, Weaver K, Kedia P, Sharaiha RZ, Gaidhane M, Kahaleh M. Endoscopic Ultrasound (EUS)-Directed Transgastric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography or EUS: Mid-Term Analysis of an Emerging Procedure. *Clin Endosc* 2017; 50: 185-190 [PMID: 27642849 DOI: 10.5946/ce.2016.030]
- 63 Chhabra P, On W, Paranandi B, Huggett MT, Robson N, Wright M, Maher B, Tehami N. Initial United Kingdom experience of endoscopic ultrasound-directed transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2022; 26: 318-324 [PMID: 36042580 DOI: 10.14701/ahbps.22-019]
- 64 Pawa R, Jiang D, Gilliam J, Clark C, Pawa S. EUS-guided hepaticogastrostomy for management of cholangitis, hepatolithiasis, and anastomotic stricture after Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *VideoGIE* 2021; 6: 225-227 [PMID: 34027254 DOI: 10.1016/j.vgje.2021.01.013]
- 65 Bhalla S, Sondhi A, Prabhu A, Law R. EUS-Guided hepaticogastrostomy in a pregnant patient with Roux-en-Y hepaticojejunostomy anatomy. *VideoGIE* 2022; 7: 287-288 [PMID: 36034067 DOI: 10.1016/j.vgje.2022.05.004]
- 66 郭玲 李俊, 程红. 经内镜逆行胰胆管造影术在胃肠改道术后患者中的诊断和治疗进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2017; 26: 104-106 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.01.030]
- 67 Schreiner MA, Chang L, Gluck M, Irani S, Gan SI, Brandabur JJ, Thirlby R, Moonka R, Kozarek RA, Ross AS. Laparoscopy-assisted versus balloon enteroscopy-assisted ERCP in bariatric post-Roux-en-Y gastric bypass patients. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 748-756 [PMID: 22301340 DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.019]
- 68 Ayoub F, Brar TS, Banerjee D, Abbas AM, Wang Y, Yang D, Draganov PV. Laparoscopy-assisted versus enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020; 8: E423-E436 [PMID: 32118116 DOI: 10.1055/a-1070-9132]
- 69 Abbas AM, Strong AT, Diehl DL, Brauer BC, Lee IH, Burbridge R, Zivny J, Higa JT, Falcão M, El Hajj II, Tamasky P, Enestvedt BK, Ende AR, Thaker AM, Pawa R, Jamidar P, Sampath K, de Moura EGH, Kwon RS, Suarez AL, Aburajab M, Wang AY, Shakhathreh MH, Kaul V, Kang L, Kowalski TE, Pannala R, Tokar J, Aadam AA, Tzimas D, Wagh MS, Draganov PV; LA-ERCP Research Group. Multicenter evaluation of the clinical utility of laparoscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1031-1039 [PMID: 29129525 DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.044]
- 70 Borel F, Branche J, Baud G, Gérard R, Pattou F, Caiazzo R. Management of Acute Gallstone Cholangitis after Roux-en-Y Gastric Bypass with Laparoscopic Transgastric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Obes Surg* 2019; 29: 747-748 [PMID: 30539515 DOI: 10.1007/s11695-018-3620-2]
- 71 Connell M, Sun WYL, Mocanu V, Dang JT, Kung JY, Switzer NJ, Birch DW, Karmali S. Management of choledocholithiasis after Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and pooled proportion meta-analysis. *Surg Endosc* 2022; 36: 6868-6877 [PMID: 35041054 DOI: 10.1007/s00464-022-09018-y]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



急性上消化道出血患者D-D、AT-III与幽门螺杆菌感染检测意义

程丛彪, 李娜

程丛彪, 李娜, 安吉县第二人民医院内科、急诊科 浙江省湖州市 313307

程丛彪, 副主任医师, 研究方向为内科、急诊科.

作者贡献分布: 程丛彪负责立项项目研究撰写文章, 李娜负责查找资料.

通讯作者: 程丛彪, 本科, 313307, 浙江省湖州市安吉县梅溪镇青松路, 安吉县第二人民医院内科. chengcongbiao@163.com

收稿日期: 2024-05-06

修回日期: 2024-06-01

接受日期: 2024-06-21

在线出版日期: 2024-07-28

Clinical significance of D-dimer, antithrombin III, and *Helicobacter pylori* infection in acute upper gastrointestinal bleeding

Cong-Biao Cheng, Na Li

Cong-Biao Cheng, Na Li, Departments of Internal Medicine and Emergency Medicine, Anji County Second People's Hospital, Huzhou 313307, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Cong-Biao Cheng, Undergraduate, Department of Internal Medicine, Anji County Second People's Hospital, Qingsong Road, Meixi Town, Anji County, Huzhou 313307, Zhejiang Province, China. chengcongbiao@163.com

Received: 2024-05-06

Revised: 2024-06-01

Accepted: 2024-06-21

Published online: 2024-07-28

Abstract

BACKGROUND

Although the number of patients with acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) has decreased in recent years, its

overall mortality rate is still as high as 5%-11%. D-dimer (D-D), antithrombin III (AT-III), and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection have been associated with gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis, but there is little research on their relationship with risk stratification of AUGIB.

AIM

To assess the clinical significance of D-D, AT-III, and *H. pylori* infection detection in patients with AUGIB.

METHODS

A total of 120 AUGIB patients treated at our hospital from June 2019 to October 2023 were selected as an observation group, and 120 healthy subjects were selected during the same period as a control group. Clinical data, D-D, AT-III, and *H. pylori* infection were compared between the two groups. The relationship of D-D, AT-III, and *H. pylori* infection with AUGIB was analyzed. D-D, AT-III, and *H. pylori* infection in patients with different risk of AUGIB were compared, and their diagnostic value for medium-high-risk AUGIB was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS

Age, plasma D-D level, and *H. pylori* infection rate in the observation group were significantly higher than those of the control group, while hemoglobin and AT-III levels were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that after adjusting for age, hemoglobin, and other factors, D-D, AT-III, and *H. pylori* infection were still related to AUGIB ($P < 0.05$). Plasma D-D levels and *H. pylori* infection rate in low-risk patients were significantly lower than those of medium-risk patients, and AT-III levels were significantly higher than those of medium-risk patients ($P < 0.05$). However, plasma D-D levels and *H. pylori* infection rate in medium-risk patients were significantly lower than those of high-risk patients, and AT-III levels were

significantly higher than those of high-risk patients ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) values of D-D, AT-III, and *H. pylori* infection alone for predicting high-risk AUGIB were 0.813, 0.776, and 0.711, respectively. The AUC value of their combination for prediction of high-risk AUGIB was 0.933, significantly greater than that of each of them alone, with the best sensitivity and specificity at 85.29% and 91.86%, respectively.

CONCLUSION

D-D, AT-III, and *H. pylori* infection are all associated with the occurrence and risk stratification of AUGIB. Clinical detection of these factors can help stratify patients with AUGIB.

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

Key Words: Acute upper gastrointestinal hemorrhage; *Helicobacter pylori*; D-dimer; Antithrombin III

Citation: Cheng CB, Li N. Clinical significance of D-dimer, antithrombin III, and *Helicobacter pylori* infection in acute upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 501-508

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/501.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.501>

摘要

背景

尽管近年来, 消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)患病人数有所下降, 但其整体病死率仍高达5%-11%。机体凝血-纤溶过程中的物质D-二聚体(D-dimer, D-D)、抗凝血酶III(antithrombin III, AT-III)及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与肝硬化患者消化道出血有关, 但关于其与AUGIB危险分层的研究较少。

目的

探究急性上AUGIB患者D-D、AT-III与*H. pylori*感染检测意义。

方法

选取2019-06/2023-10我院120例AUGIB患者作为观察组, 另选取同期健康体检者120例作为对照组。比较两组D-D、AT-III、*H. pylori*感染率, 并比较不同危险分层患者临床资料及D-D、AT-III与*H. pylori*感染情况, 分析AUGIB危险分层的影响因素, 以受试者工作特征曲线评价D-D、AT-III与*H. pylori*感染对中高危AUGIB的诊断价值。

结果

观察组血浆D-D水平及*H. pylori*感染率高于对照组, AT-III水平低于对照组($P < 0.05$); 中高危患者年龄、血浆D-D水平及*H. pylori*感染率高于低危患者, 血红蛋白

及AT-III水平低于低危患者($P < 0.05$), Logistic回归分析结果显示, 年龄、血红蛋白、D-D、AT-III及*H. pylori*感染均为AUGIB危险分层的独立影响因素($P < 0.05$); D-D、AT-III与*H. pylori*感染单独预测诊断中高危AUGIB的AUC值分别是0.813、0.776、0.711, 三者联合预测诊断AUC值为0.933, 明显大于各指标单独诊断, 最佳敏感度及特异度分别是85.29%、91.86%。

结论

D-D、AT-III、*H. pylori*感染均与AUGIB的发生及危险分层有关, 临床对其进行检测, 可诊断AUGIB患者危险分层。

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

关键词: 急性上消化道出血; 幽门螺杆菌; D-二聚体; 抗凝血酶III

核心提要: 急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)水平及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率高于健康体检者, 抗凝血酶III(antithrombin III, AT-III)水平低于健康体检者; D-D、AT-III及*H. pylori*感染均为AUGIB危险分层的独立影响因素, 推断D-D、AT-III与*H. pylori*感染可作为AUGIB危险分层的诊断生物标志物。

文献来源: 程丛彪, 李娜. 急性上消化道出血患者D-D、AT-III与幽门螺杆菌感染检测意义. *世界华人消化杂志* 2024; 32(7): 501-508

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/501.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.501>

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是全球范围内危急重症之一, 是指屈氏韧带以上消化道病变引发的出血, 以血便、呕血为主要表现, 病情进展迅速, 严重时伴有失血性周围循环障碍, 威胁患者生命安全^[1-3]。尽管近年来, AUGIB患病人数有所下降, 但其病死率仍无明显变化, 整体病死率仍高达5%-11%^[4,5]。因此, 早期及时诊断、评估AUGIB发生及病情程度尤为关键。AUGIB直接损伤消化道内皮细胞, 暴露内皮下结构, 大量释放胶原, 导致凝血系统启动, 但机体急性大量失血, 则会致使凝血-纤溶功能紊乱^[6,7]。目前已有研究证实, 机体凝血-纤溶过程中的物质D-二聚体(D-dimer, D-D)、抗凝血酶III(antithrombin III, AT-III)与肝硬化患者消化道出血有关^[8]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在宿主胃部, 并释放脂酶、蛋白酶等物质, 目前已被证实是AUGIB的重要危险因素^[9]。在一项急性脑梗死的研究中发现, *H. pylori*感染引起的微炎症状

态可促使血小板激活, 产生不可逆性血小板聚集, 造成消化道内皮损伤, 促使机体凝血-纤溶失衡^[10]. 基于此, 本研究观察AUGIB患者D-D、AT-III与*H. pylori*感染情况, 旨在为临床诊疗提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-06/2023-10我院120例AUGIB患者作为观察组, 纳入标准: (1)均符合《急性上消化道出血急诊诊治专家共识》中AUGIB相关诊断标准^[11]; (2)发病至入院诊治时间不足12 h; (3)病历资料详细完整. 排除标准: (1)合并下消化道出血者; (2)合并重要脏器功能障碍者; (3)伴有血液疾病或免疫缺陷疾病者; (4)合并恶性肿瘤者; (5)伴有新冠肺炎等急慢性感染性疾病者; (6)近期内接受消化道手术者; (7)纳入研究前四周内接受抗*H. pylori*感染、抗生素或抗凝药物药物者; (8)合并艾滋病、结核病等传染性疾病者. 另选取同期健康体检者120例作为对照组. 观察组男67例, 女53例, 年龄(60.83±8.62)岁, 体质量指数(23.84±2.71) kg/m²; 对照组男65例, 女55例, 年龄(59.47±7.61)岁, 体质量指数(23.57±2.69) kg/m². 两组基线资料比较差异无统计学意义. 本研究经医院伦理委员会审核批准(审批号: AR65Q98), 研究对象均自愿密切配合.

1.2 方法

1.2.1 检测方法: 受检者均于入院时抽取4 mL空腹肘静脉血, 枸橼酸钠抗凝后, 在4 °C环境下以3000 r/min、8.5 cm半径离心10 min, 取血浆、血清待检; 以免疫比浊法检测血浆D-D水平, 发色底物法检测AT-III水平, 采用“太阳”牌全自动凝血分析仪(CA-510型)及配套试剂盒, 以胶体金法测定血清*H. pylori* IgG抗体, 试剂盒购自上海凯创生物技术有限公司, 操作严格遵循仪器及试剂盒使用说明. 受检者均于首次诊断时采用¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)检测*H. pylori*感染情况, 当¹⁴C-UBT>100 dpm/mmol CO₂时判断为阳性, 血清*H. pylori* IgG抗体、¹⁴C-尿素呼气试验结果同时呈阳性确诊*H. pylori*感染.

1.2.2 危险分层判定方法: 参考Rockall评分系统^[12]进行危险分层, 其中Rockall评分≤2分为低危; Rockall评分3-4分为中危; Rockall评分≥5分为高危.

1.3 观察指标 (1)比较两组D-D、AT-III及*H. pylori*感染率; (2)比较不同危险分层患者基线资料; (3)比较不同危险分层患者D-D、AT-III与*H. pylori*感染情况; (4)分析AUGIB危险分层的影响因素; (5)评价D-D、AT-III与*H. pylori*感染对中高危AUGIB的诊断价值.

统计学处理 SPSS 26.0分析, 计量资料用(mean±SD)表示, *t*检验; 多组间比较用单因素方差分

析, 两两比较用LSD-*t*检验; 计数资料用*n*(%)表示, χ^2 ; 采用Logistic回归分析AUGIB危险分层的影响因素; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价D-D、AT-III与*H. pylori*感染对中高危AUGIB的诊断价值. *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组D-D、AT-III及*H. pylori*感染率比较 观察组血浆D-D水平及*H. pylori*感染率高于对照组, AT-III水平低于对照组(*P*<0.05), 见表1.

2.2 不同危险分层患者基线资料比较 不同危险分层患者体质量指数、吸烟、性别、饮酒、谷草转氨酶、总胆红素、谷丙转氨酶、血肌酐、白蛋白及血尿素氮比较, 差异无统计学意义; 中高危患者年龄高于低危患者, 血红蛋白低于低危患者(*P*<0.05), 见表2.

2.3 不同危险分层患者D-D、AT-III与*H. pylori*感染比较 中高危患者血浆D-D水平及*H. pylori*感染率高于低危患者, AT-III水平低于低危患者(*P*<0.05), 见表3.

2.4 AUGIB危险分层影响因素的Logistic回归分析 以AUGIB危险分层为因变量, 年龄、血红蛋白、D-D、AT-III及*H. pylori*感染为自变量, 按照表4进行赋值, 纳入Logistic回归分析, 结果显示, 年龄、血红蛋白、D-D、AT-III及*H. pylori*感染均为AUGIB危险分层的独立影响因素(*P*<0.05), 见表5.

2.5 D-D、AT-III与*H. pylori*感染对中高危AUGIB的诊断价值 以D-D、AT-III与*H. pylori*感染为源数据, 绘制D-D、AT-III与*H. pylori*感染诊断中高危AUGIB的ROC曲线, 结果显示, D-D、AT-III与*H. pylori*感染单独预测诊断中高危AUGIB的AUC值分别是0.813、0.776、0.711, 三者联合预测诊断AUC值为0.933, 明显大于各指标单独诊断, 最佳敏感度及特异度分别是85.29%、91.86%, 见表6, 图1.

3 讨论

生理状态下, 机体凝血-纤溶系统处于平衡状态, 这种状态得益于机体凝血及纤溶相关因子的平衡, 但机体发生AUGIB时, 会出现凝血-纤溶功能紊乱. 常规监测凝血四项指标虽可一定程度反映患者出血风险, 但易受所在地海拔、标本放置时间、温度及机体应激反应等影响, 个体差异较大^[13,14], 因此, 找寻具有特异性的生化标志物判断AUGIB风险尤为关键.

D-D作为机体继发性纤溶特异性指标, 可较为敏感地评价机体凝血功能及纤溶亢进状态^[15,16]; AT-III为机体重要抗凝物质, 抗凝效果约占机体总抗凝作用的70%左右^[17,18]. 现阶段, 已有多项研究指出, D-D、AT-III与出血有关, 如吴伟等学者^[19]指出, AUGIB患者经有效治疗

表 1 两组D-D、AT-III及*H. pylori*感染率比较

| 组别 | 例数 | D-D(mg/L) | AT-III(%) | <i>H. pylori</i> 感染 |
|---------------------|-----|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| 观察组 | 120 | 4.37 ± 0.98 ^a | 31.24 ± 7.69 ^a | 66(55.00) ^a |
| 对照组 | 120 | 3.64 ± 0.85 | 35.94 ± 8.31 | 24(20.00) |
| <i>t</i> / χ^2 | | 6.164 | 4.547 | 31.360 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

与对照组相比, ^a*P*<0.001. D-D: D-二聚体; AT-III: 抗凝血酶III; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 2 不同危险分层患者基线资料比较

| 项目 | 中高危(<i>n</i> = 56) | 低危(<i>n</i> = 64) | <i>t</i> / χ^2 | <i>P</i> |
|--------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 31(55.36) | 35(54.69) | 0.005 | 0.941 |
| 女 | 25(44.64) | 29(45.31) | | |
| 年龄(岁) | 63.42 ± 7.92 | 58.56 ± 7.14 | 3.535 | 0.001 ^a |
| 体质指数(kg/m ²) | 23.92 ± 2.69 | 23.77 ± 2.54 | 0.314 | 0.754 |
| 吸烟 | 21(37.50) | 22(34.38) | 0.127 | 0.722 |
| 饮酒 | 12(21.43) | 10(15.63) | 0.672 | 0.412 |
| 基础疾病 | | | | |
| 高血压 | 20(35.71) | 19(29.69) | 0.495 | 0.482 |
| 糖尿病 | 15(26.79) | 16(25.00) | 0.050 | 0.824 |
| 冠心病 | 7(12.50) | 6(9.38) | 0.302 | 0.583 |
| 肝硬化 | 5(8.93) | 4(6.25) | 0.309 | 0.578 |
| 出血部位 | | | | |
| 食管 | 15(26.79) | 17(28.13) | 0.05 | 0.975 |
| 胃 | 27(48.21) | 31(48.44) | | |
| 十二指肠球部 | 14(25.00) | 16(23.44) | | |
| 出血原因 | | | | |
| 静脉曲张破裂 | 14(25.00) | 17(26.56) | 0.068 | 0.967 |
| 溃疡性出血 | 24(42.86) | 26(40.63) | | |
| 急性胃粘膜损伤 | 18(32.14) | 21(32.81) | | |
| 总胆红素(μmol/L) | 16.58 ± 3.12 | 15.87 ± 2.94 | 1.283 | 0.202 |
| 谷草转氨酶(U/L) | 38.14 ± 7.07 | 37.92 ± 6.25 | 0.181 | 0.857 |
| 谷丙转氨酶(U/L) | 35.16 ± 7.94 | 34.07 ± 6.79 | 0.811 | 0.419 |
| 血尿素氮(mol/L) | 6.24 ± 1.81 | 5.99 ± 1.72 | 0.775 | 0.440 |
| 血肌酐(μmol/L) | 79.58 ± 15.31 | 75.24 ± 12.90 | 1.685 | 0.095 |
| 白蛋白(g/L) | 29.02 ± 3.84 | 30.12 ± 5.06 | 1.326 | 0.187 |
| 血红蛋白(g/L) | 96.84 ± 12.45 | 106.39 ± 18.69 | 3.245 | 0.002 ^a |

与对照组相比, ^a*P*<0.01.

后, 血浆D-D水平明显下降, 且其下降幅度越大, 疗效越好; 刘慧丽等学者^[20]提出, AT-III活性变化与机体出血风险密切相关, 而何佳佳等学者^[21]则明确表明AT-III活性下降是孕妇产后出血的保护因素. 本研究中观察组血浆D-D水平高于对照组, AT-III水平低于对照组, 表明D-D、AT-III水平影响AUGIB出血风险. 分析原因, 可能是由于(1)D-D水平升高可能是机体的一个应激反应, AUGIB发生时, 机体紧急启动凝血-纤溶系统, 刺激血栓形成, 以促

进损伤血管修复, 避免血流流出; (2)血管内皮细胞损伤及炎症反应为AUGIB的重要机制, 其中血管内皮细胞损伤可造成AT-III生成障碍, 炎症反应则可抑制AT-III活性, 导致其半衰期降低, 最终造成其活性严重不足.

梁金排等学者^[22]在一项*H. pylori*感染与冠心病患者AUGIB的关系研究中发现, *H. pylori*感染可增加AUGIB发生风险. 而本研究中观察组*H. pylori*感染率明显高于对照组, 与上述研究一致, 分析原因, 可能是由于*H. pylori*

表 3 不同危险分层患者D-D、AT-III与H. pylori感染比较

| 危险分层 | 例数 | D-D(mg/L) | AT-III(%) | H. pylori感染 |
|------------|----|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| 低危 | 64 | 3.79 ± 0.90 ^a | 33.84 ± 7.42 ^a | 26(40.63) ^a |
| 中高危 | 56 | 5.03 ± 1.37 | 28.27 ± 6.83 | 40(71.43) |
| F/χ^2 | | 5.927 | 4.257 | 11.450 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

与中高危相比, ^a*P*<0.001. D-D: D-二聚体; AT-III: 抗凝血酶III; H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 4 变量赋值情况

| 变量 | 赋值情况 |
|-------------|-----------------|
| 因变量 | |
| AUGIB | 低危 = 0, 中高危 = 1 |
| 自变量 | |
| 年龄 | 连续变量, 按照实际值 |
| 血红蛋白 | 连续变量, 按照实际值 |
| D-D | 连续变量, 按照实际值 |
| AT-III | 连续变量, 按照实际值 |
| H. pylori感染 | 未感染 = 0, 感染 = 1 |

AUGIB: 急性上消化道出血; D-D: D-二聚体; AT-III: 抗凝血酶III; H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 5 AUGIB危险分层影响因素的Logistic回归分析

| 因素 | β | S.E. | Wald χ^2 | <i>P</i> | OR | 95%CI |
|-------------|---------|-------|---------------|----------|-------|--------------|
| 年龄 | 1.154 | 0.352 | 10.744 | <0.001 | 3.170 | 1.471-6.832 |
| 血红蛋白 | -0.648 | 0.192 | 11.400 | <0.001 | 0.523 | 0.415-0.659 |
| D-D | 1.614 | 0.389 | 17.220 | <0.001 | 5.024 | 2.785-9.063 |
| AT-III | -0.698 | 0.178 | 15.389 | <0.001 | 0.497 | 0.405-0.611 |
| H. pylori感染 | 1.697 | 0.370 | 21.041 | <0.001 | 5.459 | 2.319-12.849 |

AUGIB: 急性上消化道出血; D-D: D-二聚体; AT-III: 抗凝血酶III; H. pylori: 幽门螺杆菌.

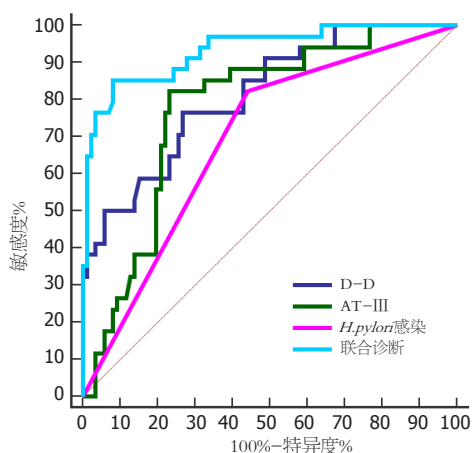


图 1 D-D、AT-III与H. pylori感染诊断中高危AUGIB的ROC曲线. D-D: D-二聚体; AT-III: 抗凝血酶III; H. pylori: 幽门螺杆菌; AUGIB: 消化道出血; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

表 6 D-D、AT-III与*H. pylori*感染对中高危AUGIB的诊断价值

| 指标 | AUC | 95%CI | Z统计 | 敏感度 | 特异度 | P |
|---------------------|-------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| D-D | 0.813 | 0.731-0.878 | 7.308 | 76.47% | 73.26% | <0.001 |
| AT-III | 0.776 | 0.690-0.847 | 6.096 | 82.35% | 76.74% | <0.001 |
| <i>H. pylori</i> 感染 | 0.711 | 0.600-0.772 | 4.465 | 82.35% | 55.81% | <0.001 |
| 联合诊断 | 0.933 | 0.872-0.970 | 16.629 | 85.29% | 91.86% | <0.001 |

AUGIB: 急性上消化道出血; D-D: D-二聚体; AT-III: 抗凝血酶III; *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

感染可在胃黏膜产生氮气, 促使大量空泡毒素释放, 介导免疫炎症反应, 促使炎症因子大量分泌, 进而导致消化道黏膜损伤, 增加出血风险. *H. pylori*感染不仅可诱导炎症反应, 还参与炎症反应的维持^[23]; D-D水平升高、AT-III水平下降则提示机体凝血-纤溶功能紊乱, 促进血栓形成, 进而激活炎症反应^[24,25], 而炎症反应可机体出现强烈应激反应, 增加AUGIB发病风险.

尽管目前临床治疗AUGIB方法多样, 如介入、内镜、药物、手术及输注新鲜冰冻血浆等, 但AUGIB患者病死率仍居高不下, 而存活患者, 特别是中高危患者再次发生消化道出血风险更高, 预后较差^[26]. 因此, 准确评估AUGIB患者危险程度, 继而进行个体化治疗, 有助于降低患者不良结果风险. 本研究中低危患者血浆D-D水平及*H. pylori*感染率<中危患者>高危患者, AT-III水平<中危患者>高危患者, 提示血浆D-D、AT-III及*H. pylori*感染与AUGIB患者危险分层有关, 危险分层越高, 机体凝血-纤溶失衡及*H. pylori*感染导致的炎症反应越剧烈. 且进一步Logistic回归分析显示, 调整年龄、血红蛋白等其他因素后, D-D、AT-III、*H. pylori*感染均为AUGIB患者危险分层的独立影响因素, 由此推测早期检测AUGIB患者血浆D-D、AT-III水平及*H. pylori*感染情况, 可能有助于诊断AUGIB患者危险分层. 进一步ROC曲线分析显示, D-D、AT-III与*H. pylori*感染单独预测诊断中高危AUGIB的AUC值分别是0.813、0.776、0.711, 均具有一定诊断效能. 三者联合诊断AUC值为0.933, 明显大于各指标单独诊断, 诊断效能较高. 故基于本研究结果, 临床应积极检测AUGIB患者血浆D-D、AT-III水平及*H. pylori*感染情况, 以尽早判别患者危险分层, 有助于指导临床治疗方案制定, 从而改善患者预后. 但本研究样本量较小, 检测时间单一, 且缺乏其他凝血功能指标的检测, 有待临床日后扩大样本量, 增加其他凝血功能指标检测, 增设指标检测时间点, 进一步证实本研究结论.

4 结论

综上所述, D-D、AT-III、*H. pylori*感染均与AUGIB的发生及危险分层有关, 临床对其进行检测, 可诊断AUGIB

患者危险分层. 为疾病治疗提供依据.

文章亮点

实验背景

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)整体病死率仍高达5%-11%. 因此, 寻找有效的生物标志物是判断AUGIB发生及病情程度的有效方法. D-二聚体(D-dimer, D-D)、抗凝血酶III(antithrombin III, AT-III)与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)均与消化道出血及危险分层有关, 且其在AUGIB水平异常及可检测性, 可能作为AUGIB危险分层的潜在标志物.

实验动机

本研究旨在观察D-D、AT-III、*H. pylori*感染在AUGIB患者中的表达差异, 分析其与AUGIB患者危险分层的相关性, 初步探讨D-D、AT-III、*H. pylori*感染作为生物标志物在AUGIB患者危险分层评估中的价值.

实验目标

AUGIB患者D-D、*H. pylori*感染率高于健康体检者, AT-III低于健康体检者, 患者D-D、AT-III、*H. pylori*感染均与AUGIB患者危险分层有关.

实验方法

采用免疫比浊法检测AUGIB患者与健康体检者血浆D-D水平, 发色底物法检测AT-III水平, 采用“太阳”牌全自动凝血分析仪(CA-510型)及配套试剂盒, 以胶体金法测定血清*H. pylori* IgG抗体, 采用Logistic回归分析AUGIB危险分层的影响因素, 采用受试者工作特征曲线评价D-D、AT-III与*H. pylori*感染对中高危AUGIB的诊断价值.

实验结果

D-D、AT-III、*H. pylori*感染均与AUGIB的发生及危险分层有关, 且三者联合预测诊断明显大于各指标单独诊断, 最佳敏感度及特异度分别是85.29%、91.86%.

实验结论

D-D、AT-III、*H. pylori*感染有望成为AUGIB诊断、危险分层的有效生物学指标。

展望前景

D-D、AT-III、*H. pylori*感染作为AUGIB患者评估危险分层标志物仍需扩大研究样本, 减少偏倚。

5 参考文献

- Lau JYW. Improving outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27: 1-2 [PMID: 33642349 DOI: 10.4103/sjg.sjg_552_20]
- Gottlieb M, Slagle W, Ruff J. What Is the Efficacy of Tranexamic Acid for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding? *Ann Emerg Med* 2021; 77: 371-373 [PMID: 32782082 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.06.032]
- Yadav RS, Bargujar P, Pahadiya HR, Yadav RK, Upadhyay J, Gupta A, Lakhotia M. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Hexagenarians or Older (≥ 60 Years) Versus Younger (< 60 Years) Patients: Clinico-Endoscopic Profile and Outcome. *Cureus* 2021; 13: e13521 [PMID: 33786228 DOI: 10.7759/cureus.13521]
- Yu Q, Funaki B, Navuluri R, Zangan S, Zhang A, Cao D, Leef J, Ahmed O. Empiric Transcatheter Embolization for Acute Arterial Upper Gastrointestinal Bleeding: A Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 216: 880-893 [PMID: 33566631 DOI: 10.2214/AJR.20.23151]
- 刘霜, 张小明, 杨美霞, 柴亚歌, 黄睿, 郑丹文, 于学忠, 朱华栋. 急性上消化道出血患者既往出血次数与90 d全因死亡和再出血的关系: 一项真实世界研究. *中华急诊医学杂志* 2021; 30: 593-601 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.05.015]
- Sveinsdottir A, Gudmundsdottir JJ, Hreinsson JP, Andersen K, Björnsson ES. Acute gastrointestinal bleeding among patients on antiplatelet and anticoagulant therapy after percutaneous coronary intervention. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 733-739 [PMID: 33794728 DOI: 10.1080/00365521.2021.1906945]
- 魏寿忠, 彭炜童. 血栓弹力图在急性上消化道出血患者凝血功能评估中的应用. *实用检验医师杂志* 2021; 13: 197-200 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.04.002]
- 马维兰, 康海虎, 马正军. 老年肝硬化病人凝血四项与抗凝血酶 III、D-二聚体的水平变化及意义. *实用老年医学* 2017; 31: 879-880 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2017.09.022]
- 钟玉福, 林明强, 冯奇桃, 林亚发, 符名勇. 肝硬化并发上消化道出血的危险因素及其Hp感染基因型与Foxp3和ROR γ 基因表达水平. *中华医院感染学杂志* 2023; 33: 1814-1818 [DOI: 10.11816/cn.ni.2023-221971]
- 冉亚娟, 逢涛. 不同病情程度急性脑梗死患者ACI、HP水平变化及动态监测意义. *中国卫生工程学* 2021; 20: 491-492, 495 [DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2021.03.052]
- 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治专家共识. *中国急救医学* 2010; 30: 289-293 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2010.04.001]
- Franco MC, Jang S, Martins BDC, Stevens T, Jairath V, Lopez R, Vargo JJ, Barkun A, Maluf-Filho F. Risk Stratification in Cancer Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: Comparison of Glasgow-Blatchford, Rockall and AIMS65, and Development of a New Scoring System. *Clin Endosc* 2022; 55: 240-247 [PMID: 35052025 DOI: 10.5946/ce.2021.115]
- Hamer HM, Stroobants AK, Bavalua R, Ponjee GAE, Klok FA, van der Hulle T, Huisman MV, Hendriks HA, Middeldorp S. Diagnostic accuracy of four different D-dimer assays: A post-hoc analysis of the YEARS study. *Thromb Res* 2021; 201: 18-22 [PMID: 33626463 DOI: 10.1016/j.thromres.2021.02.003]
- Rashidi-Alavijeh J, Ceylan AS, Wedemeyer H, Kleefisch M, Willuweit K, Lange CM. Standard coagulation tests are superior to thromboelastometry in predicting outcome of patients with liver cirrhosis. *PLoS One* 2020; 15: e0236528 [PMID: 32722691 DOI: 10.1371/journal.pone.0236528]
- Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, Philippon AL, Curac S, Fémy F, Gorlicki J, Chouihed T, Goulet H, Montassier E, Dumont M, Lozano Polo L, Le Borgne P, Khellaf M, Bouzid D, Raynal PA, Abdessaied N, Laribi S, Guenezan J, Ganansia O, Bloom B, Miró O, Cahanado M, Simon T. Effect of a Diagnostic Strategy Using an Elevated and Age-Adjusted D-Dimer Threshold on Thromboembolic Events in Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326: 2141-2149 [PMID: 34874418 DOI: 10.1001/jama.2021.20750]
- Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, de Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LEF, Rocha AT, Tramuja L, Santos SV, Diaz DRA, Viana LS, Melro LMG, de Alcântara Chaud MS, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MDA, Lima RGSD, de Souza Dantas VC, Fernandes ACS, Gebara OCE, Hernandes ME, Queiroz DAR, Veiga VC, Canesin MF, de Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazzana MB, Liporace IL, de Oliveira Twardowsky A, Maia LN, Machado FR, de Matos Soeiro A, Conceição-Souza GE, Armaganian L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LCP, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2253-2263 [PMID: 34097856 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4]
- 庞洁, 黄金晶. HGB、WBC、D-D、AT-III 预测急性淋巴细胞白血病患儿合并深静脉血栓栓塞的价值分析. *医学理论与实践* 2022; 35: 4160-4163 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.24.006]
- Zhang S, Li X, Ma H, Zhu M, Zhou Y, Zhang Q, Peng H. Relationship between Antithrombin III Activity and Mortality in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD* 2022; 19: 353-364 [PMID: 36469629 DOI: 10.1080/15412555.2022.2106200]
- 吴伟, 叶晓丹, 刘剑峰, 曾凤兰, 赖伟华, 戴穗茹. 磺胺乙胺联合质子泵抑制剂奥美拉唑治疗急性上消化道出血的效果及对患者免疫功能的影响. *中国医药* 2021; 16: 1048-1051 [DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.07.021]
- 刘慧丽, 王雪莹, 姚莉芸, 石国素, 唐连敏, 郝俊兰. 孕妇血清THBS-1、AT-III和25(OH)D表达水平对产后出血的预测价值分析. *现代检验医学杂志* 2021; 36: 106-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.022]
- 何佳佳, 漆洪波, 邓娜, 杨燕, 罗将来, 陈进琼. 产后出血的危险因素及血清AT-III、BNP、NO对其预测价值探讨. *中国性科学* 2020; 29: 85-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.03.025]
- 梁金排, 刘淑红, 赵红玲, 肖翠君. 幽门螺杆菌感染与冠心病患者抗血小板治疗后上消化道出血的关系研究. *解放军预防医学杂志* 2018; 36: 1121-1124 [DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2018.09.008]
- 董海宁, 李浩, 李明明. 急性上消化道出血严重程度与患者幽门螺杆菌感染和炎症因子及凝血功能的相关性. *中国微生态学杂志* 2023; 35: 717-720, 725 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202306015]
- Zhang W, Sang L, Shi J, Zhong M, Jiang L, Song B, Kang L, Zhang Y, Zhang D, Yu Y, Zheng X. Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 4794-4810 [PMID: 33591951 DOI: 10.18632/aging.202496]
- 蔡聪颖. 抗凝血酶原-III凝血指标和D-二聚体对不同程度妊娠高血压疾病的诊断价值. *河北医学* 2021; 27: 920-924 [DOI: 10.3969/



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》正文要求

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

胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响

向霞, 李小英

向霞, 浙江省长兴县中医院消化内科 浙江省湖州市 313100

李小英, 浙江省长兴县中医院肿瘤科 浙江省湖州市 313100

向霞, 主治医师, 研究方向为消化内科.

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目, No. 2024ZL1038.

作者贡献分布: 向霞负责文章立题撰写和修稿; 李小英负责搜集资料.

通讯作者: 向霞, 主治医师, 313100, 浙江省湖州市长兴县长吕路99号, 浙江省长兴县中医院消化内科. 15105725485@163.com

收稿日期: 2024-04-19

修回日期: 2024-06-02

接受日期: 2024-06-21

在线出版日期: 2024-07-28

Infection with Epstein-Barr virus in gastric cancer patients and its impact on prognosis

Xia Xiang, Xiao-Ying Li

Xia Xiang, Department of Gastroenterology, Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

Xiao-Ying Li, Department of Oncology, Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project, No. 2024ZL1038.

Corresponding author: Xia Xiang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 99 Changlv Road, Changxing County, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China. 15105725485@163.com

Received: 2024-04-19

Revised: 2024-06-02

Accepted: 2024-06-21

Published online: 2024-07-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer is one of the major malignant tumors that threaten human life and health. Epstein-Barr virus (EBV) is a carcinogenic virus that mainly infects epithelial cells and B cells, and is closely related to the occurrence and development of various tumors. This study attempted to explore the EBV infection status in patients with gastric cancer and its impact on prognosis.

AIM

To investigate the EBV infection status in patients with gastric cancer and its impact on the prognosis.

METHODS

A total of 300 patients with gastric cancer treated at our hospital from January 2020 to December 2022 were selected as a study group, and another 150 patients with benign gastric tumors (gastric polyps) of the same age group were selected in the same period as a control group. The clinical data and positive rate of EBV infection were compared between the two groups, and the correlation between EBV infection and clinical characteristics of gastric cancer was analyzed. The clinical data and positive rate of EBV infection were compared in study group patients with different prognoses, and the influencing factors of poor prognosis of gastric cancer were analyzed. A nomogram model was constructed based on the influencing factors identified to predict the prognosis of gastric cancer.

RESULTS

The positive rate of EBV infection in the study group (10.67%) was higher than that of the control group (1.33%; $P < 0.05$). The positive rate of EBV infection (21.05%) in patients with mixed type gastric cancer (Lauren's classification) was higher than those of patients with intestinal type (7.19%), diffuse type (7.50%) and unclassified type (0.00%). The positive rate of EBV infection in programmed death-1 (PD-1) positive

gastric cancer patients (19.61%) was higher than that of PD-1 negative ones (6.06%; $P < 0.05$), and the positive rate of EBV infection in programmed death receptor 1 (PD-L1) positive gastric cancer patients (21.13%) was also higher than that of PD-L1 negative ones (7.42%; $P < 0.05$). In the study group, the proportions of patients with TNM stage III/IV, T3 + T4 stage, lymph node metastasis, and poorly differentiated tumors, and the positive rates of PD-1, PD-L1, and EBV infection were significantly higher in patients with a poor prognosis than in those with a good prognosis ($P < 0.05$). Age, TNM stage III/IV, depth of invasion (T3 + T4), lymph node metastasis, low differentiation, PD-1 positivity, PD-L1 positivity, and EBV infection were identified to be independent risk factors for poor prognosis of gastric cancer ($P < 0.05$). A nomogram model for predicting poor prognosis was constructed based on these independent risk factors. The area under the curve of the model for predicting poor prognosis in gastric cancer patients was 0.924 (95% confidence interval: 0.892-0.956), suggesting high prediction efficiency. The correlation size (Dxy value) between the predicted value and the actual value of the model was 0.848, indicating a good calibration degree. Moreover, the model had significant positive net benefit, and had good clinical utility in predicting the risk of poor prognosis in patients with gastric cancer.

CONCLUSION

Patients with gastric cancer have a high positive rate of EBV infection, which is related to Lauren's classification and the PD-1/PD-L1 signaling pathway. EBV infection is an independent risk factor for poor prognosis of gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; Epstein-Barr virus; Clinical features; Relevance; Prognosis

Citation: Xiang X, Li XY. Infection with Epstein-Barr virus in gastric cancer patients and its impact on prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 509-516

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/509.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.509>

摘要

背景

胃癌是威胁人类生命健康的主要恶性肿瘤之一, 人类疱疹病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是一种致癌病毒, 主要感染上皮细胞、B细胞, 与多种肿瘤的发生发展密切相关. 本研究尝试探究胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响.

目的

研究胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响.

方法

选取2020-01/2022-12本院300例胃癌患者作为研究组,

另选同期同年龄段150例胃部良性肿瘤(胃息肉)患者作为对照组. 比较研究组和对照组临床资料、EBV感染阳性率, 分析EBV感染与胃癌临床特征的相关性, 分析胃癌预后不良的影响因素, 根据影响因素构建预测预后不良的列线图模型, 分析列线图模型的预测价值.

结果

研究组EBV感染阳性率(10.67%)高于对照组(1.33%) ($P < 0.05$); Lauren分型混合型胃癌患者EBV感染阳性率(21.05%)高于肠型(7.19%)、弥漫型(7.50%)、未分型(0.00%)患者, 程序性死亡分子1(programmed death-1, PD-1)阳性胃癌患者EBV感染阳性率(19.61%)高于PD-1阴性患者(6.06%), 程序性死亡配体1(programmed death receptor 1, PD-L1)阳性胃癌患者EBV感染阳性率(21.13%)高于PD-L1阴性患者(7.42%) ($P < 0.05$); 研究组预后不良患者年龄、TNM分期III-IV期占比、浸润深度T3+T4占比、淋巴结转移占比、分化程度低分化占比、PD-1阳性率、PD-L1阳性率、EBV感染阳性率高于预后良好患者 ($P < 0.05$); 年龄、TNM分期III-IV期、浸润深度T3+T4、淋巴结转移、分化程度低分化、PD-1阳性、PD-L1阳性、EBV感染阳性均为胃癌预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$); 根据影响因素构建预测预后不良的列线图模型, 该模型预测胃癌患者预后不良的曲线下面积为0.924(95%CI: 0.892-0.956), 具有较高预测效能, 且预测预后不良的校准度、临床效用良好.

结论

胃癌患者具有较高EBV感染阳性率, EBV感染与Lauren分型、PD-1/PD-L1信号通路有关, 且是胃癌预后不良的影响因素.

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

关键词: 胃癌; 人类疱疹病毒; 临床特征; 相关性; 预后

核心提要: 胃癌患者具有较高人类疱疹病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染阳性率, EBV感染与Lauren分型、程序性死亡分子1/程序性死亡配体1信号通路有关, 且是胃癌预后不良的影响因素.

文献来源: 向霞, 李小英. 胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响. *世界华人消化杂志* 2024; 32(7): 509-516

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/509.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.509>

0 引言

胃癌是全球主要癌症负担, 全球每年有超过100万人新诊断为胃癌^[1,2]. 胃癌的发生受多方面因素影响, 如饮食

不当、遗传因素、接触化学致癌物、幽门螺杆菌感染、人类疱疹病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染等^[3]. 其中EBV是一种致癌病毒, 主要感染上皮细胞、B细胞, 也能感染免疫细胞, 与多种肿瘤的发生发展密切相关, 每年导致约20万例癌症相关死亡^[4,5]. 有证据表明, EBV感染与胃部等消化道肿瘤的发生存在一定的关系^[6,7]. 研究显示, EBV感染人体后将其DNA整合到宿主体内, 然后在潜伏蛋白的作用下通过微小核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)影响脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)甲基化, 从而促进胃癌的发生^[8]. 但EBV感染参与胃癌的发病机制及对预后的影响尚未明确, 本研究重点对此进行探究, 以期对EBV感染相关胃癌防治提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 根据临床样本量估算方法, 参考估计样本含量公式计算, δ 约为7, 总体标准差(σ)为6, α 取双侧0.05, 检测功效为0.95, 代入公式, $N = [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})\sigma/2\delta]^2(Q_1^{-1} + Q_2^{-1})$, 得出最小样本量为270例. 选取2020-01/2022-12本院300例胃癌患者作为研究组, 胃癌诊断参照《胃癌诊疗规范(2018年版)》^[9]. 另选同期同年龄段150例胃部良性肿瘤(胃息肉)患者作为对照组. 纳入标准: (1)胃癌及胃部良性肿瘤均经手术病理组织诊断确诊; (2)于我院行手术治疗; (3)手术前尚未接受相关治疗; (4)临床资料完整; (5)已签署同意书. 排除标准: (1)其他原发恶性肿瘤; (2)心肺肝肾等脏器严重功能不全; (3)精神疾病; (4)免疫系统障碍相关疾病; (5)复发性胃癌; (6)凝血功能障碍; (7)幽门螺杆菌感染.

1.2 方法

1.2.1 EBV感染检测: 所有研究对象均取肿瘤组织, 采用EBV编码的小RNA原位杂交检测检测肿瘤组织EBV感染情况. 取肿瘤组织常规处理后切片(3 μ m)、烤片(2 h), 以DL-DYE全自动染色仪(珠海迪尔生物)检测. 以已知阳性组织为阳性外对照, 显微镜下观察切片肿瘤细胞细胞核, EBV感染阳性表现为弥漫性或散在的点状蓝色信号.

1.2.2 胃癌治疗及预后评估: 研究组患者均参照《胃癌诊疗指南(2022年版)》^[9]制定治疗方案, 治疗后随访1年, 随访方法为电话、微信、门诊, 每个月随访1次. 统计随访期间复发、转移及死亡情况, 将复发、转移及死亡判定为预后不良, 未复发、转移或死亡判定为预后良好.

1.3 观察指标 (1)研究组和对照组临床资料、EBV感染阳性率; (2)分析EBV感染与胃癌临床特征的相关性; (3)研究组不同预后患者临床资料、EBV感染阳性率; (4)分析胃癌预后不良的影响因素; (5)根据影响因素构建预测

预后不良的列线图模型.

统计学处理 采用SPSS 27.0软件统计、检验. 计数资料以率(%)表示, 用 χ^2 检验. 计量资料以K-S法检验符合正态分布, 以mean \pm SD表示, 用 t 检验. 影响因素分析采用Logistic多因素回归. 预测价值分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线及决策曲线(decision curve analysis, DCA), 曲线下面积(area under the curve, AUC) $>$ 0.9表示预测效能较高. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 研究组和对照组临床资料、EBV感染阳性率比较 研究组EBV感染阳性率高于对照组($P < 0.05$), 见表1.

2.2 EBV感染与胃癌临床特征的相关性分析 胃癌患者不同Lauren分型、程序性死亡分子1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡配体1(programmed death receptor 1, PD-L1)之间的EBV感染阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2.

2.3 研究组不同预后患者临床资料、EBV感染阳性率比较 随访期间, 研究组脱落8例(均为EBV感染阴性患者), 完成随访的292例患者中预后不良85例, 预后良好207例. 预后不良患者年龄、TNM分期III-IV期占比、浸润深度T3+T4占比、淋巴结转移占比、分化程度低分化占比、PD-1阳性率、PD-L1阳性率、EBV感染阳性率高于预后良好患者($P < 0.05$), 见表3.

2.4 胃癌预后不良的影响因素分析 以胃癌患者是否发生预后不良为因变量(赋值: 否 = 0, 是 = 1), 将表3中差异有统计学意义指标作为自变量(赋值: 年龄: 连续变量, 原值代入; TNM分期III-IV期: 否 = 0, 是 = 1; 浸润深度T3+T4: 否 = 0, 是 = 1; 淋巴结转移: 无 = 0, 有 = 1; 分化程度低分化: 否 = 0, 是 = 1; PD-1阳性: 否 = 0, 是 = 1; PD-L1阳性: 否 = 0, 是 = 1; EBV感染阳性: 否 = 0, 是 = 1), 通过Logistic多因素回归分析显示, 年龄、TNM分期III-IV期、浸润深度T3+T4、淋巴结转移、分化程度低分化、PD-1阳性、PD-L1阳性、EBV感染阳性均为胃癌预后不良的独立危险因素($P < 0.05$), 见表4.

2.5 预测预后不良的列线图模型构建 胃癌患者预后不良为目标事件, 以Logistic多因素回归分析筛选出的8个影响因素: 年龄、TNM分期、浸润深度、淋巴结转移情况、分化程度、PD-1表达情况、PD-L1表达情况、EBV感染情况为预测指标, 构建胃癌患者预测预后不良的列线图模型构建, 见图1.

2.6 列线图模型对预后不良的预测价值分析 绘制列线图模型的ROC曲线、校准曲线及DCA, 见图2-4. 由图可知, 该模型预测胃癌患者预后不良的AUC为

表 1 研究组和对照组临床资料、EBV感染阳性率比较[(mean ± SD)/n(%)]

| 组别 | n | 性别 | | 年龄(岁) | 体重指数(kg/m ²) | 吸烟史 | 饮酒史 | 胃癌家族史 | 高血压 | 糖尿病 | 高脂血症 | EBV感染阳性 |
|------------|-----|------------|------------|--------------|--------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
| | | 男 | 女 | | | | | | | | | |
| 研究组 | 300 | 183(61.00) | 117(39.00) | 60.53 ± 8.59 | 22.81 ± 1.63 | 101(33.67) | 129(43.0) | 42(14.00) | 54(18.00) | 46(15.33) | 31(10.33) | 32(10.67) ^b |
| 对照组 | 150 | 82(54.67) | 68(45.33) | 59.24 ± 8.13 | 23.05 ± 1.77 | 43(28.67) | 55(36.67) | 13(8.67) | 19(12.67) | 17(11.33) | 12(8.00) | 2(1.33) |
| χ^2/t | | | 1.657 | 1.529 | 1.430 | 1.149 | 1.660 | 2.651 | 2.093 | 1.329 | 0.630 | 12.472 |
| P | | | 0.198 | 0.127 | 0.153 | 0.284 | 0.198 | 0.104 | 0.148 | 0.249 | 0.427 | <0.001 |

^bP<0.01, 与对照组相比; EBV为人类疱疹病毒.

表 2 EBV感染与胃癌临床特征的相关性分析

| 临床特征 | n | EBV感染阳性 | χ^2 | P | |
|--------------------------|-----------|---------|------------------------|--------|--------|
| 性别 | 男 | 183 | 20(10.93) | 2.233 | 0.135 |
| | 女 | 117 | 12(10.26) | | |
| 年龄(岁) | <60 | 142 | 15(10.56) | 0.003 | 0.956 |
| | ≥60 | 158 | 17(10.76) | | |
| 体重指数(kg/m ²) | <24 | 203 | 22(10.84) | 0.019 | 0.890 |
| | ≥24 | 97 | 10(10.31) | | |
| 胃癌家族史 | 有 | 42 | 5(11.90) | 0.000 | 0.991 |
| | 无 | 258 | 27(10.47) | | |
| 病理分型 | 腺癌 | 231 | 24(10.39) | 0.217 | 0.897 |
| | 印戒细胞癌 | 48 | 6(12.50) | | |
| | 其他 | 21 | 2(9.52) | | |
| TNM分期 | I - II期 | 182 | 19(10.44) | 0.025 | 0.874 |
| | III - IV期 | 118 | 13(11.02) | | |
| 肿瘤最大径(cm) | <3.5 | 116 | 12(10.34) | 0.021 | 0.886 |
| | ≥3.5 | 184 | 20(10.87) | | |
| 浸润深度 | T1+T2 | 175 | 18(10.29) | 0.064 | 0.800 |
| | T3+T4 | 125 | 14(11.20) | | |
| 肿瘤部位 | 贲门 | 95 | 10(10.53) | 0.004 | 0.998 |
| | 胃体 | 131 | 14(10.69) | | |
| | 胃窦 | 74 | 8(10.81) | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 116 | 8(6.90) | 2.821 | 0.093 |
| | 无 | 184 | 24(13.04) | | |
| 分化程度 | 低分化 | 155 | 17(10.97) | 0.055 | 0.973 |
| | 中分化 | 94 | 10(10.64) | | |
| | 高分化 | 51 | 5(9.80) | | |
| Lauren分型 | 肠型 | 139 | 10(7.19) | 11.801 | 0.008 |
| | 混合型 | 76 | 16(21.05) | | |
| | 弥漫型 | 80 | 6(7.50) | | |
| | 未分型 | 5 | 0(0.00) | | |
| PD-1 | 阳性 | 102 | 20(19.61) ^b | 12.966 | <0.001 |
| | 阴性 | 198 | 12(6.06) | | |
| PD-L1 | 阳性 | 71 | 15(21.13) ^b | 10.680 | 0.001 |
| | 阴性 | 229 | 17(7.42) | | |

^bP<0.01, 与阴性相比; EBV: 人类疱疹病毒; PD-1: 程序性死亡分子1; PD-L1: 程序性死亡配体1.

0.924(95%CI: 0.892-0.956), 具有较高预测效能; 且模型预测预后不良的校准度良好, 预测值和实际值的相关性大

小Dxy值为0.848, 模型与实际观测结果一致性较好; 该模型具有明显的正向净收益.

表 3 研究组不同预后患者临床资料、EBV感染阳性率比较[(mean ± SD)/n(%)]

| 项目 | 预后不良(n = 85) | 预后良好(n = 207) | $t/\chi^2/tu$ | P |
|--------------------------|---------------------------|---------------|---------------|--------|
| 性别 | | | 0.230 | 0.632 |
| 男 | 50(58.82) | 128(61.84) | | |
| 女 | 35(41.18) | 79(38.16) | | |
| 年龄(岁) | 65.17 ± 8.62 ^b | 58.51 ± 7.87 | 6.387 | <0.001 |
| 体重指数(kg/m ²) | 22.68 ± 1.70 | 23.03 ± 1.62 | 1.653 | 0.099 |
| 吸烟史 | 29(34.12) | 67(32.37) | 0.084 | 0.772 |
| 饮酒史 | 37(43.53) | 86(41.55) | 0.097 | 0.755 |
| 胃癌家族史 | 15(17.65) | 25(12.08) | 1.581 | 0.209 |
| 高血压 | 18(21.18) | 33(15.94) | 1.145 | 0.285 |
| 糖尿病 | 16(18.82) | 25(12.08) | 2.664 | 0.103 |
| 高脂血症 | 11(12.94) | 17(8.21) | 1.554 | 0.213 |
| 病理分型 | | | 2.240 | 0.326 |
| 腺癌 | 65(76.47) | 164(79.23) | | |
| 印戒细胞癌 | 12(14.12) | 33(15.94) | | |
| 其他 | 8(9.41) | 10(4.83) | | |
| TNM分期 | | | 73.669 | <0.001 |
| I - II期 | 20(23.53) ^b | 160(77.29) | | |
| III-IV期 | 65(76.47) ^b | 47(22.71) | | |
| 肿瘤最大径(cm) | | | 0.310 | 0.578 |
| <3.5 | 35(41.18) | 78(37.68) | | |
| ≥3.5 | 50(58.82) | 129(62.32) | | |
| 浸润深度 | | | 29.523 | <0.001 |
| T1+T2 | 29(34.12) ^b | 142(68.60) | | |
| T3+T4 | 56(65.88) ^b | 65(31.40) | | |
| 肿瘤部位 | | | 0.240 | 0.887 |
| 贲门 | 25(29.41) | 66(31.88) | | |
| 胃体 | 38(44.71) | 92(44.44) | | |
| 胃窦 | 22(25.88) | 49(23.67) | | |
| 淋巴结转移 | | | 12.598 | <0.001 |
| 有 | 46(54.12) ^b | 66(31.88) | | |
| 无 | 39(45.88) ^b | 141(68.12) | | |
| 分化程度 | | | 4.721 | <0.001 |
| 低分化 | 63(74.12) ^b | 87(42.03) | | |
| 中分化 | 18(21.18) ^b | 74(35.75) | | |
| 高分化 | 4(4.71) ^b | 46(22.22) | | |
| Lauren分型 | | | 4.137 | 0.247 |
| 肠型 | 35(41.18) | 100(48.31) | | |
| 混合型 | 28(32.94) | 46(22.22) | | |
| 弥漫型 | 20(23.53) | 58(28.02) | | |
| 未分型 | 2(2.35) | 3(1.45) | | |
| PD-1阳性 | 45(52.94) ^b | 53(25.60) | 20.196 | <0.001 |
| PD-L1阳性 | 38(44.71) ^b | 27(13.04) | 34.908 | <0.001 |
| EBV感染阳性 | 20(23.53) ^b | 12(5.80) | 19.417 | <0.001 |

^bP<0.01, 与预后良好相比; EBV: 人类疱疹病毒; PD-1: 程序性死亡分子1; PD-L1: 程序性死亡配体1.

3 讨论

EBV感染阳性胃癌约占全球胃癌的10%, EBV感染能通过诱导宿主、病毒基因组高甲基化, 促进胃癌的发生^[10,11]. 本研究结果显示, 胃癌患者病灶组织中EBV感染阳性率

为10.67%, 与上述报道数据相近, 且胃癌患者EBV感染阳性率明显高于胃部良性肿瘤患者. 说明EBV感染与胃癌的发生有关. 分析其原因在于, EBV感染人体后能于记忆性B细胞中终身潜伏, 诱导细胞癌变, 其分子作用

表 4 胃癌预后不良的影响因素分析

| 变量 | β | SE | Wald | OR | OR的95%置信区间 | | P |
|--------------|-------|-------|--------|-------|------------|-------|--------|
| | | | | | 下限 | 上限 | |
| 年龄 | 0.116 | 0.042 | 7.603 | 1.123 | 1.035 | 1.218 | 0.002 |
| TNM分期III-IV期 | 0.874 | 0.271 | 10.400 | 2.396 | 1.426 | 4.027 | <0.001 |
| 浸润深度T3+T4 | 0.710 | 0.236 | 9.047 | 2.034 | 1.183 | 3.496 | <0.001 |
| 淋巴结转移 | 0.919 | 0.292 | 9.896 | 2.506 | 1.510 | 4.158 | <0.001 |
| 分化程度低分化 | 1.051 | 0.315 | 11.126 | 2.860 | 1.631 | 5.014 | <0.001 |
| PD-1阳性 | 0.751 | 0.276 | 7.399 | 2.119 | 1.229 | 3.652 | 0.006 |
| PD-L1阳性 | 0.966 | 0.318 | 9.224 | 2.627 | 1.461 | 4.723 | <0.001 |
| EBV感染阳性 | 0.941 | 0.309 | 9.283 | 2.564 | 1.530 | 4.296 | <0.001 |

EBV: 人类疱疹病毒; PD-1: 程序性死亡分子1; PD-L1: 程序性死亡配体1.

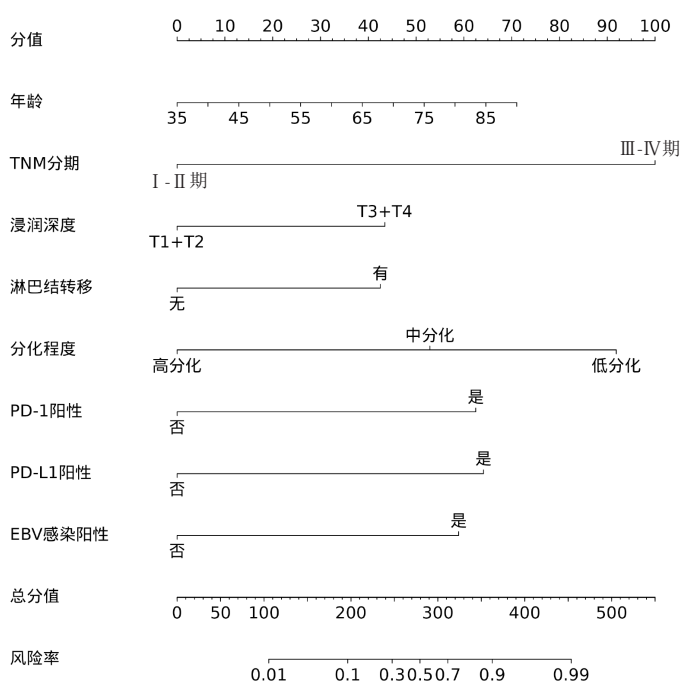


图 1 预测预后不良的列线图模型. EBV: 人类疱疹病毒; PD-1: 程序性死亡分子1; PD-L1为程序性死亡配体1.

机制可能在于EBV感染可诱导基因启动子甲基化, 高甲基化导致关键的肿瘤抑制基因、凋亡基因、细胞周期基因、DNA修复基因和细胞分化因子沉默, 从而促进高度增殖和低分化的细胞群形成, 最终增加胃癌发生风险^[12,13].

本研究结果显示, 不同Lauren分型胃癌患者间的EBV感染阳性率比较存在明显差异, 其中Lauren分型混合型胃癌患者EBV感染阳性率高于肠型、弥漫型、未分型患者. 这与吴景等研究结果基本一致^[14]. 由此可见, EBV感染与胃癌Lauren分型密切相关, 这可能与EBV易感染管状腺体组织有关, 混合型胃癌病例多数为管状腺癌, 易发生EBV感染. 近年来, 以PD-1/PD-L1信号通路为靶点的免疫检查点抑制剂成为癌症领域的研究热点. 本

研究还发现, PD-1阳性胃癌患者EBV感染阳性率高于PD-1阴性患者, PD-L1阳性胃癌患者EBV感染阳性率高于PD-L1阴性患者. 由此可见, EBV感染能激活胃癌患者的PD-1/PD-L1信号通路, 参与胃癌的发生发展. 原因考虑为EBV感染可以通过复杂的机制上调PD-L1, 介导肿瘤免疫逃逸, 促进肿瘤增殖, 导致肿瘤发生和进展^[15]. 国内相关研究显示, EBV感染阳性胃癌组织中PD-1、PD-L1阳性率明显增高^[16]. 国外也有报道指出EBV感染阳性的肿瘤组织PD-1/PD-L1信号通路活性增强^[17]. 与本研究结果一致. 此外, 多数研究显示^[18-20], EBV感染阳性胃癌的淋巴结转移率较低. 本研究116例淋巴结转移患者中仅有8例EBV感染阳性, 与以上文献报道相符.

本研究结果显示年龄、TNM分期III-IV期、浸润深

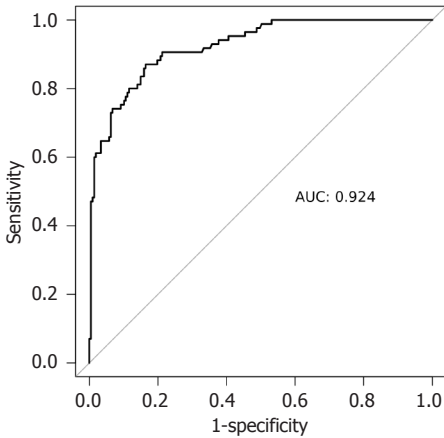


图 2 列线图模型预测预后不良的ROC曲线. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积.

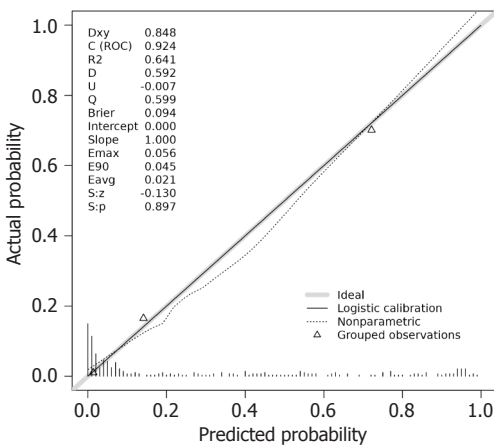


图 3 列线图模型预测预后不良的校准曲线.

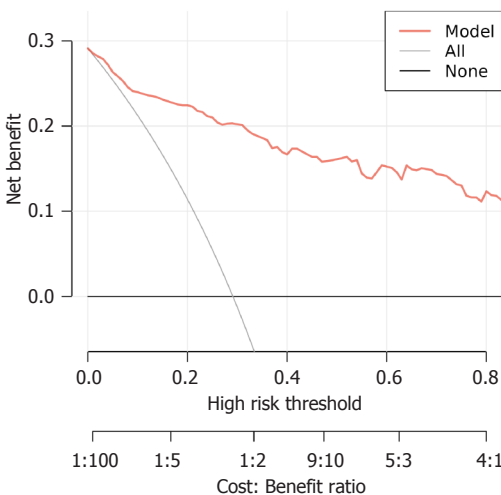


图 4 列线图模型预测预后不良的DCA. DCA: 校准曲线及决策曲线.

度T3+T4、淋巴结转移、分化程度低分化均为胃癌预后不良的独立危险因素,与既往研究结果基本一致^[21-23].本研究还发现,PD-1阳性、PD-L1阳性、EBV感染阳性也

是胃癌预后不良的独立危险因素.这是因为EBV感染能促进PD-1/PD-L1信号通路表达,导致PD-1、PD-L1的表达增加,而PD-1、PD-L1表达上调能增强对免疫细胞的抑制作用,导致肿瘤细胞增殖、免疫逃逸,从而影响患者预后,增加预后不良风险^[24,25].Soeratrarn等^[26]研究显示,EBV感染状态是胃癌患者预后的独立相关因子.支持本研究结果.本研究创新性根据以上影响因素构建预测预后不良的列线图模型,结果发现该模型预测胃癌患者预后不良的AUC高达0.924,具有较高预测效能,且预测预后不良的校准度良好,有助于发现预后不良高危患者,从而指导相关干预治疗措施的制定.

4 结论

综上所述,胃癌患者EBV感染阳性率较高,EBV感染能促进胃癌的发生发展,且是胃癌预后不良的独立危险因素,基于EBV感染等相关因素构建列线图模型,可为临床预测胃癌患者预后转归方向提供可靠依据.但本研究随访时间较短,EBV感染与胃癌患者远期预后的相关性尚未明确,后期工作中需进一步研究.

文章亮点

实验背景

胃癌是威胁人类生命健康的主要恶性肿瘤之一,人类疱疹病毒(epstein-barr virus, EBV)是一种致癌病毒,主要感染上皮细胞、B细胞,与多种肿瘤的发生发展密切相关.本研究尝试探究胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响.

实验动机

EBV感染人体后将其DNA整合到宿主体内,然后在潜伏蛋白的作用下通过微小核糖核酸影响脱氧核糖核酸甲基化,从而促进胃癌的发生.

实验目标

研究胃癌患者EBV感染情况及对预后的影响.

实验方法

根据影响因素构建预测预后不良的列线图模型,分析列线图模型的预测价值.

实验结果

该模型预测胃癌患者预后不良的曲线下面积为0.924(95%CI: 0.892-0.956),具有较高预测效能,且预测预后不良的校准度、临床效用良好.

实验结论

胃癌患者具有较高EBV感染阳性率,EBV感染与Lauren

分型、程序性死亡分子1/程序性死亡配体1信号通路有关, 且是胃癌预后不良的影响因素。

展望前景

可为临床预测胃癌患者预后转归方向提供可靠依据。

5 参考文献

- 1 Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson MK, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kim S, Kleinberg LR, Klempner SJ, Lacy J, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Outlaw D, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultides GA, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Wang HL, Wiesner G, Willett CG, Yakoub D, Yoon H, McMillian N, Pluchino LA. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 167-192 [PMID: 35130500 DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008]
- 2 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
- 3 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]
- 4 Chakravorty S, Afzali B, Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies. *Front Immunol* 2022; 13: 1059133 [PMID: 36389670 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1059133]
- 5 Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell* 2022; 185: 3652-3670 [PMID: 36113467 DOI: 10.1016/j.cell.2022.08.026]
- 6 李华顺, 陈红桃. 进展期胃癌的多层螺旋CT表现及其与EB病毒感染的关系. *中国CT和MRI杂志* 2021; 19: 160-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2021.11.051]
- 7 Saito M, Kono K. Landscape of EBV-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* 2021; 24: 983-989 [PMID: 34292431 DOI: 10.1007/s10120-021-01215-3]
- 8 Sun K, Jia K, Lv H, Wang SQ, Wu Y, Lei H, Chen X. EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Oncol* 2020; 10: 583463 [PMID: 33381453 DOI: 10.3389/fonc.2020.583463]
- 9 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版). *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2019; 9: 118-144 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.03.008]
- 10 Benakli Y, Khenchouche A, Rabea S, Mansour AA, Salem-Bekhit MM, Taha EI, Salem MM, Singh S, Ould Ouali K, Benguerba Y, Houali K. Characterizing EBV-associated Gastric Carcinoma (EBVaGC): A deep dive into LMP1 expression patterns. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2023; 69: 217-224 [PMID: 38158662 DOI: 10.14715/cmb/2023.69.13.33]
- 11 Stanland LJ, Luftig MA. The Role of EBV-Induced Hypermethylation in Gastric Cancer Tumorigenesis. *Viruses* 2020; 12 [PMID: 33126718 DOI: 10.3390/v12111222]
- 12 Yang J, Liu Z, Zeng B, Hu G, Gan R. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer Lett* 2020;

- 495: 191-199 [PMID: 32979463 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.09.019]
- 13 Iizasa H, Kartika AV, Fekadu S, Okada S, Onomura D, Wadi AFAA, Khatun MM, Moe TM, Nishikawa J, Yoshiyama H. Development of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: Infection, inflammation, and oncogenesis. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 6249-6257 [PMID: 36504553 DOI: 10.3748/wjg.v28.i44.6249]
- 14 吴景, 李晓洁, 何杰. EB病毒感染与胃癌临床病理特征的相关性. *分子诊断与治疗杂志* 2022; 14: 933-935, 940 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.06.009]
- 15 Li X, Zhang W. Expression of PD-L1 in EBV-associated malignancies. *Int Immunopharmacol* 2021; 95: 107553 [PMID: 33765613 DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107553]
- 16 陈瑛, 章汝楠, 李楠, 王文光, 钟玲玲. EB病毒相关性胃癌PD-1和PD-L1信号通路表达水平及意义. *中华医院感染学杂志* 2022; 32: 2642-2646 [DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211818]
- 17 Takahara T, Satou A, Ishikawa E, Kohno K, Kato S, Suzuki Y, Takahashi E, Ohashi A, Asano N, Tsuzuki T, Nakamura S. Clinicopathological analysis of neoplastic PD-L1-positive EBV(+) diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specified, in a Japanese cohort. *Virchows Arch* 2021; 478: 541-552 [PMID: 32803453 DOI: 10.1007/s00428-020-02901-w]
- 18 彭潇, 申璐璐, 杨宣琴, 吴月琴, 耿小鑫, 李佳苒, 步鹏, 谷丽坤. EB病毒相关性胃癌的特征及免疫治疗的研究进展. *国际消化病杂志* 2023; 43: 69-72, 91 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2023.02.001]
- 19 Osumi H, Kawachi H, Yoshio T, Fujisaki J. Clinical impact of Epstein-Barr virus status on the incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 316-322 [PMID: 31762090 DOI: 10.1111/den.13584]
- 20 Tsuji Y, Ushiku T, Shinozaki T, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M, Fujishiro M, Oda I, Katai H, Taniguchi H, Hasatani K, Kaizaki Y, Oga A, Nishikawa J, Akasaka R, Endo M, Sugai T, Matsumoto T, Koike K. Risk for lymph node metastasis in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with submucosal invasion. *Dig Endosc* 2021; 33: 592-597 [PMID: 32852875 DOI: 10.1111/den.13823]
- 21 蔡梦, 阎汉英, 王晓静. 血清LncRNA MALAT1表达水平对EB病毒感染相关胃癌的诊断和预后价值研究. *现代检验医学杂志* 2023; 38: 103-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.018]
- 22 李吴寒, 张营, 潘晶晶, 王高生. 胃癌患者预后相关影响因素的列线图模型构建及验证. *中国普通外科杂志* 2022; 31: 1381-1388 [DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.014]
- 23 李慧芝, 王道存, 岳盼盼, 贾慧雨. 胃癌术后预后影响因素研究进展. *医学综述* 2022; 28: 940-945 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.05.019]
- 24 黄小敏, 赵旭辉, 达德转, 马桃梅, 李红玲. EB病毒感染和程序性死亡受体配体1表达在晚期胃癌免疫靶向治疗中的研究进展. *临床荟萃* 2023; 38: 1048-1052 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2023.11.017]
- 25 王涛, 张伟, 杜书祥, 晋新峰, 张雪涛, 吴刚, 孙培春. 胃癌中EB病毒与PD-L1表达的关系及临床病理意义. *中国肿瘤外科杂志* 2022; 14: 451-455 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2022.05.008]
- 26 Soeratratt TTD, Biesma HD, Egthuijsen JMP, Meershoek-Klein Kranenburg E, Hartgrink HH, van de Velde CJH, Mookhoek A, van Dijk E, Kim Y, Ylstra B, van Laarhoven HWM, van Grieken NCT. Prognostic Value of T-Cell Density in the Tumor Center and Outer Margins in Gastric Cancer. *Mod Pathol* 2023; 36: 100218 [PMID: 37182582 DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100218]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



针药复合麻醉用于老年冠心病腹腔镜胆囊手术效果

詹步星, 王碧超, 何红雅

詹步星, 王碧超, 何红雅, 浙江省嘉善县中医院麻醉科 浙江省嘉兴市 314100

詹步星, 本科, 副主任医师, 研究方向为麻醉.

作者贡献分布: 詹步星负责项目的立项, 主导研究, 文章撰写; 王碧超协助研究; 何红雅搜集资料, 提供部分材料.

通讯作者: 詹步星, 本科, 副主任医师, 314100, 浙江省嘉兴市嘉善县魏塘镇顾家38号, 浙江省嘉善县中医院麻醉科. wengan7199@163.com

收稿日期: 2024-05-06

修回日期: 2024-06-05

接受日期: 2024-06-26

在线出版日期: 2024-07-28

Effectiveness of acupuncture combined with intravenous anesthesia in laparoscopic gallbladder surgery in elderly patients with coronary artery disease

Bu-Xing Zhan, Bi-Chao Wang, Hong-Ya He

Bu-Xing Zhan, Bi-Chao Wang, Hong-Ya He, Department of Anesthesiology, Jiashan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiashan 314100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bu-Xing Zhan, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, Jiashan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 38 Gujia, Weitang Town, Jiashan County, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China. wengan7199@163.com

Received: 2024-05-06

Revised: 2024-06-05

Accepted: 2024-06-26

Published online: 2024-07-28

Abstract

BACKGROUND

Patients with coronary artery disease combined with

cholelithiasis are susceptible to stress during laparoscopic cholecystectomy due to the decline in cardiovascular function, and acupuncture combined with intravenous anesthesia can reduce the amount of anaesthesia drugs used and stabilise haemodynamics, which is conducive to the patient's postoperative recovery.

AIM

To explore the effectiveness of acupuncture combined with intravenous anesthesia in laparoscopic gallbladder surgery in elderly patients with coronary heart disease with regard to postoperative gastrointestinal function, circulatory stability, inflammation, and oxidative stress.

METHODS

A total of 104 patients with coronary heart disease who would undergo laparoscopic cholecystectomy at our hospital from September 2021 to June 2023 were selected and divided into either a routine intravenous anesthesia group or an acupuncture plus intravenous anesthesia group using the random number table method, with 52 cases in each group. Both groups were given routine intravenous general anesthesia, and the combination group additionally underwent acupuncture. Circulatory stability [heart rate and mean arterial pressure (MAP)], inflammatory stress indexes [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)], oxidative stress indexes [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), total antioxidant capacity (T-AOC), and malondialdehyde (MDA)], anesthesia and analgesia medication, anesthesia recovery, postoperative gastrointestinal function, vasoactive drug application, and rapid intraoperative fluid rehydration were compared between the two groups.

RESULTS

The heart rate and MAP at intubation, at pneumoperitoneum establishment, and after operation were lower in the combination group than in the routine anesthesia group (P

< 0.05). The levels of CRP, IL-6, ICAM-1, and TNF- α in the combination group were lower than those in the routine anesthesia group 1 and 3 d after surgery ($P < 0.05$). SOD, CAT, and T-AOC in the combination group were higher than those of the routine anesthesia group, while MDA was lower than that of the routine anesthesia group ($P < 0.05$). The number of times of analgesic pump pressing for administering propofol, vicuronium, and fentanyl at 24 h after operation in the combination group was lower than that of the routine anesthesia group ($P < 0.05$). The time to consciousness recovery, time to extubation, and time to postoperative intake in the combination group were earlier than those of the routine anesthesia group, the incidence of nausea and vomiting was lower than that of the routine anesthesia group, and the proportion of patients with anal exhaust within 24 h was higher than that of the routine anesthesia group ($P < 0.05$). The proportion of patients receiving nitroglycerin, esmolol, and rapid fluid rehydration in the combination group was lower than that of the routine anesthesia group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Acupuncture combined with intravenous anesthesia has a good anesthetic effect in laparoscopic cholecystectomy for elderly patients with coronary heart disease, which can promote circulation stability, improve inflammatory-oxidative stress and gastrointestinal function, reduce the amount of anesthetic drugs used, and is conducive to postoperative recovery.

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

Key Words: Coronary heart disease; Laparoscopic gallbladder surgery; Acupuncture combined with intravenous anesthesia; Gastrointestinal function; Cyclic stability; Inflammation-oxidative stress

Citation: Zhan BX, Wang BC, He HY. Effectiveness of acupuncture combined with intravenous anesthesia in laparoscopic gallbladder surgery in elderly patients with coronary artery disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 517-524

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/517.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.517>

摘要

背景

冠心病合并胆石症患者由于心血管功能下降, 在腹腔镜胆囊切除术过程中易出现应激反应, 而针药复合麻醉可减少麻醉药物用量、稳定血流动力学, 有利于患者术后恢复。

目的

基于术后胃肠功能、循环稳定性、炎症-氧化应激探究针药复合麻醉用于老年冠心病腹腔镜胆囊手术效果。

方法

选取2021-09/2023-06我院收治伴老年冠心病拟行腹腔镜胆囊切除术的104例患者, 以随机数字表法分为常规组、针药复合组, 各52例。常规组予以全凭静脉复合全麻, 针药复合组予以针药复合麻醉, 比较两组循环稳定性[心率、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)]、炎症应激指标[白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)]、麻醉镇痛用药情况、麻醉恢复与术后胃肠功能及血管活性药物应用、术中快速补液情况。

结果

针药复合组气管插管后、建立气腹时、术毕心率、MAP低于常规组($P < 0.05$); 针药复合组术后1 d和3 d的CRP、IL-6、ICAM-1、TNF- α 低于常规组($P < 0.05$); 针药复合组术后1 d和3 d的SOD、CAT、T-AOC高于常规组, MDA低于常规组($P < 0.05$); 针药复合组丙泊酚、维库溴铵、芬太尼术后24 h镇痛泵点按次数低于常规组($P < 0.05$); 针药复合组意识恢复时间、拔管时间、术后进食时间早于常规组, 恶心呕吐发生率低于常规组, 24 h内肛门排气患者占比高于常规组($P < 0.05$); 针药复合组应用硝酸甘油、艾司洛尔、术中快速补液患者占比低于常规组($P < 0.05$)。

结论

针药复合麻醉对于老年冠心病腹腔镜胆囊术具有良好麻醉效果, 可促进循环稳定性、炎症-氧化应激及胃肠功能改善, 减少麻醉药物用量, 有利于术后恢复。

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

关键词: 冠心病; 腹腔镜胆囊手术; 针药复合麻醉; 胃肠功能; 循环稳定性; 炎症-氧化应激

核心提要: 通过针药复合麻醉可有效改善冠心病合并胆石症患者腹腔镜胆囊的手术效果, 可促进手术过程中循环稳定性, 减少应激反应发生, 有利于患者术后恢复。

文献来源: 詹步星, 王碧超, 何红雅. 针药复合麻醉用于老年冠心病腹腔镜胆囊手术效果. *世界华人消化杂志* 2024; 32(7): 517-524

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/517.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.517>

0 引言

冠心病为一种多发于中老年人群的心血管疾病, 多由动

动脉硬化导致冠状动脉器质性病变引起, 近年来冠心病合并胆结石患者数量明显增多, 多通过腹腔镜胆囊切除术治疗, 具有出血量少、创伤小等优点, 为临床治疗胆结石的首选方案^[1-3]。有报道显示^[4-6], 由于冠心病患者伴有一定心功能障碍及心血管储备能力下降, 导致手术过程中易出现应激反应, 促使体内儿茶酚胺、醛固酮、皮质醇等不断分泌, 诱发心律失常等心血管并发症, 影响预后恢复。因此, 术前给予合理麻醉、加强围术期心肌保护具有重大意义。针药复合麻醉已广泛应用于手术中, 可获得良好的镇痛、镇静及肌肉松弛效果, 且针刺具有可减少麻醉药物用量、稳定血流动力学等优点, 有利于患者术后快速恢复^[7,8]。基于此, 本研究试分析针药复合麻醉用于老年冠心病腹腔镜胆囊的手术效果及对术后胃肠功能、循环稳定性、炎症-氧化应激的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 经我院伦理委员会审核批准, 选取2021-09/2023-06我院收治伴老年冠心病拟行腹腔镜胆囊切除术的104例患者, 随机数字表法分为针药复合组、常规组, 各52例。两组年龄、性别、手术时间、体质量指数、美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、心功能分级、合并症比较无显著差异。见表1。

纳入标准: 均经影像学检查结合临床症状确诊为胆囊结石症; 均经影像学检查、心电图、实验室血清指标, 结合临床症状确诊为冠心病; 均符合腹腔镜胆囊切除术指征, 术后证实为急性结石性胆囊炎; 住院时间 ≥ 3 d; 年龄 >60 岁; ASA分级 I - II 级; 知晓本研究, 并签订同意书。

排除标准: 合并其他心血管疾病; 合并严重脏器功能障碍者; 对本研究药物过敏者; 合并凝血系统疾病者; 合并消化系统疾病者; 合并其他胆囊病变; 既往存在腹部相关手术者; 合并精神障碍或依从性较差者。

1.2 方法 **麻醉方案:** 术前2 h禁水禁食, 入室后监测血流动力学等, 建立外周静脉通道, 常规组给予全凭静脉复合全麻, 全麻诱导时一次静脉注射咪唑安定(吉林四环澳康药业公司, 批准文号: H20193340)0.05 mg/kg, 维库溴铵(海南灵康制药公司, 批准文号: H20084547)0.1 mg/kg, 芬太尼(宜昌人福药业公司, 批准文号: H20054172)2-3 ug/kg, 丙泊酚(广东嘉博制药公司, 批准文号: H20143355)1-2 mg/kg, 给予面罩吸氧, 待肌肉松弛后于喉镜明视下进行气管内插管, 连接麻醉机通气; 针药复合组给予针药复合麻醉, 麻醉诱导前均由具有丰富经验的专业针灸医师采用0.3 mm \times 40 mm规格华佗牌一次性无菌针(苏械注准20162200970)进行针刺, 选取双侧足三里、内关穴、阳陵泉、日月穴、气冲穴, 行捻转手法, 待患者感

觉酸胀, 得气后连接电针治疗仪, 频率为30 Hz, 持续电刺激30 min后, 实施麻醉诱导, 麻醉诱导方案同常规组。根据手术时间、血流动力学等监测值定时追加维库溴铵、芬太尼, 通过泵注丙泊酚维持麻醉, 术后患者清醒后拔管。

腹腔镜胆囊手术: 采用三孔法进行腹腔镜胆囊手术, 引导患者处仰卧位, 常规消毒处理后于患者脐下置入气腹针, 建立气腹后置入10 mm Trocar腹腔镜探查腹腔, 于剑突下二级右腋前线近肋缘分别做10 mm、5 mm戳孔置入Trocar, 解剖胆囊三角明确结构, 采用钛夹夹闭胆囊管、动脉, 切除胆囊, 于Trocar孔取出标本, 术后放气腹缝合皮肤。

炎症、氧化应激指标: 分别采集术前、术后1 d、术后3 d外周静脉血5 mL, 经离心半径8 cm、3500 r/min离心10 min后, 分离血清保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、过氧化氢酶(catalase, CAT)水平, 试剂盒购于上海科艾博公司; 采用ABTS酶催化法测定总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC), 试剂盒购于武汉生源生物公司; 采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 羟胺法测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平, 试剂盒购自上海生源制药公司。确保操作标准型、准确性、合理性, 检测时间控制于4 h内。

1.3 观察指标 (1)比较两组循环稳定性, 包括心率、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP); (2)比较两组炎症应激指标(CRP、IL-6、ICAM-1、TNF- α); (3)比较两组氧化应激指标(SOD、CAT、T-AOC、MDA); (4)比较两组麻醉镇痛用药情况, 包括芬太尼、维库溴铵、丙泊酚、咪唑安定及术后24 h镇痛泵点按次数; (5)比较两组麻醉恢复与术后胃肠功能, 包括意识恢复时间、拔管时间、术后恶心呕吐发生率、24 h内肛门排气率、24-48 h肛门排气率及术后进食时间; (6)比较两组血管活性药物应用情况及术中快速补液情况。

统计学处理 采用SPSS 28.0软件处理分析相关数据, 符合正态分布的计量资料用(mean \pm SD)表示, 非正态分布数据经自然对数转换成正态分布后施行分析, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 不同时间点、组间交互作用下血清水平采用重复测量方差分析, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 两组间比较行 χ^2 检验, 默认双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组循环稳定性 两组麻醉诱导前心率、MAP无差

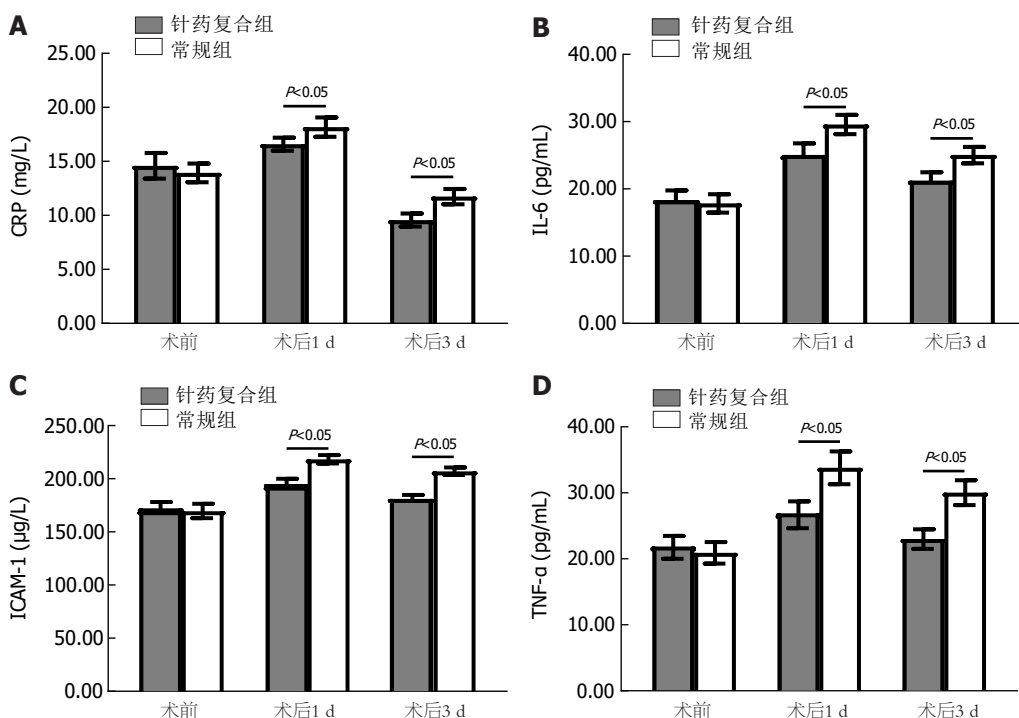


图 1 两组炎症应激比较. A: 两组术前、术后1 d、术后3 d CRP水平比较; B: 两组术前、术后1 d、术后3 d IL-6水平比较; C: 两组术前、术后1 d、术后3 d ICAM-1水平比较; D: 两组术前、术后1 d、术后3 d TNF-α水平比较. CRP: C反应蛋白; IL-6: 白介素-6; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

异; 针药复合组麻醉诱导后、气管插管后、建立气腹时、术毕心率、MAP低于常规组($P < 0.05$), 见表2.

2.2 两组炎症应激 两组术后CRP、IL-6、ICAM-1、TNF-α先升高后降低($P < 0.05$); 针药复合组术后1 d和3 d的CRP、IL-6、ICAM-1、TNF-α低于常规组($P < 0.05$), 见表3、图1.

2.3 两组氧化应激 两组术后SOD、CAT、T-AOC先降低后升高, MDA先升高后降低($P < 0.05$); 针药复合组术后1 d和3 d的SOD、CAT、T-AOC高于常规组, MDA低于常规组($P < 0.05$), 见表4、图2.

2.4 两组麻醉镇痛用药情况 针药复合组芬太尼、维库溴铵、丙泊酚、术后24 h镇痛泵按压次数低于常规组($P < 0.05$), 见表5.

2.5 两组麻醉恢复与术后胃肠功能 针药复合组术中出血量为(15.86 ± 4.79) mL, 常规组术中出血量为(13.99 ± 4.30) mL, 两组术中出血量比较无统计学差异; 针药复合组意识恢复时间、拔管时间、术后进食时间早于常规组, 恶心呕吐发生率低于常规组, 24 h内肛门排气患者占比高于常规组($P < 0.05$), 见表6.

2.6 两组血管活性药物应用情况、术中快速补液 针药复合组应用硝酸甘油、艾司洛尔、术中快速补液患者占比低于常规组($P < 0.05$), 见表7.

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术为胆囊结石症的主要治疗方案, 具有

创伤小、手术时间短等优势, 但部分患者术后仍存在一定程度疼痛及应激反应, 而冠心病患者由于血管管腔狭窄导致血流不足, 促使心肺代偿能力下降, 对于手术耐受性较低, 围术期麻醉风险及发生不良心血管事件风险较大^[9-11]. 有研究表明^[12], 冠心病患者在非心脏手术期无症状性心肌缺血发生率可达50%左右, 且发生不同程度心肌缺血为影响手术效果及预后恢复的主要原因. 因此, 积极探索老年冠心病患者腹腔镜胆囊切除术合理麻醉方案至关重要.

针刺麻醉目前已逐渐应用于腹腔镜胆囊切除术中, 其在传统针灸学基础上, 与外科手术结合, 在单纯镇静、镇痛方面可发挥重要作用, 有利于保护脏器功能、促进术后康复^[13,14]. 本研究结果显示, 针药复合组循环稳定性明显优于常规组, 说明针药复合麻醉相较于常规麻醉可有效改善冠心病患者血流动力学, 稳定心率及动脉压. 针药复合麻醉可促进脊髓分泌脑啡肽, 抑制疼痛信号传导, 有效缓解疼痛及应激反应, 且通过调节HPA, 可抑制应激反应, 改善血流动力学^[15,16]. 报道显示^[17,18], 针刺麻醉通过刺激穴位可预防、对抗气管插管应激反应, 具有良性调节作用, 减少血流动力学波动, 降低心率及体循环动脉血压、缓解左室后负荷, 对于循环系统的双向调节作用, 可有效维持循环稳定性. 全身麻醉及手术伤害性刺激均可导致患者应激, 应激后炎症介质可相互介导, 加重器官组织受损^[19]. 本研究还发现, 针药复合组术后炎症应激及氧化应激均优于常规组, 提示针药复合麻

表 1 两组一般资料比较[n(%)]

| 组别 | 例数 | 性别(男/女) | 年龄(mean ± SD, 岁) | BMI(mean ± SD, kg/m ²) | 手术时间(mean ± SD, min) | ASA分级 | | 住院时间 | |
|------------|----|---------|------------------|------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | | I级 | II级 | 3 d | 4 d |
| 常规组 | 52 | 28/24 | 62.11 ± 5.32 | 23.12 ± 1.12 | 62.35 ± 10.14 | 23(44.23) | 29(55.77) | 32(61.54) | 20(38.46) |
| 针药复合组 | 52 | 30/22 | 60.94 ± 5.61 | 23.04 ± 1.05 | 60.73 ± 9.28 | 25(48.08) | 27(51.92) | 34(65.38) | 18(34.62) |
| χ^2/t | | 0.159 | 1.091 | 0.376 | 0.849 | | 0.155 | | 0.166 |
| <i>P</i> | | 0.693 | 0.278 | 0.708 | 0.397 | | 0.694 | | 0.684 |

BMI: 体质质量指数; ASA: 美国麻醉师协会.

表 2 两组循环稳定性比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | 心率(次/min) | | | | | MAP(mmHg) | | | | |
|------------|----|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|--------------|---------------|---------------|
| | | 麻醉诱导前 | 麻醉诱导后 | 气管插管后 | 建立气腹时 | 术毕 | 麻醉诱导前 | 麻醉诱导后 | 气管插管后 | 建立气腹时 | 术毕 |
| 针药复合组 | 52 | 75.92 ± 8.44 | 76.14 ± 5.83 | 77.00 ± 9.56 | 80.57 ± 7.18 | 76.64 ± 7.49 | 91.77 ± 6.80 | 92.25 ± 4.00 | 94.50 ± 5.21 | 96.23 ± 6.79 | 93.04 ± 5.77 |
| 常规组 | 52 | 74.68 ± 9.52 | 78.52 ± 6.42 | 82.15 ± 7.03 | 89.33 ± 8.23 | 80.34 ± 8.15 | 90.64 ± 7.53 | 94.20 ± 5.13 | 97.28 ± 4.87 | 104.51 ± 5.13 | 101.62 ± 4.15 |
| <i>F</i> 值 | | $F_{\text{组间}} = 8.256, F_{\text{时间}} = 6.842, F_{\text{交互}} = 7.854$ | | | | | $F_{\text{组间}} = 10.128, F_{\text{时间}} = 16.241, F_{\text{交互}} = 14.593$ | | | | |
| <i>P</i> 值 | | $P_{\text{组间}} = 0.005, P_{\text{时间}} = 0.028, P_{\text{交互}} = 0.008$ | | | | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | | | |

MAP: 平均动脉压.

表 3 两组炎症应激比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | CRP(mg/L) | | | IL-6(pg/mL) | | | ICAM-1(μ g/L) | | | TNF- α (pg/mL) | | |
|------------|----|---|--------------|--------------|---|--------------|--------------|--|----------------|----------------|--|--------------|--------------|
| | | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d |
| 针药复合组 | 52 | 14.60 ± 4.28 | 16.59 ± 4.70 | 9.58 ± 2.16 | 18.34 ± 5.13 | 24.90 ± 6.73 | 21.22 ± 4.50 | 172.44 ± 20.82 | 195.31 ± 17.75 | 181.22 ± 13.04 | 21.75 ± 6.22 | 26.69 ± 7.30 | 23.00 ± 5.29 |
| 常规组 | 52 | 13.94 ± 3.11 | 18.17 ± 3.22 | 11.74 ± 2.57 | 17.86 ± 4.92 | 29.59 ± 5.12 | 25.04 ± 4.39 | 169.78 ± 24.51 | 218.40 ± 14.39 | 207.16 ± 12.59 | 20.92 ± 5.83 | 33.81 ± 8.94 | 30.04 ± 6.78 |
| <i>F</i> 值 | | $F_{\text{组间}} = 8.263, F_{\text{时间}} = 16.327, F_{\text{交互}} = 13.549$ | | | $F_{\text{组间}} = 9.126, F_{\text{时间}} = 15.932, F_{\text{交互}} = 13.568$ | | | $F_{\text{组间}} = 17.259, F_{\text{时间}} = 24.962, F_{\text{交互}} = 21.372$ | | | $F_{\text{组间}} = 10.286, F_{\text{时间}} = 15.237, F_{\text{交互}} = 12.931$ | | |
| <i>P</i> 值 | | $P_{\text{组间}} = 0.004, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | |

CRP: C反应蛋白; IL-6: 白介素-6; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

表 4 两组氧化应激比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | SOD(U/L) | | | CAT(nU/mL) | | | T-AOC(U/mL) | | | MDA(nmol/mL) | | |
|------------|----|---|----------------|----------------|--|--------------|--------------|--|-------------|-------------|--|--------------|-------------|
| | | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d |
| 针药复合组 | 52 | 357.24 ± 27.09 | 281.35 ± 24.39 | 315.80 ± 25.54 | 54.53 ± 8.60 | 42.65 ± 6.38 | 50.02 ± 5.73 | 12.06 ± 3.35 | 7.93 ± 1.08 | 9.55 ± 1.38 | 5.04 ± 1.27 | 8.36 ± 1.57 | 6.40 ± 1.15 |
| 常规组 | 52 | 360.29 ± 22.37 | 228.66 ± 29.78 | 279.22 ± 32.69 | 52.89 ± 10.27 | 34.20 ± 7.55 | 41.36 ± 6.11 | 11.92 ± 2.61 | 5.44 ± 1.35 | 7.20 ± 1.16 | 4.96 ± 1.38 | 11.25 ± 2.19 | 8.57 ± 1.34 |
| <i>F</i> 值 | | $F_{\text{组间}} = 9.852, F_{\text{时间}} = 32.158, F_{\text{交互}} = 18.963$ | | | $F_{\text{组间}} = 12.143, F_{\text{时间}} = 19.632, F_{\text{交互}} = 15.485$ | | | $F_{\text{组间}} = 16.529, F_{\text{时间}} = 41.257, F_{\text{交互}} = 24.831$ | | | $F_{\text{组间}} = 16.217, F_{\text{时间}} = 19.316, F_{\text{交互}} = 17.825$ | | |
| <i>P</i> 值 | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | | $P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$ | | |

SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶; T-AOC: 总抗氧化能力; MDA: 丙二醛.

醉可有效缓解冠心病腹腔镜胆囊切除术后应激反应. 研究表明^[20,21], 腹腔镜胆囊切除术麻醉诱导前15 min左右

通过针刺内关、足三里、阳陵泉等穴位, 可有效改善术后血清CRP、IL-6等炎症因子水平, 抑制炎症介质释

表 5 两组麻醉镇痛用药情况比较(mean ± SD)

| 组别 | 例数 | 芬太尼(mg) | 维库溴铵(mg) | 丙泊酚(mg) | 咪唑安定(mg) | 术后24 h镇痛泵点按次数(次) |
|-------|----|-------------|-------------|-----------------|-------------|------------------|
| 针药复合组 | 52 | 0.20 ± 0.07 | 7.58 ± 1.34 | 480.57 ± 96.34 | 3.18 ± 0.55 | 5.66 ± 1.80 |
| 常规组 | 52 | 0.29 ± 0.10 | 9.00 ± 1.92 | 591.20 ± 101.58 | 3.24 ± 1.07 | 10.14 ± 2.35 |
| t值 | | 5.317 | 4.374 | 5.698 | 0.359 | 10.914 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.719 | <0.001 |

表 6 两组麻醉恢复与术后胃肠功能比较

| 组别 | 例数 | 意识恢复时间(min) | 拔管时间(min) | 术后胃肠功能 | | | |
|-------------------|----|--------------|--------------|----------|-----------|-------------|--------------|
| | | | | 恶心呕吐 | 24 h内肛门排气 | 24-48 h肛门排气 | 术后进食时间(h) |
| 针药复合组 | 52 | 11.98 ± 2.35 | 13.57 ± 1.61 | 2(3.85) | 39(75.00) | 13(25.00) | 28.20 ± 3.57 |
| 常规组 | 52 | 16.00 ± 1.74 | 18.44 ± 1.50 | 8(15.38) | 27(51.92) | 25(48.08) | 32.75 ± 4.18 |
| χ ² /t | | 9.914 | 15.959 | 3.983 | 5.971 | 5.971 | 5.969 |
| P | | <0.001 | <0.001 | 0.046 | 0.015 | 0.015 | <0.001 |

表 7 两组血管活性药物应用情况、术中快速补液比较[n(%)]

| 组别 | 例数 | 硝酸甘油 | 艾司洛尔 | 术中快速补液 |
|----------------|----|-----------|-----------|-----------|
| 针药复合组 | 52 | 9(17.31) | 4(7.69) | 6(11.54) |
| 常规组 | 52 | 20(38.46) | 13(25.00) | 15(28.85) |
| χ ² | | 5.786 | 5.696 | 4.833 |
| P | | 0.016 | 0.017 | 0.028 |

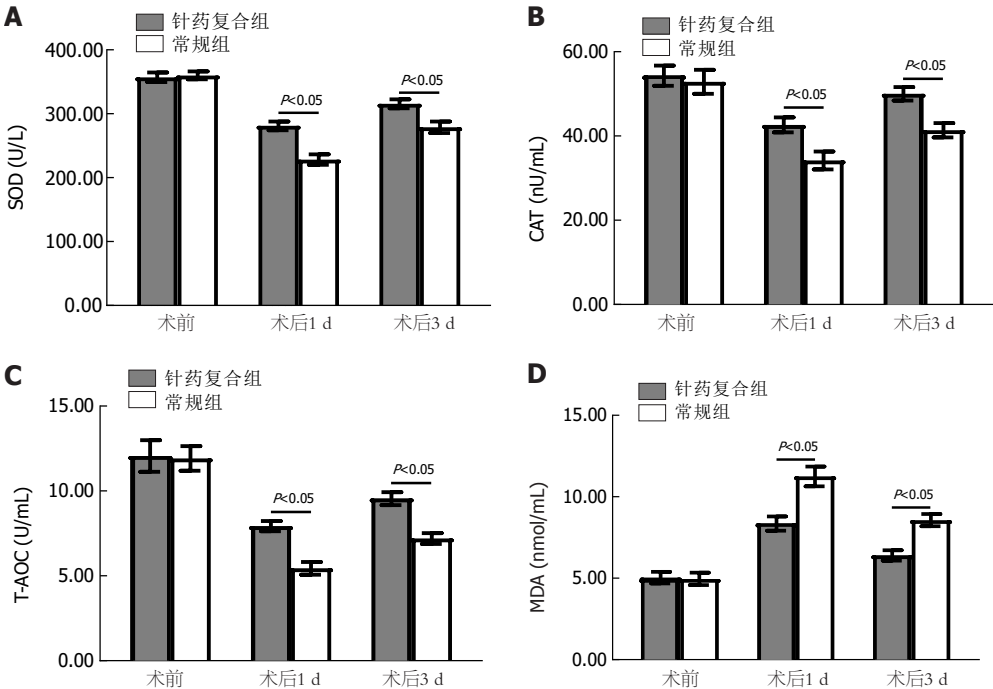


图 2 两组氧化应激比较. A: 两组术前、术后1 d、术后3 d SOD水平比较; B: 两组术前、术后1 d、术后3 d CAT水平比较; C: 两组术前、术后1 d、术后3 d T-AOC水平比较; D: 两组术前、术后1 d、术后3 d MDA水平比较. SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶; T-AOC: 总抗氧化能力; MDA: 丙二醛.

放、降低围术期应激反应, 维持内环境稳态. 另有研究表明^[22,23], 全麻诱导时麻醉药物与应激反应的发生密切相关, 而麻醉诱导前通过针刺刺激足三里可改善麻醉药物引起的应激状态, 通过调节下丘脑c-fos蛋白可双向调节急性应激反应.

本研究结果还发现, 针药复合组芬太尼、维库溴铵、丙泊酚、术后24 h镇痛泵点按次数低于常规组, 且应用硝酸甘油、艾司洛尔、术中快速补液患者占比低于常规组, 说明针药复合麻醉可加强镇痛效果, 对于术后镇痛具有后效应, 可有效减少冠心病患者术中快速补液次数及镇痛药物使用剂量. 研究表明^[24], 针刺、术后痛感信号分别由粗纤维、细纤维传递, 而粗纤维信号可先到达脊髓, 抑制细纤维信号传递, 因此可减轻手术创伤的疼痛. 此外, 本研究还发现, 针药复合组意识恢复时间、拔管时间、术后进食时间早于常规组, 恶心呕吐发生率低于常规组, 24 h内肛门排气患者占比高于常规组, 说明针药复合麻醉可促进术后恢复, 改善肠胃功能, 减少不良反应发生情况. 国内学者研究发现^[25], 术前通过针刺内关穴的同时对皮肤区域局部麻醉, 发现针刺缓解恶心、呕吐的作用被阻断, 证实术前针刺防止恶心、呕吐的过程中存在神经机制参与. 因此, 针药复合麻醉可促进患者术后胃肠道功能迅速恢复, 减少麻醉药物剂量. 本研究病例均在48 h内肛门排气, 但临床也可见部分病例肛门排气时间超过72 h, 其原因可能与纳入患者体质、对麻醉药反应不同等有关, 另一方面纳入样本量较少亦会引起数据的偏倚, 仍需下一步的观察分析.

4 结论

综上所述, 针药复合麻醉可有效改善老年冠心病腹腔镜胆囊术后循环稳定性、炎症-氧化应激及胃肠功能, 有利于术后恢复.

文章亮点

实验背景

冠心病合并胆石症患者由于心血管功能下降, 在腹腔镜胆囊切除术过程中易出现应激反应, 影响手术及预后恢复.

实验动机

目前临床对于冠心病合并胆石症患者行腹腔镜胆囊切除术治疗时有效麻醉方案尚需探讨.

实验目标

通过针药复合麻醉为临床对冠心病合并胆石症患者行腹腔镜胆囊切除术治疗时提供麻醉参考方案.

实验方法

选取2021-09/2023-06我院收治伴老年冠心病拟行腹腔镜胆囊切除术的104例患者, 以随机数字表法分为常规组、针药复合组, 各52例. 常规组予以全凭静脉复合全麻, 针药复合组予以针药复合麻醉, 比较两组麻醉效果.

实验结果

针药复合组循环稳定性、炎症应激指标、氧化应激指标、麻醉镇痛用药情况、麻醉恢复与术后胃肠功能、血管活性药物应用情况及术中快速补液情况均优于常规组.

实验结论

针药复合麻醉可有效改善冠心病腹腔镜胆囊术麻醉效果, 能促进患者循环稳定性、炎症-氧化应激及胃肠功能改善, 有利于手术顺利进行及患者预后恢复.

展望前景

临床在对冠心病合并胆石症患者行腹腔镜胆囊切除术治疗时可通过针药复合麻醉, 以提高治疗效果.

5 参考文献

- 葛科梁, 赵锋, 杨可. 七氟醚对合并冠心病的腹腔镜胆囊切除术患者心肌及心功能参数的影响. *实用药物与临床* 2022; 25: 58-61 [DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202201010]
- Jiang B, Ye S. Pharmacotherapeutic pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A review. *Adv Clin Exp Med* 2022; 31: 1275-1288 [PMID: 36000879 DOI: 10.17219/acem/151995]
- Kalata S, Thumma JR, Norton EC, Dimick JB, Sheetz KH. Comparative Safety of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Cholecystectomy. *JAMA Surg* 2023; 158: 1303-1310 [PMID: 37728932 DOI: 10.1001/jamasurg.2023.4389]
- Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, Berger JS, Levin MA, Hawn MT, Angiolillo DJ, Mehran R. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 37-57 [PMID: 32759962 DOI: 10.1038/s41569-020-0410-z]
- 陈雯雯, 王华. 冠心病患者择期非心脏手术前冠状动脉缺血风险评估及血运重建策略. *中国介入心脏病学杂志* 2023; 31: 547-552 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.07.009]
- 白瑾, 张永珍. 冠心病患者行非心脏手术围术期抗血小板治疗管理策略. *中华老年多器官疾病杂志* 2023; 22: 787-790 [DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.168]
- 冀晋杰, 牛江涛, 赵建奎. 针刺联合硬膜外麻醉对老年腹部手术患者围术期应激及术后认知功能的影响. *海南医学* 2020; 31: 1825-1828 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.14.016]
- 钮红祥. 穴位针灸脉冲电刺激防治腹腔镜全身麻醉术后恶心呕吐效果分析. *当代临床医刊* 2022; 35: 84-85 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9559.2022.03.55]
- Kurtulus I, Culcu OD, Degerli MS. Which Is More Effective: Laparoscopic or Open Partial Cholecystectomy? *J Laparosc Adv Surg Tech A* 2022; 32: 476-484 [PMID: 34314632 DOI: 10.1089/lap.2021.0300]
- Garzali IU, Aburumman A, Alwardia Y, Alabdallat B, Wraikat S, Aloun A. Is fundus first laparoscopic cholecystectomy a better option than conventional laparoscopic cholecystectomy

for difficult cholecystectomy? A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2022; 74: 1797-1803 [PMID: 36207659 DOI: 10.1007/s13304-022-01403-5]

11 Ng HJ, Nassar AHM. Reinterventions following laparoscopic cholecystectomy and bile duct exploration. A review of prospective data from 5740 patients. *Surg Endosc* 2022; 36: 2809-2817 [PMID: 34076762 DOI: 10.1007/s00464-021-08568-x]

12 朱毅, 武毅彬, 赵丽. 静脉复合硬膜外麻醉对老年胃癌合并冠心病患者腹腔镜手术围术期血流动力学指标及心脏功能和免疫功能的影响. *肿瘤研究与临床* 2022; 34: 596-600 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20220309-00138]

13 Shah S, Godhardt L, Spofford C. Acupuncture and Postoperative Pain Reduction. *Curr Pain Headache Rep* 2022; 26: 453-458 [PMID: 35482244 DOI: 10.1007/s11916-022-01048-4]

14 解建, 郭君. 针刺麻醉对老年直肠癌根治术患者术后认知功能和血清S100β、MMP-9、BDNF蛋白水平的影响. *肿瘤药学* 2023; 13: 84-88 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.13]

15 王立芳, 张李向, 张武林, 董萍, 李芳, 尹会芬, 窦志霞, 黄琇菊, 许瑞. 针刺麻醉在年龄相关性白内障超声乳化联合人工晶体植入术中的应用. *中国中医眼科杂志* 2023; 33: 813-817 [DOI: 10.13444/j.cnki.zgzyykzz.2023.09.003]

16 楚扬, 刘浩琪, 幸敬芬, 钱佳, 万文婷, 韦伟帽, 张华, 潘慧霖, 丁邦友, 崔海明. 针刺麻醉联合针刺治疗对阵发性心房颤动病人射频消融围术期症状及早期复发的影响. *中西医结合心脑血管病杂志* 2023; 21: 2258-2261 [DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.12.026]

17 Zhang W, Zhang M, Han Y, Liu Y, Liu Y, Sun C. Combined acupuncture-medicine anesthesia used in thyroid surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e32582 [PMID: 36607887 DOI: 10.1097/MD.00000000000032582]

18 Sun L, Wei X, Wang K, Ye Z, Zhou J. Combined anesthesia of acupuncture-pharmacotherapy in pulmonary resection surgery: systematic review and Meta-analysis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2023; 44: 109-122 [PMID: 38191169 DOI: 10.13703/j.0255-2930.20221008-0005]

19 Baldawi M, McKelvey G, Patel VR, Krish B, Kumar AJ, Patel P. Battlefield Acupuncture Use for Perioperative Anesthesia in Veterans Affairs Surgical Patients: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *J Integr Complement Med* 2022; 28: 683-688 [PMID: 35527689 DOI: 10.1089/jicm.2021.0429]

20 周启, 赵振宇, 彭赛, 雷华娟. 针刺辅助麻醉对老年腹腔镜胆囊切除术患者血流动力学指标的影响. *云南中医学院学报* 2018; 41: 72-74 [DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.05.017]

21 张贤亮, 贾慧园, 张小宇, 曹菟青, 安立. 针刺内关、足三里配合七氟醚对中老年冠心病行腹腔镜胆囊切除术患者血管内皮功能与应激反应的影响. *现代中西医结合杂志* 2021; 30: 1236-1240 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.11.022]

22 刘永琳, 何世桂, 秦书琴. 加速康复外科结合针刺内关穴对颅脑手术麻醉期应激指标和苏醒质量的影响. *国际中医中药杂志* 2022; 44: 987-991 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115398-20211130-00366]

23 吴歆颀, 陈彤宇, 王珂, 周文雄, 冯吉杰, 项瑞龙, 周嘉. 现代针刺麻醉在胸外科手术围术期应用的研究进展. *针刺研究* 2023; 48: 825-832 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.20220655]

24 Zhang W, Zhang H, Wang SM, Guo J, Ma Y, Li Y, Su F, Chi Y. Perioperative Acupuncture Optimizes Surgical Outcomes: Theory, Clinical Practice and Future Perspectives. *Am J Chin Med* 2022; 50: 961-978 [PMID: 35729088 DOI: 10.1142/S0192415X22500392]

25 梁家彬, 刘悦, 刘信君, 韦旸, 邝伟川, 陆彦青. 针刺复合药物麻醉在肛肠外科手术应用的Meta分析. *海南医学院学报* 2020; 26: 1405-1410 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20200914.001]

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.

LncRNA GAS5-AS1靶向miR-106a-5p调控结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭

余周, 胡满溢, 戴剑

余周, 胡满溢, 戴剑, 金华市中心医院结直肠肛门外科 浙江省金华市 321000

余周, 研究生, 研究方向为肠镜检查及肠镜下治疗, 肛周常见疾病及结直肠肿瘤诊治。

基金项目: 金华市科技计划项目, No. 2023-4-068.

作者贡献分布: 此课题由余周、胡满溢、戴剑设计; 研究过程由余周、胡满溢、戴剑操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由余周、胡满溢、戴剑完成; 本论文写作由余周完成。

通讯作者: 余周, 研究生, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区人民东路365号, 金华市中心医院结直肠肛门外科. yuzhou.2008@163.com

收稿日期: 2024-04-30

修回日期: 2024-06-12

接受日期: 2024-06-26

在线出版日期: 2024-07-28

LncRNA GAS5-AS1 regulates colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-106a-5p

Zhou Yu, Man-Yi Hu, Jian Dai

Zhou Yu, Man-Yi Hu, Jian Dai, Department of Colorectal and Anal Surgery, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Jinhua City Science and Technology Plan Project, No. 2023-4-068.

Corresponding author: Zhou Yu, Graduate Student, Attending Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, Jinhua Central Hospital, No. 365 East Renmin Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. yuzhou.2008@163.com

Received: 2024-04-30

Revised: 2024-06-12

Accepted: 2024-06-26

Published online: 2024-07-28

Abstract

BACKGROUND

The long non-coding RNA (lncRNA) growth arrest specific transcript 5 antisense RNA (GAS5-AS1) has been found to act as a tumor suppressor in a variety of cancers. However, its role and mechanism in colorectal cancer (CRC) progression remain unclear.

AIM

To investigate the role of the lncRNA GAS5-AS1 targeting miR-106a-5p in the progression of CRC.

METHODS

GAS5-AS1 and miR-106a-5p expression levels in 43 pairs of CRC tissues and adjacent tissue samples were determined by real-time quantitative PCR. After pcDNA, pcDNA-GAS5-AS1, anti-miR-NC, anti-miR-106a-5p, si-NC, si-GAS5-AS1, pcDNA-GAS5-AS1 + miR-NC, and pcDNA-GAS5-AS1 + miR-106a-5p mimic were transfected into HCT8 cells, cell counting kit-8 method was used to detect cell viability, and transwell assays were used to detect the number of migrating and invading cells. The target relationship between GAS5-AS1 and miR-106a-5p was determined by dual-luciferase reporter assay.

RESULTS

Compared with adjacent normal tissues, GAS5-AS1 expression in CRC tissue was decreased ($P < 0.05$), and miR-106a-5p expression was increased ($P < 0.05$). Compared with cells transfected with pcDNA, cell viability, migration, and invasion and miR-106a-5p expression in HCT8 cells were significantly reduced after transfection of with pcDNA-GAS5-AS1 ($P < 0.05$). Compared with cells transfected with anti-miR-NC, cell viability, migration, and invasion in HCT8 transfected with anti-miR-106a-5p were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with cells

transfected with si-NC, the expression level of miR-106a-5p was significantly increased in cells transfected with si-GAS5-AS1 ($P < 0.05$). Compared with cells transfected with miR-NC, transfection of miR-106a-5p significantly reduced the luciferase activity of the GAS5-AS1-WT vector, indicating that miR-106a-5p is the direct target of GAS5-AS1. Compared with cells transfected with pcDNA-GAS5-AS1 + miR-NC, cell viability, migration, and invasion were significantly increased in cells transfected with pcDNA-GAS5-AS1 + miR-106a-5p mimic ($P < 0.05$).

CONCLUSION

GAS5-AS1 inhibits CRC cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-106a-5p.

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

Key Words: Colorectal cancer; LncRNA GAS5-AS1; miR-106a-5p; Cell proliferation; Migration; Invasion

Citation: Yu Z, Hu MY, Dai J. LncRNA GAS5-AS1 regulates colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-106a-5p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 525-533

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/525.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.525>

摘要

背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)生长停滞特异性转录本5反义RNA(growth arrest specific transcript 5 antisense RNA, GAS5-AS1)被发现在多种癌症中扮演肿瘤抑制因子的作用。但是其在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)进展中的作用和机制尚不清楚。

目的

探讨LncRNA GAS5-AS1靶向miR-106a-5p在CRC进展中的作用。

方法

实时荧光定量聚合酶链反应分析LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p在43对CRC组织和癌旁组织样本中的表达。分别转染pcDNA、pcDNA-LncRNA GAS5-AS1、anti-miR-NC、anti-miR-106a-5p、si-NC、si-LncRNA GAS5-AS1、pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-NC、pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-106a-5p mimics至HCT8细胞。细胞计数试剂盒-8法检测细胞活力; Transwell小室法检测迁移和侵袭细胞数。通过双荧光素酶报告实验确定LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p的靶向关系。

结果

与癌旁组织比较, CRC组织中LncRNA GAS5-AS1表

达降低($P < 0.05$), miR-106a-5p表达升高($P < 0.05$)。与转染pcDNA比较, 转染pcDNA-LncRNA GAS5-AS1后HCT8细胞活力、迁移、侵袭、miR-106a-5p表达显著降低($P < 0.05$)。与转染anti-miR-NC比较, 转染anti-miR-106a-5p后HCT8细胞活力、迁移和侵袭细胞数显著降低($P < 0.05$)。与转染si-NC比较, 转染si-LncRNA GAS5-AS1后miR-106a-5p表达水平显著升高($P < 0.05$)。与转染miR-NC比较, 转染miR-106a-5p能显著降低LncRNA GAS5-AS1-WT载体的荧光素酶活性, 表明miR-106a-5p是LncRNA GAS5-AS1的直接靶点。与转染pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-NC比较, 转染pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-106a-5p mimics后HCT8细胞活力、迁移和侵袭细胞数显著升高($P < 0.05$)。

结论

LncRNA GAS5-AS1通过靶向miR-106a-5p来抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭。

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

关键词: 结直肠癌; LncRNA GAS5-AS1; miR-106a-5p; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: 本研究揭示长链非编码RNA生长停滞特异性转录本5反义RNA(growth arrest specific transcript 5 antisense RNA, GAS5-AS1)通过靶向miR-106a-5p来抑制结直肠癌(colorectal cancer, CRC)细胞增殖、迁移和侵袭, 表明GAS5-AS1可能是CRC治疗的潜在分子靶点。

文献来源: 余周, 胡满溢, 戴剑. LncRNA GAS5-AS1靶向miR-106a-5p调控结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭. *世界华人消化杂志* 2024; 32(7): 525-533

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/525.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.525>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的癌症之一, 虽然目前已有手术、放化疗等治疗策略, 但多数患者在接受一系列治疗后仍存在较大复发风险^[1]。因此, 进一步了解CRC的分子机制, 识别潜在的生物标志物对开发新型治疗方法至关重要。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是基因表达的主要调节因子, 其通过与微小RNA(microRNA, miRNA)和蛋白编码mRNA相互作用, 影响增殖、转移、血管生成、自噬、凋亡、放化疗抵抗等肿瘤生物学过程, 是肿瘤治疗的候选靶标^[2,3]。研究报道LncRNA生长停滞特异性转录本5反义RNA(growth arrest specific transcript 5 antisense RNA, GAS5-AS1)表达降低与肝癌低分化、TNM分期增高、

预后差显著相关^[4]. 非小细胞肺癌中LncRNA GAS5-AS1表达下调, LncRNA GAS5-AS1异位表达可抑制肿瘤转移^[5]. 然而, LncRNA GAS5-AS1在CRC中的功能未见报道. miR-106a-5p是前列腺癌、肺癌的致癌因子, miR-106a-5p高表达有助于前列腺癌肿瘤形成, 并促进肺癌转移^[6,7]. 在CRC中miR-106a-5p介导肿瘤转移和5-氟尿嘧啶耐药^[8]. 生物信息学预测显示miR-106a-5p是LncRNA GAS5-AS1的潜在靶点, 但LncRNA GAS5-AS1是否靶向miR-106a-5p调控CRC进展仍需研究. 本研究分析了CRC中LncRNA GAS5-AS1、miR-106a-5p表达情况, 并通过功能获得或缺失实验分析其在CRC进展中功能.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 组织: 以2021-03/2023-10在我院接受手术治疗43例(男27例, 女16例, 年龄45岁-76岁, 平均年龄65岁±6.85岁)CRC患者的CRC组织和癌旁组织为研究对象. 纳入标准: 经病理检查诊断为CRC; 术前未进行治疗; 排除标准: 患有其他疾病者; 入院前接受抗肿瘤治疗者. 所有患者均签署书面知情同意书, 本研究经本医院伦理委员会批准.

1.1.2 细胞和试剂: 人正常结直肠上皮细胞NCM460以及CRC细胞(HCT8、Caco-2、DLD-1)购自中国科学院生化与细胞所; QuantiTect逆转录试剂盒、MiScript II逆转录试剂盒购自北京金泰宏达科技公司; SYBR Green荧光定量染料试剂盒购自美国ABI公司; 野生型(wild-type, WT)LncRNA GAS5-AS1荧光素酶报告质粒(LncRNA GAS5-AS1-WT)、突变型(mutant-type, MUT)LncRNA GAS5-AS1荧光素酶报告质粒(LncRNA GAS5-AS1-MUT)、pcDNA、pcDNA-LncRNA GAS5-AS1购自上海生工公司; si-NC、si-LncRNA GAS5-AS1、anti-miR-NC、anti-miR-106a-5p、miR-106a-5p mimics、miR-NC购自南京金斯瑞生物公司; 细胞周期蛋白D1(CyclinD1)兔多克隆抗体(ab226977)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)兔多克隆抗体(ab97779)、 β -肌动蛋白(β -actin)兔多克隆抗体(ab8227)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)兔多克隆抗体(ab73734)购自美国Abcam公司; 细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)购自大连美仑生物公司; TRIzol试剂购自上海联迈生物公司; Transwell小室购自美国BD公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: NCM460、HCT8、DLD-1细胞采用RPMI-1640培养基培养, Caco-2细胞采用MEM培养基置于37 °C、80%湿度、含5%CO₂温箱孵育. 培养基中

均添加10%胎牛血清和1%青-链霉素双抗. 胰酶消化80%融合细胞1:4传代.

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测LncRNA GAS5-AS1、miR-106a-5p表达: TRIzol法提取组织样本和细胞中的总RNA, QuantiTect逆转录试剂盒、MiScript II逆转录试剂盒分别合成circRNA、miRNA的cDNA, 再用SYBR Green法进行RT-qPCR. 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法定量基因表达水平.

1.2.3 转染和实验分组: 对数生长期HCT8细胞按 2×10^4 个/孔接种24孔板, 用Lipofectamine 2000将质粒或寡核苷酸转染HCT8细胞. 收集转染48 h细胞, RT-qPCR法检测LncRNA GAS5-AS1或miR-106a-5p表达. 未转染HCT8细胞记为对照(NC)组. 其他根据转染物不同分为pcDNA组、pcDNA-LncRNA GAS5-AS1组、si-NC组、si-LncRNA GAS5-AS1组、anti-miR-106a-5p组、anti-miR-NC组、pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-NC组、pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-106a-5p组.

1.2.4 CCK-8法检测细胞活力: 将转染的HCT8细胞以 5×10^3 个/孔接种于96孔板, 培养过夜后检测细胞活力. 在每孔中加入10 μ L CCK-8溶液, 孵育2 h后, 在450 nm处用酶标仪测定吸光度值(A值), 评估细胞活力.

1.2.5 Transwell法检测细胞迁移和侵袭: 迁移测定: 转染的HCT8细胞重新悬浮在无血清培养基中, 取200 μ L(含 1×10^5 个转染细胞)细胞悬液加入上室, 将600 μ L含血清培养基加入到下室. 培养24 h后, 用甲醇固定下室细胞, 结晶紫染色. 每组随机选择5个计数染色细胞数, 取均值表示迁移数. 侵袭测定: 将适量体积Matrigel和8倍体积无血清培养基混合, 取500稀释液包被Transwell上室, 室温凝固后备用, 其他步骤和迁移测定相同.

1.2.6 Western blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达: RIPA裂解液用于提取细胞总蛋白, 100 V的SDS-PAGE电泳110 min分离蛋白, 400 mA电流转膜30 min. 洗膜缓冲液漂洗2 min, 5%脱脂牛奶封闭膜后, 立即加入CyclinD1、MMP2和MMP9一抗稀释液, 室温孵育1 h. 洗膜缓冲液漂洗10 min, 立即加入二抗稀释液室温孵育1 h. 用化学发光试剂检测蛋白, Image J软件分析目的条带的相对灰度值.

1.2.7 双荧光素酶报告实验: 利用LncBase Predicted v.2网站预测LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p之间的结合位点. 将报告质粒LncRNA GAS5-AS1-MUT、LncRNA GAS5-AS1-WT分别与miR-NC或miR-106a-5p mimics共转染HCT8细胞. 48 h后测定萤火虫和海肾荧光素酶活性值, 计算相对荧光素酶活性.

统计学处理 每次检测时设置3个复孔, 实验独立

重复进行3次, 数据以平均数±标准差(mean±SD)表示. 采用SPSS 20.0进行统计分析. 独立样本t检验用于评估两组数据差异, 单因素方差分析和SNK-q检验用于分析多组数据差异. * $P<0.05$ 或^b $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 结直肠癌组织中LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p表达情况 结直肠癌组织中LncRNA GAS5-AS1水平显著低于癌旁组织($P<0.05$), 而miR-106a-5p水平显著高于癌旁组织($P<0.05$), 见图1.

2.2 结直肠癌细胞系中LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p表达情况 与人正常结直肠上皮细胞NCM460比较, 结直肠癌细胞系HCT8、Caco-2、DLD-1中LncRNA GAS5-AS1表达水平显著降低($P<0.05$), miR-106a-5p表达水平显著升高($P<0.05$), 见图2. 选择表达差异较大的HCT8细胞进行功能实验.

2.3 上调LncRNA GAS5-AS1抑制结直肠癌细胞HCT8增殖、迁移和侵袭 与pcDNA组比较, pcDNA-LncRNA GAS5-AS1组HCT8细胞LncRNA GAS5-AS1表达量显著升高($P<0.05$), A值、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达、细胞迁移和侵袭数量显著减少($P<0.05$), 见图3和表1.

2.4 下调anti-miR-106a-5p抑制结直肠癌细胞HCT8增殖、迁移和侵袭 与anti-miR-NC组比较, miR-106a-5p组HCT8细胞miR-106a-5p表达量、A值、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达、细胞迁移和侵袭数量显著减少($P<0.05$), 见图4和表2.

2.5 LncRNA GAS5-AS1靶向调控miR-106a-5p表达 LncBase Predicted v.2预测到LncRNA GAS5-AS1与miR-106a-5p存在结合位点, 见图5. 与转染miR-NC比较, 转染miR-106a-5p可以显著降低LncRNA GAS5-AS1-WT细胞相对荧光素酶活性($P<0.05$), 见表3. pcDNA-LncRNA GAS5-AS1组HCT8细胞LncRNA GAS5-AS1表达量显著高于pcDNA组($P<0.05$), miR-106a-5p表达量显著低于pcDNA组($P<0.05$); si-LncRNA GAS5-AS1组HCT8细胞LncRNA GAS5-AS1表达量显著低于si-NC组($P<0.05$), miR-106a-5p表达量显著高于si-NC组($P<0.05$), 见表4.

2.6 过表达miR-106a-5p能够逆转上调LncRNA GAS5-AS1对HCT8细胞增殖、迁移和侵袭的影响 与pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-NC组比较, pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+ miR-106a-5p组HCT8细胞miR-106a-5p表达量、A值、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达、细胞迁移和侵袭数量显著上调($P<0.05$), 见图6和表5.

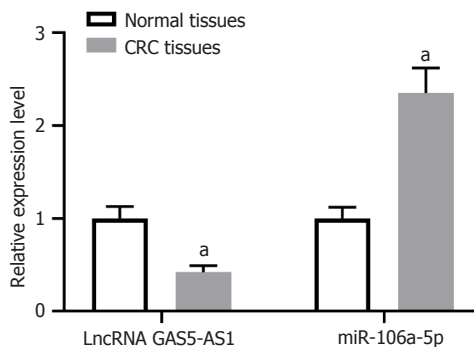


图1 LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p在结直肠癌组织和癌旁组织中的表达. CRC: 结直肠癌; lncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA. * $P<0.05$, 与正常组织组比较.

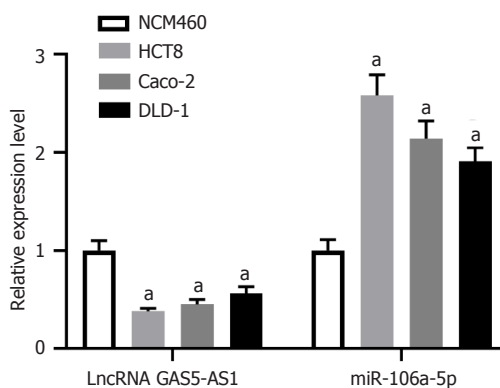


图2 LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p在结直肠癌细胞和NCM460细胞中的表达. lncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA. * $P<0.05$, 与NCM460组比较.

3 讨论

LncRNA GAS5-AS1表达失调与多种肿瘤进展相关, 研究指出LncRNA GAS5-AS1在宫颈癌表达下调, 联合检测LncRNA GAS5-AS1以及其他5个LncRNA表达水平可预测宫颈癌患者的预后, 上调LncRNA GAS5-AS1表达可抑制宫颈癌的致瘤性和转移能力^[9,10]. 另一项研究显示LncRNA GAS5-AS1是胃癌预后的生物标志物^[11]. 此外, 有报道称^[12]上调LncRNA GAS5-AS1对胶质瘤生长和转移亦具有抑制作用. 本研究检测到CRC组织、细胞中LncRNA GAS5-AS1表达下调, 提示LncRNA GAS5-AS1低表达可能促进CRC进展. 功能获得实验显示, 上调LncRNA GAS5-AS1表达显著可降低HCT8细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并下调促增殖蛋白CyclinD1以及促转移蛋白MMP2、MMP9的表达水平, 这与之前研究报道LncRNA GAS5-AS1的抗增殖、抗转移作用吻合, 表明LncRNA GAS5-AS1在CRC中发挥抑癌功能.

LncRNA可与特异性miRNA结合, 从而隔离miRNA并改变其下游靶基因的表达, 这种由LncRNA-miRNA-

表 1 上调LncRNA GAS5-AS1影响CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达(mean ± SD, n = 9)

| 组别 | LncRNA GAS5-AS1 | CyclinD1 | MMP2 | MMP9 |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| NC | 1.00 ± 0.10 | 0.95 ± 0.09 | 0.83 ± 0.07 | 0.78 ± 0.07 |
| pcDNA | 1.00 ± 0.11 | 0.96 ± 0.08 | 0.85 ± 0.08 | 0.77 ± 0.06 |
| pcDNA-LncRNA GAS5-AS1 | 2.45 ± 0.04 ^a | 0.48 ± 0.05 ^a | 0.41 ± 0.04 ^a | 0.35 ± 0.03 ^a |
| <i>F</i> | 798.418 | 119.488 | 129.209 | 173.011 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

LncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA; MMP2: 金属基质蛋白酶2; MMP9: 金属基质蛋白酶9, NC: 正常对照. 与pcDNA组比较, ^a*P*<0.05.

表 2 下调miR-106a-5p影响CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达(mean ± SD, n = 9)

| 组别 | miR-106a-5p | CyclinD1 | MMP2 | MMP9 |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| anti-miR-NC | 1.00 ± 0.10 | 0.95 ± 0.07 | 0.87 ± 0.09 | 0.76 ± 0.06 |
| anti-miR-106a-5p | 0.42 ± 0.04 ^a | 0.43 ± 0.05 ^a | 0.48 ± 0.03 ^a | 0.37 ± 0.03 ^a |
| <i>t</i> | 16.155 | 18.135 | 12.333 | 17.441 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

MMP2: 金属基质蛋白酶2; MMP9: 金属基质蛋白酶9. 与anti-miR-NC组比较, ^a*P*<0.05.

表 3 相对荧光素酶活性检测(mean ± SD, n = 9)

| 组别 | 相对荧光素酶活性 | |
|-------------|--------------------------|---------------------|
| | LncRNA GAS5-AS1-WT | LncRNA GAS5-AS1-MUT |
| miR-NC | 1.00 ± 0.10 | 1.00 ± 0.11 |
| miR-106a-5p | 0.41 ± 0.04 ^a | 0.97 ± 0.07 |
| <i>t</i> | 16.434 | 0.690 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.500 |

LncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA; WT: 野生型; MUT: 突变型. 与miR-NC组比较, ^a*P*<0.05.

表 4 RT-qPCR检测miR-106a-5p的表达(mean ± SD, n = 9)

| 组别 | LncRNA GAS5-AS1 | miR-106a-5p |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| pcDNA | 1.00 ± 0.11 | 1.00 ± 0.09 |
| pcDNA-LncRNA GAS5-AS1 | 2.35 ± 0.18 ^a | 0.45 ± 0.04 ^a |
| si-NC | 1.02 ± 0.09 | 0.98 ± 0.08 |
| si-LncRNA GAS5-AS1 | 0.46 ± 0.04 ^b | 2.34 ± 0.21 ^b |
| <i>F</i> | 430.024 | 388.759 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 |

LncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA. 与pcDNA组比较, ^a*P*<0.05; 与si-NC组比较, ^b*P*<0.05.

mRNA相互作用形成的竞争性内源性RNA网络广泛参与调控CRC生物学过程^[13]. 例如, LINC01278通过靶向miR-134-5p、上调赖氨酸脱甲基酶2A(KDM2A)表达促进CRC细胞增殖和迁移^[14]. LncRNA尿路上皮癌相关1(UCA1)调控miR-23b-3p/锌指蛋白281(ZNF281)轴介导

CRC细胞5-氟尿嘧啶耐药^[15]. miR-106a-5p是一种小型非编码RNA, 其在肝癌组织中表达上调, 且下调其表达能够抑制肝癌细胞侵袭转移^[16]. miR-106a-5p还是LncRNA人类白细胞抗原复合体18(human leukocyte antigen complex group 18, HCG18)的下游靶点, miR-106a-5p下调

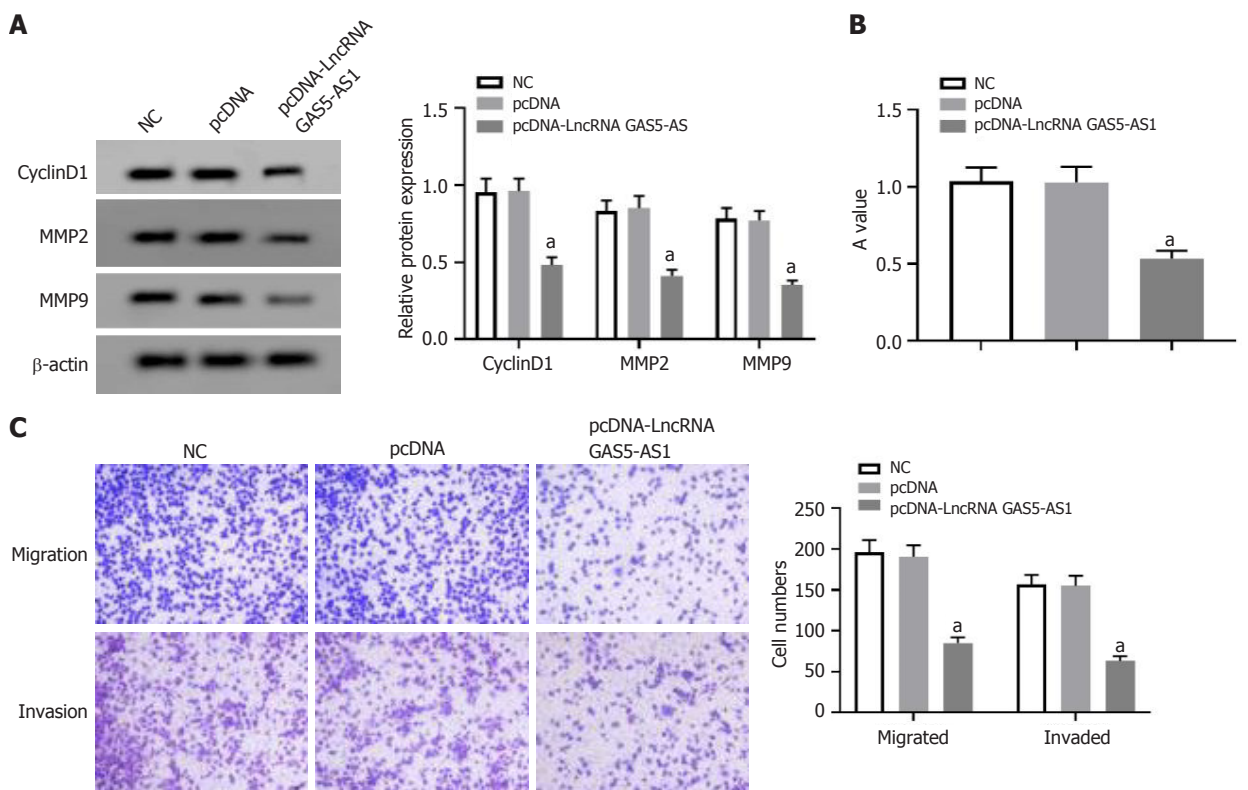


图 3 上调LncRNA GAS5-AS1对HCT8细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达; B: CCK-8检测细胞活力; C: Transwell分析迁移和侵袭细胞数. lncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA; MMP2: 金属基质蛋白酶2; MMP9: 金属基质蛋白酶9; NC: 正常对照. * $P < 0.05$, 与pcDNA组比较.

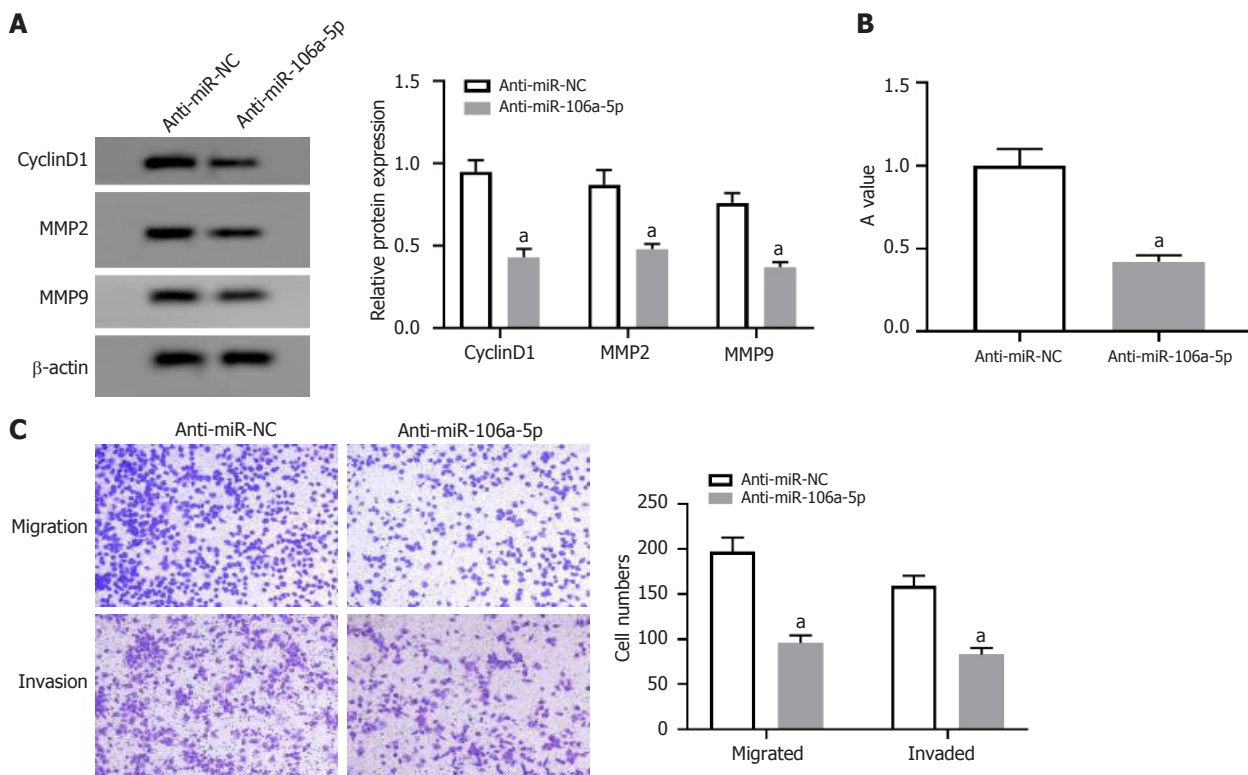


图 4 下调miR-106a-5p对HCT8细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达; B: CCK-8检测细胞活力; C: Transwell分析迁移和侵袭细胞数. MMP2: 金属基质蛋白酶2; MMP9: 金属基质蛋白酶9. * $P < 0.05$, 与anti-miR-NC组比较.

表 5 过表达miR-106a-5p能够逆转上调LncRNA GAS5-AS1对CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

| 组别 | miR-106a-5p | CyclinD1 | MMP2 | MMP9 |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| pcDNA | 1.00 ± 0.08 | 0.95 ± 0.08 | 0.88 ± 0.08 | 0.80 ± 0.07 |
| pcDNA-LncRNA GAS5-AS1 | 0.44 ± 0.05 ^a | 0.45 ± 0.04 ^a | 0.40 ± 0.05 ^a | 0.32 ± 0.03 ^a |
| pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-NC | 1.00 ± 0.09 | 0.46 ± 0.04 | 0.40 ± 0.04 | 0.36 ± 0.02 |
| pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-106a-5p | 1.98 ± 0.16 ^b | 0.87 ± 0.07 ^b | 0.82 ± 0.08 ^b | 0.73 ± 0.07 ^b |
| <i>t</i> | 16.015 | 15.256 | 14.087 | 15.247 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

lncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA; MMP2: 金属基质蛋白酶2; MMP9: 金属基质蛋白酶9. 与pcDNA组比较, ^a*P*<0.05; 与pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-NC组比较, ^b*P*<0.05.

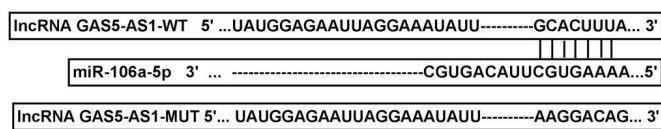


图 5 miR-106a-5p和LncRNA GAS5-AS1结合预测示意图. lncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA.

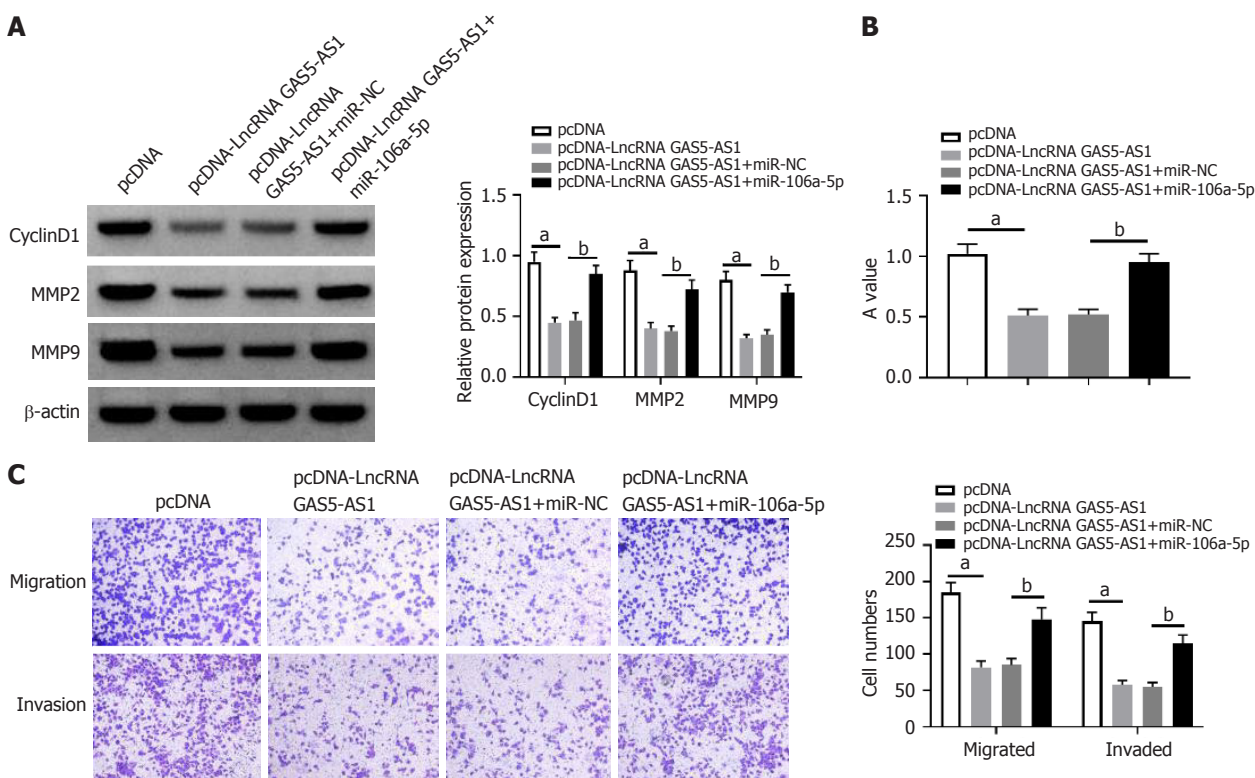


图 6 过表达miR-106a-5p能够逆转上调LncRNA GAS5-AS1对HCT8细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western Blot检测CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白表达; B: CCK-8检测细胞活力; C: Transwell分析迁移和侵袭细胞数. lncRNA: 长链非编码RNA; GAS5-AS1: 生长停滞特异性转录本5反义RNA; MMP2: 金属基质蛋白酶2; MMP9: 金属基质蛋白酶9. ^a*P*<0.05, 与pcDNA组比较; ^b*P*<0.05, 与pcDNA-LncRNA GAS5-AS1+miR-NC组比较.

介导LncRNA HCG18对乳头状甲状腺癌细胞存活、上皮-间质转化、侵袭的抑制作用^[17]. 本研究检测到CRC组织、细胞中miR-106a-5p表达上调,且下调miR-106a-5p表达可降低HCT8细胞的增殖、迁移和侵袭能力,这与上

述研究中下调miR-106a-5p表达的抗癌功能一致. 然而,乳腺癌、肾细胞癌miR-106a-5p表达降低,miR-106a-5p在癌症进程中发挥抑癌作用,这种差异可能与肿瘤异质性有关^[18,19]. 深入分析显示,miR-106a-5p是LncRNA GAS5-

AS1的直接靶点. 下调miR-106a-5p表达和上调LncRNA GAS5-AS1表达的抗肿瘤作用类似, 且miR-106a-5p表达受到LncRNA GAS5-AS1负性调控, 提示LncRNA GAS5-AS1可能通过LncRNA-miRNA网络发挥作用. 过表达miR-106a-5p显著削弱上调LncRNA GAS5-AS1对HCT8细胞行为的影响, 这表明LncRNA GAS5-AS1通过靶向miR-106a-5p参与CRC进展. 然而, 本研究尚存在不足之处. 通过生信分析, 我们发现miR-106a-5p的下游靶点有很多, 靶基因筛选流程还需要仔细规划. 因此, LncRNA GAS5-AS1/miR-106a-5p轴的具体下游靶基因还需要进一步的实验分析才能确定. 此外, 仍需要开展动物实验来验证LncRNA GAS5-AS1/miR-106a-5p轴的功能, 进一步丰富研究结果.

4 结论

综上所述, CRC中LncRNA GAS5-AS1表达降低. 上调LncRNA GAS5-AS1通过靶向miR-106a-5p抑制CRC细胞生物学行为. 这为阐明CRC进展机制提供理论基础, 并为CRC治疗提供潜在靶点.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道肿瘤, 严重威胁患者生命, 因此有必要阐明影响其进展的分子机制.

实验动机

探究影响CRC进展的分子机制可能为其治疗提供潜在分子靶点.

实验目标

揭示长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)生长停滞特异性转录本5反义RNA(growth arrest specific transcript 5 antisense RNA, GAS5-AS1)在CRC进展中的作用及潜在分子机制.

实验方法

通过转染pcDNA-LncRNA GAS5-AS1分析LncRNA GAS5-AS1对CRC细胞增殖、迁移和侵袭的影响; 通过转染anti-miR-106a-5p确定miR-106a-5p敲低对CRC细胞增殖、迁移和侵袭的影响; 双荧光素酶报告实验确定LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p的靶向关系; 通过共转染pcDNA-LncRNA GAS5-AS1和miR-106a-5p mimics确定LncRNA GAS5-AS1是否通过调控miR-106a-5p介导CRC细胞增殖、迁移和侵袭.

实验结果

LncRNA GAS5-AS1过表达或miR-106a-5p敲低均可以抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭; LncRNA GAS5-AS1可以靶向miR-106a-5p, 且miR-106a-5p mimics可以逆转LncRNA GAS5-AS1对CRC细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用.

实验结论

上调LncRNA GAS5-AS1通过靶向miR-106a-5p抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭, 这可能为CRC的治疗提供潜在分子靶点.

展望前景

未来仍需要探究CRC的发病机制, 为CRC临床治疗提供新思路.

5 参考文献

- Johdi NA, Sukor NF. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Front Immunol* 2020; 11: 1624 [PMID: 33042104 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01624]
- Tang XJ, Wang W, Hann SS. Interactions among lncRNAs, miRNAs and mRNA in colorectal cancer. *Biochimie* 2019; 163: 58-72 [PMID: 31082429 DOI: 10.1016/j.biochi.2019.05.010]
- 毛羽驰, 张旭林, 杨龄坚, 李懿. lncRNA调控miRNA的表达促肿瘤效应的研究进展. *西南国防医药* 2019; 29: 101-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.02.036]
- Wang Y, Jing W, Ma W, Liang C, Chai H, Tu J. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5-AS1 and its prognostic and diagnostic significance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2018; 22: 227-236 [PMID: 29660898 DOI: 10.3233/CBM-170781]
- Wu Y, Lyu H, Liu H, Shi X, Song Y, Liu B. Downregulation of the long noncoding RNA GAS5-AS1 contributes to tumor metastasis in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 31093 [PMID: 27489122 DOI: 10.1038/srep31093]
- Wei P, Yang J, Zhang D, Cui M, Li L. lncRNA HAND2-AS1 Regulates Prostate Cancer Cell Growth Through Targeting the miR-106a-5p/RBM24 Axis. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 4523-4531 [PMID: 32547083 DOI: 10.2147/OTT.S359036]
- 张成伟, 毕昕, 闫睿. MiR-106a-5p靶向TGFBR2调控胰腺癌细胞增殖和迁移侵袭机制探讨. *中华肿瘤防治杂志* 2020; 27: 1284-1291 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2020.16.02]
- Liu J, Huang Y, Wang H, Wu D. MiR-106a-5p promotes 5-FU resistance and the metastasis of colorectal cancer by targeting TGFβR2. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 5622-5634 [PMID: 31949649]
- Chen Q, Hu L, Huang D, Chen K, Qiu X, Qiu B. Six-lncRNA Immune Prognostic Signature for Cervical Cancer. *Front Genet* 2020; 11: 533628 [PMID: 33173530 DOI: 10.3389/fgene.2020.533628]
- Wang X, Zhang J, Wang Y. Long noncoding RNA GAS5-AS1 suppresses growth and metastasis of cervical cancer by increasing GAS5 stability. *Am J Transl Res* 2019; 11: 4909-4921 [PMID: 31497208]
- Cheng C, Wang Q, Zhu M, Liu K, Zhang Z. Integrated analysis reveals potential long non-coding RNA biomarkers and their potential biological functions for disease free survival in gastric cancer patients. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 123 [PMID: 31080364]

- DOI: 10.1186/s12935-019-0846-6]
- 12 Huang W, Shi Y, Han B, Wang Q, Zhang B, Qi C, Liu F. LncRNA GAS5-AS1 inhibits glioma proliferation, migration, and invasion via miR-106b-5p/TUSC2 axis. *Hum Cell* 2020; 33: 416-426 [PMID: 32072565 DOI: 10.1007/s13577-020-00331-z]
- 13 Wang L, Cho KB, Li Y, Tao G, Xie Z, Guo B. Long Noncoding RNA (lncRNA)-Mediated Competing Endogenous RNA Networks Provide Novel Potential Biomarkers and Therapeutic Targets for Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31744051 DOI: 10.3390/ijms20225758]
- 14 Xi C, Ye NY, Wang YB. LncRNA LINC01278 accelerates colorectal cancer progression via miR-134-5p/KDM2A axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 10526-10534 [PMID: 33155208 DOI: 10.26355/eurev_202010_23405]
- 15 Xian Z, Hu B, Wang T, Zeng J, Cai J, Zou Q, Zhu P. lncRNA UCA1 Contributes to 5-Fluorouracil Resistance of Colorectal Cancer Cells Through miR-23b-3p/ZNF281 Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 7571-7583 [PMID: 32801774 DOI: 10.2147/OTT.S258727]
- 16 Luo LH, Jin M, Wang LQ, Xu GJ, Lin ZY, Yu DD, Yang SL, Ran RZ, Wu G, Zhang T. Long noncoding RNA TCL6 binds to miR-106a-5p to regulate hepatocellular carcinoma cells through PI3K/AKT signaling pathway. *J Cell Physiol* 2020; 235: 6154-6166 [PMID: 32020591 DOI: 10.1002/jcp.29544]
- 17 Zhu Y, Zhao J, Tan L, Lin S, Long M, Peng X. LncRNA-HCG18 regulates the viability, apoptosis, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of papillary thyroid cancer cells via regulating the miR-106a-5p/PPP2R2A axis. *Pathol Res Pract* 2021; 221: 153395 [PMID: 33798913 DOI: 10.1016/j.prp.2021.153395]
- 18 夏丽琴, 冯忠明, 陈旭, 李妍, 王艳梅, 卢丁烯, 古骄阳, 孙建国. 网络筛选乳腺癌相关miRNAs及miR-106a-5p对乳腺癌细胞侵袭迁移能力的影响. *第三军医大学学报* 2017; 39: 130-136 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201608007]
- 19 Pan YJ, Wei LL, Wu XJ, Huo FC, Mou J, Pei DS. MiR-106a-5p inhibits the cell migration and invasion of renal cell carcinoma through targeting PAK5. *Cell Death Dis* 2017; 8: e3155 [PMID: 29072688 DOI: 10.1038/cddis.2017.561]

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》参考文献要求

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

食管放线菌感染1例

羊东杰, 李文宇, 李陈婕

羊东杰, 华北理工大学临床医学院 河北省唐山市 063003

李文宇, 李陈婕, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

羊东杰, 医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 此课题由李陈婕设计; 研究过程由李文宇及李陈婕操作完成; 本论文写作由羊东杰及李陈婕完成.

通讯作者: 李陈婕, 副主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. chenjieli@csu.edu.cn

收稿日期: 2024-04-19

修回日期: 2024-05-29

接受日期: 2024-06-26

在线出版日期: 2024-07-28

Esophageal actinomycosis: A case report

Dong-Jie Yang, Wen-Yu Li, Chen-Jie Li

Dong-Jie Yang, School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063003, Hebei Province, China

Wen-Yu Li, Chen-Jie Li, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Corresponding author: Chen-Jie Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, No. 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. chenjieli@csu.edu.cn

Received: 2024-04-19

Revised: 2024-05-29

Accepted: 2024-06-26

Published online: 2024-07-28

Abstract

BACKGROUND

Esophageal actinomycosis is a rare infectious disease of the esophagus. Common symptoms include dysphagia and

odynophagia. These symptoms are usually non-specific, leading to misdiagnosis or delayed diagnosis.

CASE SUMMARY

An 85-year-old woman presented with a 9-year history of dysphagia and aggravation for 9 d. She had a history of hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and cerebral infarction. Endoscopy revealed multiple ulcers and stenosis in the esophagus, and subsequent histopathological examination confirmed esophageal actinomycosis. The clinical symptoms improved slowly after antibacterial treatment.

CONCLUSION

The clinical manifestations of esophageal actinomycosis are non-specific, and histopathology is the main method for diagnosis of actinomycosis. The prognosis of this disease is good after long-term treatment with highly effective antibiotics.

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

Key Words: Actinomyces; Actinomycosis; Esophagus; Case report

Citation: Yang DJ, Li WY, Li CJ. Esophageal actinomycosis: A case report. *ShijieHuarenXiaohuaZazhi* 2024; 32(7): 534-537

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/534.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i7.534>

摘要 背景

食管放线菌病是一种罕见的食管感染性疾病, 常见症状包括吞咽困难和吞咽痛, 这些症状通常是非特异性的, 易导致误诊或延迟诊断.

病例简介

85岁女性, 有9年的吞咽困难症状, 加重9 d. 她合并了

高血压病、慢性阻塞性肺疾病及脑梗塞病史。胃镜发现食管多发溃疡并狭窄, 后续组织病理报告确诊为食管放线菌病。抗菌治疗临床缓慢改善。

结论

食管放线菌病临床表现非特异性, 组织病理学是目前临床确诊放线菌感染的主要检查方法。高效抗生素长期治疗, 本病预后良好。

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

关键词: 放线菌; 放线菌病; 食管; 病例报告

核心提要: 食管放线菌病罕见, 临床表现非特异性, 确诊主要依靠组织病理学。本文通过报道1例食管放线菌感染患者, 并复习放线菌感染相关文献, 以期提高临床医师对放线菌感染的特点、食管放线菌病的诊断、治疗及预后等方面的认识。

文献来源: 羊东杰, 李文宇, 李陈婕. 食管放线菌感染1例. 世界华人消化杂志 2024; 32(7): 534–537

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/534.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.534>

0 引言

放线菌病是一种罕见的亚急性到慢性感染性疾病, 由源自放线菌属, 革兰氏阳性, 不产芽孢, 非抗酸性, 兼性到严格厌氧的杆菌状细菌引起。以色列放线菌是最常引起人类感染的物种^[1]。

放线菌属是人类胃肠道、呼吸道和泌尿生殖道粘膜正常菌群的一部分, 只有当粘膜屏障被破坏时才会引起疾病。放线菌病的常见危险因素包括牙齿和牙周病、糖尿病、艾滋病和儿童原发性免疫缺陷等免疫抑制状态^[2]。

食管放线菌病是一种罕见的食管感染性疾病, 尽管这种感染罕见, 在免疫功能低下和免疫正常的个体中仍有报道, 因症状非特异性常导致诊断困难。在此, 我们报告一例85岁的免疫功能低下的女性, 她有逐渐加重的吞咽困难和呕吐症状, 经组织病理学检查确诊为食管放线菌病。

1 病例简介

1.1 主诉 吞咽困难9年余, 加重9 d。

1.2 现病史 女性, 85岁, 因吞咽困难9年余, 加重9 d入院。9年前患者无明显诱因开始出现吞咽困难, 进固体食物后明显, 进食后呕吐, 呕吐物为食物, 呕吐后可缓慢进食, 无反酸、烧心、腹痛、腹泻、黑便等不适, 约1 mo-2 mo

发作一次, 症状大致同前, 就诊于当地医院, 完善胃镜检查提示食管狭窄(未见具体资料), 予以治疗后患者症状稍有好转。9 d前患者吞咽困难加重, 逐渐出现进食及饮水后恶心、呕吐, 无发热等不适。就诊于我院急诊, 予以补液、营养支持等治疗后, 急诊拟“吞咽困难”收入我科。自起病以来, 患者精神欠佳, 食欲差, 睡眠一般, 大小便正常, 体重较前无明显变化。

1.3 既往史 发现血压升高20余年, 最高收缩压180 mmHg, 规律服用苯磺酸氨氯地平降压治疗, 自诉血压控制可。有慢性阻塞性肺疾病10余年。2年前突发急性脑梗塞于外院就诊, 经治疗后未留下后遗症。否认肝炎、结核、疟疾病史, 否认精神疾病史, 否认手术、外伤、输血史, 否认食物、药物过敏史, 预防接种史不详。

1.4 个人史和家族史 生于原籍, 否认长期外地居住史, 否认毒物接触史。无吸烟、饮酒史。家族中否认遗传性疾病及类似病史。

1.5 查体 T: 36.5 °C P: 65次/分 R: 20次/分 BP: 156/105 mmHg。慢性面容, 体型消瘦, 神志清楚, 精神欠佳, 全身浅表淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音低, 未闻及干湿性罗音。心率65次/分, 律齐, 未闻及杂音。腹部平坦, 无胃肠型及蠕动波, 全腹无压痛及腹肌紧张, 未触及腹部包块, 肝、脾肋缘下未触及, 腹部移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。双下肢无浮肿。

1.6 实验室检查 生化全套: 白蛋白: 37.0 g/L, 余正常。血沉: 33 mm/h。血常规、CRP正常。ANA、ENA、巨细胞病毒、乙肝病毒、丙肝病毒、艾滋、结核相关检查及肿瘤标记物均阴性。

1.7 辅助检查 胸部对比增强计算机断层扫描(contrast-enhanced computed tomography, CT)检查: 食管中下段管壁不均匀增厚, 增强扫描管壁轻度不均匀强化, 管腔节段性扩张。

胃镜检查: 食管较多食物潴留, 反复冲洗后见距门齿24 cm以下可见节段性环形狭窄, 距门齿29 cm处可见多发大小约0.8 cm-1.5 cm溃疡, 覆白苔, 周边粘膜肿胀明显(图1)。

超声胃镜检查: 食管距门齿24 cm以下可见食管壁呈节段性固有肌层增厚, 基本对称, 增厚基本均匀, 增厚处最厚可达近8 mm, 粘膜层及粘膜下层尚完整, 距门齿29 cm溃疡处可见病灶累及粘膜层及粘膜下层, 呈低回声改变, 质地稍欠均匀, 局部固有肌层完整清晰。

组织病理学检查: (食管溃疡活检)组织3粒, 共0.3 cm×0.3 cm×0.2 cm。鳞状上皮乳头状增生活跃, 伴轻度非典型增生, 附有坏死、溃疡形成, 小血管增生、血管内皮细胞增生、肿胀, 见放线菌菌团, 切片未见癌(图2)。

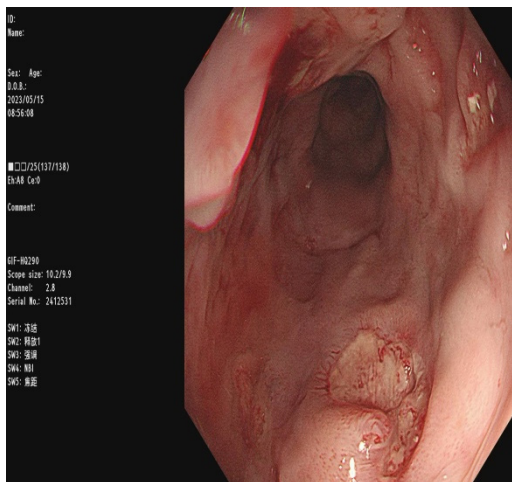


图 1 食管放线菌病内镜观。

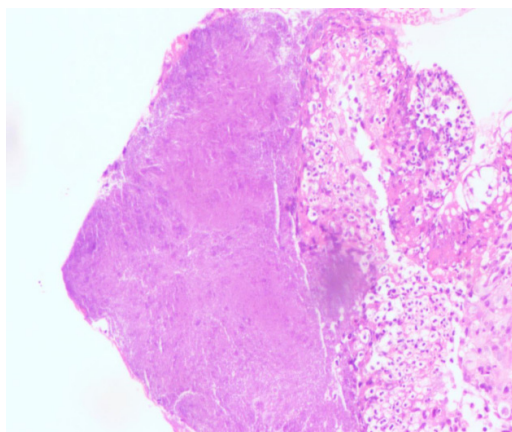


图 2 食管放线菌病组织学形态(H&E: × 40; 低倍镜下观)。

2 最终诊断

食管放线菌感染; 高血压病3级很高危组; 慢性阻塞性肺疾病; 脑梗塞后遗症期

3 治疗

入院后, 予以禁食、补液、抑酸、护胃及营养支持等治疗, 经胃镜及组织病理学检查诊断为食管放线菌感染, 请药剂科医师会诊, 建议予青霉素G 320万IU q6h ivgtt抗感染治疗, 疗程2 wk-4 wk; 之后阿莫西林500 mg tidpo, 疗程6 mo-12 mo. 遂加用青霉素钠G320万IU q6h ivgtt抗感染治疗。

4 结果和随访

青霉素G治疗2 wk后, 患者可进食少量流质饮食, 无恶心、呕吐等症状, 要求出院。2024-04-14(治疗后11 mo)电话随访, 患者能正常进食, 无任何不适, 因高龄未复查胃镜, 目前继续服用阿莫西林。

5 讨论

5.1 放线菌感染的特点及致病机制 放线菌是一种厌氧革兰氏阳性杆菌, 它们生长缓慢, 毒性低, 需要数月才能表现为感染, 常被误认为恶性肿瘤或更常见的感染, 如结核、念珠菌、单纯疱疹病毒或巨细胞病毒感染^[3]。也有文献报道^[4], 放线菌病可能需要数月数年的时间出现症状。尽管一些作者报道了放线菌病在免疫功能低下的患者中更为常见, 最近观察到免疫功能正常的个体中所描述的病例数量有所增加^[5]。本例患者吞咽困难9年余, 加重9 d, 可能9年前就已患病。患者为老年女性, 既往有高血压病、慢性阻塞性肺疾病、脑梗塞病史, 是放线菌感染的易感人群。

几乎所有器官都会受到放线菌影响, 包括面、颈、胸部、腹部、盆腔、中枢神经系统、关节、骨骼和软组织^[4]。放线菌最常引起颈面部感染, 其次是胸、腹部或盆腔感染, 食管感染的报道很少^[6]。腹部放线菌病占有放线菌病的25%, 盲肠、阑尾和结肠是最常见的放线菌病感染的胃肠道部位^[1]。其他如肝脏、胰腺、胆道和小肠等腹部放线菌的感染均有报道^[7]。

放线菌病的发病机制涉及粘膜屏障的预先破坏, 随后细菌浸润到粘膜下层, 并进一步侵入组织, 导致窦道、瘘管或脓肿的形成和邻近器官的感染, 也可以通过血液传播到远处器官。

5.2 食管放线菌感染的诊断 食管放线菌病极为罕见, 通常发生在食管黏膜损伤后, 如手术、外伤或感染^[8]。食管放线菌病的临床表现从消化不良和吞咽困难到体重减轻和消瘦, 与肿瘤的临床表现相仿。吞咽困难和吞咽痛是最常见的症状^[9]。

食管放线菌病的诊断困难, 因为症状非特异性, 经常与其他原因, 甚至其他感染引起的食管炎混淆。影像学的表现也是非特异性的。双重造影剂食管造影士显示食管粘膜不规则, 如溃疡、狭窄或多窦道^[8]。胸部计算机断层扫描(CT)在感染早期可显示食管壁增厚, 随着感染的进展, 偶尔会出现窦道^[10]。本例患者也有类似的食管壁增厚的表现。

胃镜对食管放线菌病的诊断有重要意义。它们可以表现为粘膜下肿物、溃疡、瘘管、脓肿、狭窄或窦道^[6]。此外, 白色斑块、红斑结节、瘢痕形成及坏死膜均有报道^[11-13]。食管溃疡常见, 且表现形式多样, 甚至类似食管癌^[14]。在一例46岁女性患者中, 食管放线菌病在胃镜检查中表现为食管肿块^[15]。本例患者, 胃镜下表现为食管节段性环形狭窄及多发溃疡。

食管放线菌病诊断的金标准是培养或组织病理学检查。放线菌仅在少数情况下被分离和鉴定, 因为由于

各种原因, 如采样不充分, 交叉污染或先前的抗生素治疗, 很难培养这种细菌^[5]. 因此, 组织病理学是目前临床确诊放线菌感染的主要检查方法, 通常表现为坏死组织, 真菌样革兰氏阳性丝状细菌和特征性的淡黄色“硫颗粒”^[1], 组织病理学检查发现菌丝团及硫颗粒可确诊. 显微镜下可见的黄色硫颗粒, 它们不含硫, 而是由放线菌的微菌落和细胞碎片组成. 硫颗粒虽然是放线菌典型的表现, 但仅在大约50%的病例中观察到, 因此没有硫颗粒并不一定排除放线菌病感染的可能^[6].

5.3 食管放线菌感染的治疗 治疗建议是每4-6 h静脉注射青霉素3-4百万单位, 持续4-6 wk, 然后长期口服青霉素或阿莫西林6-12 mo^[6]. 对于青霉素过敏的患者, 可以使用四环素或大环内酯类药物^[6]. 手术用于放线菌病合并坏死性溃疡、瘘管或脓肿患者^[6]. 因有高效抗生素, 本病预后较好, 但应强调早期治疗, 合理用药, 要坚持足够的疗程. 本例患者开始静脉注射青霉素G320万单位, 每6 h 1次, 2 wk后患者可进食少量流质饮食, 无恶心、呕吐等症状, 随后口服阿莫西林500毫克, 每8 h 1次, 11 mo后电话随访, 患者能正常进食, 无任何不适.

6 结论

食管放线菌病是一种罕见的食管疾病, 由于其非特异性特征, 很可能被误诊或延迟诊断. 本文通过报道 1 例食管放线菌感染患者, 并复习放线菌感染相关文献, 提高临床医师对放线菌感染的特点、诊治等方面的认识, 为今后诊治此类疾病提供临床经验.

7 参考文献

- 1 Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, Gleizal A, Boussel L, Laurent F, Braun E, Chidiac C, Ader F, Ferry T. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist* 2014; 7: 183-197 [PMID: 25045274 DOI: 10.2147/IDR.S39601]
- 2 Sharma S, Hashmi MF, Valentino III DJ. Actinomycosis. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. [PMID: 29489261]
- 3 Pillappa R, O'Brien TF, Sullivan JL, Weksler B. Esophageal

- Actinomycosis Mimicking Malignancy. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1967-1970 [PMID: 27106429 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.044]
- 4 Boyanova L, Kolarov R, Mateva L, Markovska R, Mitov I. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. *Future Microbiol* 2015; 10: 613-628 [PMID: 25865197 DOI: 10.2217/fmb.14.130]
- 5 Poudel S, Sapkota A, Devkota R, Poudel SC, Dangol A. Esophageal Actinomycosis in an Immunocompetent Patient Mimicking Carcinoma: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2022; 60: 559-561 [PMID: 35690985 DOI: 10.31729/jnma.7354]
- 6 Zhang AN, Guss D, Mohanty SR. Esophageal Stricture Caused by Actinomyces in a Patient with No Apparent Predisposing Factors. *Case Rep Gastrointest Med* 2019; 2019: 7182976 [PMID: 30719360 DOI: 10.1155/2019/7182976]
- 7 Garner JP, Macdonald M, Kumar PK. Abdominal actinomycosis. *Int J Surg* 2007; 5: 441-448 [PMID: 18078685 DOI: 10.1016/j.jisu.2006.06.009]
- 8 Welling RD, Cardona DM, Thompson WM. Esophageal actinomycosis: a case report and review of radiographic findings. *J Radiol Case Rep* 2009; 3: 44-48 [PMID: 22470635 DOI: 10.3941/jrcr.v3i12.297]
- 9 Murchan EM, Redelman-Sidi G, Patel M, Dimaio C, Seo SK. Esophageal actinomycosis in a fifty-three-year-old man with HIV: case report and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24: 73-78 [PMID: 20059353 DOI: 10.1089/apc.2009.0185]
- 10 Spencer GM, Roach D, Skucas J. Actinomycosis of the esophagus in a patient with AIDS: findings on barium esophagograms. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 795-796 [PMID: 8372761 DOI: 10.2214/ajr.161.4.8372761]
- 11 Abdalla J, Myers J, Moorman J. Actinomycotic infection of the oesophagus. *J Infect* 2005; 51: E39-E43 [PMID: 16038748 DOI: 10.1016/j.jinf.2004.08.011]
- 12 Chandrasekhara V, Zhang L, Floyd BN, Kochman ML. A rare cause of esophageal strictures: Actinomyces. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1111-1112 [PMID: 21820113 DOI: 10.1016/j.gie.2011.05.047]
- 13 Nagaraju SP, Kirpalani DA, Bhabhe AS, Prasad R, Shah H, Kirpalani AL. Esophageal actinomycosis in a patient with end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2014; 18: 544-546 [PMID: 24393413 DOI: 10.1111/hdi.12124]
- 14 Deswysen Y, Van Ginderachter L, Dano H, Belkhir L. Mimicking oesophageal cancer: oesophageal actinomycosis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 558 [PMID: 31034399 DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30740-0]
- 15 Alshati A, Appleton L, Maddux JT, Almohammedawi M, Dangerfield B. Esophageal Actinomycosis Presenting as an Obstructive Esophageal Mass. *ACG Case Rep J* 2019; 6: e00140 [PMID: 31620537 DOI: 10.14309/crj.0000000000000140]
- 16 Chou FT, Cheng KS, Chiang IP. Esophageal actinomycosis. *Adv Ther* 2006; 23: 623-626 [PMID: 17050504 DOI: 10.1007/BF02850050]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



十二指肠型滤泡性淋巴瘤文献复习及4例随诊报道

黄荣威, 贾琳, 孙延成, 刘一品

黄荣威, 贾琳, 孙延成, 刘一品, 滨州医学院烟台附属医院消化内科 山东省烟台市 264100

黄荣威, 在读硕士研究生, 研究方向为消化系病学.

基金项目: 山东省自然科学基金, No. ZR2023MH224.

作者贡献分布: 本文由黄荣威、贾琳、孙延成、刘一品共同设计; 病例资料收集由黄荣威、刘一品完成; 文献检索及资料整理由黄荣威、贾琳、孙延成完成; 本论文写作由黄荣威、贾琳、孙延成、刘一品共同完成; 刘一品最终审核.

通讯作者: 刘一品, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 264100, 山东省烟台市牟平区金埠大街717号, 滨州医学院烟台附属医院消化内科. yipinliu@163.net

收稿日期: 2024-06-06

修回日期: 2024-07-11

接受日期: 2024-07-19

在线出版日期: 2024-07-28

Duodenal-type follicular lymphoma: Report of four cases and review of the literature

Rong-Wei Huang, Lin Jia, Yan-Cheng Sun, Yi-Pin Liu

Rong-Wei Huang, Lin Jia, Yan-Cheng Sun, Yi-Pin Liu, Department of Gastroenterology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2023MH224.

Corresponding author: Yi-Pin Liu, Professor, Chief Physician, Master's Supervisor, Department of Gastroenterology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, No. 717 Jinbu Street, Muping District, Yantai 264100, Shandong Province, China. yipinliu@163.net

Received: 2024-06-06

Revised: 2024-07-11

Accepted: 2024-07-19

Published online: 2024-07-28

Abstract

BACKGROUND

Duodenal-type follicular lymphoma (DFL) is a rare benign neoplastic disease without typical clinical manifestations, and endoscopy and pathology can assist in the diagnosis of DFL, which is easy to be missed and misdiagnosed due to the lack of knowledge of the disease and the lack of a unified understanding of treatment and prognosis.

CASE SUMMARY

Four patients, ranging in age from 47 to 74 years, presented with no clinical symptoms or with atypical gastrointestinal symptoms. Gastroscopy revealed polypoid elevations in the descending portion of the duodenum or the junction between the duodenal bulb and the descending duodenum. The diagnosis of DFL was established based on gastrointestinal endoscopy, pathological examination, and immunohistochemical examination. All four patients were selected for follow-up observation and their conditions remained stabilised between 7-72 mo of follow-up.

CONCLUSION

DFL occurs mainly in the descending portion of the duodenum or the junction between the duodenal bulb and the descending duodenum, with polypoid elevations being the major endoscopic manifestation. Pathology suggests a relatively typical histological pattern. Immunohistochemistry suggests that the tumour cells are positive for Bcl-2, Bcl-6, CD10, CD20, and CD79 α , follicular dendritic reticulum cells are positive for CD21 and CD23, and tumor cells are negative for cyclin D1, CD3, CD5, and Mum1, with the Ki-67 index ranging from 5% to 30%. Contrast-enhanced CT of the abdomen generally revealed unremarkable results, and a few patients were found to have thickening of the gastrointestinal wall or mesenteric panniculitis. After excluding lesions in other parts of the abdomen and reactive lymphoid follicular hyperplasia secondary to infections, a diagnosis of DFL can

be diagnosed in combination with the pathological findings. The majority of the patients from the literature had a good prognosis, with a small number of patients experiencing recurrence or progression, and some showing spontaneous recovery. Therefore, DFL is a rare benign neoplastic disease without typical clinical manifestations but with typical endoscopic and pathological features. Although recurrence and exacerbation occur in a small number of cases, over-treatment may not improve the prognosis and may increase the economic burden and affect the patient's quality of life, so it is reasonable to routinely choose follow-up observation.

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

Key Words: Lymphoma; Gastrointestinal follicular lymphoma; Duodenal-type follicular lymphoma; Diagnosis and treatment; Follow-up; Prognosis

Citation: Huang RW, Jia L, Sun YC, Liu YP. Duodenal-type follicular lymphoma: Report of four cases and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(7): 538-544
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/538.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.538>

摘要 背景

十二指肠型滤泡性淋巴瘤(duodenal-type follicular lymphoma, DFL)是临床上罕见的良性肿瘤性疾病, 无典型的临床表现, 内镜和病理可协助诊断, 对该疾病认识不足容易漏诊、误诊, 治疗和预后也缺乏统一认识。

病例简介

患者4名的年龄区间为47岁至74岁, 无症状或以不典型消化系统症状来诊, 行胃镜检查发现在十二指肠降部或球降部交界处簇状隆起。根据内镜下表现、病理学形态和免疫组化等明确诊断。4例均选择随诊观察, 截止至目前的随访时间为7 mo至72 mo病情稳定。

结论

DFL主要发生在十二指肠降部或球降部交界处, 内镜下主要表现为息肉样隆起。组织学形态符合典型DFL表现。免疫组织提示: 肿瘤细胞均表达Bcl-2、Bcl-6、CD10、CD20、CD79 α 、滤泡树突网CD21、CD23阳性, 瘤细胞Cyclin D1、CD3、CD5、Mum1均呈阴性, Ki-67增值指数较低(5%至30%)。腹部增强CT一般无明显表现, 少数可发现胃肠壁增厚或肠系膜脂膜炎, 排除腹部其他部位病变, 排除继发于感染的反应性淋巴滤泡增生, 结合病理诊断为DFL。4名患者均选择随诊观察方案, 截止至目前的随访时间为7 mo至72 mo, 均未出现明显不适, 内镜下及病理未见病变进展。文献复习大多数随诊观察患者预后良好, 少部分的随

诊观察患者会出现复发或进展, 部分可见自愈。因此, DFL是临床上罕见的良性肿瘤性疾病, 无典型的临床表现, 但具有典型的内镜和病理学特征, 尽管极少数病例出现复发及加重, 但过度治疗可能不能改善预后并且加重经济负担和影响患者的生活质量, 常规选择随诊观察是合理的。

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

关键词: 淋巴瘤; 胃肠道滤泡性淋巴瘤; 十二指肠型滤泡性淋巴瘤; 诊断治疗; 随访; 预后

核心提要: 十二指肠型滤泡性淋巴瘤临床罕见, 有典型的内镜和病理学特征时容易明确诊断, 认识不足时容易漏诊、误诊, 治疗和预后评估缺乏统一认识。本文对4名患者临床资料及文献复习进行分析总结, 旨在为临床提供参考。

文献来源: 黄荣威, 贾琳, 孙延成, 刘一品. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤文献复习及4例随诊报道. *世界华人消化杂志* 2024; 32(7): 538-544
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i7/538.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i7.538>

0 引言

胃肠道的滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)发病率仅占胃肠道受累的原发性非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphomas, NHL)的1%-4%, DFL的发病率更低, 约占胃肠道FL的10%, 是临床罕见的良性肿瘤性疾病, 但其全球发病率在逐渐增加, 目前国内外报道的病例较少, 主要以不典型的消化系统症状来诊, 由于缺乏典型的临床表现, 内镜和病理诊断是关键^[1-6]。在治疗及随访上还缺乏统一的共识, 既往文献多数建议DFL随诊即可, 由于少部分的患者出现了恶性进展, 选择随诊观察的合理性需要进一步考证。本文报道于我院诊治的以十二指肠降部隆起为表现的DFL 4例, 并结合文献复习讨论随诊观察的合理性。

1 病例简介

1.1 主诉 将患者编号为患者1、2、3、4(同表1), 主诉分别为反复反酸、烧心1年; 健康查体; 间断腹痛、大便异常2年; 剑突下及胸骨后不适1月。

1.2 现病史 患者1: 反复反酸、烧心1年, 无其他不适, 抑酸治疗有效; 患者2: 健康查体, 无不适; 患者3: 间断腹痛、大便异常2年, 以剑突下隐痛为主, 进食可稍加重, 偶有中下腹疼痛伴大便稀软和次数增多, 便后疼痛可缓解, 发作时3-4次/日, 无其他不适, 抑酸护胃治疗有效; 患者4: 反复剑突下及胸骨后不适1月, 呈烧灼样, 持续时间

表 1 4例DFL病例临床资料

| 编号 | 性别 | 年龄 | 症状 | 体格检查 | 既往病史 | CT检查 | C13 | Ki-67 | 随访时间 |
|----|----|-----|---------------------|----------------|-----------------|----------|-----|-------|-------|
| 1 | 男 | 47岁 | 反酸、烧心 | 阴性 | 反酸、烧心, 甲状腺结节 | 未见明显异常 | 阴性 | 10% | 72 mo |
| 2 | 男 | 59岁 | 无明显症状 | 阴性 | 甲状腺结节 | 肠系膜脂膜炎 | 阴性 | 5% | 9 mo |
| 3 | 女 | 63岁 | 剑突下疼痛、中下腹痛、 大便异常 | 剑突下、下腹压痛 | 无 | 胃窦部胃壁略增厚 | 阴性 | 10% | 12 mo |
| 4 | 女 | 74岁 | 剑突下及胸骨后不适 | 右下腹及中上腹轻压 痛 | 慢性腹痛、 子宫肌瘤 | 肠系膜脂膜炎 | 阴性 | 30% | 7 mo |

DFL: 十二指肠型滤泡性淋巴瘤; C13: 幽门螺杆菌碳13呼气试验检测; Ki-67: 免疫组化。

不定, 休息后可逐渐缓解, 于日间症状较明显, 伴进食哽噎感, 伴间断的反酸、烧心, 伴腹胀且进食后明显, 无其他不适, 抑酸护胃治疗有效。

1.3 既往史 患者1: 反酸、烧心史, 甲状腺结节病史3年, 彩超提示TI-RADS 4a类结节, 未行特殊处理。患者2: 甲状腺结节1年, 彩超提示TI-RADS 3类结节, 未特殊处理。患者3: 既往体健。患者4: 既往有慢性腹痛病史, 抑酸治疗好转。4名患者均否认肝炎、结核等传染病史, 否认外伤、手术、药物食物过敏史, 否认输血史, 预防接种随当地。

1.4 个人史和家族史 患者4名均出生并久居烟台市牟平区, 无长期外地旅居史, 否认疫区接触史, 职业按编号分别为工人、工人、自由职业者和农民, 否认烟酒嗜好, 无性病史和冶游史。否认家族遗传病及类似病史。

1.5 查体 患者4名按编号分别为无阳性体征、无阳性体征、剑突下和下腹轻压痛、右下腹及中上腹轻压痛。4例均发育正常、营养不良。

1.6 实验室检查 全血细胞计数和完整的代谢检查(包括肝功能、肾功能、血脂检查、乳酸脱氢酶)均正常, 常见肿瘤标志物, 如AFP、CEA、CA199、CA125等均正常, 免疫球蛋白A、G、M检查正常, 乙型肝炎、丙型肝炎和HIV检测呈阴性, 排除继发于感染的反应性淋巴滤泡增生和其他肿瘤相关的淋巴滤泡改变。

1.7 影像学检查 全腹部及盆腔增强CT: 肠系膜脂膜炎(mesenteric panniculitis, MP)(2例, 编号为2和4), 胃窦部胃壁略增厚(1例, 编号为3), 余无明显异常。

胃镜主要结果: 十二指肠降部或球降部交界处簇状息肉样隆起, 远端见黏膜粗糙, 质地软(见图1)。

病理结果: 均位于黏膜层, 符合“十二指肠型滤泡性淋巴瘤, 低级别”表现(图2A和B)。免疫组化(部分结果, 见图2C-F)提示: 4例瘤细胞Bcl-2、Bcl-6、CD10、CD20、CD79a、滤泡树突网CD21、CD23均呈阳性; 瘤细胞Cyclin D1、CD3、CD5、Mum1均呈阴性; Ki-67增值指数5%至30%。

2 最终诊断

十二指肠型滤泡性淋巴瘤(低级别)。

3 治疗

对症治疗, 随诊观察。

4 结果和随访

4例患者行定期电话或门诊随访(每3 mo), 考虑患者经济状况一般, 半年至1年复查胃镜评估病情变化及完善有意义的相关检验, 根据病情延长或缩短复诊时间, 若发现病情进展及时进行危险评估及药物干预治疗, 警惕进展为弥漫大B细胞淋巴瘤; 嘱如有不适, 及时就诊; 对于合并肠系膜脂膜炎的2名患者, 因病变较小, 建议年度复查CT评估。目前随访7 mo至72 mo(按编号分别为72 mo、9 mo、12 mo、7 mo)均未见明显不适, 内镜下及病理未见明显病变进展。

5 讨论

5.1 DFL的特点

5.1.1 基本特点: DFL是胃肠道原发性非霍奇金淋巴瘤中极其罕见的FL变种, 由于其独特的临床特征, 2016年在世界卫生组织分类中被分类为FL的新子类型, 特别强调DFL的独特性质, 尽管具有局部显性低级别FL的特征, 但与其他胃肠道FL不同, 并且具有许多与原发滤泡性淋巴瘤(in situ follicular neoplasia, ISFN)重叠的特征, 以及一些类似于粘膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤的特征^[1-4], DFL表现为惰性病程, 病程进展缓慢, 常见于中老年人, 欧美国家常见而亚洲国家发病率较低^[1-4]; DFL主要是结合临床特点、内镜特点、病理特点、免疫组化和细胞遗传等进行诊断及鉴别诊断。

5.1.2 临床特点: 男女比例约1:1, 中位年龄分别是53, 58, 59, 65岁, 常以非特异性消化系统症状就诊, 最常见为腹痛, 但常常与DFL病情无关^[7-10]。Lin^[11]研究中国

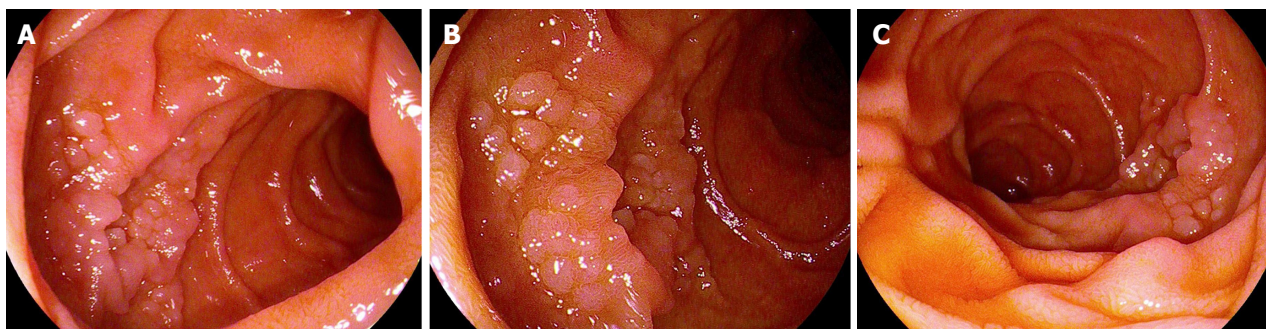


图 1 十二指肠型滤泡性淋巴瘤内镜所见. A和C: 白光模式; B: 联动成像. 内镜型号: 富士电子胃镜EG-760R.

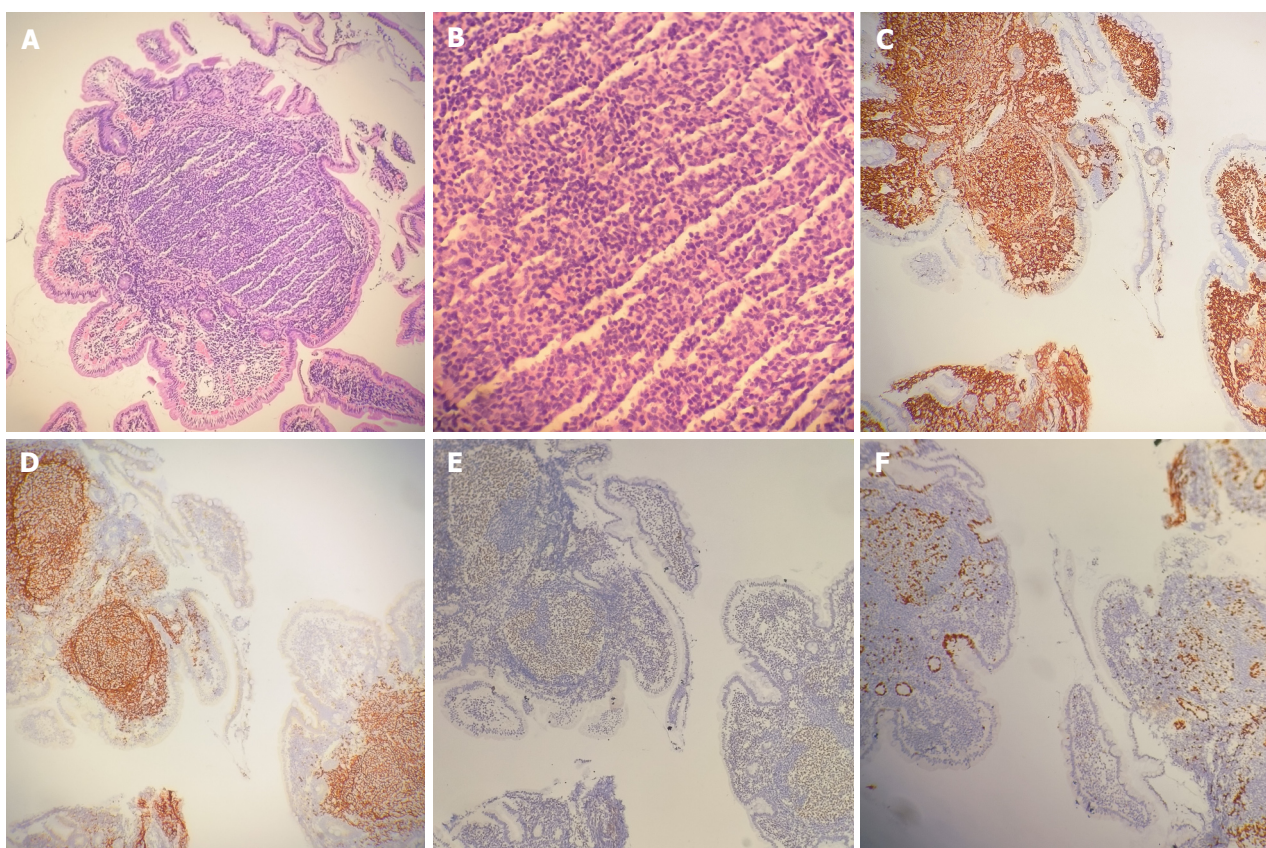


图 2 十二指肠型滤泡性淋巴瘤部分病理及免疫组化结果. A: 病理瘤组织位于黏膜层HE染色($\times 100$); B: 病理符合十二指肠型滤泡性淋巴瘤 HE染色($\times 400$); C: 肿瘤性滤泡Bcl-2表达阳性EnVision法($\times 100$); D: 肿瘤性滤泡CD21表达阳性EnVision法($\times 100$); E: 肿瘤性滤泡Bcl-6表达阳性EnVision法($\times 100$); F: 细胞增殖相关抗原Ki-67增值指数约30% EnVision法($\times 100$).

1090例结外受累的FL患者中发现, 男性、乳酸脱氢酶升高、体能状态差、大于1个结外部位以及胰腺受累等因素与预后相关. 本文报道4例的中位年龄是53岁, 性别比例相似, 症状同文献报道, 但未见乳酸脱氢酶升高及其他脏器受累.

5.1.3 影像学检查: 大多数患者(85.3%)无法通过CT扫描发现胃肠道病变, 少数患者可发现病变部位的胃壁和肠壁增厚, 对内镜检查部位有一定的指导作用, 且需警惕胃癌可能; 另外, 18F-FDG-PET(18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography)与DFL的摄

取亲和低, 特别是对于直径小于1 cm-1.2 cm的病变容易出现假摄取, 因此不是诊断DFL的准确方法, 但可作为DFL检查的补充方式, 有助于检测内镜检查未发现的胃肠道部位和胃肠道外受累部位, 根据受累结果调整DFL的临床分期和治疗方案^[4]. 本研究CT扫描还发现有MP(50%)存在, 文献复习发现, MP可能与DFL有关. CT发现MP的患者中有8%-46%合并肿瘤, 其中最常见为淋巴瘤且多数为NHL^[12-14]. Grégory等^[14]发现, 其实MP是一种相对罕见的影像学表现, 多数为良性病变, 仅8%病例伴随肿瘤或后续检查发现新发肿瘤, 不

应所有病例均进行过度检查, 建议存在典型的恶性特征时才需要进一步检查以排除潜在的恶性肿瘤, 比如存在>10 mm软组织MP结节或相关的腹盆腔淋巴结肿大时。

5.1.4 内镜检查: 文献复习^[7-10], 内镜下可表现为单发或多发息肉、颗粒状增生、黏膜粗糙或白色黏膜下隆起, 偶可见片状白斑或不规则增值性病灶, 超声内镜下病变多局限于黏膜层或黏膜下层, 一般无出血及坏死。其中, 十二指肠降部的多个小息肉样病变(通常为1 mm至5 mm)是最常见的表现。DFL累及肠道各部, 最常累及十二指肠(89%), 降段最多(占81%), 乳头部次之, 球部最少, 其次是空肠(40%), 回肠(占22%), 盲肠少见(占2%), 仅3%发生于结直肠, 十二指肠降段受累患者多表现为多发性结节(约96%), 如有结肠累及预后较差, 病变可单发和多发。本文4例均出现在十二指肠降部或球降交界处呈簇状隆起。

5.1.5 病理特点分析^[1-3,7-9]: DFL病理多呈低级别(1至2级)FL表现; 可见肠黏膜组织固有腺体减少, 黏膜层或黏膜下层淋巴组织增生, 其生发中心可见中心细胞和散在分布中心母细胞, 一般没有“星空”现象和套区; 大多数样本中滤泡结构外存在具有圆形深色细胞核的小淋巴样细胞片, 并至少占据一些十二指肠绒毛。在DFL患者中均不存在FL中观察到的边缘区分化(如浆样分化和单核细胞样B细胞分化), 部分病例可转化或进展为弥漫性大B细胞淋巴瘤病理表现。本文4例均符合DFL病理特点。

5.1.6 免疫表型: 文献复习^[7-10], 基本存在CD20、CD10、Bcl-6、Bcl-2, Ki-67低增值指数(2%至30%), 大多数表达CD79 α 、Pax-5、CD21、CD23, 均不表达CD3、CD5、Cyclin D1及SOX-11。CD21和CD23染色常显示于滤泡树突网在肿瘤性滤泡周边密集、浓染, 而在中央淡染、稀疏, 少数病例的滤泡树突细胞(follicular dendritic cell, FDC)网染色未显示该特点。免疫组化可分辨肿瘤细胞的来源而与相似疾病相鉴别, 其中相对最具鉴别价值的是Bcl-2、Bcl-6、CD21、CD10和Ki-67低增值指数。如生发中心出现密集Bcl-2阳性, 则应考虑FL, 但常仅用于良、恶性滤泡的鉴别而不适用于其他成熟B细胞淋巴瘤鉴别; DFL中CD21有特征性外观可作为相对特异的标志物; Bcl-6和CD10可与边缘区淋巴瘤相鉴别等^[15], 常见的鉴别诊断见5.2。本文4例符合该免疫表型特点, 可见基本表达B细胞系标志物和特征性FL的典型免疫表型。其中一名患者Ki-67达到30%, 文献复习, Ki-67发挥着维持细胞增殖作用, 提示细胞具有增殖活性, 侵袭性淋巴瘤通常大于

50%, 惰性淋巴瘤通常小于30%, 除了用于鉴别诊断外还可评估预后^[15]。因此, 对于该名Ki-67指数更高的患者建议缩短复诊时间。

5.1.7 细胞遗传学: 文献复习, DFL与传统FL具有许多共同的遗传特征^[8,9,16,17], 基因突变方面: 可能高相关性突变有t(14;18)、CREBBP。低相关性: TNFRSF14、EZH2、HVCN1、EEF1A1、TBL1XR1。DFL与其他FL比较时可通过更少的组蛋白甲基转移酶KMT2D(别名MLL2)突变和免疫微环境情况鉴别, 免疫微环境最明显的区别是高度不同的趋化因子/细胞因子环境和慢性炎症的特征, 表达最高的基因为CCL20^[18]。因考虑患者经济承受能力和检查必要性, 最终患者未行细胞遗传学检测。

5.2 DFL相关的鉴别诊断 常见鉴别诊断^[1-3,7-9]包括(1)反应性淋巴滤泡增生: 患者常伴有发热、乏力等全身症状以及血沉、球蛋白、白蛋白等血结果的异常, 常由刺激B细胞增生的免疫反应引起, 多见于类风湿性关节炎和获得性免疫缺陷综合征, 病理提示淋巴细胞呈多克隆性增生, 滤泡形态大小不一, 界限明显, 可出现淋巴上皮病变, 但通常病变表面重, 底部轻度, 可见“星空”现象和生发中心明显扩大且周围有套区细胞围绕, 存在FDC网状结构, 生发中心Bcl-2阴性, Ki-67高表达。而DFL一般无全身症状及基础疾病, 病理提示淋巴细胞为单克隆性增生, 滤泡样结构无“星空”现象及极化分区, CD21、CD23显示FDC网呈在肿瘤性滤泡周边密集、浓染, 生发中心Bcl-2为阳性, Ki-67低表达; (2)系统性FL累及十二指肠: 形态学及免疫表型与DFL类似, 但除了累及十二指肠的病变外, 还常有全身淋巴结肿大和其他结外区病变(如骨髓和腔外); 且没有滤泡中央区域斑驳、缺失, 树突细胞网表现弥漫、完整; (3)黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT淋巴瘤): 发病率较高, 常见于胃肠道且以胃部更常见, 临床症状主要有消化不良、反酸、腹痛和体重减轻等, 90%查见幽门螺杆菌阳性; 内镜下可表现为胃黏膜病变, 如红斑、糜烂和溃疡等。病理上主要由小B细胞组成的结外淋巴瘤, 其免疫蛋白Kappa、Lambda可存在限制性表达, 部分肿瘤细胞异常表达CD43, 而CD10、Bcl-6阴性, 最常见的染色体易位是t(11;18)。而DFL主要发生在十二指肠降部, 临床症状均不典型, 但幽门螺杆菌阳性率低于MALT淋巴瘤, 内镜下主要以多个小息肉样病变为主, 肿瘤细胞是生发中心细胞起源, 病理提示CD10及Bcl-6均阳性; (4)套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL): 占全部NHL的6%, MCL有时可累及胃肠道, 内镜下呈多发性息肉状, 临床发展迅速, 病理镜下肿瘤细胞呈小圆形, 中心细胞样, 形成结节, 在腺体之

表 2 十二指肠型滤泡性淋巴瘤治疗及预后

| 文献来源 | 分组 | n = 131 | 病变 | | | | 随访时间(mo) | |
|------|-----------------|---------|----|----|----|----|----------|--------|
| | | | 消失 | 稳定 | 复发 | 进展 | 中位 | 范围 |
| 本文 | 随访观察 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 10.5 | 07-72 |
| [7] | 随访观察 | 15 | 4 | 11 | 0 | 0 | 24 | 06-58 |
| | 化疗+利妥昔单抗 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 37 | 30-43 |
| | 利妥昔单抗 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 36 | 26-60 |
| [8] | 随访观察 | 14 | 0 | 14 | 0 | 0 | 17 | 04-45 |
| | 化疗+利妥昔单抗 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 17 | 04-45 |
| | 病变肠断切除术 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 17 | 04-45 |
| [9] | 随访观察 | 24 | 7 | 17 | 0 | 2 | 55 | 06-137 |
| | 化疗(联合或不联合放疗) | 8 | 8 | 0 | 3 | 0 | 44 | 15-95 |
| | 利妥昔单抗 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 | 36 | 29-118 |
| | 放疗 | 19 | 19 | 0 | 0 | 0 | 37 | 10-108 |
| [22] | 随访观察 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | - | 07-61 |
| [23] | 随访观察 | 15 | 0 | 11 | 0 | 4 | 63 | 26-136 |
| | 化疗+利妥昔单抗(加延长治疗) | 14 | 14 | 0 | 1 | 1 | 107.5 | 50-149 |
| [24] | 随诊观察 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | 09 |

间浸润. 有特征性t(11;14)易位, 可见Bcl-1、Cyclin D1、SOX-11、CD5、CD20阳性, Ki-67高表达. 而DFL呈惰性病程, Ki-67低表达, 特异性表达BCL-2, 不表达Cyclin D1、CD5及SOX-11; (5)慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL): 同样呈惰性, 但通常与淋巴结肿大或脾大相关, 胃肠道表现可能与全身系统性病变有关, CLL可出现外周血白细胞及B淋巴细胞增加, 镜下小淋巴细胞增生形成淡染的结节, 可形成“增殖中心”具有一定诊断意义, 肿瘤细胞CD20、Pax-5、CD5、CD23和LEF1通常阳性, 与DFL不同的是CD10和Bcl-6呈阴性, DFL血象变化不明显.

5.3 治疗及预后 DFL治疗取决于疾病的进展和弥散程度和存在的症状, 部分患者可自愈, 无症状的早期患者可不需要治疗, 估计总生存率为92%-100%, 中位随访时间为20 mo-107 mo^[19], 严重者可进行生物治疗或免疫治疗、化疗和放疗. 因为部分DFL出现疾病复发和进展的情况, 也有文献提到可通过一些特征来评判预后, 如T细胞介导的免疫反应越好, DFL预后越好^[20]; 滤泡病变的周向位置(肠腔周长的一半以上)和滤泡病变的融合(密集的颗粒状隆起, 边界不明确)是临床分期进展、肠道病变扩展或转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤的重要预测因素^[21]. 对开放性文献进行复习(见表2), 随访观察的患者大部分病情稳定, 少部分病变可见病灶完全消失、复发或进展, 对其再进行继续治疗效果良好. 尽管使用化疗治疗的8例患者中也有3例复发^[9], 但使用的化疗、靶向治疗和外科手术治疗等均未出现进展. 因此, 综合疗效、经济效益和患者生活质量考虑, 初诊及复查稳定

的患者治疗上可选择随诊观察, 定期复查胃镜. 若出现可能预后不良的征象, 可选择利妥昔单抗或放化疗策略, 暂无根除HP研究证实对DFL治疗有意义, 但如果转化至弥漫性大B细胞淋巴瘤可能常规治疗较困难, 需要干细胞移植^[25,26].

5.4 未来与展望 正确的疾病严重程度和预后评估可能是目前需要解决的问题之一, 因为DFL的预后良好, 往往首选临床观察, 可能忽视疾病的严重性, 但是有部分病例出现全身性广泛复发或转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤预后极差^[26], 尽管再接受了各种化疗, 但也可在5年内死亡.

6 结论

DFL临床上罕见, 但总体预后好, 建议首选随访观察, 根据疾病的进展、扩散程度和预后因素评估, 可选择药物及放化疗干预, 必要时可行干细胞移植, 无论是哪种治疗方案, 长时间的全身随访检查是必须的.

7 参考文献

- 1 步宏, 李一雷. 病理学9版. 北京: 人民卫生出版社 2018: 238-254
- 2 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390 [PMID: 26980727 DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569]
- 3 Iwamuro M, Tanaka T, Ennishi D, Matsueda K, Yoshioka M, Miyahara K, Sakaguchi C, Nishimura M, Nagahara T, Mannami T, Takenaka R, Oka S, Inoue M, Takimoto H, Inaba T, Kobayashi S, Toyokawa T, Tsugeno H, Suzuki S, Sawada S, Tanaka S, Tsuzuki T, Okada H. Long-term outcomes of patients with primary intestinal follicular lymphoma managed with watch-and-wait strategy. *Sci Rep* 2023; 13: 5858 [PMID: 37041184 DOI: 10.1038/s41598-023-32736-9]

- 4 Iwamuro M, Okada H, Takata K, Shinagawa K, Fujiki S, Shiode J, Imagawa A, Araki M, Morito T, Nishimura M, Mizuno M, Inaba T, Suzuki S, Kawai Y, Yoshino T, Kawahara Y, Takaki A, Yamamoto K. Diagnostic role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for follicular lymphoma with gastrointestinal involvement. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6427-36; discussion p.6434 [PMID: 23197888 DOI: 10.3748/wjg.v18.i44.6427]
- 5 Fernández Suárez B, Seoane Blanco L, Gómez Rivas M, García Gómez A, González Otero L, Roibás Veiga A, Fernández Molina J. Primary follicular lymphoma of the duodenum as an incidental finding on upper gastrointestinal endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2024 [PMID: 38450479 DOI: 10.17235/reed.2024.10255/2023]
- 6 Maeshima AM, Taniguchi H, Suzuki T, Yuda S, Toyoda K, Yamauchi N, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Kobayashi Y, Saito Y, Tobinai K. Comparison of clinicopathologic characteristics of gastric follicular lymphomas and duodenal follicular lymphomas. *Hum Pathol* 2017; 65: 201-208 [PMID: 28504205 DOI: 10.1016/j.humpath.2017.04.025]
- 7 陈青, 张燕林, 何妙侠, 郭广秀, 廖青, 周小鹤. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤22例回顾性分析. *临床与实验病理学杂志* 2019; 35: 1112-1114 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.09.026]
- 8 刘英婷, 易红梅, 王雪, 杨春雪, 欧阳斌, 许海敏, 王朝夫. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤17例临床病理特征及预后分析. *诊断学理论与实践* 2023; 22: 362-368 [DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.04.005]
- 9 Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Püspök A, Jäger U, Mannhalter C, Tiemann M, Ott G, Fischbach W, Herzog P, Seitz G, Stolte M, Raderer M, Chott A. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1445-1451 [PMID: 21383289 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.9193]
- 10 Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci* 2011; 102: 1532-1536 [PMID: 21561531 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01980.x]
- 11 Lin Z, Zha J, Yi S, Li Z, Ping L, He X, Fan L, Yu H, Zheng Z, Xu W, Chen F, Xie Y, Chen B, Zhang H, Wang L, Ding K, Li W, Yang H, Zhao W, Qiu L, Li Z, Song Y, Xu B. Clinical characteristics and outcomes of follicular lymphoma patients with extranodal involvement: analysis of a series of 1090 cases in China. *Clin Transl Oncol* 2023; 25: 1821-1829 [PMID: 36808598 DOI: 10.1007/s12094-023-03081-0]
- 12 苏雅珍, 郭乾育, 马丹, 杜静, 张改连, 许珂, 张莉芸. CT诊断的肠系膜脂膜炎50例临床特点分析. *中国实用内科杂志* 2020; 40: 146-149 [DOI: 10.19538/j.nk2020020112]
- 13 Ehrenpreis ED, Roginsky G, Gore RM. Clinical significance of mesenteric panniculitis-like abnormalities on abdominal computerized tomography in patients with malignant neoplasms. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10601-10608 [PMID: 28082812 DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10601]
- 14 Grégory J, Dana J, Yang I, Chong J, Drevon L, Ronot M, Vilgrain V, Reinhold C, Gallix B. CT features associated with underlying malignancy in patients with diagnosed mesenteric panniculitis. *Diagn Interv Imaging* 2022; 103: 394-400 [PMID: 35843840 DOI: 10.1016/j.diii.2022.06.009]
- 15 时云飞, 薛卫成. 淋巴瘤免疫组织化学标志物的合理应用. *临床与实验病理学杂志* 2024; 40: 18-23 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2024.01.006]
- 16 Jaffe ES, Quintanilla-Martinez L. t(14;18)-positive B cells: is it seed or soil? *Blood* 2018; 132: 1631-1632 [PMID: 30337319 DOI: 10.1182/blood-2018-09-872077]
- 17 Iwamuro M, Tanaka T, Okada H. Review of lymphoma in the duodenum: An update of diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 1852-1862 [PMID: 37032723 DOI: 10.3748/wjg.v29.i12.1852]
- 18 Hellmuth JC, Louissaint A Jr, Szczepanowski M, Haebe S, Pastore A, Alig S, Staiger AM, Hartmann S, Kridel R, Ducar MD, Koch P, Dreyling M, Hansmann ML, Ott G, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weinstock DM, Hiddemann W, Klapper W, Weigert O. Duodenal-type and nodal follicular lymphomas differ by their immune microenvironment rather than their mutation profiles. *Blood* 2018; 132: 1695-1702 [PMID: 30126979 DOI: 10.1182/blood-2018-03-837252]
- 19 Duffles Amarante G, Collins G, Rocha V. What do we know about duodenal-type follicular lymphoma? From pathological definition to treatment options. *Br J Haematol* 2020; 188: 831-837 [PMID: 31880329 DOI: 10.1111/bjh.16348]
- 20 Inoue H, Rai S, Tanaka H, Espinoza JL, Watatani Y, Kumode T, Serizawa K, Nakayama S, Taniguchi Y, Morita Y, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I. Tumour-immune microenvironment in duodenal-type follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2020; 191: 243-252 [PMID: 32383789 DOI: 10.1111/bjh.16715]
- 21 Sumioka A, Oka S, Hirata I, Iio S, Tsuboi A, Takigawa H, Yuge R, Urabe Y, Boda K, Kohno T, Okanobu H, Kitadai Y, Arihiro K, Tanaka S. Predictive factors for the progression of primary localized stage small-bowel follicular lymphoma. *J Gastroenterol* 2022; 57: 667-675 [PMID: 35831477 DOI: 10.1007/s00535-022-01897-1]
- 22 史倩芸, 王婷, 陈孔龄, 陈浩宇, 樊祥山. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤四例临床、内镜和病理学特征分析. *中华消化杂志* 2021; 41: 50-53 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200122-00031]
- 23 Tari A, Kitadai Y, Mouri R, Takigawa H, Asaoku H, Mihara K, Takata K, Fujihara M, Yoshino T, Koga T, Fujimori S, Tanaka S, Chayama K. Watch-and-wait policy versus rituximab-combined chemotherapy in Japanese patients with intestinal follicular lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1461-1468 [PMID: 29377265 DOI: 10.1111/jgh.14100]
- 24 马华玲. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤1例临床病理分析. *世界华人消化杂志* 2024; 32: 93-96 [DOI: 10.11569/wjcd.v32.i1.93]
- 25 Saburi M, Kondo Y, Ogata M, Soga Y, Abe M, Takano K, Kohno K, Nagai T, Nakayama T. Development of diffuse large B-cell lymphoma from duodenal type follicular lymphoma: a retrospective study of 23 cases. *Int J Hematol* 2020; 112: 658-665 [PMID: 32740764 DOI: 10.1007/s12185-020-02957-z]
- 26 Saito M, Mori A, Tsukamoto S, Ishio T, Yokoyama E, Izumiyama K, Morioka M, Kondo T, Sugino H. Duodenal-type follicular lymphoma more than 10 years after treatment intervention: A retrospective single-center analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 1552-1561 [PMID: 36160741 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i8.1552]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

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

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

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

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

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

