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

2025 年 2 月 28 日　第 33 卷　第 2 期　(Volume 33 Number 2)

2/2025

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

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 02>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二五年二月二十八日 第三十三卷 第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2025年2月28日 第33卷 第2期 (总第754期)

述评

81 腹部脂肪肉瘤免疫治疗的现状与前景: 从基础研究到临床实践
庄奥博, 席哲, 成映雪, 张辰赫, 李文岗

89 慢性胰腺炎继发代谢性骨病的临床研究进展
杨帆, 许家俊, 胡良晖

文献综述

96 非编码RNA在结直肠癌中的研究进展及其在早期诊断中的应用
周锦航, 蔡成, 周晓峰, 许丹

106 骨髓间充质干细胞移植治疗肝硬化的研究进展
阮梦凡, 尹宇航, 邵晓冬, 祁兴顺

临床实践

114 联合应用二甲双胍、紫杉醇化疗对2型糖尿病合并食管癌患者临床疗效、血糖水平、肿瘤标志物的影响
施文文, 柯海姑, 陈淑卿, 盛敏慧

122 中性粒细胞-白蛋白比值与非酒精性脂肪性肝病的潜在关联: 基于NHANES的横断面研究
向芬, 毛华新, 徐宇, 葛新星

131 三期增强CT定量参数联合血清miR-122、miR-224对伴脂肪肝的肝占位病变性质诊断效能研究
章艳飞, 刘文华

140 LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与结肠癌循环肿瘤细胞的关系及对预后预测的价值研究
王凌, 林霞, 戚国勇, 陈贵平

148 含营养指标的结直肠癌患者化疗后不良反应预测模型构建及验证
陈作伟, 陈彬, 王韩英

158 成人骶尾部成熟型囊性畸胎瘤合并消化系统症状28例临床分析
王宇, 唐月翠, 王明, 刘洪俊, 李乐平, 郭晓波

消　　息

88　《世界华人消化杂志》参考文献要求
139　《世界华人消化杂志》正文要求
147　《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》书讯
157　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
168　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

本刊编委丁健华, 博士, 主任医师, 全军临床重点专科、全军肛肠病中心、火箭军特色医学中心肛肠外科主任. 从事结直肠肛门外科基础与临床工作, 尤其对超低位直肠癌极限保肛手术、复杂盆底肛周疾病诊治有深入研究. 7项临床研究被美国、英国结直肠外科医师协会年会录用. 主持国家自然科学基金等国家及省部级科研课题7项, 获军队医疗成果二等奖1项, 国内外核心期刊发表论文70余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2025-02-28
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
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
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

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

© 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 33 Number 2 February 28, 2025

EDITORIAL

81 Current status and future perspectives of immunotherapy for abdominal liposarcoma: From basic research to clinical practice

Zhuang AB, Xi Z, Cheng YX, Zhang CH, Li WG

89 Advances in research of metabolic bone disease secondary to chronic pancreatitis

Yang F, Xu JJ, Hu LH

REVIEW

96 Progress in research of non-coding RNAs in colorectal cancer and their application in early diagnosis

Zhou JH, Cai C, Zhou XF, Xu D

106 Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treatment of liver cirrhosis: Recent advances

Ruan MF, Yin YH, Shao XD, Qi XS

CLINICAL PRACTICE

114 Metformin combined with paclitaxel chemotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus and esophageal cancer: Clinical efficacy and impact on blood glucose levels and tumor markers

Shi WW, Ke HG, Chen SQ, Sheng MH

122 Potential association of neutrophil-albumin ratio with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study based on NHANES

Xiang F, Mao HX, Xu Y, Ge XX

131 Efficacy of quantitative parameters of three-phase contrast-enhanced computed tomography combined with serum miR-122 and miR-224 in diagnosis of liver space-occupying lesions with fatty liver

Zhang YF, Liu WH

140 Relationship between expression of lncRNA HOTAIR and miR-302b-3p and circulating tumor cells in colon cancer and their value for prognostic prediction

Wang L, Lin X, Qi GY, Chen GP

148 Construction and verification of a nutritional index-containing adverse reaction prediction model in colorectal cancer patients after chemotherapy

Chen ZW, Chen B, Wang HY

158 Mature cystic sacrococcygeal teratoma in adults with digestive system symptoms: Analysis of 28 cases

Wang Y, Tang YC, Wang M, Liu HJ, Li LP, Guo XB

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Hua Ding, M.D., Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, The Characteristic Medical Center of PLA Rocket Force, No. 16 Xinjiekou Outer Street, Xicheng District, Beijing 100088, China. jianhuading75@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-Xiaojian Wu*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 28, 2025

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

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

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: wcjd@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: bpgoffice@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
© 2025 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 81-88

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.81

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

述评 EDITORIAL

腹部脂肪肉瘤免疫治疗的现状与前景: 从基础研究到临床实践

庄奥博, 席 哲, 成映雪, 张辰赫, 李文岗

庄奥博, 席哲, 成映雪, 张辰赫, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

李文岗, 厦门大学翔安医院肝胆胰血管外科 福建省厦门市 361102

李文岗, 厦门大学抗癌研究中心 福建省厦门市 361005

庄奥博, 主治医师, 软组织肿瘤发生发展的临床与机制研究.

基金项目: 福建省公益类竞争性项目, No. 2023R1037.

作者贡献分布: 此文章由庄奥博及席哲设计; 论文写作由庄奥博、席哲、成映雪及张辰赫完成; 文章资金支持及论文校对由李文岗完成.

通讯作者: 李文岗, 教授, 主任医师, 博士生导师, 361102, 福建省厦门市翔安区翔安东路2000号, 厦门大学翔安医院肝胆胰血管外科. lwg11861@163.com

收稿日期: 2024-10-08
修回日期: 2024-11-06
接受日期: 2024-12-17
在线出版日期: 2025-02-28

Current status and future perspectives of immunotherapy for abdominal liposarcoma: From basic research to clinical practice

Ao-Bo Zhuang, Zhe Xi, Ying-Xue Cheng, Chen-He Zhang, Wen-Gang Li

Ao-Bo Zhuang, Zhe Xi, Ying-Xue Cheng, Chen-He Zhang, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Wen-Gang Li, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Wen-Gang Li, Cancer Research Center of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China

Supported by: Fujian Provincial Competitive Public Welfare Project, No. 2023R1037.

Corresponding author: Wen-Gang Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, No. 2000 Xiang'an East Road, Xiang'an District, Xiamen 361102, Fujian Province, China. lwg11861@163.com

Received: 2024-10-08
Revised: 2024-11-06
Accepted: 2024-12-17
Published online: 2025-02-28

Abstract

Liposarcoma is a highly heterogeneous type of soft tissue sarcoma originating from adipose tissue, characterized by complex biological behavior and invasiveness. Traditional treatments have shown limited efficacy in high-grade and metastatic liposarcoma, with unsatisfactory patient outcomes. In recent years, the breakthroughs of immunotherapy in various solid tumors have sparked interest in its potential application to liposarcoma. This review systematically examines the progress in basic research and clinical practice of immunotherapy for liposarcoma, discussing the tumor immune microenvironment, mechanisms of immune evasion, the application of immune checkpoint inhibitors, combination therapy strategies, the challenges faced, as well as the future direction, with an aim to provide a theoretical basis for personalized treatment of liposarcoma, promote the development of novel immunotherapy strategies, and ultimately improve patient prognosis and quality of life.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liposarcoma; Immunotherapy; Tumor immune microenvironment; Immune evasion; Immune checkpoint inhibitors; Personalized treatment

Citation: Zhuang AB, Xi Z, Cheng YX, Zhang CH, Li WG. Current status and future perspectives of immunotherapy for abdominal liposarcoma: From basic research to clinical practice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 81-88
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.81

摘要

脂肪肉瘤是一类源自脂肪组织的高度异质性的软组织肉瘤, 具有复杂的生物学行为和侵袭性. 传统治疗方法对高级别和转移性脂肪肉瘤的疗效有限, 患者预后仍不理想. 近年来, 免疫治疗在多种实体瘤中取得了突破性进展, 引起了对其在脂肪肉瘤中应用的浓厚兴趣. 本文系统综述了脂肪肉瘤免疫治疗的基础研究进展和临床实践现状, 深入探讨了肿瘤免疫微环境、免疫逃逸机制、免疫检查点抑制剂的应用、联合治疗策略, 以及面临的挑战和未来发展方向. 旨在为脂肪肉瘤的个体化治疗提供理论依据, 促进新型免疫治疗策略的开发, 最终改善患者的预后和生活质量.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂肪肉瘤; 免疫治疗; 肿瘤免疫微环境; 免疫逃逸; 免疫检查点抑制剂; 个体化治疗

核心提要: 本文全面概述了脂肪肉瘤免疫治疗的最新进展, 深入探讨了其独特的肿瘤免疫微环境、免疫逃逸机制及分子亚型. 文章重点介绍了免疫检查点抑制剂、联合治疗策略和过继性细胞疗法等新兴治疗手段, 分析了免疫治疗面临的挑战和个体化精准医学在提升脂肪肉瘤治疗效果中的潜力, 为改善患者预后提供了新的视角.

文献来源: 庄奥博, 席哲, 成映雪, 张辰赫, 李文岗. 腹部脂肪肉瘤免疫治疗的现状与前景: 从基础研究到临床实践. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 81-88
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.81

0 引言

脂肪肉瘤(liposarcoma, LPS)是成人最常见的软组织肉瘤之一, 占所有软组织肉瘤的约20%[1,2]. 根据世界卫生组织的分类, 脂肪肉瘤可分为四个主要亚型: 高分化型(well-differentiated LPS, WDLPS)、去分化型(dedifferentiated LPS, DDLPS)、黏液样型(myxoid LPS, MLPS)及圆形细胞型(round cell LPS, RCLPS)和多形性型(pleomorphic LPS, PLPS)[3]. 不同亚型的生物学行为、治疗反应和预后差异显著.

脂肪肉瘤尤其是DDLPS最常见的发病部位是腹膜后间隙, 由于这些部位的解剖结构复杂, 肿瘤可能侵犯周围重要脏器, 导致症状不典型, 易被误诊. 患者可能出现腹胀、腹痛、食欲不振、恶心、呕吐等消化道症状. 此外, 肿瘤的生长可能导致肠道梗阻或出血, 进一步加重患者的症状. 传统治疗策略主要包括手术切除、放射治疗和化学治疗. 然而, 对于高级别和转移性脂肪肉瘤, 现有治疗手段的疗效有限, 患者的生存率仍然较低[4,5]. 近年来, 分子生物学和基因组学的进展使我们对脂肪肉瘤的发病机制有了更深入的了解, 为开发新的治疗策略提供了基础.

免疫治疗作为一种新兴的抗肿瘤策略, 通过调节机体的免疫系统来攻击肿瘤细胞, 在黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种实体瘤中取得了显著的疗效[6,7]. 脂肪肉瘤的免疫治疗研究虽然尚处于初级阶段, 但已有研究表明其具有潜在的应用价值. 本文将深入探讨脂肪肉瘤免疫治疗的基础研究和临床应用现状, 分析当前面临的挑战, 并展望未来的发展方向.

1 脂肪肉瘤的免疫微环境与免疫逃逸机制

脂肪肉瘤的发生和发展与其独特的肿瘤免疫微环境密切相关[8]. 肿瘤免疫微环境包括肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、细胞因子和信号分子等, 彼此相互作用, 共同影响着肿瘤的生长、转移和对治疗的反应.

1.1 肿瘤相关巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)免疫系统中的重要组成部分, 根据其功能和表型可分为M1型和M2型. M1型巨噬细胞具有促炎和抗肿瘤作用, 而M2型巨噬细胞则具有免疫抑制和促肿瘤作用[9]. 在脂肪肉瘤中, TAMs主要呈M2型极化, 分泌白介素10、转化生长因子β等免疫抑制性细胞因子, 抑制效应性T细胞的功能, 促进肿瘤的免疫逃逸[10]. 研究显示[11], TAMs的高浸润与肿瘤的侵袭性和转移性增加相关, 预示着不良的预后.

1.2 调节性T细胞 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是免疫系统中的重要调节细胞, 负责维持免疫耐受, 防止自身免疫疾病. 然而, 在肿瘤环境中, Tregs通过抑制免疫效应细胞的活性, 削弱抗肿瘤免疫反应[12]. 脂肪肉瘤中高水平的Tregs浸润与患者的不良预后相关[13]. Tregs可以通过分泌抑制性细胞因子和直接细胞接触的方式, 抑制CD8+ T细胞和自然杀伤细胞的功能.

1.3 髓源性抑制细胞 髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一类异质性的免疫抑制细胞, 能够抑制T细胞的活化和增殖, 削弱免疫系统的抗肿瘤功能[14]. 在脂肪肉瘤中, MDSCs的积累与肿瘤的进展和对治疗的抵抗相关[15]. MDSCs可以通过产生活性氧、氮, 以及分泌免疫抑制性细胞因子, 抑制T细胞和NK细胞的功能.

1.4 免疫检查点分子的表达 肿瘤细胞可以通过表达免疫检查点分子来逃避免疫系统的监视. 脂肪肉瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)中, 程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)的表达水平升高[16,17]. PD-L1与T细胞上的PD-1结合, 抑制T细胞的活化和增殖, 导致免疫耐受. 此外, CTLA-4、LAG-3、TIM-3等其他免疫检查点分子也可能在脂肪肉瘤的免疫逃逸中发挥作用[18,19].

1.5 肿瘤新抗原的缺乏 肿瘤新抗原是由突变产生的肽段, 能够被免疫系统识别并引发免疫反应[20]. 然而, 脂肪肉瘤的突变负荷(tumor mutational burden, TMB)通常较低, 导致新抗原的数量和种类有限[21]. 这可能是脂肪肉瘤免疫原性低、对免疫治疗反应不佳的原因之一.

1.6 肠道微生物群与免疫微环境的相互作用 尽管目前关于肠道微生物群在脂肪肉瘤免疫微环境中的具体研究较少, 但已有研究表明肠道微生物群在其他类型肿瘤的免疫微环境中发挥着重要作用, 并引起了广泛关注. 肠道微生物群通过多种机制影响宿主免疫系统, 从而在肿瘤的发生、发展和免疫逃逸中起到关键作用. 肠道微生物群的影响途径包括调节免疫细胞功能, 如通过代谢产物短链脂肪酸影响树突状细胞、T细胞和B细胞的功能, 进而调节免疫反应的强度和性质; 此外, 肠道微生物群还可能通过调节免疫细胞的功能, 影响免疫检查点分子的表达, 进而影响肿瘤细胞的免疫逃逸机制; 最后, 肠道微生物群还通过调节调节性T细胞(Tregs)和髓源性抑制细胞(MDSCs)的比例, 改变免疫微环境的免疫抑制状态, 从而促进或抑制肿瘤的免疫逃逸. 综上所述, 肠道微生物群在肿瘤免疫微环境中发挥着重要作用, 并可能通过多种机制影响脂肪肉瘤的免疫逃逸, 未来的研究有望揭示这些具体机制, 为脂肪肉瘤的免疫治疗提供新的思路.

2 免疫治疗在脂肪肉瘤中的应用现状

2.1 免疫检查点抑制剂 免疫检查点抑制剂通过阻断免疫抑制信号, 恢复T细胞的抗肿瘤功能. 在多种实体瘤中, PD-1/PD-L1和CTLA-4抑制剂已显示出显著的疗效[6,26].

在脂肪肉瘤中, 一项II期临床试验(SARC028)评估了帕博利珠单抗(Pembrolizumab)在软组织肉瘤中的疗效. 在脂肪肉瘤亚组中, 黏液样/圆形细胞脂肪肉瘤患者的客观缓解率为10%, 而疾病控制率达50%. 数据分析显示, 缓解的患者主要集中在PD-L1表达水平较高的群体中, 而TMB较低的患者则显示出较差的反应. 此外, 试验还报告了常见的不良反应, 包括疲劳、皮疹和肌肉疼痛, 约有15%的患者出现了3级以上不良反应, 需考虑相应的对症治疗[27]. 然而, 对于其他亚型的脂肪肉瘤, 单药治疗的疗效有限.

另一项研究(Alliance A091401)评估了纳武利尤单抗(Nivolumab)单药或联合伊匹木单抗(Ipilimumab)在转移性软组织肉瘤中的疗效. 结果显示, 联合治疗组的客观缓解率为16%, 疾病控制率达45%, 显著高于单药组的5%. 值得注意的是, 在联合治疗组中, 黏液样脂肪肉瘤患者对治疗的反应优于去分化型和多形性脂肪肉瘤患者. 这表明联合治疗在特定亚型中可能具有更好的临床效应, 但也增加了免疫相关不良反应(irAEs)风险, 包括肝功能异常(30%)、皮疹(20%)和消化道症状(15%)[28]. 虽然联合治疗显示出一定的优势, 但脂肪肉瘤患者的反应率仍然较低.

2.2 联合治疗策略 为提高免疫治疗的疗效, 研究者尝试将免疫检查点抑制剂与其他疗法联合使用.

2.2.1 与抗血管生成药物联合: 肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的重要因素. 抗血管生成药物可改变肿瘤微环境, 提高免疫细胞的浸润[29]. 在一项Ⅰ期临床试验中, 帕博利珠单抗与阿西替尼(Axitinib)联合用于治疗晚期软组织肉瘤, 结果显示部分患者获得了疾病控制. 推荐剂量为帕博利珠单抗200 mg(静脉注射, 每3周1次)和阿西替尼5 mg(口服, 每日2次). 联合方案对晚期软组织肉瘤中部分患者有效, 特别是在黏液样脂肪肉瘤亚型中显示出DCR约为40%的结果. 这一联合方案具有改善免疫微环境的潜力, 但需关注肝毒性和高血压等不良反应[30].

2.2.2 与化疗联合: 化疗药物如多柔比星(Doxorubicin)可诱导免疫原性细胞死亡, 释放肿瘤抗原, 增强免疫反应[31]. 一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验评估了帕博利珠单抗联合多柔比星在转移性软组织肉瘤中的疗效, 结果显示疾病控制率有所提高. 在60名转移性软组织肉瘤患者中, DCR达到了60%, 其中黏液样型脂肪肉瘤患者的部分缓解率为15%. 推荐剂量为多柔比星60 mg/m²(静脉注射, 每3周1次), 与帕博利珠单抗同程使用. 此策略的优势在于化疗药物可增加抗原释放量, 增强T细胞对脂肪肉瘤的识别能力, 但需密切监测骨髓抑制和心脏毒性等副作用[32].

2.2.3 与放疗联合: 放射治疗可增加肿瘤抗原的释放, 提高免疫治疗的敏感性[33]. 局部放疗联合免疫检查点抑制剂的策略在一些实体瘤中取得了积极的结果, 在脂肪肉瘤中也有望发挥作用.

3 肿瘤疫苗和过继性细胞疗法

3.1 肿瘤疫苗 肿瘤疫苗旨在激发机体对肿瘤特异性抗原的免疫反应. 针对脂肪肉瘤特异性抗原的疫苗研究

尚处于初级阶段. 如针对黏液样脂肪肉瘤中特异性的FUS-CHOP融合蛋白的疫苗, 旨在诱导特异性的T细胞反应[34]. 然而, 由于脂肪肉瘤的异质性和免疫原性低, 疫苗的疗效仍需进一步研究.

3.2 过继性细胞疗法 过继性细胞疗法包括嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)和T细胞受体工程化T细胞等技术. 在血液系统肿瘤中, CAR-T细胞疗法已取得了显著的成功[35]. 然而, 在实体瘤中, 面临着肿瘤浸润、免疫抑制微环境等挑战[36]. 针对脂肪肉瘤特异性抗原的CAR-T细胞疗法正在探索中.

4 个体化治疗和生物标志物

为了提高免疫治疗的有效性, 研究者致力于寻找可靠的生物标志物, 预测患者对免疫治疗的反应.

4.1 PD-L1表达水平 在一些肿瘤中, PD-L1的高表达与免疫治疗的疗效相关. 然而, 在脂肪肉瘤中, PD-L1表达水平与疗效的相关性尚不明确[37].

4.2 肿瘤突变负荷 TMB通常被认为可能提高免疫治疗的有效性, 但脂肪肉瘤的TMB一般较低[38].

4.3 免疫基因表达谱 通过对肿瘤微环境中免疫相关基因的分析, 可能识别出对免疫治疗有反应的患者[39].

5 脂肪肉瘤的分子分型与免疫治疗的关联

脂肪肉瘤是一类源自脂肪组织的高度异质性的软组织肉瘤, 其分子分型复杂, 不同亚型在分子遗传学、临床表现和预后方面存在显著差异. 这些分子特征不仅影响肿瘤的生物学行为, 也对免疫治疗的反应产生重要影响.

5.1 脂肪肉瘤的主要分子分型

5.1.1 WDLPS和DDLPS: 分子特征: MDM2和CDK4基因扩增. WDLPS和DDLPS中最常见的分子异常是12q13-15区域的扩增, 导致MDM2和CDK4基因的过度表达[38]. MDM2是一种E3泛素连接酶, 能够与抑癌基因p53结合, 促进其降解, 进而抑制p53介导的细胞周期阻滞和凋亡. CDK4是一种细胞周期蛋白依赖性激酶, 参与G1/S期转换, 过度表达可促进细胞增殖.

临床特点: WDLPS通常生长缓慢, 局部侵袭性强, 转移风险低. DDLPS则表现出更高的侵袭性和转移潜能, 预后较差.

5.1.2 MLPS和RCLPS: 分子特征: FUS-DDIT3融合基因: 约95%的MLPS和RCLPS患者存在t(12;16)(q13;p11)染色体易位, 形成FUS-DDIT3融合基因[40]. EWSR1-DDIT3融合基因: 少数病例(约5%)存在t(12;22)(q13;q12)染色体易位, 形成EWSR1-DDIT3融合基因.

临床特点: MLPS常发生于深部软组织, 特别是下肢. RCLPS被认为是MLPS的高级别形式, 具有更高的侵袭性和转移风险.

5.1.3 PLPS: 分子特征: 复杂的染色体重排和高突变负荷: PLPS通常表现出广泛的基因组不稳定性, 但缺乏特异性的基因融合或扩增. TP53突变: 部分PLPS患者存在TP53基因的突变.

临床特点: PLPS是最少见但最具侵袭性的亚型, 预后较差, 易发生早期转移.

5.2 分子分型与免疫微环境的关联 不同亚型的脂肪肉瘤由于分子特征的差异, 其免疫微环境也存在显著差异, 这对免疫治疗的反应具有重要影响.

5.2.1 WDLPS和DDLPS的免疫微环境: 免疫抑制性微环境: 低免疫细胞浸润: 研究显示, DDLPS中TILs数量较少, 提示免疫原性较低[41].

PD-L1表达: DDLPS中PD-L1的表达水平一般较低, 这可能部分解释了免疫检查点抑制剂单药疗效有限的原因[17].

MDM2和CDK4对免疫的影响: MDM2过表达可通过抑制p53介导的免疫调节功能, 降低免疫系统对肿瘤的识别.

CDK4/6抑制剂的应用: CDK4/6抑制剂已被证实可通过调节肿瘤微环境, 增加抗原呈递和T细胞浸润, 从而增强免疫反应[37].

5.2.2 MLPS和RCLPS的免疫微环境: 较高的免疫细胞浸润: 研究发现, MLPS中存在较高水平的TILs, 尤其是CD8+ T细胞, 提示其具有更高的免疫原性[42].

PD-L1和其他免疫检查点的表达: PD-L1表达水平相对较高, 这可能使其对PD-1/PD-L1抑制剂更敏感. FUS-DDIT3融合基因可能诱导免疫原性新抗原的产生, 促进免疫反应.

5.2.3 PLPS的免疫微环境: 高突变负荷: PLPS具有相对较高的突变负荷, 可能产生更多的新抗原, 增加免疫系统的识别机会[43].

免疫检查点的表达: PLPS中PD-L1和其他免疫检查点分子的表达情况尚不明确, 需要更多研究.

5.3 分子分型指导的免疫治疗策略

5.3.1 WDLPS和DDLPS的免疫治疗: MDM2抑制剂: MDM2抑制剂(如Milademetan)可恢复p53的功能, 诱导肿瘤细胞凋亡. MDM2抑制剂与免疫检查点抑制剂联合使用, 可能增强肿瘤抗原的呈递和免疫细胞的活性[44].

CDK4/6抑制剂的应用: CDK4/6抑制剂(如Palbociclib)可导致肿瘤细胞周期阻滞, 同时增加I型干扰素的表达, 促进免疫反应. 研究表明[37], CDK4/6抑制剂可与免疫治疗产生协同作用.

5.3.2 MLPS和RCLPS的免疫治疗: 免疫检查点抑制剂单药治疗: 由于MLPS中较高的免疫细胞浸润和PD-L1表

达, PD-1/PD-L1抑制剂可能具有更好的疗效. SARC028试验的亚组分析显示, 黏液样/圆形细胞脂肪肉瘤患者对帕博利珠单抗的反应优于其他亚型[27].

新抗原疫苗和过继性T细胞治疗: FUS-DDIT3融合蛋白可作为特异性的新抗原靶点, 开发个体化的肿瘤疫苗或T细胞受体工程化T细胞. 前期研究已在临床前模型中展示了针对FUS-DDIT3的免疫治疗潜力[45].

5.3.3 PLPS的免疫治疗: 利用高突变负荷: TMB可能使PLPS对免疫检查点抑制剂更敏感. 建议在临床试验中进一步评估免疫检查点抑制剂在PLPS患者中的疗效[46].

6 脂肪肉瘤免疫治疗面临的挑战

6.1 疗效有限 脂肪肉瘤对免疫治疗的反应率较低, 可能与其免疫原性低、肿瘤微环境的免疫抑制性以及免疫逃逸机制有关[40]. 脂肪肉瘤的突变负荷低, 导致新抗原数量有限, 无法有效激发免疫系统的识别和攻击. 此外, 免疫抑制性细胞(如TAMs、Tregs、MDSCs)的高水平浸润, 进一步削弱了免疫治疗的效果.

6.2 生物标志物的缺乏 缺乏可靠的生物标志物来预测脂肪肉瘤患者对免疫治疗的反应, 限制了个体化治疗的实施[41]. 目前, PD-L1表达水平、TMB等指标在脂肪肉瘤中的预测价值尚未得到充分验证.

6.3 免疫相关不良反应的管理 免疫治疗可能引发多系统的免疫相关不良事件(irAEs), 如皮肤、胃肠道、肝脏和内分泌系统等[37]. 这些不良反应可能严重影响患者的生活质量, 甚至危及生命. 需要建立有效的监测和管理策略, 确保患者的安全.

6.4 临床试验的不足 针对脂肪肉瘤的临床试验数量有限, 样本量小, 缺乏大规模、多中心的随机对照试验[42]. 这限制了对免疫治疗疗效和安全性的全面评估. 此外, 脂肪肉瘤的异质性高, 不同亚型可能对免疫治疗的反应不同, 需进行亚型特异性的研究.

6.5 过继性细胞疗法的挑战 在实体瘤中, 过继性细胞疗法面临着肿瘤浸润障碍和免疫抑制微环境的挑战[43]. 肿瘤的致密基质和异常的血管结构阻碍了效应性T细胞的浸润. 肿瘤微环境中的免疫抑制因素(如TAMs、Tregs、MDSCs)也削弱了过继性细胞疗法的效果.

7 未来展望

尽管脂肪肉瘤的免疫治疗仍处于探索阶段, 但随着对肿瘤免疫微环境、免疫逃逸机制和分子分型的深入了解, 未来有望通过多种策略提升免疫治疗的有效性, 为患者提供更好的治疗选择.

7.1 新型免疫治疗策略的开发与应用 双特异性抗体: 双特异性抗体能够同时识别肿瘤特异性抗原和免疫细胞, 如T细胞表面的CD3, 促进免疫细胞直接杀伤肿瘤细胞[44]. 这在脂肪肉瘤中具有潜在的应用价值.

小分子免疫调节剂: STING激动剂、TLR激动剂等小分子免疫调节剂在激活先天免疫系统中具有显著效果. 这些新型药物可与免疫检查点抑制剂联合应用, 以克服脂肪肉瘤的低免疫原性, 提升免疫应答[45].

CAR-T和自然杀伤细胞(CAR-NK)疗法: CAR-T和CAR-NK疗法通过基因工程改造免疫细胞, 使其能够特异性识别肿瘤抗原[46]. 这有望提高免疫治疗的特异性和有效性.

抗体药物偶联物: 由特异性抗体与细胞毒性药物通过连接子结合而成, 能够将药物直接递送至肿瘤细胞. 鉴于脂肪肉瘤细胞表面可能存在特异性表达的抗原, 开发相应的抗体药物偶联物有望提高治疗的特异性和有效性[47].

7.2 联合疗法的优化 多模式联合: 整合免疫检查点抑制剂、抗血管生成药物、化疗和放疗等多种疗法, 发挥协同作用, 提高疗效[48].

时序和剂量的优化: 研究不同治疗手段的最佳组合和施用时机, 减少不良反应, 提高患者的耐受性[49].

7.3 生物标志物的发现与应用 预测免疫治疗反应的生物标志物: PD-L1表达水平: 需要进一步研究验证其在脂肪肉瘤中的预测价值. TMB: 检测TMB可帮助筛选适合免疫治疗的患者[50]. 免疫基因表达谱: 通过多组学分析, 了解肿瘤微环境中的免疫细胞组成和功能状态, 有助于预测治疗反应, 指导个体化治疗.

动态监测与疗效评估: 循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA): 通过检测血液中的ctDNA, 动态监测肿瘤负荷和基因突变情况, 评估治疗效果和耐药性. 免疫相关不良事件的预测: 识别可能发生严重不良反应的患者, 优化治疗方案, 提高安全性.

7.4 基础研究与临床实践的结合 深入机制研究: 揭示脂肪肉瘤的免疫逃逸机制, 识别新的治疗靶点[51]. 如研究肿瘤微环境中关键的信号通路和分子, 开发针对性的治疗药物.

生物标志物的发现和验证: 通过基因组学、转录组学、蛋白质组学等多组学分析, 寻找可靠的生物标志物, 指导个体化治疗.

7.5 个体化和精准医学的应用 基因组学和转录组学分析: 全面了解肿瘤的分子特征, 为个体化治疗提供依据[52]. 如针对特定的基因突变或融合基因, 开发相应的靶向和免疫治疗策略.

免疫表型分析: 评估患者的免疫状态, 预测对免疫治疗的反应[53]. 这包括分析免疫细胞的种类、数量、活性, 以及免疫检查点分子的表达等.

7.6 临床试验的推进 多中心、大样本研究: 开展大规模的随机对照试验, 验证免疫治疗在脂肪肉瘤中的有效性和安全性[54].

亚型特异性研究: 针对不同的脂肪肉瘤亚型, 制定特异性的研究方案, 探索最佳的治疗策略[55].

真实世界数据的收集和分析: 利用临床实践中的数据, 评估免疫治疗的疗效和安全性, 为临床决策提供支持.

7.7 教育和患者支持 提高患者和临床医生对脂肪肉瘤免疫治疗的认识, 促进患者参与临床试验. 建立患者支持小组和教育项目, 帮助患者应对治疗过程中的挑战, 改善生活质量.

8 结论

脂肪肉瘤的免疫治疗虽然面临疗效有限、生物标志物缺乏和免疫抑制微环境等挑战, 但随着对肿瘤免疫微环境和免疫逃逸机制认识的加深, 新型免疫治疗策略的开发, 以及多学科协作的推进, 免疫治疗在脂肪肉瘤中的应用前景广阔.

未来, 需要加强基础研究与临床实践的结合, 深入探索脂肪肉瘤的免疫学特征, 开发个体化的治疗策略. 同时, 开展多中心、大样本的临床试验, 验证免疫治疗的有效性和安全性, 寻找可靠的生物标志物, 实现精准医学的目标. 相信随着研究的不断深入, 免疫治疗将为脂肪肉瘤患者带来新的希望, 改善预后, 提高生活质量.

9 参考文献

1 Coindre JM. [New WHO classification of tumours of soft tissue and bone]. *Ann Pathol* 2012; 32: S115-S116 [PMID: 23127926 DOI: 10.1016/j.annpat.2012.07.006]

2 Lee ATJ, Thway K, Huang PH, Jones RL. Clinical and Molecular Spectrum of Liposarcoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 151-159 [PMID: 29220294 DOI: 10.1200/JCO.2017.74.9598]

3 Anderson WJ, Doyle LA. Updates from the 2020 World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours. *Histopathology* 2021; 78: 644-657 [PMID: 33438273 DOI: 10.1111/his.14265]

4 Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne AL, Terrier P, Bonvalot S, Collin F, Michels JJ, Blay JY, Coindre JM, Bui B. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2011; 117: 1049-1054 [PMID: 20945333 DOI: 10.1002/cncr.25538]

5 Zhuang A, Wu Q, Tong H, Zhang Y, Lu W. Development and Validation of a Nomogram for Predicting Recurrence-Free Survival of Surgical Resected Retroperitoneal Liposarcoma. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 6633-6639 [PMID: 34466033 DOI: 10.2147/CMAR.S321324]

6 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]

7 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]

8 Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 298-306 [PMID: 22419253 DOI: 10.1038/nrc3245]

9 Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012; 122: 787-795 [PMID: 22378047 DOI: 10.1172/JCI59643]

10 Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 2014; 41: 49-61 [PMID: 25035953 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010]

11 Hu Y, He MY, Zhu LF, Yang CC, Zhou ML, Wang Q, Zhang W, Zheng YY, Wang DM, Xu ZQ, Wu YN, Liu LK. Tumor-associated macrophages correlate with the clinicopathological features and poor outcomes via inducing epithelial to mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 12 [PMID: 26769084 DOI: 10.1186/s13046-015-0281-z]

12 Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775-787 [PMID: 18510923 DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009]

13 Dancsok AR, Asleh-Aburaya K, Nielsen TO. Advances in sarcoma diagnostics and treatment. *Oncotarget* 2017; 8: 7068-7093 [PMID: 27732970 DOI: 10.18632/oncotarget.12548]

14 Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 162-174 [PMID: 19197294 DOI: 10.1038/nri2506]

15 Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The Nature of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Trends Immunol* 2016; 37: 208-220 [PMID: 26858199 DOI: 10.1016/j.it.2016.01.004]

16 Kang MJ, Kim KM, Bae JS, Park HS, Lee H, Chung MJ, Moon WS, Lee DG, Jang KY. Tumor-infiltrating PD1-Positive Lymphocytes and FoxP3-Positive Regulatory T Cells Predict Distant Metastatic Relapse and Survival of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Transl Oncol* 2013; 6: 282-289 [PMID: 23730407 DOI: 10.1593/tlo.13256]

17 Keung EZ, Burgess M, Salazar R, Parra ER, Rodrigues-Canales J, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Attia S, Riedel RF, Hu J, Okuno SH, Priebat DA, Movva S, Davis LE, Reed DR, Reuben A, Roland CL, Reinke D, Lazar AJ, Wang WL, Wargo JA, Tawbi HA. Correlative Analyses of the SARC028 Trial Reveal an Association Between Sarcoma-Associated Immune Infiltrate and Response to Pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 1258-1266 [PMID: 31900276 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1824]

18 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]

19 Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity* 2016; 44: 989-1004 [PMID: 27192565 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.001]

20 Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69-74 [PMID: 25838375 DOI: 10.1126/science.aaa4971]

21 Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Stewart C, Mermel CH, Roberts SA, Kiezun A, Hammerman PS, McKenna A, Drier Y, Zou L, Ramos AH, Pugh TJ, Stransky N, Helman E, Kim J, Sougnez

C, Ambrogio L, Nickerson E, Shefler E, Cortés ML, Auclair D, Saksena G, Voet D, Noble M, DiCara D, Lin P, Lichtenstein L, Heiman DI, Fennell T, Imielinski M, Hernandez B, Hodis E, Baca S, Dulak AM, Lohr J, Landau DA, Wu CJ, Melendez-Zajgla J, Hidalgo-Miranda A, Koren A, McCarroll SA, Mora J, Crompton B, Onofrio R, Parkin M, Winckler W, Ardlie K, Gabriel SB, Roberts CWM, Biegel JA, Stegmaier K, Bass AJ, Garraway LA, Meyerson M, Golub TR, Gordenin DA, Sunyaev S, Lander ES, Getz G. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214-218 [PMID: 23770567 DOI: 10.1038/nature12213]

22 Kang X, Lau HC, Yu J. Modulating gut microbiome in cancer immunotherapy: Harnessing microbes to enhance treatment efficacy. *Cell Rep Med* 2024; 5: 101478 [PMID: 38631285 DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101478.]

23 Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M. The role of short-chain fatty acids in cancer prevention and cancer treatment. *Arch Biochem Biophys* 2024; 761: 110172 [PMID: 39369836 DOI: 10.1016/j.abb.2024.110172]

24 Lee PJ, Hung CM, Yang AJ, Hou CY, Chou HW, Chang YC, Chu WC, Huang WY, Kuo WC, Yang CC, Lin KI, Hung KH, Chang LC, Lee KY, Kuo HP, Lu KM, Lai HC, Kuo ML, Chen WJ. MS-20 enhances the gut microbiota-associated antitumor effects of anti-PD1 antibody. *Gut Microbes* 2024; 16: 2380061 [PMID: 39078050 DOI: 10.1080/19490976.2024.2380061]

25 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]

26 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]

27 Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, D'Angelo S, Attia S, Riedel RF, Priebat DA, Movva S, Davis LE, Okuno SH, Reed DR, Crowley J, Butterfield LH, Salazar R, Rodriguez-Canales J, Lazar AJ, Wistuba II, Baker LH, Maki RG, Reinke D, Patel S. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1493-1501 [PMID: 28988646 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1]

28 D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, Atkins J, Milhem MM, Jahagirdar BN, Antonescu CR, Horvath E, Tap WD, Schwartz GK, Streicher H. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 416-426 [PMID: 29370992 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30006-8]

29 Huang Y, Yuan J, Righi E, Kamoun WS, Ancukiewicz M, Nezivar J, Santosuosso M, Martin JD, Martin MR, Vianello F, Leblanc P, Munn LL, Huang P, Duda DG, Fukumura D, Jain RK, Poznansky MC. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 17561-17566 [PMID: 23045683 DOI: 10.1073/pnas.1215397109]

30 Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, Florou V, Park W, Kwon D, Wieder ED, Kolonias D, Rosenberg AE, Kerr DA, Sfakianaki E, Foley M, Merchan JR, Komanduri KV, Trent JC. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 837-848 [PMID: 31078463 DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30153-6]

31 Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, Mignot G, Maiuri MC, Ullrich E, Saulnier P, Yang H, Amigorena S, Ryffel B, Barrat FJ, Saftig P, Levi F, Lidereau R, Nogues C, Mira JP, Chompret A, Joulin V, Clavel-Chapelon F, Bourhis J, André F, Delaloge S, Tursz T, Kroemer G, Zitvogel L. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007; 13: 1050-1059 [PMID: 17704786 DOI: 10.1038/nm1622]

32 Pollack SM, Redman MW, Baker KK, Wagner MJ, Schroeder BA, Loggers ET, Trieselmann K, Copeland VC, Zhang S, Black G, McDonnell S, Gregory J, Johnson R, Moore R, Jones RL, Cranmer LD. Assessment of Doxorubicin and Pembrolizumab in Patients With Advanced Anthracycline-Naive Sarcoma: A Phase 1/2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1778-1782 [PMID: 32910151 DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3689]

33 Golden EB, Frances D, Pellicciotta I, Demaria S, Helen Barcellos-Hoff M, Formenti SC. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death. *Oncoimmunology* 2014; 3: e28518 [PMID: 25071979 DOI: 10.4161/onci.28518]

34 Pollack SM, Jones RL, Farrar EA, Lai IP, Lee SM, Cao J, Pillarisetty VG, Hoch BL, Gullett A, Bleakley M, Conrad EU 3rd, Eary JF, Shibuya KC, Warren EH, Carstens JN, Heimfeld S, Riddell SR, Yee C. Tetramer guided, cell sorter assisted production of clinical grade autologous NY-ESO-1 specific CD8(+) T cells. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 36 [PMID: 25317334 DOI: 10.1186/s40425-014-0036-y]

35 Rafaniello C, Ferrajolo C, Gaio M, Zinzi A, Scavone C, Sullo MG, Rossi F, Berrino L, Capuano A. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults: Reverse Translational Research by Using Real-World Safety Data. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13 [PMID: 32967272 DOI: 10.3390/ph13090258]

36 Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. *Annu Rev Med* 2017; 68: 139-152 [PMID: 27860544 DOI: 10.1146/annurev-med-062315-120245]

37 Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016; 17: e542-e551 [PMID: 27924752 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5]

38 Italiano A, Lagarde P, Brulard C, Terrier P, Laë M, Marques B, Ranchere-Vince D, Michels JJ, Trassard M, Cioffi A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Blay JY, Delcambre C, Isambert N, Penel N, Bay JO, Bonvalot S, Le Cesne A, Coindre JM, Chibon F. Genetic profiling identifies two classes of soft-tissue leiomyosarcomas with distinct clinical characteristics. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1190-1196 [PMID: 23329812 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2970]

39 Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, Chen TW, Sun CM, Calderaro J, Jeng YM, Hsiao LP, Lacroix L, Bougoüin A, Moreira M, Lacroix G, Natario I, Adam J, Lucchesi C, Laizet YH, Toulmonde M, Burgess MA, Bolejack V, Reinke D, Wani KM, Wang WL, Lazar AJ, Roland CL, Wargo JA, Italiano A, Sautès-Fridman C, Tawbi HA, Fridman WH. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature* 2020; 577: 556-560 [PMID: 31942077 DOI: 10.1038/s41586-019-1906-8]

40 Pollack SM, He Q, Yearley JH, Emerson R, Vignali M, Zhang Y, Redman MW, Baker KK, Cooper S, Donahue B, Loggers ET, Cranmer LD, Spraker MB, Seo YD, Pillarisetty VG, Ricciotti RW, Hoch BL, McClanahan TK, Murphy E, Blumenschein WM, Townson SM, Benzeno S, Riddell SR, Jones RL. T-cell infiltration and clonality correlate with programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2017; 123: 3291-3304 [PMID: 28463396 DOI: 10.1002/cncr.30726]

41 Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 275-287 [PMID: 27079802 DOI: 10.1038/nrc.2016.36]

42 Banks LB, D'Angelo SP. The Role of Immunotherapy in the

Management of Soft Tissue Sarcomas: Current Landscape and Future Outlook. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 834-844 [PMID: 35830892 DOI: 10.6004/jnccn.2022.7027]
43 Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015; 348: 74-80 [PMID: 25838376 DOI: 10.1126/science.aaa6204]
44 Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren PWHI. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 585-608 [PMID: 31175342 DOI: 10.1038/s41573-019-0028-1]
45 Corrales L, McWhirter SM, Dubensky TW Jr, Gajewski TF. The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *J Clin Invest* 2016; 126: 2404-2411 [PMID: 27367184 DOI: 10.1172/JCI86892]
46 Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, Zhang W, Luoma A, Giobbie-Hurder A, Peter L, Chen C, Olive O, Carter TA, Li S, Lieb DJ, Eisenhaure T, Gjini E, Stevens J, Lane WJ, Javeri I, Nellaiappan K, Salazar AM, Daley H, Seaman M, Buchbinder EI, Yoon CH, Harden M, Lennon N, Gabriel S, Rodig SJ, Barouch DH, Aster JC, Getz G, Wucherpfennig K, Neuberg D, Ritz J, Lander ES, Fritsch EF, Hacohen N, Wu CJ. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547: 217-221 [PMID: 28678778 DOI: 10.1038/nature22991]
47 Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, Moreno-Aspitia A, Doi T, Sagara Y, Redfern C, Krop IE, Lee C, Fujisaki Y, Sugihara M, Zhang L, Shahidi J, Takahashi S. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1887-1896 [PMID: 32058843 DOI: 10.1200/JCO.19.02318]
48 Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1974-1982 [PMID: 25605845 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358]
49 Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 153-167 [PMID: 28990585 DOI: 10.1038/nri.2017.108]
50 Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, Stephens PJ, Daniels GA, Kurzrock R. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2598-2608 [PMID: 28835386 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386]
51 Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature* 2015; 523: 231-235 [PMID: 25970248 DOI: 10.1038/nature14404]
52 Mody RJ, Wu YM, Lonigro RJ, Cao X, Roychowdhury S, Vats P, Frank KM, Prensner JR, Asangani I, Palanisamy N, Dillman JR, Rabah RM, Kunju LP, Everett J, Raymond VM, Ning Y, Su F, Wang R, Stoffel EM, Innis JW, Roberts JS, Robertson PL, Yanik G, Chamdin A, Connelly JA, Choi S, Harris AC, Kitko C, Rao RJ, Levine JE, Castle VP, Hutchinson RJ, Talpaz M, Robinson DR, Chinnaiyan AM. Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA* 2015; 314: 913-925 [PMID: 26325560 DOI: 10.1001/jama.2015.10080]
53 Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-330 [PMID: 28102259 DOI: 10.1038/nature21349]
54 Burgess M, Gorantla V, Weiss K, Tawbi H. Immunotherapy in Sarcoma: Future Horizons. *Curr Oncol Rep* 2015; 17: 52 [PMID: 26423769 DOI: 10.1007/s11912-015-0476-7]
55 Patel JD, Krilov L, Adams S, Aghajanian C, Basch E, Brose MS, Carroll WL, de Lima M, Gilbert MR, Kris MG, Marshall JL, Masters GA, O'Day SJ, Polite B, Schwartz GK, Sharma S, Thompson I, Vogelzang NJ, Roth BJ. Clinical Cancer Advances 2013: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2014; 32: 129-160 [PMID: 24327669 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7076]

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 © 2025 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 89-95

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.89

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

述评 EDITORIAL

慢性胰腺炎继发代谢性骨病的临床研究进展

杨 帆, 许家俊, 胡良皞

杨帆, 海军军医大学基础医学院 上海市 200433

许家俊, 中国人民解放军91576部队医院 浙江省宁波市 315000

胡良皞, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

杨帆, 海军军医大学临床八年制本科生, 主要从事胰腺疾病的临床研究.

作者贡献分布: 杨帆与许家俊对此文所作贡献两均等; 此述评在胡良皞指导下完成; 资料搜集由许家俊完成; 写作由杨帆完成.

通讯作者: 胡良皞, 副主任医师, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学第一附属医院消化内科. lianghao-hu@smmu.edu.cn

收稿日期: 2025-01-14
修回日期: 2025-01-29
接受日期: 2025-02-20
在线出版日期: 2025-02-28

Advances in research of metabolic bone disease secondary to chronic pancreatitis

Fan Yang, Jia-Jun Xu, Liang-Hao Hu

Fan Yang, School of Basic Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Jia-Jun Xu, Hospital of 91576 Troops of Chinese People's Liberation Army, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Liang-Hao Hu, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, No. 168 Changhai Road, Yangpu District, Shangahai 200433, China. lianghao-hu@smmu.edu.cn

Received: 2025-01-14
Revised: 2025-01-29
Accepted: 2025-02-20

Published online: 2025-02-28

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive chronic inflammatory disease that can cause irreversible damage to pancreatic tissue, ultimately leading to pancreatic endocrine and exocrine insufficiency. Metabolic bone disease (MBD) is one of the systemic complications of CP, which includes osteopenia and osteoporosis, characterized by degradation of bone microstructure and an increased risk of fragility fracture. Nearly half of the patients with CP suffer from MBD, which is affected by a number of factors. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic diabetes mellitus, which are also systemic complications of CP, can affect bone mineral density by lowering serum calcium, and increased levels of inflammatory factors in chronic inflammatory states, as well as the use of opioids to alleviate the pain of CP, can disrupt the balance between bone formation and resorption and promote the development of MBD. In addition, known risk factors for osteoporosis, such as smoking, alcohol abuse, aging, and low body mass index, account for a higher proportion of CP cases than in the general population and contribute to the high prevalence of MBD in CP patients. Foreign guidelines recommend that CP patients be regularly screened for fat-soluble vitamin deficiency, tested for bone mineral density, and evaluated for fracture risk, and encourage all CP patients to actively take preventive measures. In this article, we present a review on the research progress of CP-related metabolic bone disease, discussing the prevalence, related risk factors, and prevention and management of MBD, which will provide a reference for clinical workers.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; Metabolic bone diseases;

Pancreatic endocrine and exocrine insufficiency; Epidemiology; Risk factors

Citation: Yang F, Xu JJ, Hu LH. Advances in research of metabolic bone disease secondary to chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 89-95
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/89.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.89

摘要

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种进行性慢性炎症性疾病, 可造成胰腺组织不可逆的损伤, 最终引起胰腺内、外分泌功能不全. 代谢性骨病(metabolic bone disease, MBD)是CP全身并发症之一, 包括骨量减少和骨质疏松症, 特点是骨组织微结构退化、脆性骨折风险增加. CP中有近半数患者伴发MBD, 其影响因素众多, 同为CP全身并发症的胰腺外分泌功能不全和胰源性糖尿病可通过降低血钙水平对骨密度产生影响, 慢性炎症状态下炎性因子水平的增加以及缓解CP疼痛的阿片类药物使用可破坏骨形成和骨吸收的平衡, 促进MBD发生. 此外, 已知的骨质疏松的危险因素, 如吸烟酗酒、年龄增长和低体重等, 在CP中所占比例较普通人群更高, 也成为CP患者高MBD患病率的原因之一. 国外指南建议CP患者定期筛查脂溶性维生素缺乏症、检测骨密度并评估骨折风险, 并鼓励所有CP患者积极采取预防措施. 本文就CP相关代谢性骨病的研究进展作一综述, 介绍代谢性骨病的患病率、相关风险因素和防治管理, 为临床工作者提供一定的参考.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性胰腺炎; 代谢性骨病; 胰腺内外分泌功能不全; 流行病学; 危险因素

核心提要: 代谢性骨病(metabolic bone disease, MBD)是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的全身并发症之一, 由于其高患病率和高骨折风险, 目前越来越多学者聚焦于CP相关MBD的研究, 本文就此研究进展作一综述, 重点介绍患病率、相关风险因素和防治管理, 为临床工作者提供一定参考.

文献来源: 杨帆, 许家俊, 胡良啅. 慢性胰腺炎继发代谢性骨病的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 89-95
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/89.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.89

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种进行性慢性炎症性疾病, 可造成胰腺外分泌和内分泌组织不可逆的损伤[1]. CP通常表现为反复发作的腹痛, 常见的局部并发症包括假性囊肿、胆管狭窄、胰腺癌等, 全身并发症包括胰腺内、外分泌功能不全以及代谢性骨病、肌少症等[2,3]. 有文献报道[4], CP中有近半数患者伴发代谢性骨病.

代谢性骨病(metabolic bone disease, MBD)包括一组以骨代谢、结构或矿化异常为特征的疾病, 包括骨量减少和骨质疏松症. 许多病理状况, 如原发性甲状旁腺功能亢进症、慢性肾功能衰竭, 以及炎症性肠病、乳糜泻、慢性肝病等[5]慢性胃肠道疾病可加速骨质流失、引起骨质疏松. 骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病, 其特点是骨量低、骨组织微结构退化[6], 导致骨脆性增加, 表现为日常活动中受到轻微创伤即发生骨折, 也称脆性骨折[7]. 临床常通过双能X射线吸收测定法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测量股骨颈或腰椎骨密度, 计算T评分以判断是否存在骨质疏松症. 若髋部或椎体发生脆性骨折, 则可直接确定诊断[8]. 许多前瞻性研究表明, 脆性骨折的风险随着骨密度下降而增加, 骨密度每降低一个标准差, 骨折风险就会增加1.5-3倍[7].

由于CP患者代谢性骨病的高患病率和高骨折风险, 目前越来越多学者聚焦于CP相关MBD的研究, 本文就此研究进展作一综述, 重点介绍代谢性骨病的患病率、相关风险因素和防治管理, 为临床工作者提供一定的参考.

1 流行病学

骨质疏松症的患病率随年龄增长而升高, 尤其是绝经后女性. 据报道[9], 我国50岁以上人群骨质疏松症患病率为19.2%, 65岁以上人群患病率可达32%. 多项研究报告了CP患者代谢性骨病的患病率, 美国一项纳入282名CP患者的队列研究显示[4], 56%的CP患者患有MBD, 其中骨量减少者占39.0%, 骨质疏松症者占17.0%, 在年龄大于50岁的患者中, MBD患病率超过60%. 此外, 美国一项三级护理中心比较了CP与其他胃肠道疾病脆性骨折的患病率[10], 在排除年龄、性别和种族影响下, CP患者脆性骨折的发生率高于对照组和克罗恩病, 并与乳糜泻、肝硬化等疾病相当. 最近一项纳入21例研究的荟萃分析表明[11], 近三分之二的CP患者发生MBD, 其中骨量减少和骨质疏松症的患病率分别为41.2%和20.9%, 脆性骨折患病率为5.9%. 国内研究报告显示[12], 我国CP患者MBD患病率为36.5%, 其中30.8%患者为骨量减少, 5.8%患者诊断为骨质疏松症.

2 危险因素

既往研究发现, CP相关代谢性骨病的影响因素众多, 同

为CP全身并发症的胰腺外分泌功能不全和胰源性糖尿病可通过降低血钙水平对骨密度产生影响, 慢性炎症状态下炎性因子水平的增加以及缓解CP疼痛的阿片类药物使用可破坏骨形成和骨吸收的平衡, 促进MBD发生. 此外, 已知的骨质疏松的危险因素, 如吸烟酗酒、年龄增长和低体重指数(body mass index, BMI)等, 在CP中所占比例较普通人群更高, 也成为CP患者高MBD患病率的原因之一.

2.1 胰腺外分泌功能不全和脂溶性维生素缺乏 由于胰腺实质功能受损、胰管阻塞以及分泌反馈失衡, CP患者可出现胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI). 胰酶和碳酸氢盐分泌的减少, 可引起营养物质、尤其是脂肪消化吸收不良, 当超过90%的胰腺外分泌功能丧失时, 临床会出现脂肪泻症状, 可通过多种方式如检测粪便弹性蛋白酶-1(fecal elastase, FE-1)水平评估胰腺外分泌功能[13]. Haas等[14]分析50例CP患者发现, 低FE-1水平与低T评分及低骨密度相关, 并观察到接受胰酶替代疗法(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT)后患者的DXA值显著升高. Parhiala等[15]的研究也得出了类似的结论, 在伴有PEI的CP患者中, 未接受PERT的患者骨质疏松发生率较接受PERT者更高.

脂肪吸收不良可引起脂溶性维生素, 包括维生素A、D、E、K吸收减少, 且在摄入减少、阳光照射减少等影响下, CP患者维生素D不足和缺乏的患病率可达83%和65%[16]. 维生素D在调节钙、磷代谢以及维持正常的骨矿化和肌肉功能方面起着重要作用, 维生素D缺乏可引起钙吸收减少和低钙血症, 导致继发性甲状旁腺功能亢进, 进而刺激破骨细胞活化、引起骨密度下降[17]. 瑞典一项纳入118例CP患者的回顾性研究指出[18], 在伴有骨折的患者中, 既往接受过维生素D治疗的患者首次骨折的中位时间显著延长. 但维生素D缺乏并不总是被证明为骨质疏松的促成因素, 美国Gupta等[19]一项纳入38例CP患者的队列发现, 正常骨密度与低骨密度CP患者的维生素D水平没有差异. 此外, 一项纳入9例研究的荟萃分析显示[16], CP患者与健康对照组的维生素D水平无显著差异. 由于健康人群中维生素D缺乏的高患病率, 且PEI及PERT、吸烟等多种因素均可影响维生素D水平, 目前尚不清楚维生素D缺乏是否是CP患者骨质疏松高患病率的决定性因素, 未来仍需进一步研究来确定维生素D在CP患者骨骼健康中的作用.

维生素K也在骨代谢中发挥作用, Stigliano等[20]一项纳入211名CP患者的多中心研究发现, 维生素K缺乏率可达31.46%, 且在患有骨质疏松症的CP患者中缺乏率更高. 但目前关于CP患者维生素K水平与MBD的研究较少, 仍需更多研究以探讨CP状态下维生素K对骨代谢的影响.

2.2 胰源性糖尿病 糖尿病是CP患者常见的全身并发症之一, 可干扰骨代谢、损害细胞功能或破坏细胞外基质, 导致骨质流失增加[17]. 临床将胰腺外分泌功能障碍引起的糖尿病称为胰源性糖尿病(pancreatic diabetes mellitus, PDM), 据估计, 胰源性糖尿病的发病率在糖尿病患者中占4%-5%[21]. CP状态下糖尿病的发生与炎性环境中β细胞功能障碍、胰腺纤维化引起有功能的胰腺组织减少、胰多肽缺乏引起肝胰岛素抵抗以及肠促胰岛素效应降低等有关[22,23]. 与2型糖尿病相比, 胰源性糖尿病患者对胰岛素的需求更高、血糖控制更差, 且与不良结局相关[24,25]. 有学者提出[26], 胰源性糖尿病背景下骨密度降低的原因可能是血糖升高导致尿渗透压升高、引起钙离子在尿中排泄增加, 同时, 尿中葡萄糖增加也进一步破坏肾小管重吸收钙的能力, 导致血钙下降.

2.3 慢性炎症 有学者提出CP中慢性炎症状态与异常骨转换之间存在关联, 可能导致骨转换失衡. Duggan等通过测量骨代谢标志物, 发现与对照组相比, CP患者骨形成标志物、骨吸收标志物以及血清炎症标志物均升高, 且分析发现高C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平与低25(OH)D水平和低骨密度相关[27,28]. Greer等[29]比较301例CP患者和266例对照者也得出类似的结论, 与对照组相比, CP患者骨形成标志物显著降低, CRP升高. 目前已证明CRP与骨质疏松的关联, 高水平的hs-CRP与骨质疏松性骨折风险显著增加相关[30]. 研究表明[31], 免疫系统和骨骼系统间存在复杂的相互作用, 其中, TNF家族RANK/RANKL/OPG通路是免疫系统和骨骼系统之间的重要环节. 白细胞介素(interleukin, IL)-1可通过诱导成骨细胞RANKL的表达发挥破骨活性, 肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor, TNF-α)可直接刺激破骨细胞或通过诱导基质细胞上RANKL表达以促进破骨细胞生成, 并负向调节许多慢性和炎性疾病的骨稳态. 虽然CP骨代谢变化的确切机制尚未阐明, 但在CP患者的血液或胰腺微环境中同样可观察到促炎细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8和TNF-α等表达上调[32,33], 这些炎性因子水平的增加可诱导破骨细胞和成骨细胞分化, 引起异常骨转换, 导致骨密度降低和骨折风险增加. 未来需要更多的研究来评估各种炎症介质在CP中的作用, 以解释CP慢性炎症状态下的骨转换失衡.

2.4 性腺功能减退和阿片类药物使用 疼痛是CP患者的主要症状, 对疼痛的管理需遵循WHO疼痛阶梯策略: 非阿片类药物是一线治疗药物, 阿片类药物用于治疗进展、持续性疼痛[13]. 美国一项纳入219例CP患者的回顾性分析统计[34], 有一半的患者接受了阿片类药物治疗. 但阿片类药物可直接抑制成骨细胞活性, 引起骨密度减

低. 此外, 阿片类药物可通过抑制下丘脑促性腺激素释放激素产生和睾丸睾酮合成来降低睾酮水平. 一项针对阿片类药物依赖的男性患者的研究显示[35], 74.3%的男性出现骨量减少.

性腺功能减退也是CP患者低BMD的危险因素之一. CP患者性腺功能减退的可能原因包括慢性疾病状态、糖尿病和阿片类药物使用等. 性激素在骨代谢中起保护作用, 雌激素可降低破骨细胞活性、抑制骨吸收, 睾酮可作用于成骨细胞以加快骨骼增殖、或通过雌激素对骨量产生影响. Gupta等[19]对38名CP患者进行了一项前瞻性研究, 研究报告非绝经期、低骨密度患者性腺功能减退症的发生率可达27%, 与骨密度正常的患者相比发生率更高. 同时, 研究发现在30岁以上的男性受试者中, 腰椎骨密度与睾酮水平呈负相关. Stigliano等[20]纳入的211例CP患者(69例为女性)中, 经过多变量分析, 发现女性与较高的骨质疏松症风险相关. 进一步分析, 该研究中88%的女性患者处于更年期, 推测可能与绝经期雌激素水平下降、对破骨细胞抑制作用减弱有关.

2.5 吸烟、酗酒 吸烟是CP明确的危险因素, 也是普通人群骨质疏松的独立危险因素. 美国报道CP患者中当前或既往吸烟者占68.2%[4], 国内研究报道CP中吸烟者占43%[12]. 吸烟可加速CP病程进展、促进CP并发症发生, 国内外研究发现, 有吸烟史的CP患者PEI和糖尿病发生率更高, 且阿片类药物使用更多[36,37]. 吸烟对骨代谢的间接影响包括干扰甲状旁腺激素-维生素D轴、改变肾上腺激素和性激素水平、降低体重等, 此外, 尼古丁可直接抑制成骨及骨血管生成[38]. 美国一项纳入3257名CP患者的大型退伍军人队列发现[39], CP患者骨折的发生率与吸烟有关, 与不吸烟者相比, 吸烟者骨折概率增加.

研究表明[40], 酒精是普通人群骨质疏松症的危险因素, 且随酒精摄入量增加, 骨折的风险也增加. 慢性酒精中毒是西方CP最主要的病因, 美国报告酒精是42%-77% CP患者的病因[41], 而中国CP人群中50%患者有饮酒史, 31.7%可归类为酒精性慢性胰腺炎[12]. 酒精与骨重塑有关, 可损害骨微结构、影响骨皮质厚度和骨小梁体积, 此外, 酗酒可干扰维生素D水平、影响营养物质吸收、降低性激素水平以间接损害骨骼健康[42]. 丹麦一项纳入11972名CP患者的回顾性研究报告[43], 与非酒精性CP相比, 酒精性CP患者发生骨质疏松性骨折的风险更高.

2.6 年龄、低BMI 据报道[44], 从中年开始, 男性和女性每年的骨质流失约为0.5%-1.0%, 可能与机械负荷降低、营养物质缺乏、激素水平改变、代谢紊乱、炎症等因素相关[45]. 年龄增长作为普通人群骨质疏松的危险因素, 在CP相关MBD中也起重要作用. Duggan等[46]指出CP患者年龄与MBD的发生相关, 认为年龄可预测CP患者低骨密度的发生率, 年龄每增加1岁、T值平均下降0.46. 同样, 在我国CP患者中也观察到年龄是MBD的独立危险因素[12]. Hart等[4]研究统计发现, 入组时在年龄小于50岁的CP受试者中, 有三分之一患者存在基线DXA扫描异常. CP患者在时间上表现出更早的发病年龄, 提示CP可能引起年龄相关的骨质流失加速, 未来需要进一步验证.

一般人群中, 低BMI是骨质疏松的危险因素, 与骨折风险增加有关[47]. 在PEI、糖尿病以及吸烟酗酒等因素的影响下, CP患者营养不良、低体重的发生率可达64%[48]. 有研究指出[49], CP患者疼痛严重程度、疼痛模式和阿片类药物治疗与BMI之间存在很强的相关性, 伴有持续、严重疼痛的患者可能会因厌食或恐惧餐后疼痛而减少摄入.此外, 研究指出, 身体成分, 即瘦组织量(主要是肌肉)和脂肪含量与骨密度呈正相关[50]. Hart等[4]对MBD相关因素进行分析时发现, 与正常体重的CP患者相比, 低体重者发生MBD的可能性更高. Skipworth等[51]回顾性分析64例CP患者, 发现骨量减少或骨质疏松症患者的BMI较正常CP患者低, 认为低BMI是低骨密度的强预测因子. 国内研究也证实BMI是代谢性骨病的保护因素, OR为0.67[12].

3 防治建议

3.1 骨折风险评估 骨折是骨质疏松症最重要的临床终点, 会降低患者的生活质量, 甚至引起死亡. 骨折风险评估工具(FRAX)是目前研究较为广泛的评估骨折风险的方法, 并已纳入临床实践指南, 用于评估未来10年骨质疏松性骨折或髋部骨折的概率[52]. 对FRAX评估为骨折高风险者, 建议检测骨密度, 并考虑给予治疗. 有最新研究提出[53], CP患者常规腹部CT扫描测量的腰椎衰减可用于MBD的机会性筛查, 且研究确定了不同椎体水平筛查骨量减少和骨质疏松症的最佳阈值.

3.2 健康管理 CP患者中代谢性骨病的发生很常见, 但DXA并未广泛用于筛查. 美国胃肠病学协会(AGA)建议CP患者每年监测营养状况, 包括BMI、脂溶性维生素水平、营养相关血清标志物以及矿物质和微量元素等, 及时识别PEI, 并推荐每2年进行DXA评估基线骨密度[54]. 欧洲CP指南提出对所有CP患者进行DXA评估基线骨密度, 并定期测量血清25(OH)D水平, 以识别骨量减少或骨质疏松症的风险[55]. 对于有额外危险因素的患者, 如绝经后女性、既往有脆性骨折史、50岁以上的男性以及吸收不良的患者, 更应行基线骨密度评估. 同时, 指南鼓励所有CP患者采取一般预防措施, 如戒烟限酒, 充足饮食等[56].

3.3 生活方式改变 身体活动、锻炼和骨骼健康之间存在密切关系, 体育活动不仅能促进骨骼修复、刺激骨骼

形成以及矿物质的积累, 还可以增强肌肉、改善平衡, 降低跌倒、骨折的风险. 英国关于骨质疏松症身体活动和锻炼的共识声明建议[57], 所有骨质疏松症患者每周进行两到三天增强肌肉的体育活动和锻炼, 以保持骨骼强度. 一项荟萃分析发现[58], 每日补充维生素D和钙与髋部骨折风险降低16%相关, 提示每日补充维生素D和钙可能是治疗骨质疏松症、预防骨折的一种有效策略. 美国骨质疏松症临床预防和治疗指南建议[59], 50岁及以上男性每日饮食中总钙摄入为1000 mg, 若钙摄入不足, 推荐加入钙补充剂.

3.4 *药物治疗* 胰酶替代治疗可纠正PEI引起的消化不良相关问题, 包括改善脂肪吸收、减轻脂肪泻症状、改善脂溶性维生素和微量营养元素水平、增加体重等, 是PEI的首选治疗方法.对继发糖尿病的CP患者, 可根据患者情况选择二甲双胍或胰岛素作为一线治疗. 但PDM患者由于缺乏生长抑素、胰高血糖素等激素的反馈调节, 在给予外源性胰岛素后可能会出现剧烈的血糖波动, 使PDM的管理存在一定挑战. 此外, 针对RANK/RANKL/OPG通路的单克隆抗体, 如地舒单抗等在骨质疏松的治疗中显示疗效, 也为CP相关代谢性骨病提供新的治疗思路, 但未来还需更多、更全面的临床试验来证实.

4 结论

综上所述, 代谢性骨病是CP的全身并发症之一, 由于其高患病率和高骨折风险, 目前越来越多学者聚焦于CP相关MBD的研究. 研究发现, CP相关MBD的影响因素众多, 危险因素包括胰腺外分泌功能不全和脂溶性维生素缺乏、胰源性糖尿病、慢性炎症、性腺功能减退和阿片类药物使用、吸烟酗酒以及年龄和低BMI等, 这些因素破坏骨生成和骨吸收平衡, 引起骨质流失, 导致MBD发生. 此外, 最新研究提出[26], 肠道微生物菌群失调可能也参与了CP患者代谢性骨病的发生. 美国专家组和欧洲学会指南都建议在CP病程的早期开始筛查CP相关MBD、评估骨折风险, 并对骨折高风险者行骨密度检测、考虑给予治疗. 所有患者都应注重生活方式改变, 包括戒烟戒酒、加强体育锻炼、充足的维生素D和钙摄入、定期评估营养状态、增加体重、每2年进行一次DXA评估, 并对PEI、PDM患者进行积极干预. 随着更多基础和临床证据的出现, 我们期望未来可为CP继发MBD患者提供更精准和更有效的治疗.

5 参考文献

1 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 慢性胰腺炎诊治指南(2014版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 173-178 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.03.001]
2 Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 499-512 [PMID: 32798493 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0]
3 Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022; 386: 869-878 [PMID: 35235728 DOI: 10.1056/NEJMcp1809396]
4 Hart PA, Yadav D, Li L, Appana S, Fisher W, Fogel E, Forsmark CE, Park WG, Pandol S, Topazian MD, Van Den Eden SK, Vege SS, Bradley D, Serrano J, Conwell DL; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). High Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional Analysis From the PROCEED Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2005-2013 [PMID: 34571258 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.026]
5 Katz S, Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6: 506-517 [PMID: 20978554]
6 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650 [PMID: 8506892 DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-E]
7 Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141 [PMID: 7976495 DOI: 10.1002/jbmr.5650090802]
8 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 夏维波, 章振林, 林华, 金小岚, 余卫, 付勤. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). 中国骨质疏松杂志 2019; 3: 281-309
9 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志 2019; 12: 317-318
10 Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, Conwell D. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2680-2686 [PMID: 20736937 DOI: 10.1038/ajg.2010.325]
11 Chhoda A, Hernandez-Woodbine MJ, Addo NAA, Nasir SA, Grimshaw A, Gunderson C, Ahmed A, Freedman SD, Sheth SG. Burden of bone disease in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 1374-1394 [PMID: 36925454 DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1374]
12 Tang XY, Ru N, Li Q, Qian YY, Sun H, Zhu JH, He L, Wang YC, Hu LH, Li ZS, Zou WB, Liao Z. Prevalence and Risk Factors for Osteopathy in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 4008-4016 [PMID: 33433813 DOI: 10.1007/s10620-020-06732-2]
13 Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis. *BMJ* 2024; 384: e070920 [PMID: 38408777 DOI: 10.1136/bmj-2023-070920]
14 Haas S, Krins S, Knauerhase A, Löhr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP* 2015; 16: 58-62 [PMID: 25640785 DOI: 10.6092/1590-8577/2898]
15 Parhiala M, Ukkonen M, Sand J, Laukkarinen J. Osteoporosis and sarcopenia are common and insufficiently diagnosed among chronic pancreatitis patients. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 124 [PMID: 37046204 DOI: 10.1186/s12876-023-02756-w]
16 Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2016; 16: 800-806 [PMID: 27453461 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.010]
17 Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, Asadipooya K, El-Husseini A. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35566509 DOI: 10.3390/jcm11092382]
18 Vujasinovic M, Nezirevic Dobrijevic L, Asplund E, Rutkowski W, Dugic A, Kahn M, Dahlman I, Sääf M, Hagström H, Löhr JM. Low Bone Mineral Density and Risk for Osteoporotic Fractures in Patients with Chronic Pancreatitis. *Nutrients* 2021; 13 [PMID: 34371899 DOI: 10.3390/nu13072386]
19 Gupta N, Singh S, Vargas L, Moore TE, Shostrom VK, Boerner BP. Prevalence of Low Bone Density and Comorbid Hypogonadism in Patients With Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2019; 48: 387-395 [PMID: 30768576 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001257]

20 Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, Hedstrom A, Kaczka A, Scholdei M, Haas S, Simmaco M, Delle Fave G, Lohr M, Simon P, Capurso G. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 197 [PMID: 30323223 DOI: 10.1038/s41424-018-0066-8]

21 Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer(CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 226-237 [PMID: 28404095 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6]

22 王佳悦, 石勇铨. 慢性胰腺炎相关胰源性糖尿病的危险因素及发病机制研究进展. 中华胰腺病杂志 2023; 23: 233-236 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20230206-00015]

23 王希望, 金晶晶, 王莹, 王晨晓, 张永华, 顾亚娇, 王晓. 胰源性糖尿病的发病机制与诊治进展. 临床肝胆病杂志 2024; 40: 1068-1072

24 Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, Whyte MB, Munro NM, Correa AC, Gatenby PAC, Jones SA, de Lusignan S. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1486-1493 [PMID: 28860126 DOI: 10.2337/dc17-0542]

25 Dugic A, Hagström H, Dahlman I, Rutkowski W, Daou D, Kulinski P, Löhr JM, Vujasinovic M. Post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes. *United European Gastroenterol J* 2023; 11: 79-91 [PMID: 36454055 DOI: 10.1002/ueg2.12344]

26 Wang T, Xiong K, He Y, Feng B, Guo L, Gu J, Zhang M, Wang H, Wu X. Chronic pancreatitis-associated metabolic bone diseases: epidemiology, mechanisms, and clinical advances. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2024; 326: E856-E868 [PMID: 38656128 DOI: 10.1152/ajpendo.00113.2024]

27 Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P, Ridgway PF, Boran G, Conlon KC. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 336-345 [PMID: 25623657 DOI: 10.1038/ajg.2014.430]

28 Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc* 2017; 76: 484-494 [PMID: 28735575 DOI: 10.1017/S0029665117001045]

29 Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, Sherman S, Gardner TB, Lewis MD, Guda NM, Muniraj T, Conwell D, Cote GA, Forsmark CE, Banks PA, Tang G, Stello K, Gelrud A, Brand RE, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract* 2019; 34: 387-399 [PMID: 30101991 DOI: 10.1002/ncp.10186]

30 Mun H, Liu B, Pham THA, Wu Q. C-reactive protein and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies through the use of both frequentist and Bayesian approaches. *Osteoporos Int* 2021; 32: 425-435 [PMID: 32935169 DOI: 10.1007/s00198-020-05623-6]

31 Yang N, Liu Y. The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration. *Int J Med Sci* 2021; 18: 3697-3707 [PMID: 34790042 DOI: 10.7150/ijms.61080]

32 Komar HM, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, Conwell DL, Lesinski GB. Local and Systemic Expression of Immunomodulatory Factors in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2017; 46: 986-993 [PMID: 28796136 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000896]

33 Rasch S, Valantiene I, Mickevicius A, Beer S, Rosendahl J, Charnley RM, Robinson SM. Chronic pancreatitis: Do serum biomarkers provide an association with an inflammageing phenotype? *Pancreatology* 2016; 16: 708-714 [PMID: 27554641 DOI: 10.1016/j.pan.2016.08.004]

34 Nusrat S, Yadav D, Bielefeldt K. Pain and opioid use in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 264-270 [PMID: 21792080 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318224056f]

35 Gotthardt F, Huber C, Thierfelder C, Grize L, Kraenzlin M, Scheidegger C, Meier C. Bone mineral density and its determinants in men with opioid dependence. *J Bone Miner Metab* 2017; 35: 99-107 [PMID: 26747613 DOI: 10.1007/s00774-015-0732-9]

36 Hao L, Liu Y, Dong ZQ, Yi JH, Wang D, Xin L, Guo HL, He L, Bi YW, Ji JT, Wang T, Du TT, Lin JH, Zhang D, Zeng XP, Zou WB, Chen H, Pan J, Liao Z, Xu GQ, Li ZS, Hu LH. Clinical characteristics of smoking-related chronic pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 939910 [PMID: 36061871 DOI: 10.3389/fcimb.2022.939910]

37 Liyen Cartelle A, Bocchino RL, Shah I, Yakah W, Ahmed A, Freedman SD, Kothari DJ, Sheth SG. Smoking Is Associated with Worse Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2023; 68: 2667-2673 [PMID: 36715816 DOI: 10.1007/s10620-023-07841-4]

38 Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2081-2092 [PMID: 22349964 DOI: 10.1007/s00198-012-1940-y]

39 Munigala S, Agarwal B, Gelrud A, Conwell DL. Chronic Pancreatitis and Fracture: A Retrospective, Population-Based Veterans Administration Study. *Pancreas* 2016; 45: 355-361 [PMID: 26199986 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000381]

40 Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, Mansournia MA. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2019; 197: 197-202 [PMID: 30844616 DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025]

41 Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2019; 322: 2422-2434 [PMID: 31860051 DOI: 10.1001/jama.2019.19411]

42 Godos J, Giampieri F, Chisari E, Micek A, Paladino N, Forbes-Hernández TY, Quiles JL, Battino M, La Vignera S, Musumeci G, Grosso G. Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 [PMID: 35162537 DOI: 10.3390/ijerph19031515]

43 Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 320-326 [PMID: 23644391 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.031]

44 Nordin BE, Need AG, Steurer T, Morris HA, Chatterton BE, Horowitz M. Nutrition, osteoporosis, and aging. *Ann NY Acad Sci* 1998; 854: 336-351 [PMID: 9928442 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09914.x]

45 Smit AE, Meijer OC, Winter EM. The multi-faceted nature of age-associated osteoporosis. *Bone Rep* 2024; 20: 101750 [PMID: 38566930 DOI: 10.1016/j.bonr.2024.101750]

46 Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas* 2012; 41: 1119-1124 [PMID: 22836855 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824abb4d]

47 Song J, Zhang R, Lv L, Liang J, Wang W, Liu R, Dang X. The Relationship Between Body Mass Index and Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study. *Calcif Tissue Int* 2020; 107: 440-445 [PMID: 32989491 DOI: 10.1007/s00223-020-00736-w]

48 Bruns N, Meyer F, Rischmüller K, Frost F, Tran QT, Ittermann T, Bahls M, Valentini L, Lamprecht G, Lerch MM, Aghdassi AA, Wiese ML. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis

and liver cirrhosis is related to disease conditions and not dietary habits. *Sci Rep* 2024; 14: 4700 [PMID: 38409360 DOI: 10.1038/s41598-024-54998-7]

49 Olesen SS, Frandsen LK, Poulsen JL, Vestergaard P, Rasmussen HH, Drewes AM. The prevalence of underweight is increased in chronic pancreatitis outpatients and associates with reduced life quality. *Nutrition* 2017; 43-44: 1-7 [PMID: 28935139 DOI: 10.1016/j.nut.2017.06.019]

50 Kirilov N, Vladeva S, Bischoff F, Batalov Z, Batalov A, Bischoff E. Effect of the body mass index, basal metabolic rate, and body fat on the radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS)-based bone mineral density and fracture risk: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2023; 43: 2271-2279 [PMID: 37728773 DOI: 10.1007/s00296-023-05460-w]

51 Skipworth J R A, Chapman M H, Johnson G, Vyas S, Webster G W, Pereira S P. Bone mineral density in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: e11 [DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.027]

52 Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019; 393: 364-376 [PMID: 30696576 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3]

53 Yegurla J, Qamar S, Gopi S, Madhusudhan KS, Agarwal S, Sati HC, Mani K, Tandon N, Gunjan D, Saraya A. Opportunistic screening for osteopathy with routine abdominal computed tomography scan in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2024; 24: 41-47 [PMID: 38072684 DOI: 10.1016/j.pan.2023.11.011]

54 Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology* 2023; 165: 1292-1301 [PMID: 37737818 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.007]

55 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199 [PMID: 28344786 DOI: 10.1177/2050640616684695]

56 Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18: 847-854 [PMID: 30344091 DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016]

57 Brooke-Wavell K, Skelton DA, Barker KL, Clark EM, De Biase S, Arnold S, Paskins Z, Robinson KR, Lewis RM, Tobias JH, Ward KA, Whitney J, Leyland S. Strong, steady and straight: UK consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. *Br J Sports Med* 2022; 56: 837-846 [PMID: 35577538 DOI: 10.1136/bjsports-2021-104634]

58 Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1917789 [PMID: 31860103 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789]

59 LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022; 33: 2049-2102 [PMID: 35478046 DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 96-105

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.96

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

文献综述 REVIEW

非编码RNA在结直肠癌中的研究进展及其在早期诊断中的应用

周锦航, 蔡 成, 周晓峰, 许 丹

周锦航, 周晓峰, 许丹, 金华市婺城区人民医院 浙江省金华市 321000

蔡成, 金华市中心医院 浙江省金华市 321000

周锦航, 副主任医师, 主要从事消化内科及消化道肿瘤筛查诊治.

作者贡献分布: 本综述由周锦航、蔡成提出研究主题, 确定研究方向和设计综述的整体框架; 由周锦航、周晓峰及许丹执行文献检索, 筛选和整理相关文献; 由周锦航对收集的文献进行系统分析, 提取关键信息; 由周晓峰及许丹解读分析结果, 总结研究发现; 撰写综述的初稿, 包括引言、方法、结果和讨论等部分的撰写由周锦航完成; 对初稿进行审阅、修改和润色, 确保内容的准确性和逻辑性由蔡成完成.

通讯作者: 蔡成, 副主任医师, 321000, 浙江省金华市人民东路365号, 金华市中心医院结直肠肛门外科. zjh650502@163.com

收稿日期: 2024-12-31
修回日期: 2025-02-03
接受日期: 2025-02-20
在线出版日期: 2025-02-28

Progress in research of non-coding RNAs in colorectal cancer and their application in early diagnosis

Jin-Hang Zhou, Cheng Cai, Xiao-Feng Zhou, Dan Xu

Jin-Hang Zhou, Xiao-Feng Zhou, Dan Xu, People's Hospital of Wucheng District, Jinhua City, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Cheng Cai, Department of Colorectal and Anal Surgery, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Cheng Cai, Associate Chief Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, Jinhua Central Hospital, No. 365 Renmin East Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. zjh650502@163.com

Received: 2024-12-31
Revised: 2025-02-03
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the common malignant tumors in the digestive system worldwide, with its incidence and mortality rates ranking high among various diseases. Although certain advancements have been achieved in the diagnosis and treatment techniques of colorectal cancer in recent years, the existing diagnostic means and treatment methods still present numerous limitations, significantly influencing the early detection, precise diagnosis, and individualized treatment of colorectal cancer. With the in-depth research of molecular biology, non-coding RNAs (ncRNAs) have gained increasing attention in the development and prognosis evaluation of colorectal cancer. This paper summarizes some studies related to the expression of different types of ncRNAs in colorectal cancer and selects a portion of ncRNAs that are expected to serve as new diagnostic indicators for this malignancy. The emergence of new biological indicators will contribute to the early diagnosis of colorectal cancer, facilitating its early detection and even prevention.

© **The Author(s) 2025.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; MicroRNA; Circular RNA; Long non-coding RNA

Citation: Zhou JH, Cai C, Zhou XF, Xu D. Progress in research of non-coding RNAs in colorectal cancer and their application in early diagnosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 96-105
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/96.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.96

摘要

结直肠癌是全球范围内常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率均位居各类疾病的前列. 尽管

结直肠癌的诊断和治疗技术在近年来取得了一定的进展, 现有的诊断手段和治疗方法仍然存在诸多局限, 严重影响了结直肠癌的早期发现、精确诊断和个性化治疗. 随着分子生物学研究的深入, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在结直肠癌的发生、发展和预后评估中越来越受到重视. 本文总结了一些结直肠癌与不同类型ncRNA表达相关的研究, 并从中挑选了部分有望作为新的肠道肿瘤诊断指标的ncRNA. 新的生物指标的出现将有助于结直肠癌早期诊断, 提早发现甚至预防肠道癌症的发生.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 微小RNA; 环状RNA; 长链非编码RNA

核心提要: 结直肠癌是全球范围内发病率和死亡率均居高位的常见消化系统恶性肿瘤. 近年来, 尽管其诊断与治疗技术取得了一定进展, 但现有手段仍存在诸多局限, 难以实现早期精准诊断及个性化治疗. 随着分子生物学研究的不断深入, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在结直肠癌的发生、发展及预后评估中的重要作用日益凸显. 本文综述了结直肠癌与不同类型ncRNA表达的相关研究, 并筛选出部分具有潜力作为新的肠道肿瘤诊断标志物的ncRNA, 有望为结直肠癌的早期诊断及预防提供新的思路和依据.

文献来源: 周锦航, 蔡成, 周晓峰, 许丹. 非编码RNA在结直肠癌中的研究进展及其在早期诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 96-105
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/96.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.96

0 引言

结直肠癌是全球范围内发病率和死亡率较高的癌症之一, 尤其好发于工业化和现代化进程加速的地区, 现已成为一种严峻的公共卫生问题[1]. 肠癌主要发生在结肠和直肠, 根据发病部位可分为结肠癌和直肠癌, 其临床常见的组织学特征为腺癌[2]. 根据最新世界卫生组织的数据统计, 结直肠癌在全球癌症中的发病率排名第三, 仅次于肺癌和乳腺癌[3]. 每年全球约有200万人被诊断为结直肠癌, 约80万人死于该病. 尽管结直肠癌的发病率在全球范围内呈上升趋势. 此外, 结直肠癌的死亡率同样较高, 尤其是在发病晚期, 由于缺乏有效的早期筛查和早期诊断, 大多数病例在被发现时已经进入中晚期, 导致治愈率较低. 因此, 寻找新的结直肠癌肿瘤标志物现已成为研究热点.

人类基因组计划发现, 人类基因组仅有75%被转录, 而编码蛋白质的基因只占整个基因组的2%左右, 这提示转录组中存在大量的、功能未知的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA). 近年来, 科学家们发现了一系列不同种类的ncRNA, 包括长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)以及环状RNA(circular RNA, circRNA)等[4]. 这些ncRNA在转录、转录后加工和蛋白质翻译等多个水平调控基因表达, 在发育、分化和新陈代谢等多种基本生物学过程中发挥着重要作用. 多项研究表明了ncRNA在多种癌症(如乳腺癌、非小细胞肺癌和结直肠癌等)的发生、发展中扮演着重要角色[5]. 因此, 本文主要论述各类ncRNA在消化道上皮细胞中的生物学功能, 以进一步探明结直肠肿瘤发生机制, 并重点关注可用于结直肠癌早期诊断检测指标的潜在分子标志物.

1 miRNA可作为结直肠癌检测的分子标志物

miRNA是一类长度为20-23个核苷酸的小分子内源性单链RNA, 最初于1993年被发现[6]. 其在细胞内的主要功能是通过与靶基因的信使RNA(messenger RNA, mRNA)的3'非翻译区(3'UTR)结合, 负向调控基因的表达, 从而影响基因的翻译过程或引起mRNA降解. miRNA参与了多种重要的生物学过程, 包括细胞增殖、分化、凋亡、代谢、免疫反应等[7]. 在肿瘤生物学中, miRNA的异常表达通常与肿瘤的发生、发展、转移及预后密切相关.

1.1 miRNA的作用机制 miRNA通过与目标mRNA结合形成复合物, 进而抑制其表达. miRNA可通过多种机制发挥其调控功能, 主要包括mRNA降解、翻译抑制和转录调控(图1): (1)miRNA通过与靶mRNA的3'UTR结合, 促使靶mRNA的去稳定化, 从而导致mRNA的降解, 这一过程降低靶基因的表达水平[8]; (2)miRNA可以通过与mRNA的3'UTR结合, 阻碍翻译因子与mRNA的结合, 抑制蛋白质的合成, 进而减少靶基因的蛋白质产物[9]. 这种翻译抑制作用是miRNA调控基因表达的主要途径之一; (3)某些miRNA还能够通过与染色质调控因子相互作用, 调节基因的转录活性, 从而在基因表达的更早阶段进行调控[10]. 这些调控机制使得miRNA能够参与细胞内多种生物过程, 如细胞增殖、凋亡、分化和迁移等, 广泛影响癌症等疾病的发生和发展. 现有大量研究表明, 在乳腺癌、鼻咽癌以及结直肠癌等肿瘤中, miRNA的异常表达不仅影响癌细胞的增殖、转移和分化, 还可通过这些调控机制在肿瘤细胞的免疫逃逸以及其对于药物敏感性中发挥着重要作用[11].

1.2 miRNA表达水平与结直肠癌进程密切相关 miRNA的表达变化与结直肠癌的发生和发展密切相关, 其异常表达不仅参与了肿瘤的起始和进展, 还在肿瘤的分期、预后以及治疗反应中发挥重要作用.

在结直肠癌组织中, 某些miRNA表现出显著的

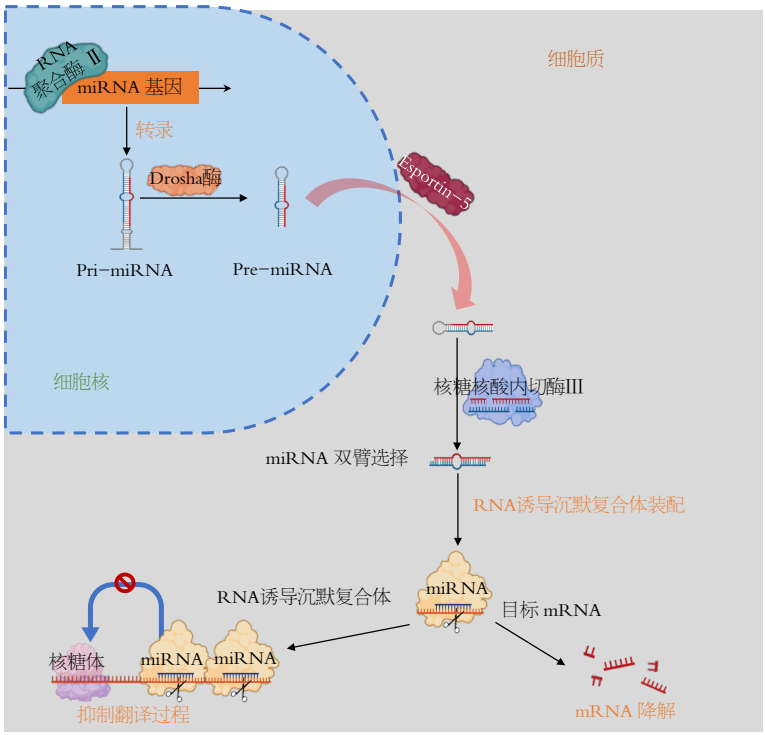

图 1　miRNA发挥基因表达调控功能的作用机制.

上调. 例如, miR-21被广泛认为是肠癌中的原癌基因miRNA, 其高表达与患者的肿瘤恶性程度增加、远处转移风险升高以及不良预后显著相关. 有研究证实miR-21可以靶向沉默甲基胞嘧啶双加氧酶1[12]、同源性磷酸酶-张力蛋白[13]和基质金属蛋白酶抑制剂[14]等多种抑癌基因的表达, 从而导致细胞周期调控紊乱, 促进癌细胞异常增殖, 同时抑制细胞凋亡, 增强肿瘤细胞侵袭力. miR-92a也被证实是结直肠癌中常见的“促癌miRNA”. Chen等[15]发现miR-92a可直接靶向dickkopf WNT信号通路抑制因子3和Kruppel样转录因子4基因, 从而激活分泌型糖蛋白/β-连环蛋白(wingless-related integration/β-catenin, Wnt/β-catenin)信号通路, 促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 参与癌症的发生过程. 此外, miR-92a在结直肠癌患者的血液和粪便中也表现出较高的表达水平, 提示其在早期筛查中的潜力, 特别是作为非侵入性液体活检标志物, 现已引起广泛关注[16]. Kanaan等[17]通过miRNA检测芯片技术分析发现, 与癌旁正常组织相比, miR-31在结直肠癌组织中的表达水平显著升高. miR31可通过调控上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 使肠上皮细胞失去极性, 继而促进癌细胞的迁移和侵袭. 高水平miR-135与患者较差的预后和更快的肿瘤进展相关, miR-135可以靶向调控细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1B的表达, 促进细胞周期的进程, 从而加速结直肠癌细胞的增殖[18]. 上述miRNA均可通过靶向特定的肿瘤抑制基因, 导致这些基因的表达受到抑制, 从而促进肿瘤细胞的增殖、抗凋亡、侵袭和转移.

与此相对, 某些肿瘤抑制型miRNA, 在结直肠癌患者体内中通常表现为下调趋势. 这些miRNA通过调控细胞周期相关基因和促癌通路, 以维持细胞的正常增殖和凋亡平衡. 例如, miR-143通过抑制B淋巴细胞瘤-2的表达, 促进癌细胞凋亡, 抑制肿瘤生长[19]. 此外, miR-143还可以通过调控细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)的表达, 影响细胞周期的进程, 从而抑制结直肠癌细胞的增殖[20]. Wu等[21]发现miR-126在结直肠癌病程中起肿瘤抑制因子的作用, 并且与肿瘤增殖、转移和患者预后呈负相关. miR-126通过靶向趋化因子C-X-C配体12调节巨噬细胞的募集, 并降低促炎细胞因子水平, 发挥抗肿瘤作用. 在结直肠癌前病变向癌转化过程中, miR-145的低表达会导致调控细胞周期相关基因调控平衡被打破, 双荧光素酶实验证实miR-145可直接结合EST转录因子mRNA的3’UTR, 使得结直肠癌细胞获得了更强的增殖能力和抗凋亡能力[22]. 综上所述, 这些肿瘤抑制miRNA的下调与结直肠癌的组织学分化差、肿瘤侵袭深度增加及淋巴结转移等病理特征有着密切相关.

值得注意的是, miRNA的表达模式在肿瘤发生的不同阶段、不同分子亚型及临床病理特征中存在显著差异, 这种差异性使得miRNA不仅能够用于结直肠癌的早期筛查, 还能够作为分期和分子分型的重要依据. 例如, miR-17在肠道肿瘤的早期阶段即可发生显著变化, 通过检测血清、血浆或粪便中的miR-17水平, 可以

实现结直肠癌的早期诊断[23]. 此外, 随着疾病的进展和转移, miRNA的表达谱也会进一步发生改变, 如miR-155和miR-200家族成员在转移性结直肠癌患者体内中的上调, 与EMT及肿瘤细胞侵袭、转移密切相关[24]. 因此, miRNA的动态变化不仅可以反映肿瘤的生物学行为, 还为肿瘤的分期和转移监测提供了重要依据.

单一miRNA的检测可能存在一定的局限性, 因为不同患者之间的miRNA表达模式差异较大. 为了提高肠癌早期诊断的灵敏度和特异性, 越来越多的研究开始探索miRNA的联合检测. 例如, miR-21、miR-92a、miR-145等多种miRNA联合检测已被证明能够显著提高肠道肿瘤的早期诊断准确性. 通过对血液、粪便样本中的多种miRNA的联合检测, 可以实现对结直肠癌的敏感、特异诊断, 并且具有较高的临床应用潜力.

2 lncRNA可作为诊断结直肠癌早期新肿瘤标志物

lncRNA是一类长度大于200个核苷酸的ncRNA, 主要由RNA聚合酶Ⅱ(RNA polⅡ)转录而成, 一般不存在编码潜力[25]. 与mRNA类似, lncRNA具有5'端帽子结构, 3'端聚腺苷酸化尾巴和多外显子区域. 目前对lncRNA的研究涉及多个物种, 包括原核生物和真核生物, 但与mRNA相比, 它们在不同物种之间的保守性较差. 它们通常具有更多的种属特异性, 并且通常表达较少, 因此, 较早被认为是转录噪声和无功能的. lncRNA在细胞核与细胞质中均可存在, 这与其在许多生物学过程中的重要作用一致, 这些作用包括基因转录和转录后水平修饰、基因组包装、维持细胞结构完整性、染色质重塑、改变蛋白质胞内定位等[26].

2.1 lncRNA的生物学功能 lncRNA根据其生物学功能可以分为四类(图2): (1)通过与特定转录因子或调控蛋白的相互作用, 调控目标基因的转录活性; (2)通过与其他ncRNA(如miRNA)竞争性结合, 在转录以及转录后水平调控基因表达; (3)还有一些lncRNA通过修饰染色质结构或影响转录后过程, 进一步调节基因表达; (4)部分lncRNA可以在细胞核与细胞质之间转运, 并在细胞质中被切割成其他ncRNA, 从而调控细胞内信号传导通路和代谢过程.

2.2 lncRNA在肠道肿瘤早期诊断中的应用 lncRNA在结直肠癌早期诊断中的潜力已经得到了广泛关注. 首先, 多个lncRNA在消化道癌症病程中的表达模式发生了显著变化, 这些变化与肠道癌症的早期发生、恶性转化以及肿瘤的侵袭和转移密切相关.

有研究证实, 多个lncRNA相较于癌旁组织, 其在结直肠癌组织中的表达普遍升高, 它们通过调控与肿瘤发生相关的基因, 推动癌细胞的增殖、迁移和转移. LncRNA HOX反义基因间RNA(HOX antisense intergenic RNA, HOTAIR)可通过与miR-214竞争性结合, 促进间质表皮转化因子唾液酸化修饰, 从而激活Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3信号通路, 介导肠道肿瘤发生以及癌细胞远端转移[27]. 除此之外, lncRNA HOTAIR还被证实可作为蛋白支架促进多梳抑制复合体2与赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1的结合, 调控组蛋白甲基化修饰水平, 维持消化道上皮癌细胞干性, 促进EMT[28]. LncRNA肺腺癌转移相关转录本1(metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)可作为预后危险因素降低结直肠癌患者的生存期, lncRNA MALAT1的过表达与肿瘤耐药性有关, 其能够增加结直肠癌细胞HT29对氧化苦参碱抗性并增强肿瘤细胞的侵袭能力[28]. 根据lncRNA芯片测序结果显示, lncRNA结肠癌相关转录因子1(colon cancer associated transcript 1, CCAT1)被证实在结直肠癌组织中高表达, 与结直肠癌组织分化程度, TNM分期和淋巴结转移高度相关. 一方面, lncRNA CCAT1可以通过激活Wnt/β-catenin信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖. CCAT1能与β-catenin结合, 增强其稳定性, 进而促进下游靶基因(如CCND1等)的表达, 从而加速细胞周期进程, 促进肿瘤细胞增殖. 另一方面, lncRNA CCAT1可以通过抑制肿瘤蛋白p53(tumor protein p53, TP53)信号通路, 抑制肿瘤细胞的凋亡. LncRNA CCAT1能与TP53结合, 抑制其转录活性, 从而抑制凋亡相关基因的表达, 最终抑制肿瘤细胞的凋亡[29].

然而, lncRNA在结直肠癌中的调控作用不仅体现在早期诊断上, 还在肿瘤的分期、转移预测和治疗反应评估中发挥重要作用: lncRNA HOTAIR的高表达与CRC的远期转移相关, 而lncRNA MALAT1的表达则可以作为肿瘤细胞是否已经发生EMT的标志, 以预测肿瘤的侵袭性及转移潜力.

总的来说, lncRNA作为肠道肿瘤的早期诊断标志物, 具有诸多优势. 首先, lncRNA的表达模式在肠癌患者中具有较高的特异性, 因此可以作为有效的早期筛查工具. 其次, lncRNA通常在血液、粪便等体液中高表达, 检测方法相对简单且非侵入性. 随着液体活检技术的进步, 基于lncRNA的CRC早期诊断有望成为一种重要的辅助诊断手段. 然而, lncRNA作为结直肠癌生物标志物的应用仍面临一些挑战, 包括不同研究之间的人种差异性、验证标准的缺乏以及临床转化应用的可行性等. 因此, 未来需要更多的大规模临床研究, 以进一步验证lncRNA在结直肠癌早期诊断中的潜力, 并优化其应用方案.

3 circRNA在结直肠癌中的研究进展

circRNA是一种具有共价闭环结构的新型RNA, 早期被

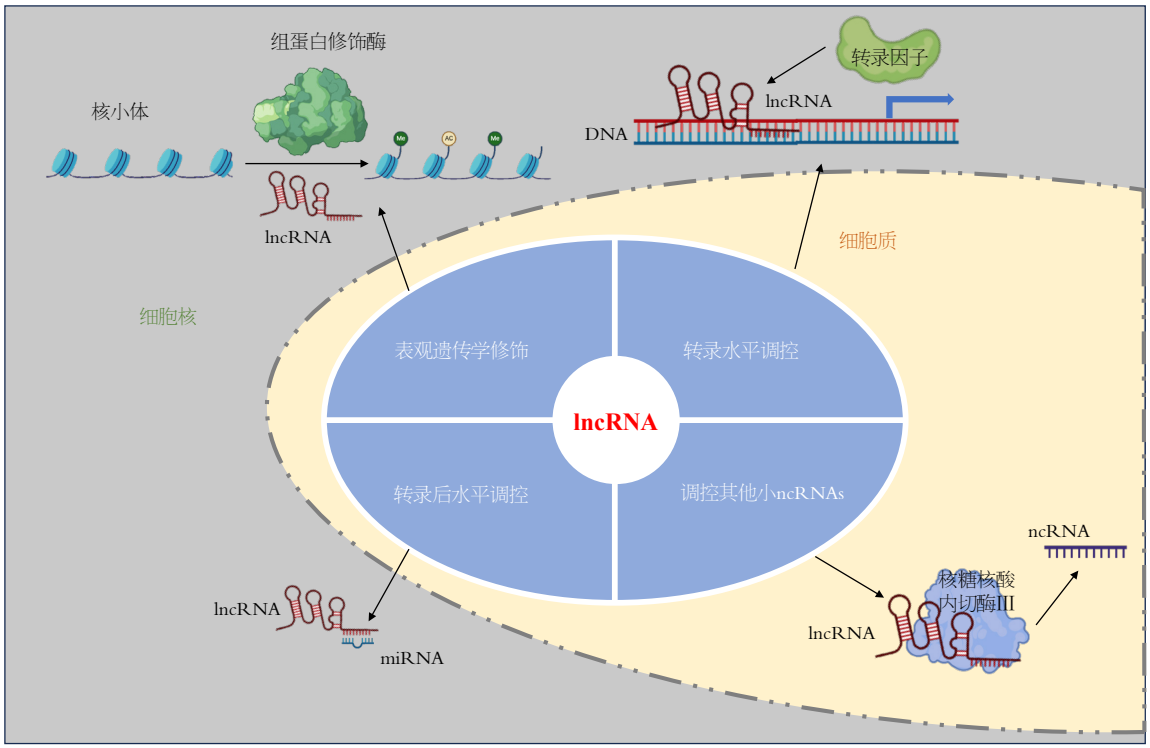

图 2　lncRNA的生物学功能.

认为是规范和非规范RNA剪接中的罕见错误. 但是, 随着RNA深度测序技术和生物信息学的发展, 已在哺乳动物细胞中发现了大量circRNA. Memczak和Hansen等都在circRNA生物学功能研究方面取得了突破, 首先提出circRNA可以在基因表达和调控中充当miRNA的海绵, 并可以在转录后水平中发挥作用[30]. 之后circRNAs便引起公众的广泛关注, 并对其生物学特性, 功能以及在临床诊断和治疗中的应用进行了研究.

3.1 circRNA结构特点以及发生机制 circRNA最显著的特点是其环状结构, 这种结构使其对核酸外切酶的降解具有高度抗性, 相比线性RNA稳定性更强. 环状结构没有5'帽子和3' polyA尾巴, 这使得circRNA在细胞中主要定位于细胞质中, 而一些特定类型的circRNA, 如外显子-内含子环状RNA和仅内含子来源的环状RNA, 则定位于细胞核内[31]. 这种稳定性使得circRNA在细胞内可以长时间存在并累积, 从而发挥其生物学功能.

circRNA主要通过前体RNA(pre-mRNA)的可变剪接加工产生, 这一过程被称为反向剪接. 反向剪接通常涉及下游剪接位点反向与上游剪接位点连接, 形成闭合环状结构的RNA分子. 反向剪接的机制包括内含子配对驱动环化、RNA结合蛋白驱动环化以及外显子跳读所形成的套索驱动环化等, 该过程收到多个顺式作用元件和反式剪接因子共同调控[32].

3.2 circRNA在结直肠癌检测中的应用前景 与传统的线性RNA相比, circRNA的表达通常具有组织特异性, 且在多种生理和病理过程中表现出不同的表达模式. 这些特性使circRNA成为一种潜在的生物标志物, 特别是在肿瘤早期诊断、预后评估及治疗监测等方面. 近年来, 越来越多的研究表明, circRNA在肠道肿瘤的发生和发展中发挥着重要作用, 且其作为结直肠癌早期诊断标志物的潜力逐渐被认识. 研究发现[33], circRNA在结直肠癌晚期患者的血液、粪便及组织样本中的表达水平与正常人群存在显著差异. 转录组分析在结直肠及和癌旁组织之间筛选得到了80个差异表达的circRNA, 包括33个上调和47个下调的circRNA. Circ3823和circRNA_0000392在结直肠癌组织和相关肠癌细胞系中均显著上调, 分子生物学实验证实circ3823可充当miR-30c-5p的海绵并调节其靶标-转录因子7表达, 从而增加MYC致癌因子和CCND1的表达并促进肿瘤发生[34]. 而circRNA_0000392可通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B轴促进结直肠癌细胞的增殖和侵袭[35]. 上述结果均表明较高的circ3823和circRNA_0000392表达水平可以预测结直肠癌患者的不良预后.

除了充当miRNA海绵外, 某些具有RNA-蛋白相互作用位点的circRNA还可以发挥蛋白质海绵作用: circRHOBTB3可充当胚胎致死性异常视觉蛋白海绵并促进多聚嘧啶区结合蛋白mRNA稳定性, 从而发挥抑癌作用[36]. 研究证实结直肠癌组织中AMP依赖性蛋白激

酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)活化的增加与circACC1表达的升高有关, 并且circACC1已被证明可与AMPK的β和γ亚基形成复合物来稳定和增强AMPK激酶活性[37]. Circ_0008367可与AlkB同源物5(Alk B homolog 5, ALKBH5)直接结合, 并通过抑制ALKBH5介导的自噬显著促进索拉非尼诱导的结直肠癌细胞铁死亡[38].

综上所述, circRNA作为消化道肿瘤早期诊断标志物的研究正在快速发展, 许多circRNA在结直肠癌的发生、发展及转移过程中发挥重要作用. 其在血液、粪便等体液中的稳定性使其成为非侵入性、敏感性较高的早期筛查标志物. 未来, 随着技术的不断进步和临床研究的深入, circRNA有望成为结直肠癌早期诊断、个体化治疗及预后评估的重要工具. 然而, 仍需要更多的临床研究和验证, 以确保circRNA在肠道肿瘤诊断中的实际应用价值.

4 其他非编码RNA在结直肠癌中的调控作用

PIWI相互作用RNA(PIWI-interacting RNA, piRNA)是一类长度在21-35 nt的ncRNA, piRNA是从哺乳类动物的生殖细胞中分离得到的[39]. piRNA通过与PIWI蛋白家族成员相结合形成复合物, 从而沉默靶基因以发挥调控作用. 许多研究表明, piRNA可通过调节细胞增殖、细胞凋亡和血管生成来调节肿瘤的病理过程. Chu等[40]发现piR-015551在CRC患者中表达显著增加, 且其表达水平与患者的临床病理特征(如肿瘤分期、转移情况等)密切相关. 对38对临床样本分析后, 发现piR-823的过表达与结直肠癌晚期患者较差的总生存期相关, 高表达piR-823的肿瘤患者对辅助化疗的反应不佳. 研究表明piR-823通过上调葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的表达来抑制缺氧诱导因子-1α的泛素化, 并最终上调癌细胞的葡萄糖消耗并抑制细胞内活性氧的含量[41].

核仁小RNA(Small Nucleolar RNA, snoRNA)是一类广泛存在于真核生物细胞核仁的小分子非编码RNA, 长度在60-300 nt, 能与核仁核糖核蛋白结合形成核微小核糖核蛋白颗粒[42]. 在脊椎动物中, 编码snoRNA的基因主要存在于蛋白编码基因或非蛋白编码基因的内含子区域, 并且经过进一步的转录后加工处理形成成熟的snoRNA. 近几年, 随着测序技术的发展, 越来越多的数据表明snoRNA参与多种遗传性疾病、造血、代谢以及癌症的调控机制. SNORA56被证实在结直肠癌患者的血浆中表达显著提高, SNORA56位于角蛋白假尿苷合酶1基因的内含子区内, 长129 nt, 与结直肠癌预后相关. Xu的研究团队证实SNORA56通过介导28S rRNA的假尿苷化来促进谷氨酸-半胱氨酸连接酶翻译, 从而抑制细胞铁死亡并抑制肿瘤发展[43]. 有研究表明[44], SNORA28可直接调节结直肠癌细胞对放射治疗的敏感性, SNORA28可通过募集溴结构域蛋白4来增加白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)启动子中组蛋白H3K9乙酰化, 从而充当分子诱饵, 进而促进LIFR转录并激活Janus激酶1/信号转导和转录激活因子3通路.

转运RNA(transfer RNA, tRNA)是介导氨基酸与mRNA对应密码子配对的RNA分子, 通常由70至90个核苷酸组成. tRNA在翻译过程中发挥着关键作用, 负责将氨基酸运输到核糖体, 并按照mRNA的遗传密码合成蛋白质. tRNA衍生的片段有三种亚型: tRF-5、tRF-3和inter tRF[45]. tRF-5通常是由成熟tRNA的D环或臂区域或D环和反密码子环之间的手臂区域裂解形成的. tRF-3是由T环中的裂解产生的, 末端为三核苷酸CCA. Inter tRF, 也称为tRF-1, 起源于成熟tRNA的内部区域, 包括反密码子环以及D环和T环的一部分. 近年来的研究发现, tRNA不仅在蛋白质合成中起作用, 还可能参与基因表达调控、细胞周期控制及应激反应等生物学过程. Cheng等[46]通过对晚期结直肠癌患者的肿瘤组织及其癌旁组织, 晚期结直肠癌患者的血浆外泌体及正常健康人的血浆外泌体进行全转录组测序, 筛选出在组织与血浆外泌体中差异表达的tRFs, 接着使用独立样本进行验证, 确定候选tRFs-tRF-3022b. 细胞和动物实验表明, tRF-3022b能够促进结直肠癌的发生发展, tRF-3022b能够结合细胞因子半乳糖凝集素1和巨噬细胞迁移抑制因子, 调控肿瘤细胞增殖及M2巨噬细胞极化, 参与调控肿瘤微环境.

小核RNA(small nuclear RNA, snRNA)主要位于细胞核内, 是剪接复合物中的重要成分, 参与前体mRNA的剪接加工过程. snRNA与多个蛋白质相结合, 形snRNP参与剪接反应, 并调节RNA的加工和成熟[47]. snRNA不仅参与剪接, 还在RNA转运、表观遗传调控和细胞内信号转导等方面发挥作用. 研究表明[48], snRNA U1、U2等在结直肠癌患者的组织样本中呈现异常表达, 可能通过调控肿瘤相关基因的剪接和表达, 促进肠道肿瘤的发生和转移. 目前有关于snRNA的具体生物学功能还尚未明确, snRNA在细胞核内的功能改变可能影响细胞周期和增殖过程, 从而促进肿瘤的进展.

5 ncRNA在结直肠癌早期诊断的优势

尽管结直肠癌的诊断和治疗技术在近年来取得了一定的进展, 现有的诊断手段和治疗方法仍然存在诸多局限, 严重影响了结直肠癌的早期发现、精确诊断和个性化治疗. 随着分子生物学研究的深入, ncRNA在结直肠癌的发生、发展和预后评估中越来越受到重视. 与现有诊断手段相比, 其因无创、稳定性好等优势广泛应用于结直肠癌早期诊断.

表 1 传统结直肠癌检测方法与ncRNA液体活检检测法优缺点比较

检测方法	优点	缺点
结直肠镜	直观准确、创伤小恢复快、视野清晰操作精准、根治效果相当和适用范围广等	侵入性、局限性、并发症风险、繁琐的准备工作以及辐射风险等
影像检查	扫描速度快、覆盖范围广, 能够清晰显示肿瘤的位置、大小、浸润深度及远处转移情况, 有助于肿瘤分期和治疗方案的制定	对小病灶和化疗后病变的鉴别能力有限等
粪便隐血试验	简便快速、无痛性、成本低、敏感性高等	易受饮食和药物影响、特异性问题、无法定位出血部位、结果存在个体差异以及假阳性与假阴性等
ncRNA液体活检	非侵入性、高敏感度和特异性、实时监测肿瘤进展和全面反映肿瘤异质性等	技术复杂性、标准化问题结果存在个体差异以及假阳性与假阴性等

5.1 结直肠癌早期诊断的重要性 结直肠癌的早期诊断直接关系到患者的生存率. 结直肠癌的发展通常经历从腺瘤到癌症的漫长过程, 这一过程可能持续5至10年. 在此期间, 如果能够通过筛查早期发现病变, 患者的5年生存率可以超过95%, 甚至完全治愈. 然而, 一旦病情进展到晚期, 即便通过手术、化疗和放疗等综合治疗, 患者的5年生存率也不超过40%. 这种鲜明的对比充分显示了早期诊断的重要性. 据一项针对全球结直肠癌患者的调查显示, 早期诊断的患者平均生存时间比晚期诊断的患者延长了约7年.

其次, 早期诊断能够显著降低治疗成本和医疗资源的消耗. 早期结直肠癌通常可以通过内镜下微创手术进行治疗, 如内镜黏膜下剥离术, 这种治疗方法创伤小、恢复快、费用低. 而晚期结直肠癌则需要更为复杂和长期的治疗, 包括手术、化疗和放疗等, 不仅治疗费用高昂, 还占用大量的医疗资源. 据相关统计, 早期结直肠癌的治疗费用约为晚期治疗的30%至50%, 并且早期治疗的康复时间也明显缩短. 例如, 在美国, 早期结直肠癌的治疗费用平均为3万美元, 而晚期治疗费用则高达10万美元以上. 因此, 早期诊断不仅可以减轻患者的经济负担, 还能优化医疗资源的配置.

值得注意的是, 公众对结直肠癌早期筛查的意识亟待提高. 在我国, 大多数结直肠癌患者确诊时已是中晚期, 主要原因之一是缺乏定期筛查的意识. 欧美国家由于普及了结肠镜检查等筛查手段, 早期诊断率明显高于我国. 例如, 在美国, 结直肠癌的早期诊断率达到了60%以上, 而我国这一比例尚不足40%. 据统计, 在过去十年中, 美国通过普及结肠镜检查, 使结直肠癌的死亡率降低了约30%.

综上所述, 结直肠癌早期诊断的重要性不言而喻. 通过早期筛查和诊断, 不仅可以显著提高患者的生存率, 还能降低治疗成本和医疗资源消耗. 因此, 提高公众筛查意识, 普及结直肠癌早期诊断方法, 是结直肠癌防治工作的重中之重.

5.2 现有结直肠癌临床诊断的不足 目前, 结直肠癌的主要诊断方法包括结肠镜检查、影像学检查和血液生物标志物检测等. 尽管这些手段在一定程度上能够帮助临床诊断, 但各自均存在不同的局限性, 特别是在早期筛查和精准诊断方面.

结肠镜检查是当前结直肠癌诊断的金标准, 可以直接观察结肠内部的病变, 能够有效地发现结肠癌及其前期病变如腺瘤[49]. 然而, 结肠镜检查具有一定的侵入性和不适感, 且患者依从性差, 部分患者可能因为心理因素或对疼痛的恐惧而回避检查. 此外, 结肠镜检查并不能完全避免误诊和漏诊的情况, 特别是在结肠癌的早期阶段, 病变较小或局限的病例可能被漏掉.

影像学检查, 包括电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射断层显像-电子计算机X射线断层扫描显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)等, 主要用于评估肿瘤的扩展情况和转移部位, 尽管这些方法能够提供较为直观的肿瘤信息, 但在早期癌症的发现方面, 其敏感度和特异性较差, 尤其是对于小型结肠癌的检测不够敏感[50]. CT和MRI对于一些局部病变的检测效果有限, 而PET-CT虽然在肿瘤筛查中具有较高的敏感性, 但其成本较高, 且并不适用于所有患者群体.

粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)是结直肠癌筛查中常用的非侵入性检测方法. 它通过检测粪便中的微量血液来推测肠道可能存在的病变. 尽管这种方法较为简便且无创, 但其灵敏度和特异性较低, 容易受到多种因素的干扰(如饮食、药物等), 且对于某些早期或微小的病变, FOBT的检测能力有限. 更为重要的是, FOBT无法区分肠道的良性病变和恶性肿瘤, 可能导致过多的假阳性和假阴性结果[51].

综上所述, 现有的结直肠癌诊断方法虽然在一定程度上能够辅助临床诊断, 但在灵敏度以及特异性等方面仍存在诸多不足. 因此, 需要不断探索和发展新的诊断

技术和方法, 以提高诊断的准确性和早期发现率, 从而改善患者的治疗效果和生存质量.

5.3 ncRNA作为结直肠癌肿瘤生物标志物的优势与挑战 ncRNA作为结直肠癌的生物标志物具有诸多优势: (1)稳定性和特异性. NcRNA(尤其是lncRNA和circRNA)因其分子结构的特殊性, 在体液中表现出较高的稳定性. circRNA的环状结构使其具有抵抗核糖核酸酶水解的能力, 从而在体液中表现出较高的稳定性. 相比之下, 线性RNA容易受到核糖核酸酶的水解, 稳定性较差. 而lncRNA由于其较长的序列和复杂的二级结构, 这使得它们在血液、尿液等生物样本中能够稳定存在, 便于检测. 这些特性使得ncRNA成为理想的癌症诊断标志物. 此外, 与传统的蛋白质标志物相比, 其能更准确地反映肿瘤的状态, 其组织特异性表达也使得诊断更具特异性. ncRNA在不同类型的组织和细胞中表达模式不同, 这种组织特异性表达使得ncRNA能够作为特定类型癌症的诊断标志物. 例如, miR-143只在腺瘤形成的早期阶段表达下调, 而不是在锯齿状病变进展期间表达下调, 这使得miR-143可作为肠道腺瘤特异性诊断标志物[52]. 这种组织特异性表达使得ncRNA在癌症诊断中具有较高的特异性和准确性; (2)敏感和早期诊断可能性. ncRNA在肠道肿瘤早期即可出现显著的表达变化, 这使得它们非常适合于结直肠癌的早期检测. 通过高灵敏度的检测方法, 如实时荧光定量核酸扩增检测系统, 可以在肠癌癌前病变阶段发现ncRNA的表达异常, 从而实现早期诊断.

ncRNA在结直肠癌早期诊断中的应用具有广泛的前景. 随着分子生物学技术和检测手段的不断发展, ncRNA有望成为消化道肿瘤早期诊断、预后评估和个体化治疗的重要工具. ncRNA不仅能够帮助检测肿瘤的生物学特征, 还能提供精准的分子信息, 推动精准医疗的发展. 然而, 尽管现有研究表明ncRNA具有巨大的潜力, 实际临床应用仍面临诸多挑战. 首先, ncRNA的检测方法尚未形成统一的标准, 未来需要建立更加标准化和规范化的操作流程, 以确保检测结果的准确性和可重复性. 其次, 单一的ncRNA可能不足以满足肠道肿瘤早期诊断的需要, 因此开展多种ncRNA联合检测, 并结合其他分子标志物, 提高灵敏度和特异性, 将成为未来研究的重要方向. 再者, 液体活检技术的优化和大规模的临床验证是推进ncRNA应用的关键步骤, 尤其是在提高液体活检中ncRNA检测的灵敏度和准确性方面, 仍需进一步探索.

综上所述, ncRNA检测技术在消化道肿瘤的早期诊断中具有较高的敏感性, 且能够与现有的传统检测方法相辅相成(表1), 以提高诊断的准确性和特异性.

6 结论

结直肠癌的高发病率和高死亡率使其成为全球范围内亟需关注的重大公共卫生问题. 尤其是在中国, 随着经济发展和生活方式的变化, 结直肠癌的发病率呈现上升趋势, 如何有效进行早期筛查、早期诊断和治疗, 成为改善结直肠癌预后、减少死亡率的关键. 今年来, 随着分子生物学研究的深入以及相关技术手段的发展, 基于ncRNA检测的患者体液活检技术成为肿瘤诊断以及治疗的新热点. 其在早期诊断、预后评估和治疗反应监测中的潜力将为结直肠癌的个性化治疗提供新的思路, 弥补传统诊断手段的不足. 随着相关研究的深入, ncRNA有望成为结直肠癌精准医学中的重要组成部分, 推动结直肠癌诊疗水平的提高.

7 参考文献

1 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
2 Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 713-732 [PMID: 31455888 DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8]
3 Patel SG, Dominitz JA. Screening for Colorectal Cancer. *Ann Intern Med* 2024; 177: ITC49-ITC64 [PMID: 38588547 DOI: 10.7326/AITC202404160]
4 Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics. *Nat Rev Genet* 2024; 25: 211-232 [PMID: 37968332 DOI: 10.1038/s41576-023-00662-1]
5 Chen B, Dragomir MP, Yang C, Li Q, Horst D, Calin GA. Targeting non-coding RNAs to overcome cancer therapy resistance. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 121 [PMID: 35418578 DOI: 10.1038/s41392-022-00975-3]
6 Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 21-37 [PMID: 30108335 DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7]
7 Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, Singh RK, Büsselberg D, Mishra AP, Coutinho HDM, Nigam M. Micro-RNA: The darkhorse of cancer. *Cell Signal* 2021; 83: 109995 [PMID: 33785398 DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.109995]
8 Shang R, Lee S, Senavirathne G, Lai EC. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet* 2023; 24: 816-833 [PMID: 37380761 DOI: 10.1038/s41576-023-00611-y]
9 Kara G, Calin GA, Ozpolat B. RNAi-based therapeutics and tumor targeted delivery in cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2022; 182: 114113 [PMID: 35063535 DOI: 10.1016/j.addr.2022.114113]
10 Fan Z, Wu C, Chen M, Jiang Y, Wu Y, Mao R, Fan Y. The generation of PD-L1 and PD-L2 in cancer cells: From nuclear chromatin reorganization to extracellular presentation. *Acta Pharm Sin B* 2022; 12: 1041-1053 [PMID: 35530130 DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.010]
11 Menon A, Abd-Aziz N, Khalid K, Poh CL, Naidu R. miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 36232799 DOI: 10.3390/ijms231911502]
12 Ma Y, Qin C, Li L, Miao R, Jing C, Cui X. MicroRNA-21 promotes cell proliferation by targeting tumor suppressor TET1 in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 1439-1445

[PMID: 31938241]
13 Wu Y, Song Y, Xiong Y, Wang X, Xu K, Han B, Bai Y, Li L, Zhang Y, Zhou L. MicroRNA-21 (Mir-21) Promotes Cell Growth and Invasion by Repressing Tumor Suppressor PTEN in Colorectal Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 945-958 [PMID: 28957811 DOI: 10.1159/000481648]
14 Bullock MD, Pickard KM, Nielsen BS, Sayan AE, Jenei V, Mellone M, Mitter R, Primrose JN, Thomas GJ, Packham GK, Mirnezami AH. Pleiotropic actions of miR-21 highlight the critical role of deregulated stromal microRNAs during colorectal cancer progression. *Cell Death Dis* 2013; 4: e684 [PMID: 23788041 DOI: 10.1038/cddis.2013.213]
15 Chen E, Li Q, Wang H, Yang F, Min L, Yang J. MiR-92a promotes tumorigenesis of colorectal cancer, a transcriptomic and functional based study. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 1370-1377 [PMID: 30119209 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.098]
16 Choi HH, Cho YS, Choi JH, Kim HK, Kim SS, Chae HS. Stool-Based miR-92a and miR-144* as Noninvasive Biomarkers for Colorectal Cancer Screening. *Oncology* 2019; 97: 173-179 [PMID: 31216561 DOI: 10.1159/000500639]
17 Kanaan Z, Rai SN, Eichenberger MR, Roberts H, Keskey B, Pan J, Galandiuk S. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer. *Ann Surg* 2012; 256: 544-551 [PMID: 22868372 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318265bd6f]
18 Li L, Wang A, Cai M, Tong M, Chen F, Huang L. Identification of stool miR-135b-5p as a non-invasive diaognostic biomarker in later tumor stage of colorectal cancer. *Life Sci* 2020; 260: 118417 [PMID: 32931801 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118417]
19 Karimi L, Zeinali T, Hosseinahli N, Mansoori B, Mohammadi A, Yousefi M, Asadi M, Sadreddini S, Baradaran B, Shanehbandi D. miRNA-143 replacement therapy harnesses the proliferation and migration of colorectal cancer cells in vitro. *J Cell Physiol* 2019; 234: 21359-21368 [PMID: 31032951 DOI: 10.1002/jcp.28745]
20 Jahangiri B, Khalaj-Kondori M, Asadollahi E, Purrafee Dizaj L, Sadeghizadeh M. MSC-Derived exosomes suppress colorectal cancer cell proliferation and metastasis via miR-100/mTOR/miR-143 pathway. *Int J Pharm* 2022; 627: 122214 [PMID: 36152993 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122214]
21 Wu S, Yuan W, Luo W, Nie K, Wu X, Meng X, Shen Z, Wang X. miR-126 downregulates CXCL12 expression in intestinal epithelial cells to suppress the recruitment and function of macrophages and tumorigenesis in a murine model of colitis-associated colorectal cancer. *Mol Oncol* 2022; 16: 3465-3489 [PMID: 35363937 DOI: 10.1002/1878-0261.13218]
22 Li S, Wu X, Xu Y, Wu S, Li Z, Chen R, Huang N, Zhu Z, Xu X. miR-145 suppresses colorectal cancer cell migration and invasion by targeting an ETS-related gene. *Oncol Rep* 2016; 36: 1917-1926 [PMID: 27572146 DOI: 10.3892/or.2016.5042]
23 Liu Z, Ji M, Jin F, Jiang F, Liu X. Expression and clinical significance of miR-17-5p in tumor tissues of patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 3067-3079 [PMID: 36636078 DOI: 10.21037/jgo-22-1185]
24 Saberinia A, Alinezhad A, Jafari F, Soltany S, Akhavan Sigari R. Oncogenic miRNAs and target therapies in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2020; 508: 77-91 [PMID: 32407782 DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.012]
25 Herman AB, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation. *Mol Cell* 2022; 82: 2252-2266 [PMID: 35714586 DOI: 10.1016/j.molcel.2022.05.027]
26 Tan YT, Lin JF, Li T, Li JJ, Xu RH, Ju HQ. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2021; 41: 109-120 [PMID: 33119215 DOI: 10.1002/cac2.12108]
27 Liu B, Liu Q, Pan S, Huang Y, Qi Y, Li S, Xiao Y, Jia L. The HOTAIR/miR-214/ST6GAL1 crosstalk modulates colorectal cancer procession through mediating sialylated c-Met via JAK2/STAT3 cascade. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 455 [PMID: 31694696 DOI: 10.1186/s13046-019-1468-5]
28 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 6320-6326 [PMID: 21862635 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021]
29 Wang H, Zhu Y, Chen H, Yang N, Wang X, Li B, Ying P, He H, Cai Y, Zhang M, Niu S, Li Y, Lu Z, Peng X, Zou D, Zhong R, Chang J, Dai M, Tian J, Miao X. Colorectal cancer risk variant rs7017386 modulates two oncogenic lncRNAs expression via ATF1-mediated long-range chromatin loop. *Cancer Lett* 2021; 518: 140-151 [PMID: 34274452 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.07.021]
30 Zhou WY, Cai ZR, Liu J, Wang DS, Ju HQ, Xu RH. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer* 2020; 19: 172 [PMID: 33317550 DOI: 10.1186/s12943-020-01286-3]
31 Zhu G, Chang X, Kang Y, Zhao X, Tang X, Ma C, Fu S. CircRNA: A novel potential strategy to treat thyroid cancer (Review). *Int J Mol Med* 2021; 48 [PMID: 34528697 DOI: 10.3892/ijmm.2021.5034]
32 Neumann DP, Goodall GJ, Gregory PA. Regulation of splicing and circularisation of RNA in epithelial mesenchymal plasticity. *Semin Cell Dev Biol* 2018; 75: 50-60 [PMID: 28789987 DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.08.008]
33 Luo XJ, Zhao Q, Liu J, Zheng JB, Qiu MZ, Ju HQ, Xu RH. Novel Genetic and Epigenetic Biomarkers of Prognostic and Predictive Significance in Stage II/III Colorectal Cancer. *Mol Ther* 2021; 29: 587-596 [PMID: 33333293 DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.12.017]
34 Guo Y, Guo Y, Chen C, Fan D, Wu X, Zhao L, Shao B, Sun Z, Ji Z. Circ3823 contributes to growth, metastasis and angiogenesis of colorectal cancer: involvement of miR-30c-5p/TCF7 axis. *Mol Cancer* 2021; 20: 93 [PMID: 34172072 DOI: 10.1186/s12943-021-01372-0]
35 Xu H, Liu Y, Cheng P, Wang C, Liu Y, Zhou W, Xu Y, Ji G. CircRNA_0000392 promotes colorectal cancer progression through the miR-193a-5p/PIK3R3/AKT axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 283 [PMID: 33317596 DOI: 10.1186/s13046-020-01799-1]
36 Chen J, Wu Y, Luo X, Jin D, Zhou W, Ju Z, Wang D, Meng Q, Wang H, Fu X, Xu J, Song Z. Circular RNA circRHOBTB3 represses metastasis by regulating the HuR-mediated mRNA stability of PTBP1 in colorectal cancer. *Theranostics* 2021; 11: 7507-7526 [PMID: 34158864 DOI: 10.7150/thno.59546]
37 Li Q, Wang Y, Wu S, Zhou Z, Ding X, Shi R, Thorne RF, Zhang XD, Hu W, Wu M. CircACC1 Regulates Assembly and Activation of AMPK Complex under Metabolic Stress. *Cell Metab* 2019; 30: 157-173.e7 [PMID: 31155494 DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.009]
38 Liu Z, Wang Q, Wang X, Xu Z, Wei X, Li J. Circular RNA cIARS regulates ferroptosis in HCC cells through interacting with RNA binding protein ALKBH5. *Cell Death Discov* 2020; 6: 72 [PMID: 32802409 DOI: 10.1038/s41420-020-00306-x]
39 Wang X, Ramat A, Simonelig M, Liu MF. Emerging roles and functional mechanisms of PIWI-interacting RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2023; 24: 123-141 [PMID: 36104626 DOI: 10.1038/s41580-022-00528-0.]
40 Chu H, Xia L, Qiu X, Gu D, Zhu L, Jin J, Hui G, Hua Q, Du M, Tong N, Chen J, Zhang Z, Wang M. Genetic variants in noncoding PIWI-interacting RNA and colorectal cancer risk. *Cancer* 2015; 121: 2044-2052 [PMID: 25740697 DOI: 10.1002/cncr.29314]
41 Yin J, Jiang XY, Qi W, Ji CG, Xie XL, Zhang DX, Cui ZJ, Wang CK, Bai Y, Wang J, Jiang HQ. piR-823 contributes to colorectal tumorigenesis by enhancing the transcriptional activity of HSF1. *Cancer Sci* 2017; 108: 1746-1756 [PMID: 28618124 DOI: 10.1111/cas.13300]

42 Ramanathan M, Porter DF, Khavari PA. Methods to study RNA-protein interactions. *Nat Methods* 2019; 16: 225-234 [PMID: 30804549 DOI: 10.1038/s41592-019-0330-1]

43 Xu C, Bian Z, Wang X, Niu N, Liu L, Xiao Y, Zhu J, Huang N, Zhang Y, Chen Y, Wu Q, Sun F, Zhu X, Pan Q. SNORA56-mediated pseudouridylation of 28 S rRNA inhibits ferroptosis and promotes colorectal cancer proliferation by enhancing GCLC translation. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42: 331 [PMID: 38049865 DOI: 10.1186/s13046-023-02906-8]

44 Liu X, Zhang H, Fan Y, Cai D, Lei R, Wang Q, Li Y, Shen L, Gu Y, Zhang Q, Qi Z, Wang Z. SNORA28 Promotes Proliferation and Radioresistance in Colorectal Cancer Cells through the STAT3 Pathway by Increasing H3K9 Acetylation in the LIFR Promoter. *Adv Sci (Weinh)* 2024; 11: e2405332 [PMID: 38924373 DOI: 10.1002/advs.202405332]

45 Wang Y, Tao EW, Tan J, Gao QY, Chen YX, Fang JY. tRNA modifications: insights into their role in human cancers. *Trends Cell Biol* 2023; 33: 1035-1048 [PMID: 37179136 DOI: 10.1016/j.tcb.2023.04.002]

46 Lu S, Wei X, Tao L, Dong D, Hu W, Zhang Q, Tao Y, Yu C, Sun D, Cheng H. A novel tRNA-derived fragment tRF-3022b modulates cell apoptosis and M2 macrophage polarization via binding to cytokines in colorectal cancer. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 176 [PMID: 36527118 DOI: 10.1186/s13045-022-01388-z]

47 Gonçalves M, Santos JI, Coutinho MF, Matos L, Alves S. Development of Engineered-U1 snRNA Therapies: Current Status. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37834063 DOI: 10.3390/ijms241914617]

48 Xu T, Li X, Zhao W, Wang X, Jin L, Feng Z, Li H, Zhang M, Tian Y, Hu G, Yue Y, Dai X, Shan C, Zhang W, Zhang C, Zhang Y. SF3B3-regulated mTOR alternative splicing promotes colorectal cancer progression and metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2024; 43: 126 [PMID: 38671459 DOI: 10.1186/s13046-024-03053-4]

49 朱云峰, 朱应双, 刘成成, 胡烨婷, 丁克峰. 结肠镜检查和息肉切除术后监测指南的最新内容及相关研究进展. 中华胃肠外科杂志 2024; 27: 99-104 [DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230425-00137]

50 郝立志, 章辉庆. 不同能谱CT特征参数评估结直肠癌分化程度的价值. 临床与病理杂志 2024; 44: 945-950 [DOI: 10.11817/j.issn.2095-6959.2024.240084]

51 李文彬, 李景南. 粪便检查在结直肠癌筛查中的作用. 临床内科杂志 2014; 31: 734-736 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2014.11.004]

52 Ardila HJ, Sanabria-Salas MC, Meneses X, Rios R, Huertas-Salgado A, Serrano ML. Circulating miR-141-3p, miR-143-3p and miR-200c-3p are differentially expressed in colorectal cancer and advanced adenomas. *Mol Clin Oncol* 2019; 11: 201-207 [PMID: 31316774 DOI: 10.3892/mco.2019.1876]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 106-113

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.106

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

文献综述 REVIEW

骨髓间充质干细胞移植治疗肝硬化的研究进展

阮梦凡, 尹宇航, 邵晓冬, 祁兴顺

阮梦凡, 尹宇航, 邵晓冬, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科(锦州医科大学附属教学医院) 辽宁省沈阳市 110840

阮梦凡, 祁兴顺, 锦州医科大学研究生院 辽宁省锦州市 121001

尹宇航, 祁兴顺, 中国医科大学研究生院 辽宁省沈阳市 110840

阮梦凡, 医师, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

基金项目: 辽宁省应用基础研究计划联合计划项目, No. 2022JH2/101500032.

作者贡献分布: 阮梦凡与尹宇航对此文所作贡献两均等; 本文由阮梦凡查阅文献及撰写; 尹宇航校正文章书写格式; 邵晓冬、祁兴顺审校.

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

收稿日期: 2024-12-17
修回日期: 2025-01-20
接受日期: 2025-02-20
在线出版日期: 2025-02-28

Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treatment of liver cirrhosis: Recent advances

Meng-Fan Ruan, Yu-Hang Yin, Xiao-Dong Shao, Xing-Shun Qi

Meng-Fan Ruan, Yu-Hang Yin, Xiao-Dong Shao, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command (Teaching Hospital of Jinzhou Medical University), Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Meng-Fan Ruan, Xing-Shun Qi, Postgraduate College, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Yu-Hang Yin, Xing-Shun Qi, Postgraduate College, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning Province, China

Supported by: Technology Plan Project of Liaoning Province, No. 2022JH2/101500032.

Corresponding author: Xing-Shun Qi, MD, Director, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command (Teaching Hospital of Jinzhou Medical University), No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2024-12-17
Revised: 2025-01-20
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

The incidence and mortality of cirrhosis have been increasing year by year, making it become an important factor threatening human health. Cirrhosis in the early stage often lacks obvious symptoms, and liver transplantation has become the only effective treatment for end-stage cirrhosis. However, due to the high cost of liver transplantation, the high incidence of complications, and limited donor resources, the application of liver transplantation has been limited. Currently, stem cell therapy has been considered an alternative treatment for cirrhosis. The sources and types of stem cells are diverse, and autologous bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) have become one of the important cell types involved in tissue regeneration due to their great differentiation potential, abundant content, and ease of obtaining and preparation. This review summarizes the mechanisms, transplantation routes, safety, effectiveness, cell origin, advantages, and limitations of BMSCs in the treatment of cirrhosis by reviewing the relevant literature.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone mesenchymal stem cells; Regeneration; Cell therapy; Liver cirrhosis; Stem cell transplantation

Citation: Ruan MF, Yin YH, Shao XD, Qi XS. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treatment of liver cirrhosis: Recent advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 106-113

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/106.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.106

摘要

肝硬化的发病率和死亡率逐年上升, 已成为威胁人类健康的重要因素. 肝硬化早期常缺乏明显症状, 随着疾病的发展, 肝移植已成为肝硬化终末期阶段唯一有效的治疗方法. 然而, 由于肝移植手术成本高、并发症多且供体资源有限, 导致肝移植手术的应用范围受限. 目前, 干细胞疗法已发展成为治疗肝硬化的一种替代方法. 干细胞的来源及类型不一, 自体骨髓来源的间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)因其分化潜力大、含量丰富、易于获取和制备等优势已成为参与组织再生的重要细胞之一. 本文通过回顾相关文献, 对BMSCs治疗肝硬化的机制、移植途径、安全性、有效性、细胞来源、优势及其局限性作一综述.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 骨髓间充质干细胞; 再生; 细胞治疗; 肝硬化; 干细胞移植

核心提要: 骨髓间充质干细胞能通过直接分化或旁分泌等作用修复肝脏功能, 已成为肝硬化患者极具前景的替代疗法. 本文着重回顾了骨髓间充质干细胞在肝硬化患者中的应用, 以指导临床实践.

文献来源: 阮梦凡, 尹宇航, 邵晓冬, 祁兴顺. 骨髓间充质干细胞移植治疗肝硬化的研究进展. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 106-113
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/106.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.106

0 引言

肝硬化是最常见的慢性肝病之一, 其病因诸多, 包括病毒性肝炎、脂肪性肝炎和自身免疫性肝炎等[1]. 代偿期肝硬化患者常无明显症状, 而失代偿期肝硬化患者常因进行性加重的门静脉高压、腹水、肝性脑病、全身性炎症和肝衰竭等并发症进而导致生活质量下降, 生存期明显缩短[2]. 目前除肝移植外, 终末期肝病尚缺乏有效的治疗方法[3,4]. 然而, 考虑到肝移植供体的短缺以及术后长期应用免疫抑制剂造成的并发症, 现迫切需要寻找新的治疗方法. 鉴于干细胞具有自我更新速度快及分化潜能突出的独特优势, 其可被用于受损肝组织的再生. 干细胞的来源广泛, 而骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是来源于骨髓的一类多能干细胞, 在一众干细胞中它有着突出的优势, 包括分化潜能高、细胞来源充足、体外培育便利、遗传背景稳定、免疫排斥较小、安全性较高和移植成本较低等, 是除肝移植外临床治疗肝硬化的潜在之选. 截至目前, 它们已广泛应用于基础实验和临床研究[5-9]. 近年来, 越来越多的研究也证实, BMSCs在一定的条件下可向肝细胞分化并发挥多重作用, 帮助延缓肝硬化患者的疾病进展, 进而改善肝硬化患者预后[10]. 本文将回顾现有相关文献, 针对BMSCs移植治疗肝硬化的研究进展作一综述.

1 骨髓间充质干细胞

BMSCs是骨髓腔中骨髓基质细胞的重要组成部分, 其分化潜能好, 能够分化为多种类型的细胞, 如肝细胞、胆管上皮细胞和肝细胞样细胞(hepatocyte-like cells, HLCs)等, 同时还能产生兼具免疫调节和抗炎等多重功能的细胞因子[11-13]. 人体骨髓组织中分布着一定数量的BMSCs, 这种干细胞获取难度低且体外增殖能力强, 具备其他干细胞所不具备的优势, 现已经成为肝硬化患者极具前景的替代疗法[14].

2 骨髓间充质干细胞移植治疗肝硬化的机制

在肝脏受到损害时, BMSCs能够分化为健康肝细胞和HLCs, 从而替代功能受损的肝细胞, 避免因肝细胞增殖和分化不足而影响肝脏功能. 同时, BMSCs能够迅速适应并改善肝脏微环境, 抑制肝纤维化的进程, 缓解氧化应激反应及肝脏炎症. 这为BMSCs在治疗肝硬化中的应用提供了理论依据[15]. 目前BMSCs移植治疗肝硬化潜在机制主要为以下两个方面.

2.1 促进再生并对抗肝脏纤维化 首先, BMSCs移植后在肝脏组织释放的细胞因子, 例如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)的影响下, 可直接分化为HLCs和肝细胞[16]. 并且, Xing等[17]的一项研究证实BMSCs分化生成的HLCs, 有着和肝细胞基本相似的功能, 可存储糖原、分泌尿素、产生白蛋白和摄取脂蛋白. Sakaida等[18]的研究也表明, BMSCs会迁移至受损的肝脏细胞附近, 分化出HLCs, 替代受损的肝细胞, 修复受损的肝脏功能, 避免肝脏纤维化加剧. 同样, Li等[19]在肝硬化大鼠中输注BMSCs并进行标记追踪也证实了采用BMSCs移植治疗肝硬化的效果, 并发现自体BMSCs能在多种细胞因子的作用下直接分化为肝细胞, 同时促进大鼠的肝细胞再生, 修复肝损伤.

其次, BMSCs可以在受损肝脏中表达多种生长因子, 如HGF、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等. 肌成纤维细胞的生成是肝纤维化的基础, HGF可以在促进肝细胞生成的同时抑制肝纤维化的进程, 其可以阻断TGF-β1/Smads信号通路, 抑制肝星

状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)向肌成纤维细胞转化, 抑制肝纤维化的加剧. 同时, HGF能激活caspase-8和死亡受体-5等的表达, 并在肿瘤坏死因子的作用下, 抑制HSCs分化、加速HSCs凋亡, 延缓肝脏纤维化进程[20]. 并且, Parekkadan等[21]研究发现, 在适宜的环境中同时培养BMSCs和HSCs, BMSCs能分泌抑制纤维化的细胞因子, 加速HSCs的凋亡, 避免因为外基质过度沉积而引发肝脏炎症、促进肝纤维化. EGF是一种重要的细胞信号分子, 主要参与调节细胞的生长、增殖和分化并能够促进细胞的迁移, 这对于组织再生至关重要[22]. 此外, Olsen等[23,24]建立了肝损伤大鼠模型, 以研究EGF对大鼠部分肝切除术后肝脏再生的影响. 他们发现, 内源性EGF在大鼠部分肝切除术后显著促进了肝脏再生. VEGF能刺激内皮细胞的增殖和迁移, 促进新血管及淋巴管的形成, 改善肝脏血供, 从而促进供氧和营养物质的输送, 促进创伤愈合和组织再生; 还可增强血管的通透性, 使得营养物质和免疫细胞更容易通过血管壁进入组织[24,25]. 同时, Taniguchi等[26]在肝部分切除术后的大鼠模型中检测到其门静脉周围的肝细胞中表达了大量VEGF, 并且发现VEGF可通过促进肝窦内皮细胞的增殖来重建肝窦, 从而促进肝细胞的增殖, 有效改善肝功能. 综上所述, BMSCs可以通过直接分化或分泌促再生因子等途径, 促进肝脏再生并抑制肝纤维化的进程.

2.2 调节肝脏微环境 肝硬化的发病机制是一个复杂的过程, 涉及各种免疫细胞和细胞因子的相互作用, 它们共同作用最终导致肝脏环境稳态的失衡[27]. 一些研究表明[28], 肝硬化免疫微环境的改变与该病的发生和预后密切相关. BMSCs的旁分泌作用能够抑制炎症反应、诱导免疫耐受、调节巨噬细胞极化和促进抗氧化作用, 进而维持肝脏微环境的稳态, 抑制肝损伤进程并为肝脏修复提供有利环境[29]. 目前BMSCs已知的旁分泌作用主要包括以下几点: (1)BMSCs可以通过分泌多种细胞因子抑制炎症反应. BMSCs可以分泌IL-10、HGF和TGF-β等细胞因子, 这些因子能够抑制促炎因子的产生, 抑制T细胞和巨噬细胞的活性, 促进抗炎因子分泌, 从而降低炎症反应水平[30,31]. 同时, Roord等[32]研究也发现, BMSCs可抑制炎症反应, 其原因在于BMSCs能阻断T细胞的分化路径, 加速T细胞凋亡进程, 避免因T细胞过度繁殖加重炎症反应; (2)BMSCs可以诱导调节性T细胞的产生, 这类细胞可以抑制其他免疫细胞的活性, 促进免疫耐受, 并且能够在各种免疫反应后维持长期的免疫耐受状态, 防止发生自体免疫反应[33]. 此外, Kassis等[34]的研究结果也表明, BMSCs能抑制B淋巴、T淋巴细胞分化, 减少NK细胞, 并通过分泌诱导调节性T细胞等因子, 加强细胞间作用规避免疫排斥, 延缓肝脏纤维化; (3)BMSCs还可以提升超氧化物歧化酶活性, 分泌抗氧化酶和因子, 降低氧化应激对肝细胞的损伤, 这在肝硬化的发展中起着重要作用. 氧化应激的减少有助于减轻肝细胞的损伤和凋亡[35,36]. 最后, BMSCs可释放外泌体, 源于BMSCs的外泌体不仅能参与机体血管新生、免疫调节、细胞迁移的进程, 并且可以抑制肿瘤坏死因子-α、白介素-6、γ干扰素等促炎因子分泌, 还能促进IL-10等抗炎因子分泌, 避免肝脏炎症加剧[36-39]. 总之, BMSCs能通过多种机制调节肝脏微环境, 这些机制相互作用并产生级联反应, 从而在治疗肝硬化方面展现出良好的前景. 然而, 具体的机制仍需要在进一步的研究中深入探讨.

3 骨髓间充质干细胞治疗肝硬化的移植途径

当前, BMSCs移植治疗肝硬化的输注途径多样, 主要包括经肝动脉、脾静脉、门静脉、内镜下及外周静脉输注等, 但临床最常用的主要是经肝动脉、外周静脉和门静脉输注.

3.1 经肝动脉移植 经肝动脉移植最常用的是数字减影血管下造影技术, 指在造影剂及影像设备的支持下经股动脉穿刺, 将导管开口至肝动脉处, 然后将BMSCs经导管注入到肝脏病变部位. 肝动脉血流丰富, 可直达病灶, 经肝动脉移植的BMSCs定植及成活率高, 有利于将分离纯化后的BMSCs悬液直接输送至病变部位发挥作用. 现已有研究发现经肝动脉行自体BMSCs移植可改善肝功能[40]. 同时, Pai等[41]将BMSCs经肝动脉移植至肝硬化患者肝内, 发现患者肝功能有明显改善. 可能是经肝动脉移植可以使干细胞在受损肝脏局部更好的归巢, 有利于其在肝脏中定植存活并发挥作用. 此外, 当前也有大量的荟萃分析结果证实, 经肝动脉输注BMSCs治疗肝硬化是最佳治疗策略[42]. 但是, 经肝动脉行BMSCs移植可能会发生造影剂过敏及造影剂肾病等并发症, 严重者可发生肾功能衰竭和肝肾综合征[43]. 因此, 还需要进行更多大规模的临床试验以确定经肝动脉输注BMSCs的安全性.

3.2 经外周静脉移植 经外周静脉移植难度相对较小, 是指经外周静脉将BMSCs注入体内, 利用体循环将其输送至肝脏发挥作用. 此方法的优点主要包括操作简单、快速便利, 对患者的创伤相对较小, 并且术后不良反应较少. 然而, 也有报道称, 经外周静脉移植BMSCs的肝病患者可能会出现发热及过敏反应, 并且其到达靶器官的靶向归巢能力略低, 疗效尚不明确[44]. 尽管如此, 仍有大量研究结果证实了经外周静脉输注BMSCs治疗肝脏相关疾病的安全性及有效性[45].

3.3 经门静脉移植 门静脉是肝脏的主要供血系统, 占全肝供血的四分之三, 协助机体运送营养物质及多种细胞

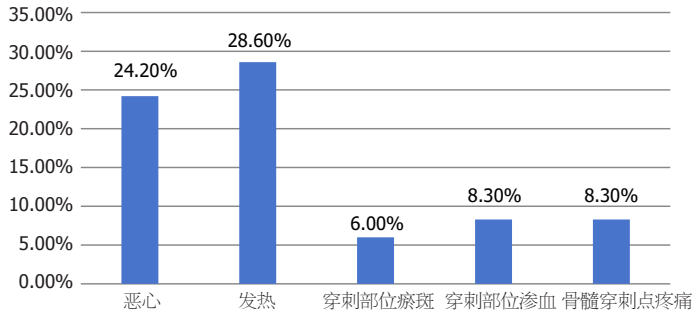

图 1　BMSCs移植治疗肝硬化的各并发症发生率. BMSCs: 骨髓来源的间充质干细胞.

因子, 有利于移植的BMSCs进入血窦定植分化[46]. 并且, 门静脉内含高浓度的嗜肝细胞因子和局部生长因子, 这有利于移植入机体的BMSCs存活. 王平等[47]将标记后的大鼠骨髓基质细胞经门静脉输注入受体后第4周发现标记的细胞几乎全部散在分布于肝实质内并与肝细胞紧密结合, 而在大鼠肺脏的冰冻切片中未见明显标记细胞, 这表明经门静脉输注BMSCs可起到良好的选择性分布作用. 然而, 失代偿期肝硬化患者常合并门静脉高压, 故经门静脉输注干细胞可能会引起肝硬化患者门脉压进一步升高, 加剧肝损伤[48]. 此外, 一次性注射大量BMSCs易在门静脉形成微血栓[49]. 因此, 为降低栓塞等并发症的发生, 需考虑控制BMSCs的输注数量及输注速度.

4 骨髓间充质干细胞治疗肝硬化的安全性

BMSCs移植治疗肝硬化患者的安全性一直是众多学者关注的问题, 其中以致瘤性及移植过程中的病毒传播为甚. 在BMSCs移植用于肝硬化患者治疗的过程中, 常见并发症及其发生率如下: 恶心的发生率为0%-24.2%[44,45,50-58]、发热的发生率为0%-28.6%[44,50,52-57]、穿刺部位瘀斑的发生率为0%-6.0%[44,45,49-51,53,55-57]、穿刺部位渗血的发生率为0%-8.3%[44,45,50-52,54-57,59,60]、骨髓穿刺点疼痛的发生率为0%-8.3%[44,45,50-52,54-57,59,60](见图1). 此外, 有学者也关注肿瘤的发生与风险, 但研究表明在随访期间未发现与BMSCs相关的肿瘤发展的证据[44,45,50-53,55,57,59,61,62], 并且在研究过程中, 血清甲胎蛋白水平没有变化[44]. 同时, 在一项包含700例患者的大型研究中[59], 患者在接受BMSCs治疗后, 长期随访期间未出现新的肿瘤, 这些证据可作为该治疗方法安全性的合理证明.

5 骨髓间充质干细胞治疗肝硬化的有效性

目前已有许多研究表明BMSCs在治疗各种原因导致的失代偿期肝硬化中均取得了显著效果[63], 其有效性已得到高度认可[64,65]. 大量临床试验结果表明, BMSCs治疗肝硬化可以改善患者预后, 大部分患者其包括ALB、腹水、TBIL、ALT、AST、PTA、INR、MELD评分和Child-Pugh评分等实验室指标及临床症状分别得到显著改善, 经BMSCs治疗后患者的生存率及生活质量也得到了明显的提高, 然而, 也有部分指标未出现明显改善(见表1).

6 自体与异体骨髓间充质干细胞

BMSCs主要有自体与异体两大来源.

6.1 自体BMSCs 自体BMSCs优势显著: (1)自体干细胞移植能够避免免疫排斥反应, 减少了免疫抑制药物的需求及其相关副作用, 更加安全[66,67]; (2)自体干细胞不需要依赖于供体细胞, 不涉及伦理争议; (3)自体干细胞与患者的免疫系统兼容性较好, 存活率通常较高, 从而提高治疗效果[68]. 然而, 自体干细胞采集过程具有侵入性, 可能导致患者不适或并发症, 如感染、出血等. 另外, 患者的年龄、骨髓健康状态等因素可能影响自体干细胞的数量和质量, 部分患者可能无法获取足够的干细胞.

6.2 异体BMSCs 与自体干细胞相比, 异体BMSCs的来源相对丰富, 通过供体库和干细胞库可以迅速获取大量高质量的干细胞, 适用于更多患者, 尤其是在自体干细胞获取受限的情况下(如老年患者或骨髓功能衰竭的患者). 此外, 异体干细胞具有较强的免疫调节功能, 从而促进肝脏修复和再生[69]. 异体BMSCs在修复受损组织方面可能具备更强的增殖潜力和修复能力, 尤其是在老年患者中可能更为有效[70]. 然而, 异体干细胞移植可能引发免疫排斥反应, 因此可能需要患者使用免疫抑制药物来降低排斥反应的风险. 这可能带来长期的免疫抑制副作用[71]. 此外, 使用异体干细胞的使用可能会引发伦理问题, 尤其是在捐献者和接受者之间的配对、干细胞来源等方面. 其次, 使用异体干细胞可能会增加由供体细胞传播的感染风险, 特别是在未严格筛查的供体中. 同时, 异体干细胞的获取、存储和分配需要较为复杂的过程, 这可能增加治疗的成本.

综上, 自体和异体BMSCs各有其独特的优势. 自体干细胞治疗的免疫排斥反应的风险较小, 适用于骨髓功能良好的患者, 但其来源有限, 且采集过程具有侵入性.

表 1 骨髓间充质干细胞治疗肝硬化的有效性

第一作者	纳入	随访时间	生存率	ALB	腹水	TBIL	ALT	AST	PTA	INR	MELD评分	Child-Pugh评分
自身前后对照研究												
Kharaziha[44]	20	24 wk	90%	增加[a]	改善	–	–	–	–	改善[a]	改善[a]	–
Terai[45]	9	24 wk	100%	增加[a]	改善[a]	–	–	–	–	–	–	改善[a]
王振常[72]	120	24 wk	–	增加[a]	–	减少	–	–	改善[a]	–	–	–
苏毅[73]	36	24 wk	100%	增加[a]	改善	减少[a]	减少[a]	减少[a]	改善[a]	–	NS	改善
Wang[56]	10	12 mo	100%	–	–	–	减少[a]	减少[a]	–	–	–	–
吴锋[52]	17	12 wk	100%	增加[a]	改善	–	减少[a]	减少[a]	改善[a]	–	–	–
郭晓钟[74]	78	4 wk	100%	增加[a]	改善	减少[a]	减少[a]	减少[a]	–	–	–	改善
何金秋[75]	39	8 wk	100%	增加[a]	改善	减少[a]	减少[a]	减少	改善[a]	改善[a]	改善[a]	改善[a]
空白对照研究												
Suk[61]	55(37)	12 mo	100%	NS	–	NS	减少[a]	NS	–	NS	–	改善[a]
Xu[76]	39(20)	24 wk	100%	增加[a]	–	减少[a]	减少	–	–	–	改善[a]	–
郑盛[54]	84(36)	48 wk	83.30%	增加[a]	改善[a]	减少[a]	减少[a]	–	–	–	改善[a]	–
王方[50]	38(18)	8 wk	100%	增加[a]	改善[a]	减少	减少	–	改善[a]	改善	–	–
魏开鹏[77]	60(34)	24 wk	N.S	增加[a]	–	减少[a]	NS	–	–	–	改善[a]	–
蒋锐[60]	25(12)	24 wk	100%	增加[a]	改善[a]	减少[a]	减少[a]	减少[a]	–	–	–	–
欧阳石[53]	67(33)	24 wk	100%	增加[a]	改善[a]	减少[a]	减少[a]	–	改善[a]	–	改善[a]	改善[a]
彭蕾[78]	90(50)	24 wk	100%	增加[a]	改善	减少[a]	减少[a]	减少[a]	改善[a]	–	–	改善[a]
荟萃分析												
张小燕[79]	8	6 mo	–	增加	–	–	减少[a]	减少[a]	–	改善[a]	改善[a]	–
Pan[80]	5	48 wk	–	增加	–	减少	减少	–	–	–	改善	–

[a]: $P<0.05$; ALB: 血清白蛋白; TBIL: 血清总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; MELD: 终末期肝病模型; NS: 无统计学意义.

异体干细胞则具有较广泛的适用性和免疫调节作用, 适用于更多患者, 但存在免疫排斥、伦理争议和感染风险等问题. 因此, 选择自体还是异体干细胞治疗肝硬化, 应根据患者的年龄、骨髓功能、免疫状态以及治疗的可行性等具体情况来决定.

7 结论

BMSCs能通过直接分化或旁分泌作用修复肝脏功能, 且从自身提取出的BMSCs存活率高、安全性好、分化潜能高, 无论在体内或体外, BMSCs均具有分化归巢能力和旁分泌效应, 同时具有费用较为低廉及无免疫排异反应等优点. BMSCs移植是肝硬化极具前景的替代疗法. 因此, 未来需要更多大规模的研究来探索BMSCs的确切疗效及安全性, 以便能常规应用于临床来以延长患者的生存周期, 提升患者生存质量.

虽然BMSCs移植治疗肝硬化有着多重优势, 但目前还存在一定的局限性: (1)BMSCs相关研究均样本量较小, 且长时间随访数据不足; (2)BMSCs移植的途径、移植频次、最佳的移植剂量及最佳治疗窗口尚未完全确定; (3)移植的BMSCs治疗肝病的具体机制还未完全清楚, 如移植术后的定位跟踪及在体内的分化、在体内的存活生效时间及是否可能癌变等; (4)BMSCs纯度相对较低, 且患者年龄越大, BMSCs含量越低, 分离难度越大, 尤其是伴有肝炎病毒感染的患者, 其骨髓增生、骨髓造血及细胞分化能力显著下降, 以至于无法分离出能达到移植治疗需求的BMSCs, 虽然体外培养可克服这一缺点, 但安全性尚待证明; 最后, 肝衰竭患者的肝细胞大面积坏死, 即便采取BMSCs移植治疗方案, 也无法繁殖出足以修复肝脏功能的细胞. 未来尚需更多的研究来对以上问题进行探讨.

8 参考文献

1 Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01374-x]

2 Lu F, Thévenot T, Mancuso A, Li Y, Liu L, Qi X. Editorial: Treatment and prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1359036 [PMID: 38269324 DOI: 10.3389/fmed.2023.1359036]

3 Qi X, Arora A, Tang S, Mancuso A, Romeiro FG. Prognostic Assessment and Management of Liver Cirrhosis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5326898 [PMID: 28835894 DOI: 10.1155/2017/5326898]

4 Sugawara Y, Hibi T. Recent trends and new developments in liver transplantation. *Biosci Trends* 2024; 18: 206-211 [PMID: 38945855 DOI: 10.5582/bst.2024.01176]

5 Wang J, Cen P, Chen J, Fan L, Li J, Cao H, Li L. Role of

mesenchymal stem cells, their derived factors, and extracellular vesicles in liver failure. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 137 [PMID: 28583199 DOI: 10.1186/s13287-017-0576-4]
6 Qingqing M, Xin Z, Meizhong S. Bone marrow mesenchymal stem cells altered the immunoregulatory activities of hepatic natural killer cells. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 689-698 [PMID: 25241998 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.001]
7 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8: 315-317 [PMID: 16923606 DOI: 10.1080/14653240600855905]
8 Qi X, Guo X, Su C. Clinical outcomes of the transplantation of stem cells from various human tissue sources in the management of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Stem Cell Res Ther* 2015; 10: 166-180 [PMID: 25391380 DOI: 10.2174/1574888x09666141112114011]
9 Wang J, Li Q, Li W, Méndez-Sánchez N, Liu X, Qi X. Stem Cell Therapy for Liver Diseases: Current Perspectives. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2023; 28: 359 [PMID: 38179765 DOI: 10.31083/j.fbl2812359]
10 Shi M, Li YY, Xu RN, Meng FP, Yu SJ, Fu JL, Hu JH, Li JX, Wang LF, Jin L, Wang FS. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial. *Hepatol Int* 2021; 15: 1431-1441 [PMID: 34843069 DOI: 10.1007/s12072-021-10199-2]
11 Tuan RS, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 32-45 [PMID: 12716446 DOI: 10.1186/ar614]
12 Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2009; 106: 984-991 [PMID: 19229871 DOI: 10.1002/jcb.22091]
13 Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997; 276: 71-74 [PMID: 9082988 DOI: 10.1126/science.276.5309.71]
14 Kholodenko IV, Kurbatov LK, Kholodenko RV, Manukyan GV, Yarygin KN. Mesenchymal Stem Cells in the Adult Human Liver: Hype or Hope? *Cells* 2019; 8 [PMID: 31546729 DOI: 10.3390/cells8101127]
15 Li TZ, Kim JH, Cho HH, Lee HS, Kim KS, Lee SW, Suh H. Therapeutic potential of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells differentiated with growth-factor-free coculture method in liver-injured rats. *Tissue Eng Part A* 2010; 16: 2649-2659 [PMID: 20367252 DOI: 10.1089/ten.TEA.2009.0814]
16 Watanabe Y, Tsuchiya A, Seino S, Kawata Y, Kojima Y, Ikarashi S, Starkey Lewis PJ, Lu WY, Kikuta J, Kawai H, Yamagiwa S, Forbes SJ, Ishii M, Terai S. Mesenchymal Stem Cells and Induced Bone Marrow-Derived Macrophages Synergistically Improve Liver Fibrosis in Mice. *Stem Cells Transl Med* 2019; 8: 271-284 [PMID: 30394698 DOI: 10.1002/sctm.18-0105]
17 Xing XK, Feng HG, Yuan ZQ. Differentiation of bone mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells induced by liver tissue homogenate. *Genet Mol Res* 2016; 15 [PMID: 27525848 DOI: 10.4238/gmr.15038550]
18 Sakaida I, Terai S, Nishina H, Okita K. Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis. *Med Mol Morphol* 2005; 38: 197-202 [PMID: 16378227 DOI: 10.1007/s00795-005-0298-z]
19 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]
20 张君红, 姜海行, 孟云超, 宁琳, 杨文, 沈妍华, 韦柳萍. 大鼠骨髓间充质干细胞旁分泌HGF上调肝星状细胞DR5及caspase-8的表达. *基础医学与临床* 2012; 32: 804-808 [DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2012.07.008]
21 Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]
22 Marti U, Burwen SJ, Jones AL. Biological effects of epidermal growth factor, with emphasis on the gastrointestinal tract and liver: an update. *Hepatology* 1989; 9: 126-138 [PMID: 2642290 DOI: 10.1002/hep.1840090122]
23 Skov Olsen P, Boesby S, Kirkegaard P, Therkelsen K, Almdal T, Poulsen SS, Nexø E. Influence of epidermal growth factor on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Hepatology* 1988; 8: 992-996 [PMID: 3047041 DOI: 10.1002/hep.1840080503]
24 Wang H, Zhao T, Xu F, Li Y, Wu M, Zhu D, Cong X, Liu Y. How important is differentiation in the therapeutic effect of mesenchymal stromal cells in liver disease? *Cytotherapy* 2014; 16: 309-318 [PMID: 24239106 DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.07.011]
25 Wei S, Li Z, Shi Q, Luan X, Yuan X, Li Y, Guo C, Wu X, Shi C, Di G. Collagen-binding vascular endothelial growth factor (CBD-VEGF) promotes liver regeneration in murine partial hepatectomy. *Mol Med Rep* 2022; 26 [PMID: 36069236 DOI: 10.3892/mmr.2022.12842]
26 Taniguchi E, Sakisaka S, Matsuo K, Tanikawa K, Sata M. Expression and role of vascular endothelial growth factor in liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 121-130 [PMID: 11118484 DOI: 10.1177/002215540104900112]
27 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
28 Yi Q, Yang J, Wu Y, Wang Y, Cao Q, Wen W. Immune microenvironment changes of liver cirrhosis: emerging role of mesenchymal stromal cells. *Front Immunol* 2023; 14: 1204524 [PMID: 37539053 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1204524]
29 Vainshtein JM, Kabarriti R, Mehta KJ, Roy-Chowdhury J, Guha C. Bone marrow-derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 786-803 [PMID: 24969793 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.017]
30 Huang B, Cheng X, Wang H, Huang W, la Ga Hu Z, Wang D, Zhang K, Zhang H, Xue Z, Da Y, Zhang N, Hu Y, Yao Z, Qiao L, Gao F, Zhang R. Mesenchymal stem cells and their secreted molecules predominantly ameliorate fulminant hepatic failure and chronic liver fibrosis in mice respectively. *J Transl Med* 2016; 14: 45 [PMID: 26861623 DOI: 10.1186/s12967-016-0792-1]
31 Wang L, Zhao Y, Shi S. Interplay between mesenchymal stem cells and lymphocytes: implications for immunotherapy and tissue regeneration. *J Dent Res* 2012; 91: 1003-1010 [PMID: 22988011 DOI: 10.1177/0022034512460404]
32 Roord ST, de Jager W, Boon L, Wulffraat N, Martens A, Prakken B, van Wijk F. Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Blood* 2008; 111: 5233-5241 [PMID: 18256318 DOI: 10.1182/blood-2007-12-128488]
33 Wang Y, Fang J, Liu B, Shao C, Shi Y. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses. *Cell Stem Cell* 2022; 29: 1515-1530 [PMID: 36332569 DOI: 10.1016/j.stem.2022.10.001]
34 Kassis I, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011; 6: 63-68 [PMID: 20955154 DOI: 10.2174/157488811794480762]
35 Cho KA, Woo SY, Seoh JY, Han HS, Ryu KH. Mesenchymal stem cells restore CCl4-induced liver injury by an antioxidative process. *Cell Biol Int* 2012; 36: 1267-1274 [PMID: 23035905 DOI:

10.1042/cbi20110634]
36 Koosha F, Alimohammadi N, Rafeian-Kopaei M. The Exosomes: Staring Biomarkers and Novel Therapeutic Strategies. *Curr Pharm Des* 2021; 27: 3714-3721 [PMID: 34126887 DOI: 10.2174/1381612827666210614102340]
37 Roefs MT, Sluijter JPG, Vader P. Extracellular Vesicle-Associated Proteins in Tissue Repair. *Trends Cell Biol* 2020; 30: 990-1013 [PMID: 33069512 DOI: 10.1016/j.tcb.2020.09.009]
38 Rong X, Liu J, Yao X, Jiang T, Wang Y, Xie F. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/β-catenin pathway. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10: 98 [PMID: 30885249 DOI: 10.1186/s13287-019-1204-2]
39 Wu HH, Lee OK. Exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 117 [PMID: 28535778 DOI: 10.1186/s13287-017-0560-z]
40 Zhou GP, Jiang YZ, Sun LY, Zhu ZJ. Therapeutic effect and safety of stem cell therapy for chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 419 [PMID: 32977828 DOI: 10.1186/s13287-020-01935-w]
41 Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, Helmy S, Jiao LR, Levicar N, Tait P, Scott M, Marley SB, Jestice K, Glibetic M, Bansi D, Khan SA, Kyriakou D, Rountas C, Thillainayagam A, Nicholls JP, Jensen S, Apperley JF, Gordon MY, Habib NA. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1952-1958 [PMID: 18637092 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01993.x]
42 Zhu CH, Zhang DH, Zhu CW, Xu J, Guo CL, Wu XG, Cao QL, Di GH. Adult stem cell transplantation combined with conventional therapy for the treatment of end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12: 558 [PMID: 34717737 DOI: 10.1186/s13287-021-02625-x]
43 Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Zare Mehrjardi N, Kazemi Ashtiani S, Malekzadeh R, Baharvand H. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3359-3363 [PMID: 17659676 DOI: 10.3748/wjg.v13.i24.3359]
44 Kharaziha P, Hellström PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, Telkabadi M, Atashi A, Honardoost M, Zali MR, Soleimani M. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1199-1205 [PMID: 19455046 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832a1f6c]
45 Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24: 2292-2298 [PMID: 16778155 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0542]
46 Fan TX, Hisha H, Jin TN, Yu CZ, Lian ZX, Guo SB, Cui YZ, Feng B, Yang GX, Li Q, Ikehara S. Successful allogeneic bone marrow transplantation (BMT) by injection of bone marrow cells via portal vein: stromal cells as BMT-facilitating cells. *Stem Cells* 2001; 19: 144-150 [PMID: 11239169 DOI: 10.1634/stemcells.19-2-144]
47 王平, 王建华, 颜志平, 胡美玉, 王艳红, 李文涛, 林根来. 大鼠骨髓基质细胞分离培养和经门静脉途径移植的初步研究. 中华放射学杂志 2004; 2: 17-20 [DOI: 10.3760/j.issn:1005-1201.2004.02.004]
48 伍成松. 不同途径移植骨髓间充质干细胞治疗肝硬化及相关机制研究. 中南大学 2011 [DOI: 10.7666/d.y1914079]
49 易敏, 付必莽, 张捷. 骨髓间充质干细胞移植治疗肝硬化的研究进展. 医学综述 2015; 21: 2725-2728 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.15.014]
50 王方, 张静, 周新人, 云升浩, 王可敬, 寇俊峰, 蔡国芳, 孙厚坦. 经门静脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化18例疗效观察. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 200-201+206 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2011.03.015]
51 曾芝雨, 李东良, 方坚, 阮梅, 夏磊, 张志强, 张世安. 脐带间充质干细胞联合骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化: 1年随访对照. 中国组织工程研究 2015; 19: 1533-1538 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.10.011]
52 吴锋, 蒲春文, 张勇. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效观察. 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 130-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.03.028]
53 欧阳石, 刘树人, 程涛, 陈阳述, 孔祥平, 周赤龙, 穆良静. 自体骨髓间充质干细胞肝动脉移植治疗失代偿期肝硬化. 中国组织工程研究 2013; 17: 6455-6461 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2013.36.012]
54 郑盛, 杨涓, 刘琼, 楼维新. 经肝固有动脉自体骨髓间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的疗效及安全性. 肝脏 2016; 21: 95-99 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2016.02.004]
55 王迪, 郭晓钟, 刘峰, 赵佳军, 邵晓冬, 李宏宇, 崔忠敏. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化40例. 现代消化及介入诊疗 2008; 13: 258-261 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2008.04.004]
56 Wang L, Han Q, Chen H, Wang K, Shan GL, Kong F, Yang YJ, Li YZ, Zhang X, Dong F, Wang Q, Xu D, Hu ZJ, Wang SH, Keating A, Bi YL, Zhang FC, Zhao RC. Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resistant primary biliary cirrhosis. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 2482-2489 [PMID: 24835895 DOI: 10.1089/scd.2013.0500]
57 Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, Ashrafi M, Abdollahzadeh L, Akhlaghpoor S, Bashtar M, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33: 1490-1496 [PMID: 23763455 DOI: 10.1111/liv.12228]
58 Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007; 10: 459-466 [PMID: 17903050]
59 Casiraghi F, Remuzzi G, Abbate M, Perico N. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies. *Stem Cell Rev Rep* 2013; 9: 65-79 [PMID: 22237468 DOI: 10.1007/s12015-011-9345-4]
60 蒋锐. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的疗效观察. 中国现代医学杂志 2014; 24: 30-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2014.12.007]
61 Suk KT, Yoon JH, Kim MY, Kim CW, Kim JK, Park H, Hwang SG, Kim DJ, Lee BS, Lee SH, Kim HS, Jang JY, Lee CH, Kim BS, Jang YO, Cho MY, Jung ES, Kim YM, Bae SH, Baik SK. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial. *Hepatology* 2016; 64: 2185-2197 [PMID: 27339398 DOI: 10.1002/hep.28693]
62 张立婷. 间充质干细胞在肝硬化基础研究和临床应用中的进展. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1196-1198 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.042]
63 Bihari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S, Sukriti, Trehanpati N, Kumar G, Pamecha V, Sharma S, Rastogi A, Kumar A, Sarin SK. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology* 2016; 64: 1273-1288 [PMID: 27486864 DOI: 10.1002/hep.28754]
64 Forbes SJ, Gupta S, Dhawan A. Cell therapy for liver disease: From liver transplantation to cell factory. *J Hepatol* 2015; 62: S157-S169 [PMID: 25920085 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.040]
65 Ryu KH, Kim SY, Kim YR, Woo SY, Sung SH, Kim HS, Jung SC,

Jo I, Park JW. Tonsil-derived mesenchymal stem cells alleviate concanavalin A-induced acute liver injury. *Exp Cell Res* 2014; 326: 143-154 [PMID: 24954408 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.06.007]

66 Wang H, Yao W, Wang Y, Dong H, Dong T, Zhou W, Cui L, Zhao L, Zhang Y, Shi L, Jiang Y. Meta-analysis on last ten years of clinical injection of bone marrow-derived and umbilical cord MSC to reverse cirrhosis or rescue patients with acute-on-chronic liver failure. *Stem Cell Res Ther* 2023; 14: 267 [PMID: 37742014 DOI: 10.1186/s13287-023-03494-2]

67 Sukowati CHC, Tiribelli C. Adult Stem Cell Therapy as Regenerative Medicine for End-Stage Liver Disease. *Adv Exp Med Biol* 2022; 1401: 57-72 [PMID: 35915364 DOI: 10.1007/5584_2022_719]

68 Schacher FC, Martins Pezzi da Silva A, Silla LMDR, Álvares-da-Silva MR. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Acute-on-Chronic Liver Failure Grades 2 and 3: A Phase I-II Randomized Clinical Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021: 3662776 [PMID: 34395335 DOI: 10.1155/2021/3662776]

69 Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Pain C, Baildam EM, Oldershaw RA. Mesenchymal Stem Cells in the Pathogenesis and Therapy of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 38003230 DOI: 10.3390/ijms242216040]

70 Wang LT, Liu KJ, Sytwu HK, Yen ML, Yen BL. Advances in mesenchymal stem cell therapy for immune and inflammatory diseases: Use of cell-free products and human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med* 2021; 10: 1288-1303 [PMID: 34008922 DOI: 10.1002/sctm.21-0021]

71 Abdel Fattah AA, Abdul-Hamid M, Almanaa TN, Alhaber LA, Abdel-Kawi SH, Abdel Rahman FES, Ahmed OM. Ameliorative effects of allogeneic and xenogenic bone marrow-derived mesechymal stem cells on carbon tetrachloride-induced rat liver injury and cirrhosis via modulation of oxidative stress, apoptosis, inflammation, and Nrf2 expression. *Am J Transl Res* 2023; 15: 6381-6403 [PMID: 38074814]

72 王振常, 黄贵华, 黄晶晶, 吕建林, 藩哲. 纯化自体骨髓干细胞经肝动脉移植治疗失代偿期肝硬化的疗效及安全性分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 497-500 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.05.006]

73 苏毅, 候丽, 杨方万, 李传腾, 杨福秀. 自体骨髓干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化36例临床观察. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 267-268 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2013.03.025]

74 郭晓钟, 王迪, 邵晓冬, 赵佳军, 李宏宇, 崔忠敏, 刘峰. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化. 中华消化杂志 2009; 7: 433-436 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2009.07.001]

75 何金秋, 潘兴南, 王崇国, 杨文龙, 熊墨龙, 涂鸣汉, 熊志群, 杨玲玲. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗终末期肝病39例. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 8521-8525 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.45.038]

76 Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, Lin Z, Han Y, Lu L, Chen D, Lin X, Zeng Q, Feng W, Chen Y. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1620-1628 [PMID: 24942592 DOI: 10.1111/jgh.12653]

77 魏开鹏, 潘兴南. 人骨髓间充质干细胞治疗失代偿性肝硬化患者的3年随访研究. 第7届全国疑难及重症肝病大会 2013

78 彭蕾, 汤磊, 叶珺, 部玉峰, 邹桂舟. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的疗效. 中国肝脏病杂志(电子版) 2017; 9: 83-86 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.01.017]

79 张小燕, 李志艳, 颜波, 旷小晴, 唐海林, 傅念. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化Meta分析. 重庆医科大学学报 2018; 43: 81-86 [DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb.001316]

80 Pan XN, Zheng LQ, Lai XH. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy for decompensated liver cirrhosis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14051-14057 [PMID: 25320545 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.14051]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 114-121

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.114

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

联合应用二甲双胍、紫杉醇化疗对2型糖尿病合并食管癌患者临床疗效、血糖水平、肿瘤标志物的影响

施文文, 柯海姑, 陈淑卿, 盛敏慧

施文文, 柯海姑, 陈淑卿, 盛敏慧, 杭州市肿瘤医院药学部 浙江省杭州市 310000

施文文, 药师, 研究方向为西药学.

作者贡献分布: 施文文负责文章撰写; 柯海姑负责数据统计; 陈淑卿负责文献搜集; 盛敏慧负责资料整理.

通讯作者: 施文文, 药师, 310000, 浙江杭州市上城区严官巷34号, 杭州市肿瘤医院药学部浙江杭州. shiwenwen3257@163.com

收稿日期: 2024–12–12
修回日期: 2025–02–09
接受日期: 2025–02–20
在线出版日期: 2025–02–28

Metformin combined with paclitaxel chemotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus and esophageal cancer: Clinical efficacy and impact on blood glucose levels and tumor markers

Wen-Wen Shi, Hai-Gu Ke, Shu-Qing Chen, Min-Hui Sheng

Wen-Wen Shi, Hai-Gu Ke, Shu-Qing Chen, Min-Hui Sheng, Department of Pharmacy, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wen-Wen Shi, Pharmacist, Department of Pharmacy, Hangzhou Cancer Hospital, No. 34, Yanguan Lane, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. shiwenwen3257@163.com

Received: 2024-12-12
Revised: 2025-02-09
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

BACKGROUND

Metformin is a first-line drug for type 2 diabetes, and paclitaxel is a commonly used chemotherapy drug for esophageal cancer. For patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and esophageal cancer, both anti-tumor therapy and control of blood sugar are required. The combined application of metformin and paclitaxel chemotherapy may enhance treatment efficacy in patients with T2DM and esophageal cancer.

AIM

To evaluate the clinical effects of metformin combined with paclitaxel chemotherapy in patients with T2DM and esophageal cancer, and to analyze its impact on blood glucose levels and tumor markers.

METHODS

A total of 200 patients with T2DM and esophageal cancer admitted to our hospital from October 2018 to October 2022 were selected. These patients were divided into a study group and a control group according to the treatment plan, with 100 cases in each group. Both groups received basic glucose control and chemoradiotherapy. The control group was additionally treated with paclitaxel chemotherapy, while the study group additionally received a combination therapy of metformin and paclitaxel chemotherapy. The therapeutic effects, glucose levels [fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), and hemoglobin A1c (HbAlc)], tumor marker levels [carbohydrate antigen72-4 (CA724), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC), and carcinoembryonic antigen (CEA)], miR-126 and miR-21 levels, adverse reactions, and survival rates were compared between the two groups.

RESULTS

After 1 and 3 cycles of treatment, the levels of FBG, 2 h PBG, and HbAlc in both groups were lower than those before treatment, and the levels of these indexes in the study group

were lower than those of the control group. The levels of FBG, 2 h PBG, and HbAlc in the control group after 3 cycles of treatment were higher than those after 1 cycle of treatment ($P < 0.05$). After 1 and 3 cycles of treatment, serum levels of SCC, CA724, CEA, and CYFRA21-1 in both groups were decreased compared with those before treatment, and these indexes in the study group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After 1 and 3 cycles of treatment, the serum miR-126 level in both groups was higher than that before treatment, and the serum miR-21 level was lower than that before treatment; the serum miR-126 level in the study group was higher than that of the control group, and the serum miR-21 level was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After 3 cycles of treatment, the disease control rate (DCR) and objective response rate (ORR) in the study group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). During the 1-year follow-up, 3 patients in the study group and 2 in the control group were lost to follow-up due to residence address changes. The DCR in the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in ORR between the two groups ($P > 0.05$). After one-year follow-up, there was no statistically significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the 6-month survival rate between the two groups ($P > 0.05$), while the 1-year survival rate in the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Metformin combined with paclitaxel chemotherapy has remarkable efficacy in patients with T2DM and esophageal cancer, which can effectively improve blood glucose levels, and regulate the levels of tumor markers and the expression of miR-126 and miR-21, thus being conducive to prolonging the survival time of patients. This combination therapy has an acceptable safety pofile.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Blood glucose; Type 2 diabetes mellitus; Paclitaxel chemotherapy; Metformin; Tumor marker

Citation: Shi WW, Ke HG, Chen SQ, Sheng MH. Metformin combined with paclitaxel chemotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus and esophageal cancer: Clinical efficacy and impact on blood glucose levels and tumor markers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 114-121
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/114.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.114

摘要

背景

二甲双胍是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的一线药物, 紫杉醇是食管癌常用化疗药物, 对于T2DM合并食管癌患者, 在抗肿瘤的同时还需关注血糖的控制情况, 二甲双胍、紫杉醇化疗联合应用可能提升T2DM合并食管癌患者的治疗效果.

目的

探究二甲双胍和紫杉醇化疗联合在2型糖尿病(type2 diabetes mellitus, T2DM)合并食管癌患者中的应用效果, 并分析对血糖水平、肿瘤标志物的影响.

方法

选取2018-10/2022-10我院收治的200例T2DM合并食管癌患者, 根据治疗方案分为研究组、对照组, 各100例, 均给予基础控糖、放化疗, 对照组给予紫杉醇化疗, 研究组联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗, 比较两组疗效、糖代谢水平[空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbAlc)]、肿瘤标志物水平[糖链抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]、miR-126、miR-21水平、不良反应及生存率.

结果

治疗1、3个疗程后, 两组FBG、2 h PBG、HbAlc水平均较治疗前下降, 且研究组低于对照组, 治疗3个疗程后对照组FBG、2 h PBG、HbAlc水平均高于治疗1个疗程后($P<0.05$); 治疗1、3个疗程后, 两组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均较治疗前下降, 且研究组低于对照组($P<0.05$); 治疗1、3个疗程后, 两组血清miR-126水平均较治疗前升高, 血清miR-21水平均较治疗前下降, 且研究组血清miR-126水平高于对照组, 血清miR-21水平低于对照组($P<0.05$); 治疗3个疗程研究组疾病控制率(disease control rate, DCR)、客观缓解率(objective response rate, ORR)均高于对照组($P<0.05$), 随访1年研究组3例、对照组2例因住址变迁失访, 研究组DCR高于对照组($P<0.05$), 两组ORR比较差异无统计学意义; 随访1年, 两组不良反应比较差异均无统计学意义; 两组6个月生存率比较无明显差异, 研究组1年生存率高于对照组($P<0.05$).

结论

联合二甲双胍和紫杉醇化疗应用于T2DM合并食管癌患者疗效显著, 可有效改善血糖水平, 调节肿瘤标志物水平及miR-126、miR-21表达, 有利于延长生存期, 有一定安全性.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管癌; 血糖; 2型糖尿病; 紫杉醇化疗; 二甲双胍; 肿瘤标志物

核心提要: 2型糖尿病合并食管癌患者采用二甲双胍和紫杉醇化疗联合治疗, 既可控制血糖, 又可调节肿瘤标志物糖链抗原724、细胞角蛋白19片段、鳞状细胞癌相关抗原、癌胚抗原水平及miR-126、miR-21表达, 利于提高此类患者治疗效果.

文献来源: 施文文, 柯海姑, 陈淑卿, 盛敏慧. 联合应用二甲双胍、紫杉醇化疗对2型糖尿病合并食管癌患者临床疗效、血糖水平、肿瘤标志物的影响. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 114-121

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/114.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.114

0 引言

食管癌是常见上消化道恶性肿瘤, 病死率较高, 多发于中老年群体, 而此群体也是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的高发群体, 或本身糖代谢功能存在异常, 在化疗中被提前激发[1,2]. 放化疗是目前食管癌常用治疗, 紫杉醇是食管癌等恶性肿瘤常用化疗药物, 其可通过结合微管B位聚合稳定微管, 并减缓解聚速度, 一定程度阻断细胞周期的有丝分裂, 进而抑制肿瘤细胞增殖[3,4]. 但化疗药物多存在一定毒性作用, 紫杉醇可促进糖原异生, 抑制葡萄糖的氧化磷酸化, 引起患者血糖异常升高. 尤其对于T2DM合并食管癌患者, 紫杉醇化疗应用中血糖水平的调控尤为重要. T2DM与食管癌存在炎症反应、应激状态等共患因素, 二甲双胍既是降血糖常用药物, 又具有提高放疗敏感性、抗肿瘤的作用[5]. 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在肿瘤细胞的增殖、转移及侵袭过程中起着重要调节作用, 既往研究表明, miR-126、miR-21可参与调控食管癌肿瘤细胞增殖、凋亡[5-7]. 现阶段临床尚缺少二甲双胍在T2DM合并食管癌患者中的应用研究, 本研究尝试针对T2DM合并食管癌患者联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗, 分析该方案对血糖水平、肿瘤标志物及miR-126、miR-21的影响. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本方研究符合《赫尔辛基宣言》要求, 征得医院伦理委员会(伦理批号: HZCH-2023)、患者和家属签字同意. 选取2018-10/2022-10我院收治的200例T2DM合并食管癌患者, 根据治疗方案分为研究组、对照组, 各100例, 两组基线资料均衡可比(P>0.05), 见表1.

纳入标准: (1)符合食管癌诊疗标准[8]; (2)符合T2DM诊断标准[9]; (3)经病理学、影像学检查确诊; (4)未见远处转移.

排除标准: (1)血糖控制效果差, 伴有严重的DM并发症者; (2)既往接受过二甲双胍治疗, 对本研究药物过敏或禁忌; (3)气管食管瘘高风险; (4)伴有其他恶性肿瘤; (5)无抗肿瘤治疗史; (6)存在心脏病、肝肾功能障碍等重大脏器疾病; (7)精神异常.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 由专科护士进行糖尿病饮食、运动宣教, 控制T2DM病情. 给予含铂化疗+调强放疗方案, 并给予紫杉醇二线化疗方案. 给予含铂化疗+调强放疗方案: 肿瘤靶区总剂量63 Gy、2.1 Gy/次, 临床靶区总剂量54 Gy、1.8 Gy/次, 5次/周, 共6周完成; 第1-3天静脉滴注奈达铂(吉林恒金药业股份有限公司, 国药准字: H20051482)80 mg/m^2, 3周为1个周期, 共治疗3个周期. 紫杉醇化疗方案: 采用紫杉醇注射液(厂家: 辰欣药业股份有限公司, 批准文号: H20073210)化疗, 剂量145 mg/m^2, 第1天及第8天加入600 mL氯化钠注射液(0.9%)静脉滴注3 h, 第1天给药前可口服地塞米松(厂家: 福州海王福药制药有限公司, 批准文号: H35021170)预防过敏, 3周为1个化疗周期; 共治疗3个化疗疗程.

1.2.2 研究组: 在对照组基础上联合应用二甲双胍(丹东医创药业有限责任公司, 批准文号: H21022377), 起始剂量0.5 g, 2次/d, 随餐服用; 后可每2周增加0.85 g或每周增加0.5 g, 逐渐加至2 g/d, 共治疗3个化疗疗程.

1.3 观察指标 (1)比较两组治疗前、治疗1、3个疗程糖代谢水平[(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbAlc)]; (2)比较两组治疗前、治疗1、3个疗程肿瘤标志物水平, 分别采集患者4 mL空腹静脉血, 以8 cm半径离心(3500 r/min, 10 min)分离血清, 以酶联免疫法测定癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 放射免疫法测定糖链抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1), 以化学发光法检测鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinomaantigen, SCC); (3)比较两组治疗前、治疗1、3个疗程血清miR-126、miR-21水平, 以实时定量RT-PCR法检测, $2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对表达量, 取3次平均值; (4)比较两组治疗3个疗程、随访1年后疗效, 参照世界卫生组织实体瘤疗效标准评估, 包含进展(progress disease, PD)、稳定(stable disease, SD)、部分缓解(partial response, PR)、完全缓解(complete response, CR), 根据CT或MRI评价病灶最大径, 病灶最大径相加增大≥20%, 持续4周及以上为PD; 病灶最大径相加减小<30%或增大<20%, 持续4周及以上为SD; 病灶未完全消失, 病灶最大径相加减小≥30%, 持续4周及以上为PR;

表 1 两组基线资料比较[n(%)/(mean ± SD)]

资料	研究组(100例)	对照组(100例)	χ^2/t	P值
性别			0.500	0.479
男	47(47.00)	52(52.00)		
女	53(53.00)	48(48.00)		
年龄(岁)	56.83 ± 4.10	57.45 ± 3.76	1.114	0.266
体质量指数(kg/m^2)	22.34 ± 1.14	22.19 ± 1.07	0.959	0.339
病理类型			0.082	0.775
鳞癌	58(58.00)	56(58.00)		
腺癌	42(42.00)	44(44.00)		
T2DM病程(年)	5.64 ± 1.07	5.86 ± 1.13	1.414	0.159
食管癌TNM分期			0.185	0.667
Ⅱ期	60(60.00)	57(57.00)		
Ⅲ期	40(40.00)	43(43.00)		
肿瘤部位			0.189	0.910
食管上段	19(19.00)	18(18.00)		
食管中段	56(56.00)	59(59.00)		
食管下段	25(25.00)	23(23.00)		

T2DM: 2型糖尿病.

病灶完全消失, 持续4周及以上为CR; 疾病控制率(disease control rate, DCR) = (PR+CR+SD)/总例数×100%; 客观缓解率(objective response rate, ORR) = (PR+CR)/总例数×100%[10]; (5)比较两组不良反应; (6)比较两组随访6个月、1年生存率.

统计学处理 采用SPSS 27.0对数据进行分析, 计量资料以(mean±SD)表示, 组内多时间点比较, 以重复测量方差分析, 计数资料以n(%)表示, 差异行χ^2检验, 均采用双侧检验, 检验水准$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 两组糖代谢水平比较 治疗1、3个疗程后, 两组FBG、2 h PBG、HbAlc水平均较治疗前下降, 且研究组低于对照组(P<0.05), 治疗3个疗程后对照组FBG、2 h PBG、HbAlc水平均高于治疗1个疗程后(P<0.05), 见表2.

2.2 两组肿瘤标志物水平比较 治疗1、3个疗程后, 两组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均较治疗前下降(P<0.05), 且研究组低于对照组(P<0.05), 见表3.

2.3 两组血清miR-126、miR-21水平比较 治疗1、3个疗程后, 两组血清miR-126水平均较治疗前升高, 血清miR-21水平均较治疗前下降(P<0.05), 且研究组血清miR-126水平高于对照组, 血清miR-21水平低于对照组(P<0.05), 见表4.

2.4 两组疗效对比 治疗3个疗程研究组DCR、ORR均高于对照组(P<0.05), 随访1年研究组3例、对照组2例因住址变迁失访, 研究组DCR高于对照组(P<0.05), 两组ORR比较差异无统计学意义, 见表5.

2.5 两组不良反应比较 随访1年, 两组不良反应比较差异均无统计学意义, 见表6.

2.6 两组生存率比较 两组6个月生存率比较无明显差异, 研究组1年生存率高于对照组(P<0.05), 见表7.

3 讨论

T2DM为免疫性疾病, 患者机体处于慢性低度炎症状态, 可增加多种恶性肿瘤的发生风险;另一方面, 恶性肿瘤疾病应激状态可影响葡萄糖耐量, 可能对胰岛β细胞产生毒性作用, 加重糖代谢紊乱[11]. T2DM患者胰高血糖素代偿性升高, 胰岛素分泌增加, 其高水平的胰岛素可特异性激活胰岛素样生长因子信号转导通路, 加速肿瘤细胞分裂, 促进肿瘤增殖, 被认为与合并T2DM的食管癌患者的肿瘤进展相关[12,13].

在食管癌肿瘤细胞分裂中, 紫杉醇可对微管蛋白产生作用, 发挥细胞毒性作用, 冻结有丝分裂纺锤体, 进而抑制肿瘤细胞生长、增殖, 抗癌效果较强[14,15]. 近年研究显示, 相比于顺铂、依托泊苷、阿霉素等药物, 紫杉醇抗癌活性更高, 表现出强效非特异性肿瘤细胞杀伤作用, 在乳腺癌、胃癌、肺癌等诸多癌症疾病治疗中展现出显著抗癌效果[16,17]. 本研究结果中, 研究组DCR、ORR均高于对照组, 表明对于合并T2DM的食管癌患者单纯紫杉醇化疗方案效果欠佳, 联合二甲双胍利于提高临床效果. 二甲双胍为治疗T2DM的一线药物, 其主要机制在于抑制糖原的分解、异生, 减轻胰岛素抵抗, 进而发挥

表 2　两组糖代谢水平比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	治疗前	治疗1个疗程	治疗3个疗程
FBG(mmol/L)	研究组	100	8.14 ± 1.96	6.73 ± 1.09[a]	5.97 ± 0.91[a]
	对照组	100	8.11 ± 1.38	7.05 ± 0.68[a]	7.31 ± 0.45[a]
F			$F_{组间}$ = 14.362, $F_{时间}$ = 17.623, $F_{交互}$ = 15.336		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		
2 h PBG(mmol/L)	研究组	100	14.89 ± 1.73	10.11 ± 1.47[a]	8.23 ± 1.36[a]
	对照组	100	14.36 ± 1.42	11.95 ± 1.88[a]	12.48 ± 1.15[a]
F			$F_{组间}$ = 24.511, $F_{时间}$ = 27.106, $F_{交互}$ = 26.018		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		
HbAlc(%)	研究组	100	8.83 ± 1.30	7.45 ± 0.97[a]	6.31 ± 0.80[a]
	对照组	100	8.79 ± 1.39	7.86 ± 1.58[a]	8.32 ± 1.52[a]
F			$F_{组间}$ = 13.082, $F_{时间}$ = 16.351, $F_{交互}$ = 14.952		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		

与同组治疗前对比, [a]*P*<0.05. FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2 h血糖; HbAlc:糖化血红蛋白.

表 3　两组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	治疗前	治疗1个疗程	治疗3个疗程
SCC(μg/L)	研究组	100	2.82 ± 0.84	1.56 ± 0.49[a]	0.82 ± 0.25[a]
	对照组	100	2.79 ± 0.82	1.89 ± 0.65[a]	1.45 ± 0.52[a]
F			$F_{组间}$ = 12.025, $F_{时间}$ = 16.205, $F_{交互}$ = 15.753		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		
CA724(U/mL)	研究组	100	29.30 ± 4.02	13.20 ± 2.15[a]	6.85 ± 0.78[a]
	对照组	100	29.41 ± 3.95	16.23 ± 2.41[a]	11.72 ± 1.83[a]
F			$F_{组间}$ = 25.336, $F_{时间}$ = 28.302, $F_{交互}$ = 27.146		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		
CEA(ng/mL)	研究组	100	7.97 ± 1.36	6.82 ± 1.31[a]	5.20 ± 1.28[a]
	对照组	100	8.04 ± 1.57	7.11 ± 1.58[a]	6.36 ± 1.61[a]
F			$F_{组间}$ = 7.210, $F_{时间}$ = 12.365, $F_{交互}$ = 11.046		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		
CYFRA21-1(U/mL)	研究组	100	9.73 ± 0.86	5.83 ± 0.56[a]	2.11 ± 0.23[a]
	对照组	100	9.68 ± 1.02	7.36 ± 0.85[a]	5.24 ± 0.62[a]
F			$F_{组间}$ = 48.653, $F_{时间}$ = 52.105, $F_{交互}$ = 50.672		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		

与同组治疗前对比, [a]*P*<0.05. CEA: 癌胚抗原; CA724: 放射免疫法测定糖链抗原724; CYFRA21-1: 细胞角蛋白19片段; SCC: 以化学发光法检测鳞状细胞癌相关抗原.

调控血糖的作用[18-20]. 本研究治疗1、3个疗程后研究组FBG、2 h PBG、HbAlc水平低于对照组, 显示二甲双胍联合紫杉醇化疗有利于降低合并T2DM的食管癌患者血糖水平. 对照组治疗3个疗程后FBG、2 h PBG、HbAlc水平较治疗1个疗程后有所升高, 考虑可能与紫杉醇的细胞毒性作用有关, 紫杉醇杀灭肿瘤细胞时对胰岛B细胞产生损伤, 抑制了胰岛素分泌, 影响糖代谢, 导致血糖升高; 同时紫杉醇一定程度损害患者肝、肾功能, 肝糖原合成减少, 引起胰岛素受体不敏感, 间接影响糖代谢.

SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1均为食管癌常用的肿瘤标志物, 其中SCC与肿瘤细胞活跃程度相关, 特异性较好; CYFRA21-1在恶性肿瘤诊断中敏感度较高; CA724可辅助诊断胃癌、胰腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤, 并监测治疗效果、评估预后; 高水平CEA则可破坏完整上皮组织, 促使肿瘤局部浸润[21,22]. 本研究显示治疗1、3个疗程后, 研究组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均低于对照组, 提示联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗更利于肿瘤标志物水平降低. 考虑可能与

表 4　两组血清miR-126、miR-21水平比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	治疗前	治疗1个疗程	治疗3个疗程
miR-126	研究组	100	0.91 ± 0.28	1.31 ± 0.35[a]	1.51 ± 0.44[a]
	对照组	100	0.93 ± 0.30	1.08 ± 0.31[a]	1.23 ± 0.36[a]
F			$F_{组间}$ = 5.638, $F_{时间}$ = 7.124, $F_{交互}$ = 6.354		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		
miR-21	研究组	100	1.38 ± 0.23	0.98 ± 0.21[a]	0.83 ± 0.19[a]
	对照组	100	1.36 ± 0.21	1.12 ± 0.22[a]	0.97 ± 0.20[a]
F			$F_{组间}$ = 7.116, $F_{时间}$ = 10.225, $F_{交互}$ = 8.681		
*P*值			$F_{组间}$<0.001, $F_{时间}$<0.001, $F_{交互}$<0.001		

与同组治疗前对比, [a]*P*<0.05.

表 5　两组疗效比较[*n*(%)]

时间	组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
治疗3个疗程	研究组	100	9(9.00)	52(52.00)	15(15.00)	24(24.00)	76(76.00)	61(61.00)
	对照组	100	7(7.00)	33(33.00)	17(17.00)	43(43.00)	57(57.00)	40(40.00)
	χ^2						8.102	8.821
	P						0.004	0.003
随访1年	研究组	97	14(14.43)	27(27.84)	28(28.87)	28(28.87)	69(28.87)	41(57.73)
	对照组	98	11(11.22)	18(18.37)	23(23.47)	46(46.94)	52(46.94)	29(70.41)
	χ^2						6.762	3.404
	P						0.009	0.065

PD: 进展; SD: 稳定; PR: 部分缓解; CR: 完全缓解; DCR: 疾病控制率; ORR:客观缓解率.

表 6　两组不良反应比较[*n*(%)]

组别	例数	肝功能损伤	骨髓抑制	胃肠道反应	肌肉或关节痛	脱发
研究组	97	12(12.37)	59(57.73)	18(18.56)	42(43.30)	85(87.63)
对照组	98	11(11.22)	56(57.14)	16(16.33)	46(46.94)	87(88.78)
χ^2		0.062	0.007	0.168	0.261	0.062
*P*值		0.814	0.934	0.682	0.610	0.804

表 7　两组生存率比较[*n*(%)]

组别	例数	6个月生存率	1年生存率
研究组	97	81(83.51)	73(75.26)
对照组	98	73(74.49)	59(60.20)
χ^2		2.386	5.051
*P*值		0.122	0.025

二甲双胍具有一定辅助抗肿瘤、增强化疗药物敏感性的作用有关. 在应用二甲双胍联合紫杉醇化疗抗食管癌中的过程中, 在紫杉醇抗癌基础上, 二甲双胍可能通过以下作用机制发挥作用: 化疗往往可造成患者免疫损伤, 二甲双胍能抑制肿瘤组织血管生成, 激活免疫应答, 通过影响化疗患者的免疫功能起到抗肿瘤作用[23]; 二甲双胍可激活AMPK/Smad3信号通路, 进而抑制肿瘤细胞的增殖生长[24]; 二甲双胍可通过巨噬细胞降低食管癌细胞发育性下调基因9的表达, 抑制食管癌TE-1细胞侵袭迁移[25]. 也有研究发现[26], 二甲双胍可能通过CXCR4/Akt信

号通路增强癌细胞对5-FU效应的敏感性. 钟艳等[27]研究表明, 二甲双胍可通过调控非糖尿病型肥胖卵巢癌患者胰岛素样生长因子水平, 改善肿瘤微环境, 促进肿瘤细胞凋亡, 延长患者生存时间. 邓海山等[28]研究显示, 二甲双胍可能通过抑制胆管癌细胞PKM2表达、激活线粒体凋亡增强胆管癌对的吉西他滨敏感性. 上述研究可佐证二甲双胍在抗肿瘤治疗中可发挥一定增益效果.

miRNA可调节基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡等生理过程, 在多种疾病评估、预测中具有生物标志物作用. 有研究表明[29,30], miR-126在T2DM患者中呈低表达, miR-126参与食管癌发生、发展过程, 其表达水平与食管癌临床分期及预后有关. 高晖等[31]报道显示, 食管癌分化程度与miR-21相对表达量呈正相关. 因此, 本研究观察联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗对T2DM合并食管癌患者miR-126、miR-21的影响; 结果表明, 治疗1、3个疗程后研究组miR-126水平较对照组高, miR-21水平较对照组低. 本研究结果提示二甲双胍和紫杉醇化疗联合应用发挥协同作用, 可能通过调节食管癌肿瘤细胞增殖与凋亡、增强化疗敏感性, 对T2DM合并食管癌患者治疗效果起到明显提升作用.

4 结论

综上所述, 联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗可改善T2DM合并食管癌患者血糖水平, 调节肿瘤标志物水平及miR-126、miR-21, 疗效显著, 有利于延长患者生存期, 有一定安全性. 但本研究仅选取T2DM合并食管癌患者进行对比研究, 存在一定局限性, 该联合方案的用药剂量优化、对未合并T2DM的食管癌患者是否同样存在疗效还有待未来进一步研究证实.

文章亮点

实验背景

二甲双胍是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的一线药物, 紫杉醇是食管癌常用化疗药物, 对于T2DM合并食管癌患者, 在抗肿瘤的同时还需关注血糖的控制情况, 二甲双胍、紫杉醇化疗联合应用可能提升T2DM合并食管癌患者的治疗效果.

实验动机

放化疗是目前食管癌常用治疗, 紫杉醇是食管癌等恶性肿瘤常用化疗药物, 其可通过结合微管B位聚合稳定微管, 并减缓解聚速度, 一定程度阻断细胞周期的有丝分裂, 进而抑制肿瘤细胞增殖. 但化疗药物多存在一定毒性作用, 紫杉醇可促进糖原异生, 抑制葡萄糖的氧化磷酸化, 引起患者血糖异常升高.

实验目标

本研究尝试针对T2DM合并食管癌患者联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗, 分析该方案对血糖水平、肿瘤标志物及miR-126、miR-21的影响.

实验方法

选取2018-10/2022-10我院收治的200例T2DM合并食管癌患者, 根据治疗方案分为研究组、对照组, 各100例, 均给予基础控糖、放化疗, 对照组给予紫杉醇化疗, 研究组联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗, 比较两组疗效、糖代谢水平[空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbAlc)]、肿瘤标志物水平, 糖链抗原724、细胞角蛋白19片段、鳞状细胞癌相关抗原、癌胚抗原, 不良反应及生存率.

实验结果

研究组DCR、ORR均高于对照组(P<0.05); 治疗1、3个疗程后, 两组FBG、2 h PBG、HbAlc水平均较治疗前下降, 且研究组低于对照组, 治疗3个疗程后对照组FBG、2 h PBG、HbA1c水平均高于治疗1个疗程后(P<0.05); 治疗1、3个疗程后, 两组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均较治疗前下降, 且研究组低于对照组(P<0.05); 治疗1、3个疗程后, 两组血清miR-126水平均较治疗前升高, 血清miR-21水平均较治疗前下降, 且研究组血清miR-126水平高于对照组, 血清miR-21水平低于对照组(P<0.05); 两组6个月生存率比较无明显差异, 研究组1年生存率高于对照组(P<0.05).

实验结论

联合二甲双胍和紫杉醇化疗应用于T2DM合并食管癌患者疗效显著, 可有效改善血糖水平, 调节肿瘤标志物水平及miR-126、miR-21表达, 改善预后.

展望前景

本研究治疗1、3个疗程后, 研究组miR-126水平较对照组高, miR-21水平较对照组低, 提示二甲双胍和紫杉醇化疗联合应用发挥协同作用, 对T2DM合并食管癌患者治疗效果有明显提升作用.

5 参考文献

1 Wang QL, Santoni G, Lagergren J. Diabetes, metformin use, and survival in esophageal cancer: a population-based cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2023; 7 [PMID: 37314979 DOI: 10.1093/jncics/pkad043]

2 吴砚铭, 王彦, 李佳龙, 宋文鹏, 车国卫. 二甲双胍与糖尿病患者食管癌发生风险及预后相关性的系统评价与Meta分析. 中国胸心血管外科临床杂志 2022; 29:179-185 [DOI: 10.7507/1 007-

4848.202012001]
3 Nakao M, Fujita K, Suzuki Y, Arakawa S, Sakai Y, Sato H, Muramatsu H. Nab-paclitaxel Monotherapy for Relapsed Small Cell Lung Cancer: Retrospective Analysis and Review. *Anticancer Res* 2020; 40: 1579-1585 [PMID: 32132060 DOI: 10.21873/anticanres.14105]
4 Zhou M, Han S, Aras O, An F. Recent Advances in Paclitaxel-based Self-Delivery Nanomedicine for Cancer Therapy. *Curr Med Chem* 2021; 28: 6358-6374 [PMID: 33176629 DOI: 10.2174/0929867327666201111143725]
5 Sakamoto K, Okabayashi K, Matsui S, Seishima R, Shigeta K, Kitagawa Y. Association of Tumor Pathological Response with the Use of Metformin During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal and Esophageal/Gastroesophageal Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 2227-2236 [PMID: 35829868 DOI: 10.1007/s11605-022-05354-5]
6 靳晓彩, 栗盼, 张星, 张文娟, 乔冠恩. LINC00943调节miR-126-5p/HOXB2轴对食管鳞癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响. 现代消化及介入诊疗 2024; 29: 176-182 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2024.02.011]
7 黄纪亮, 曾锦荣, 许良锋, 罗程, 陈惠新. 老年食管癌同步放化疗患者血清miR-21、miR-15b水平表达及其对预后的影响. 临床消化病杂志 2023; 35: 101-106 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.02.004]
8 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版). 中华消化病与影像杂志(电子版) 2019; 9: 158-192 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005]
9 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中华糖尿病杂志 2018; 10: 4-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003]
10 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 王冠. 实体瘤疗效评价标准的研究进展. 中国肿瘤临床与康复 2015; 22: 1150-1152 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2015.09.40]
11 Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D, Rizos EC, Monori G, Ward HA, Kyrgiou M, Gunter MJ, Tsilidis KK. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; 30: 1218-1228 [PMID: 33737302 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1245]
12 Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, Madamba E, Bettencourt R, Richards L, Behling C, Sirlin CB, Loomba R. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023; 78: 471-478 [PMID: 36410554 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.010]
13 徐英, 李志学, 马艳, 余卫军, 王德旺, 刘峥, 赵仁成, 袁青, 郭艳芳. 1990-2019年中国成年人归因于2型糖尿病的癌症疾病负担研究. 中国肿瘤 2022; 31: 959-966 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.12.A004]
14 Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Current opinion on the pharmacogenomics of paclitaxel-induced toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17: 785-801 [PMID: 34128748 DOI: 10.1080/17425255.2021.1943358]
15 袁园, 戴美云, 徐浩. 信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期食管癌的临床观察. 湖南师范大学学报(医学版) 2022; 19: 63-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2022.03.019]
16 徐泽宇, 汪海岩, 田园. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇二线治疗晚期胃癌的疗效及安全性. 现代肿瘤医学 2023; 31: 130-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.01.024]
17 Dan VM, Raveendran RS, Baby S. Resistance to Intervention: Paclitaxel in Breast Cancer. *Mini Rev Med Chem* 2021; 21: 1237-1268 [PMID: 33319669 DOI: 10.2174/1389557520999201214234421]
18 Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V. Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35163187 DOI: 10.3390/ijms23031264]
19 Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 320: C873-C879 [PMID: 33689478 DOI: 10.1152/ajpcell.00604.2020]
20 Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19: 460-476 [PMID: 37130947 DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4]
21 杜昌芮, 谭何易, 曾文兵. 4项血清肿瘤标志物水平与食管癌TNM分期的相关性分析. 检验医学与临床 2021; 18: 658-660 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.05.023]
22 王智涛, 邹玺, 秦斌, 陈虎, 孙鑫. 增强CT图像纹理参数联合血清CEA、CA724在食管癌术后复发转移中的临床应用价值. 现代生物医学进展 2023; 23: 974-978 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.05.035]
23 Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35269852 DOI: 10.3390/ijms23052705]
24 李伟, 王景. 二甲双胍通过AMPK/Smad3信号通路抑制卵巢癌腹腔间皮细胞的间皮-间质转化. 现代肿瘤医学 2022; 30: 4420-4426 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.24.002]
25 李雪曼, 熊飞, 刘冲, 陈康, 吴平尚, 张倬. 二甲双胍通过巨噬细胞抑制食管癌TE-1细胞的侵袭和迁移. 现代肿瘤医学 2022; 30: 4040-4046 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.22.003]
26 严虹霞, 何林秀, 蔡新凤, 张毅勋. 二甲双胍通过CXCR4/Akt信号通路增强结肠癌细胞对5-FU敏感性的实验研究. 肿瘤研究与临床 2024; 36: 919-927 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20240718-00360]
27 钟艳, 李秀敏, 曹淑玲. 二甲双胍对非糖尿病肥胖的卵巢癌患者化疗耐药性和生存期的影响. 中国妇产科临床杂志 2022; 23: 461-463 [DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.05.005]
28 邓海山, 俞文隆. 二甲双胍增强胆管癌细胞对吉西他滨敏感性机制的研究. 浙江医学 2022; 44: 1025-1030 1037 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.10.2021-3838]
29 曾颖鸥, 乔弟, 王强. 血清miR-126和miR-1323水平与食管癌关系及诊断价值. 中华实用诊断与治疗杂志 2020; 34: 799-804 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.08.012]
30 彭煜宇, 沈俊辉, 黄露萍, 晏坤, 夏苹. 老年2型糖尿病患者miR-126、血管内皮生长因子受体2、Dickkopf相关蛋白1的表达及与临床特征相关性的研究. 中国糖尿病杂志 2023; 31: 364-368 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2023.05.010]
31 高晖, 王海鹏, 李冬雷. 沙利度胺对中晚期食管癌患者调强放化疗效果及血清miR-451、miR-21水平的影响. 山东医药 2021; 61: 76-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.05.021]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 122-130

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.122

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

中性粒细胞–白蛋白比值与非酒精性脂肪性肝病的潜在关联: 基于NHANES的横断面研究

向 芬, 毛华新, 徐 宇, 葛新星

向芬, 毛华新, 徐宇, 葛新星, 龙泉市人民医院外科 浙江省丽水市 323700

向芬, 主治医师, 主要从事外科疾病的相关研究.

作者贡献分布: 主要数据分析和文章起草由向芬完成; 病例选择, 样本取材, 临床资料整理由毛华新和徐宇完成; 文章修改和审阅由葛新星完成.

通讯作者: 葛新星, 主治医师, 323700, 浙江省龙泉市东苕路699号, 龙泉市人民医院. novaxgxx1989@163.com

收稿日期: 2024–12–04
修回日期: 2024–12–30
接受日期: 2025–02–20
在线出版日期: 2025–02–28

Potential association of neutrophil-albumin ratio with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study based on NHANES

Fen Xiang, Hua-Xin Mao, Yu Xu, Xin-Xing Ge

Fen Xiang, Hua-Xin Mao, Yu Xu, Xin-Xing Ge, Department of Surgery, Longquan People's Hospital, Lishui 323700, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Xing Ge, Attending Physician, Department of Surgery, Longquan People's Hospital, No. 699 Dongcha Road, Longquan City, Lishui 323700, Zhejiang Province, China. novaxgxx1989@163.com

Received: 2024-12-04
Revised: 2024-12-30
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

BACKGROUND

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a major public health problem in the world. Exploring objective biomarkers for the prevention, monitoring, and clinical evaluation of NAFLD is of guiding significance for clinical targeted prevention and treatment. There is a complex interaction between inflammation and NAFLD. Exploring NAFLD-related inflammatory markers is helpful for elucidating its pathogenic mechanism.

AIM

To explore the potential association between the inflammatory marker neutrophil to albumin ratio (NAR) and NAFLD based on the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database.

METHODS

The participant data set of the NHANES database from 2017 to 2018 was selected. They were divided into NAFLD group and non-NAFLD group according to the occurrence of NAFLD or not. The clinical data of the two groups were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between NAR and NAFLD, and restricted cubic spline (RCS) and threshold effect analysis were performed to explore the potential turning point.

RESULTS

A total of 4526 participants were enrolled, including 1503 patients with NAFLD. The NAR level in the NAFLD group was significantly higher than that of the non-NAFLD group ($P < 0.05$). There were also significant differences in gender, age, body mass index, smoking status, hypertension, antihypertensive drugs, diabetes, hypoglycemic agents, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood urea nitrogen, creatinine, uric acid, triglyceride, and total cholesterol between the two groups ($P < 0.05$ for), and these variables were therefore included in the adjusted model analyses. In model 1 without any adjustment, NAR levels were associated with the risk of NAFLD (OR = 2.154). In the model 2 (OR = 1.375), model 3 (OR = 1.693), and model 4

(OR = 1.817) adjusting for some variables, their independent association still existed. RCS curve analysis showed that there was a nonlinear relationship between NAR and NAFLD ($P_{for\ overall}$ < 0.001, $P_{for\ nonlinear}$ < 0.001). Threshold effect analysis showed that the inflection point of NAR influencing NAFLD risk was 1.436, and when NAR was lower than 1.436, the risk of NAFLD occurrence increased by 3.304 times for each additional unit of NAR (OR = 3.304; 95% confidence interval: 2.649-4.122; P < 0.001). However, this study did not found the potential value of NAR in distinguishing non-alcoholic steatohepatitis.

CONCLUSION

The levels of NAR show an independent association with NAFLD. When NAR is lower than 1.436, the risk of NAFLD increases with the increase of NAR level.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Neutrophil-albumin ratio; Cross-sectional analysis; NHANES

Citation: Xiang F, Mao HX, Xu Y, Ge XX. Potential association of neutrophil-albumin ratio with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study based on NHANES. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 122-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/122.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.122

摘要

背景

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球重大公共卫生问题. 探寻生物标志物用于NAFLD的预防监测和临床评估, 对于临床靶向防治具有指导意义. 炎症与NAFLD间关联复杂, 探索NAFLD相关炎症标志物, 有助于阐明致病机制.

目的

本研究基于美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库的数据, 探究炎症标志物中性粒细胞-白蛋白比值(neutrophil to albumin ratio, NAR)与NAFLD的潜在关联.

方法

选取NHANES数据库2017-2018参与者数据集. 根据有无发生NAFLD分为NAFLD组、非NAFLD组. 比较两组临床资料; 采用Logistic多模型回归分析探索NAR与NAFLD相关性; 进一步通过限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)及阈值效应分析探索潜在拐点.

结果

最终纳入了4526名参与者, 其中NAFLD患者有1503例. NAFLD组NAR水平高于非NAFLD组, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组间性别、年龄、体质指数、吸烟状况、高血压、降压药使用、糖尿病、降糖药使用、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血尿素氮、肌酸酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇等水平差异均有统计学意义(均P<0.05), 这些变量进入矫正模型. 在无矫正的模型1中, NAR水平与NAFLD的发生风险有关(OR = 2.154); 在矫正不同变量的模型2(OR = 1.375)、模型3(OR = 1.693)、及模型4(OR = 1.817)中, 两者间仍具有独立相关性(均P<0.05). RCS曲线显示, NAR与NAFLD之间存在非线性关系($P_{for\ overall}$<0.001, $P_{for\ nonlinear}$<0.001). 阈值效应分析显示, NAR影响NAFLD的拐点为1.436, 当NAR低于1.436时, NAR每增加一个单位, NAFLD发生风险增加3.304倍(OR = 3.304; 95%CI: 2.649-4.122; P<0.001). 但本研究尚未发现NAR在区别非酒精性脂肪性肝炎中的潜在价值.

结论

NAR与NAFLD发生风险独立相关; 当NAR水平低于1.436时, NAFLD发生风险随NAR水平升高而增加.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 中性粒细胞-白蛋白比值; 横断面分析; NHANES

核心提要: 本研究探索了炎症营养复合标志物中性粒细胞-白蛋白比值(neutrophil to albumin ratio, NAR)与非酒精性脂肪性肝病的相关性. 结果发现两者间为独立正相关关系, 但相关性受某一拐点影响; 未发现NAR可区别非酒精性脂肪性肝炎的价值.

文献来源: 向芬, 毛华新, 徐宇, 葛新星. 中性粒细胞-白蛋白比值与非酒精性脂肪性肝病的潜在关联: 基于NHANES的横断面研究. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 122-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/122.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.122

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的特征是肝脏脂肪过度沉积, 且明确排除酒精及其他损肝因素. 2023年一项针对120多万人的系统研究表明[1], NAFLD影响全球约30%的人口, 并且发病率持续上升. NAFLD可进展为肝硬化、肝癌、肝衰竭, 还可导致各种肝外并发症, 并与代谢性病如代谢综合征、糖尿病等密切相关, 也会增加心血管疾病和死亡率风险[2,3]. 这使其成为全球重大公共卫生问题, 并带来较大的社会经济与医疗负担, 加之NAFLD的治疗选择仍然有限, 预防NAFLD仍是公共卫生战略的重点. 尽管NAFLD的发病率和潜在风险很高, 但该疾病的发病机制仍未完全清楚, 鉴于其发病机制复杂多样, 目前迫切需要进一步探

寻其客观生物标志物, 用于NAFLD的预防监测或临床评估, 这对于临床靶向防治也具有指导意义.

近年来研究发现, 炎症与NAFLD之间存在复杂相互作用, 但单一指标对机体状态的反映较为片面, 而将两个指标整合成一个因素更能够多面反映机体状态及预示疾病发生风险[4,5]. 中性粒细胞与白蛋白比值(neutrophil to albumin ratio, NAR)作为新型炎症标志物主要反映全身炎症与营养状况, 具有易于获得、无创、重复性好等多重优势. 既往研究指出NAR是感染、炎症疾病、恶性肿瘤的新型标志物, 较高水平的NAR反映炎症刺激, 预示发病风险增加或治疗反应/预后不佳[6,7]. 有报道还表明中性粒细胞有关的全身炎症标志物与NAFLD发生风险存在密切关联[8], 故推测NAR与NAFLD可能存在相关性. 但目前有关NAR与NAFLD关系的研究尚少, 且国内尚缺乏NAFLD更大样本量的报道.

美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库[9]收集了所有年龄段参与者的健康与营养信息, 是一项定期的、横断面的健康调查项目, 采用分层、多阶段和概率集群设计, 以收集全国范围内具有代表性的非机构化美国公民样本. 该数据库由美国国家卫生统计中心(National center for Health Statistics, NCHS)收集和维护. 参与者接受广泛的评估过程, 包括家庭访谈和在移动检查中心进行的体检, 包括身体检查、特殊测量和实验室检查. 由于数据是为进行研究目的而发布的, 并且研究人员获得了NCHS的许可使用这些数据, 因此NHANES数据库为研究提供了可靠的数据资源. 本研究则基于NHANES大样本数据探讨NAR与NAFLD的潜在关联, 旨在为NAFLD的防治提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 研究人群来自NHANES数据库(https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/)中的调查群体, NHANES是一项由NCHS每两年一次定期进行的横断面研究, 是美国定期健康相关数据的重要来源. 研究人群均在多层次、复杂、多阶段的抽样条件下完成选取, 并接受广泛的评估及调查, 涵盖了人口统计学、社会经济、健康相关问题、生理测量、实验室检验等多方面信息. NHANES的研究方案获得了NCHS伦理审查委员会批准, 并获得了所有参与者的知情同意(https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about/erb.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/irba98.htm).

本研究提取了NHANES 2017-2018年的数据, 该周期共9254名参与者. 排除标准: (1)缺失振动控制瞬时弹性成像(vibration-controlled transient elastography, VCTE)数据(n = 3306); (2)VCTE检查状态不合格、未执行样本(n = 456); (3)病毒性肝炎(乙型或丙型肝炎病毒血清学标志物阳性)(n = 43); (4)过量饮酒(每天超过4或5标准杯)(n = 592); (5)缺失白蛋白或中性粒细胞数据(n = 331). 最终纳入了4526名参与者.

1.2 方法

1.2.1 结局变量: 本研究观察的主要结局是NAFLD的发生. 在NHANES移动检查中心, 由经验丰富的医疗技术人员使用FibroScan型号502 V2 Touch(Echosens, Paris, France)的中型/超大型探头进行VCTE弹性成像检查. 通过Fibroscan模型的受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)评估肝脏状态, 根据CAP参数诊断NAFLD: CAP≥285 dB/m则判定为发生NAFLD[10]. 根据有无发生NAFLD分为NAFLD组、非NAFLD组.

1.2.2 暴露变量: 本研究观察的暴露变量为NAR. 采用Beckman Coulter自动血液分析仪DxH 900(Beckman-Coulter, Brea, CA, USA)检测血液学参数, 获得中性粒细胞计数; 白蛋白水平由Roche Cobas 6000分析仪测定. 根据中性粒细胞计数与白蛋白计算NAR:NAR = 中性粒细胞计数(1000 cells/uL)/白蛋白(g/dL).

1.2.3 协变量: 本研究提取了以下协变量: 性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟状况、高血压、糖尿病、降压药使用情况、降糖药使用情况、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酸酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇, 以及饮食摄入指标包括: 能量、蛋白质、碳水化合物、总糖、膳食纤维、总脂肪、总饱和脂肪酸、总单不饱和脂肪酸、总多不饱和脂肪酸. 其中吸烟状况根据NHANES调查问题确定, 一生中至少吸烟100支但现在不吸烟定义为过去吸烟; 一生中至少吸烟100支且现在仍在吸烟定义为当前吸烟; 少于100支或一生中不吸烟定义为从不吸烟[11].

统计学处理 采用统计软件SPSS 25.0分析数据. 计数资料(性别、吸烟状况等)以[n(%)]表示, 行χ^2检验; 计量资料呈正态分布以mean±SD表示、t检验, 偏态分布的计量资料以中位数及四分位数表示, 采用Mann-Whitney U检验(Z值); 采用单因素及多因素Logistic回归分析NAFLD的影响因素, 并计算比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI); NAR与NAFLD关系的多模型分析采用Logistic回归分析, 并进一步采用R 4.2.3软件包进行限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)及阈值效应分析. P<0.05为差异有统计学意义(双侧检验, α = 0.05).

2 结果

2.1 NAFLD组与非NAFLD组临床资料比较 本研究最终纳入了4526名参与者, 其中NAFLD患者有1503例(NAFLD组). NAFLD组与非NAFLD组的性别、年龄、BMI、吸烟状况、高血压、糖尿病、ALT、AST、BUN、肌酸酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇比较, 差异均有统计学意义(均P<0.05); 且NAFLD组NAR水平高于非NAFLD组, 差异有统计学意义(P<0.05). 饮食摄入包括能量、蛋白质、碳水化合物、总糖、膳食纤维、总脂肪、总饱和脂肪酸、总单不饱和脂肪酸、总多不饱和脂肪酸等, 在两组间均无差异. 此外, 两组间的降压药、及降糖药使用, 具有统计学差异(均P<0.05). 见表1.

2.2 各变量与NAFLD关系的单因素分析 对两组间基线有差异的指标进行单因素Logistic回归分析, 结果显示, 性别、年龄、BMI、吸烟状况、高血压、糖尿病、ALT、AST、BUN、肌酸酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、NAR、降压药使用、降糖药使用与NAFLD的发生有关(P<0.05). 见表2.

2.3 NAR与NAFLD关系的多模型分析 在未调整变量的模型(模型1)中显示, NAR水平与NAFLD的发生风险有关(OR = 2.154; 95%CI: 1.860-2.493); 调整了年龄、性别、BMI后, NAR水平与NAFLD发生风险的相关性仍然显著(模型2, OR = 1.392; 95%CI: 1.177-1.647). 在矫正了疾病及用药史的模型3(OR = 1.693; 95%CI: 1.438-1.996)、及矫正实验室指标的模型4(OR = 1.817, 95%CI: 1.550-2.132)中, NAR水平与NAFLD发生风险仍具有独立相关性. 见表3.

2.4 NAR与NAFLD的RCS曲线及阈值效应分析 RCS曲线(图1)显示, NAR与NAFLD之间存在非线性关系($P_{\text{for overall}}$<0.001, $P_{\text{for nonlinear}}$<0.001). 进一步通过阈值效应分析(表4)显示, NAR影响NAFLD的拐点为1.436, 当NAR低于1.436时, NAR每增加一个单位, NAFLD发生风险增加3.304倍(OR = 3.304; 95%CI: 2.649-4.122; P<0.001).

2.5 NAR与非酒精性脂肪性肝炎 本研究进一步探索了NAR在非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)中的潜在价值. 本研究共纳入NAFLD患者1503人, 按照ALT水平, 将大于正常值上限2倍的患者列为NASH组、剩余患者为非NASH组. 经统计, 1503人中, NASH患者36人. NASH与非NASH组间有差异的指标有年龄、AST、BUN、高血压、是否服用降压药、性别(所有P<0.05); 但尚未观察到两组间NAR水平有差异.

由于阳性事件NASH样本量较少, 本研究进一步通过倾向性评分匹配, 按照1:2的比例, 对两组患者进行匹配, 匹配项为匹配前两组间有差异的指标. 匹配后数据分析显示, NAR在NASH与非NASH组间同样无统计学差异. 该结果初步说明, NAR可能对NASH患者进行分层的价值有限.

3 讨论

NAFLD患者症状表现通常不明显, 或者只出现右上腹部不适、疲劳等, 多通过影像学检查、生化检查发现. 也有研究指出, 部分NAFLD即使出现疾病进展, 检测其转氨酶水平也在正常范围内(低于40 U/L)[12]. 因此需加强客观血清指标的监测. 鉴于NAFLD发病机制复杂多样, 而血液学指标是能够反映机体状态的客观生物标志物, 因此探索此类标志物对NAFLD的影响有助于辅助临床评估与防治, 具有重要研究意义. 本研究显示, 4526名参与者中发生NAFLD者1503例, NAFLD发生率33.21%. 与Bao等[13]报道的NAFLD发生率32.58%相接近. 均提示NAFLD发病率较高, 需加强预防.

NAR是根据中性粒细胞与白蛋白比值所得的生物标志物, 更能反映机体状态的改变[14]. Wang等[15]研究即证明, 与单独的白蛋白或中性粒细胞相比, NAR对疾病的反映能力更具优势. 但目前国内有关NAR与NAFLD的关系研究尚少. 而Yao等[16]研究发现, 失代偿期肝硬化90天非幸存者的NAR水平显著高于幸存者, 高NAR水平与不良结局独立相关. 提示NAR与肝病可能有关, 但NAR是否影响NAFLD发生有待探究. 本研究结果显示, NAFLD组NAR水平高于非NAFLD组; 未调整变量时, NAR水平与NAFLD的发生风险有关; 在矫正其他变量的多模型中, NAR水平仍与NAFLD的发生风险独立相关. 提示NAFLD患者NAR水平增高, 且NAR作为危险因素与NAFLD具有独立相关性. 分析在于: (1)中性粒细胞是免疫炎症系统的重要成分, 在NAFLD早期阶段, 中性粒细胞的下调已被证明可降低ALT活性, 减轻肝脏炎症及促炎基因mRNA水平[17]. 提示中性粒细胞水平增高被作为NAFLD的危险因素. Huang等[18]研究中也显示, 中性粒细胞与NAFLD的发病机制有关; (2)白蛋白是主要合成自肝脏的蛋白, 反映营养状态, 同时也与炎症介质有关, 低白蛋白水平可能通过破坏体液分布参与疾病发生. 白蛋白水平降低反映了潜在的炎症状态, 肝脏生成白蛋白减少可能是由炎症介质增加而引起的[19]; (3)NAR水平增高即中性粒细胞水平相比白蛋白水平高出一定范围, 中性粒细胞的募集与黏附分子的上调、中性粒细胞衍生蛋白酶的释放、中性粒细胞清除的失调等均密切相关, 其明显增高促进了慢性炎症状态, 而同时白蛋白水平更低也反映了肝脏状态改变, 意味肝细胞代谢紊乱的风险增加, 故NAR高水平可危及NAFLD的发生[20]. 且白蛋白的抗炎功能、抗氧化能力也提示了其水平更低对疾病的潜在影响, NAR水平增高可介导氧化应激, 破

表 1 NAFLD组与非NAFLD组临床资料比较

项目	总计(n = 4526)	NAFLD组(n = 1503)	非NAFLD组(n = 3023)
性别[n(%)][a]			
男性	2088(46.13)	793(52.76)	1295(42.84)
女性	2438(53.87)	710(47.24)	1728(57.16)
年龄[岁][a]	44(24, 62)	53(37, 64)	37(20, 60)
BMI[kg/m^2][a]	27.7(23.7, 32.5)	32.0(28.3, 37.0)	25.5(22.1, 29.4)
吸烟状况[n(%)][a]			
从不吸烟	3178(70.22)	950(63.21)	2228(73.70)
过去吸烟	803(17.74)	350(23.29)	453(14.99)
当前吸烟	545(12.04)	203(13.51)	342(11.31)
高血压[n(%)][a]			
有	1349(29.81)	670(44.58)	679(22.46)
无	3177(70.19)	833(55.42)	2344(77.54)
服用降压药[n(%)][a]			
否	2884(70.239)	845(58.316)	2039(76.741)
是	1222(29.761)	604(41.684)	618(23.259)
糖尿病[n(%)][a]			
有	551(12.17)	328(21.82)	223(7.38)
无	3975(87.83)	1175(78.18)	2800(92.62)
服用降糖药[n(%)][a]			
否	3997(88.312)	1177(78.310)	2820(93.285)
是	529(11.688)	326(21.690)	203(6.715)
ALT[U/L][a]	17(12, 24)	22(16, 32)	15(11, 20)
AST[U/L][a]	19(16, 23)	20(17, 26)	18(16, 22)
BUN[mg/dL][a]	13(11, 17)	14(11, 17)	13(11, 16)
肌酸酐[mg/dL][a]	0.81(0.67, 0.97)	0.83(0.69, 0.99)	0.80(0.67, 0.95)
尿酸[mg/dL][a]	5.20(4.30, 6.20)	5.70(4.80, 6.80)	5.00(4.10, 6.00)
甘油三酯[mg/dL][a]	107(75, 158)	143(102, 203)	93(68, 134)
总胆固醇[mg/dL][a]	179(153, 207)	186(159, 215)	174(150, 203)
NAR[a]	0.946(0.717, 1.216)	1.026(0.800, 1.333)	0.897(0.682, 1.158)
能量[kcal]	10.000(5.000, 15.300)	10.000(5.000, 18.000)	10.000(5.000,15.000)
蛋白质[gm]	0.500(0.270, 1.000)	0.500(0.200, 1.000)	0.500(0.270, 1.000)
碳水化合物[gm]	1.500(0.600, 3.000)	1.500(0.500, 3.000)	1.500(0.670, 3.000)
总糖[gm]	1.500(0.560, 2.670)	1.500(0.500, 2.670)	1.500(0.620, 2.670)
膳食纤维[gm]	1.330(0.500, 3.000)	1.500(0.670, 4.500)	1.200(0.400, 2.670)
总脂肪[gm]	1.000(0.500, 1.500)	1.000(0.670, 1.500)	1.000(0.500, 1.500)
总饱和脂肪酸[Mgm]	0.470(0.250, 1.000)	0.420(0.170, 0.670)	0.500(0.250, 1.000)
总单不饱和脂肪酸[gm]	0.500(0.250, 0.500)	0.420(0.250, 0.830)	0.500(0.250, 0.500)
总多不饱和脂肪酸[gm]	0.500(0.250, 1.000)	0.500(0.250, 1.000)	0.500(0.250, 1.000)

[a]P<0.001, 与非NAFLD组比较. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NAR: 中性粒细胞–白蛋白比值; BMI: 体质指数; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; BUN: 血尿素氮.

坏线粒体的超微结构, 影响抗氧化系统的平衡, 形成恶性循环[21]. 而Nakanishi等[22]研究表明, 氧化应激反应会引起肝细胞炎症甚至细胞死亡, 参与NAFLD发病. 故NAR可能介导氧化应激反应危及NAFLD的发生. 由此可见, NAR在一定程度上, 可作为炎症相关指标, 参与NAFLD的发生风险. NAR为中性粒细胞数与白蛋白比值, 这两个指标在临床上轻便易得, 具有可行性. 此外, 临床中还包括其他用于评估NAFLD严重程度和进展的评价指标, 如肝功能测试(ALT、AST等)、肝脏影像学检查(如超声、MRI)、以及生物标志物(如纤维化指数、NAFLD纤维化评分等). 研究已发现, ALT在超过50%的病例中不能可靠地排除NAFLD, 还漏诊了45.9%-64.2%的肝纤维化患者[23]. 可见, 单一ALT的使用价值有限. 而ALT/AST比值发现与NAFLD风险正相关, 该比值也与肝脏脂肪变性

表 2 各变量与NAFLD关系的单因素Logistic回归分析结果

变量	*P*值	OR	95%CI	
			下限	上限
男性	<0.001	1.490	1.316	1.688
年龄	<0.001	1.023	1.020	1.026
BMI	<0.001	1.169	1.156	1.183
吸烟状况				
过去吸烟	<0.001	1.812	1.546	2.124
当前吸烟	0.001	1.392	1.152	1.683
高血压	<0.001	2.777	2.431	3.171
降压药使用	<0.001	2.358	2.055	2.707
糖尿病	<0.001	3.505	2.918	4.210
降糖药的使用	<0.001	3.848	3.188	4.643
ALT	<0.001	1.041	1.036	1.047
AST	<0.001	1.021	1.015	1.027
BUN	<0.001	1.031	1.020	1.043
肌酸酐	0.015	1.230	1.041	1.454
尿酸	<0.001	1.441	1.377	1.508
甘油三酯	<0.001	1.008	1.007	1.009
总胆固醇	<0.001	1.006	1.004	1.007
NAR	<0.001	2.154	1.860	2.493

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NAR: 中性粒细胞-白蛋白比值; BMI: 体质指数; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; BUN: 血尿素氮; OR: 比值比; CI: 可信区间.

表 3 NAR与NAFLD关系的多模型分析结果

变量	*P*值	OR	95%CI	
			下限	上限
模型1	<0.001	2.154	1.862	2.495
模型2	<0.001	1.375	1.161	1.629
模型3	<0.001	1.693	1.438	1.996
模型4	<0.001	1.817	1.550	2.132

因变量为NAFLD(有/无), 自变量为NAR水平. 模型1: 未调整变量; 模型2: 调整了性别、年龄、BMI; 模型3: 调整了吸烟状况、高血压、糖尿病、降压药使用、降糖药使用; 模型4: 调整了实验室指标ALT、AST、BUN、肌酸酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NAR: 中性粒细胞-白蛋白比值; BMI: 体质指数; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; BUN血尿素氮; OR: 比值比; CI: 可信区间.

和肝纤维化程度呈正相关, 其对NAFLD的预测价值优于传统肝酶参数[24]. 因此, 在实际临床工作中, 有必要寻找方便易得、容易检测、费用低廉、效能较好的临床指标, 用于NAFLD的风险预测.

NAFLD病理生理机制复杂, 本研究还显示, NAR与性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、ALT、AST、肌酸酐、甘油三酯、尿酸均是NAFLD的影响因素. 与既往报道[25,26]相似, 提示NAR对NAFLD不仅具有独立影响性, 还与上述因素共同影响NAFLD. 这可能与NAFLD复杂的病理生理机制有关, 而NAR直接来源于血液学检查结果, 为NAFLD评估增加了一种方便且具有成本效益、重复性好的方法, 也为临床防治提供了新方向. 本研究进一步RCS曲线显示, NAR与NAFLD之间存在非线性关系; 阈值效应分析显示NAR影响NAFLD的拐点为1.436, 当NAR低于1.436时, NAR每增加一个单位, NAFLD发生风险增加3.304倍(OR = 3.304; 95%CI: 2.649-4.122). 提示NAR与NAFLD之间存在影响阈值, 在1.436范围时NAFLD发生风险随NAR水平增高而增加. 此外, 阈值效应分析未显示NAR≥1.436时NAFLD发生风险的变化性, 但根据RCS曲线(图1)可知, 当NAR≥1.436时NAFLD发生风险仍处于一个较高的水平, 但相对平稳, 故该阈值范围内对比并不显著, 但同时也提示NAR≥1.436仍具有

表 4　NAR与NAFLD的阈值效应分析结果

模型		OR(95%CI)	*P*值
模型 I	标准线性效应	2.154(1.860, 2.493)	<0.001
模型 II	NAR水平的拐点	1.436	
	NAR水平<1.436	3.304(2.649, 4.122)	<0.001
	NAR水平≥1.436	0.966(0.692, 1.348)	0.839
	效应差	0.292(0.183, 0.467)	<0.001
	对数似然比检验	–	<0.001

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NAR: 中性粒细胞-白蛋白比值; OR: 比值比; CI: 可信区间.

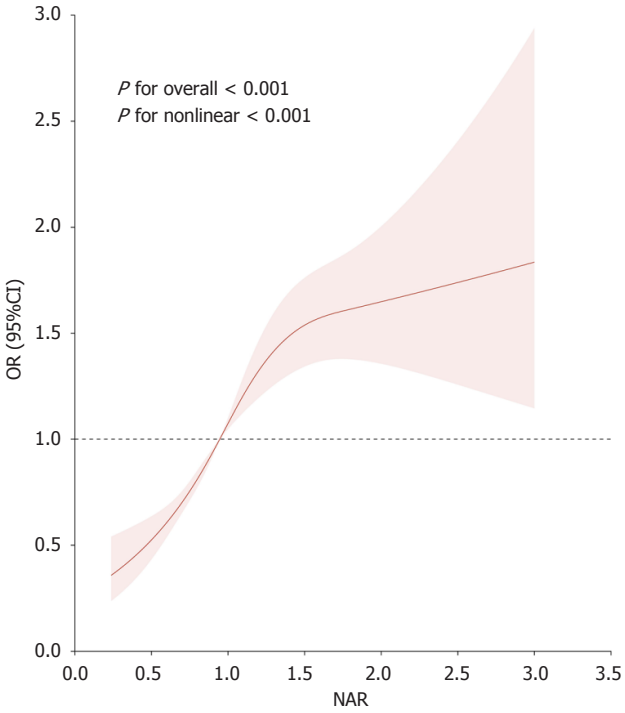

图 1　NAR与NAFLD关系的RCS曲线图. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NAR: 中性粒细胞-白蛋白比值; RCS: 限制性立方样条; OR: 比值比; CI: 可信区间.

较高的NAFLD发生风险. 因此, 需加强NAR监测, 辅助临床早期识别NAFLD的危险因素, 制定针对性防治策略.

最后, 本研究仍存在如下局限性. 首先本研究数据来源于美国NHANES数据库, 但NAFLD的流行病学特征可能因地区和种族而异; 本研究分析为回顾性分析, 可能在一定程度上限制了结果的普遍适用性, 并且无法排除潜在的选择偏倚; 此外, NHANES数据为横断面调查数据, 对参与者缺乏动态评估信息, 不能做出因果推断, 因此对于NAR与NAFLD的纵向影响关系有待进一步探究. 尽管本研究已纳入众多协变量, 但未知的混杂因素可能仍然存在, 如遗传背景因素等. 此外NHANES部分数据是基于个人访谈和自我报告问卷, 参与者可能会出现回忆偏倚. 因此, 为证明结果的可外推性, 有必要进一步在国内收集大样本量数据, 论证结果的稳定性及适用性.

4 结论

综上所述, NAFLD患者NAR水平增高, NAR不仅与其他因素共同影响NAFLD, 而且与NAFLD还具有独立相关性; NAR在1.436范围时NAFLD发生风险随NAR水平增高而增加. 但本研究所用NHANES数据为横断面调查数据, 对参与者缺乏动态评估信息, 因此对于NAR与NAFLD的纵向影响关系有待进一步探究.

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球公共卫生问题, 其发病机制尚未完全阐明. 已发现炎症与NAFLD间存在复杂调控作用, 揭

示NAFLD相关的关键炎症标志物具有重要临床价值.

实验动机

中性粒细胞-白蛋白比值(neutrophil to albumin ratio, NAR)为炎症复合标志物之一, 可同时反映炎症与营养的双重状况. 目前尚无研究报道NAR与NAFLD的相关性, 值得进一步研究. 本研究提出对NAR进行监测的建议,可辅助临床早期识别NAFLD的危险因素, 制定针对性防治策略.

实验目标

本研究旨在探索NAR与NAFLD的相关性, 进一步探索影响NAFLD发生风险的关键截点. 本研究是首次研究两者间的相关性, 因此为NAFLD风险因素的探索贡献了重要一份子. 进一步, 通过识别NAR影响NAFLD发生风险的关键截点, 可通过NAR水平对NAFLD高风险人群进行分层, 以便尽早干预, 实现早期预防. 此外, NAR为临床常用实验室指标所得的复合指标, 简单易得, 在临床上具有应用的可行性.

实验方法

本研究数据来自于美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库, 该数据库具有随机性、样本量大、指标齐全等优点. 本研究回顾性的分析了NAR与NAFLD的相关性, 所分析数据包含了人口学特征数据、疾病史、服药史、实验室指标、及饮食数据. 指标多样, 尽可能纳入了多方面的潜在因素. 本研究首先通过基线比较, 过滤了部分与NAFLD无关的指标, 已达到指标个数过多进行降维的目的; 进一步通过多模型矫正的回归分析, 探索了NAR与NAFLD的独立相关性, 多模型矫正充分了考虑了不同层面的指标对分析结果的影响. 随后, 通过限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析探索了是否存在关键截点影响两者间的相关性, RCS分析不仅可对指标间的相关性进行可视化, 还可初步分析是否存在关键截点, 影响两者间相关性的变化, 可通过RCS分析, 初步判断疾病发生风险的起始截点, 具有重要临床意义; 进而通过阈值效应分析探索了关键截点影响的实际统计学意义, 阈值效应为RCS的进一步补充, 通过统计学分析进一步支持该拐点是否真的有意义. 最后我们更进一步探索了NAR在非酒精性脂肪性肝炎的潜在临床价值.

实验结果

本研究发现: (1)与非-NAFLD组相比, NAR水平在NAFLD组明显升高; (2)矫正不同因素后, NAR水平与NAFLD发生风险仍独立相关; (3)NAR水平与NAFLD为非线性关系, 尤其是当NAR<1.436时, 随着NAR升高, NAFLD发生风险增加; (4)尚未发现NAR在非酒精性脂肪性肝炎中的临床价值. 本研究揭示了NAR与NAFLD发生风险间的相关性; 发现了NAR影响NAFLD发生风险的关键截点. 本研究结果提示, 临床实践中NAR作为风险因子之一, 提示NAFLD发生风险, 用于筛选NAFLD高危人群.

实验结论

NAR在NAFLD组人群中水平更高; 本研究首次揭示了NAR与NAFLD发生风险间的独立相关性. 且两者间的相关性呈非线性关系, NAR = 1.436为风险存在的关键截点.

展望前景

本研究数据来源于公共数据库, 目前仅揭示了相关性, 尚无前瞻性的队列数据进行因果关系的探索. 后续研究中, 可前瞻性收集数据, 进行两者间因果关系的论证. 此外, 本研究可进一步通过分子生物学实验, 进一步探索NAR作为炎症及营养的双重复合指标, 在NAFLD疾病发生发展中的潜在调控机制.

5 参考文献

1 Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, Lee K, Stave CD, Henry L, Barnett SD, Cheung R, Nguyen MH. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol* 2023; 79: 287-295 [PMID: 37040843 DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040]

2 Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut* 2024; 73: 691-702 [PMID: 38228377 DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330595]

3 Badmus OO, Hinds TD Jr, Stec DE. Mechanisms Linking Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) to Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep* 2023; 25: 151-162 [PMID: 37191842 DOI: 10.1007/s11906-023-01242-8]

4 Liu K, Tang S, Liu C, Ma J, Cao X, Yang X, Zhu Y, Chen K, Liu Y, Zhang C, Liu Y. Systemic immune-inflammatory biomarkers (SII, NLR, PLR and LMR) linked to non-alcoholic fatty liver disease risk. *Front Immunol* 2024; 15: 1337241 [PMID: 38481995 DOI: 10.3389/fimmu.2024.1337241]

5 Lu CF, Cang XM, Liu WS, Wang LH, Huang HY, Sang SM, Wang XQ, Fang XX, Xu F. Association between the platelet/high-density lipoprotein cholesterol ratio and nonalcoholic fatty liver disease: results from NHANES 2017-2020. *Lipids Health Dis* 2023; 22: 130 [PMID: 37568178 DOI: 10.1186/s12944-023-01861-9]

6 Mousa N, Salah M, Elbaz S, Elmetwalli A, Elhammady A, Abdelkader E, Abdelsalam M, El-Wakeel N, Mansour M, Hashem M, El-Emam O, Elderiny W, Abdelaziz M, Elgamal A, Habib A. Neutrophil percentage-to-albumin ratio is a new diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis: a prospective multicenter study. *Gut Pathog* 2024; 16: 18 [PMID: 38561807 DOI: 10.1186/s13099-024-00610-2]

7 Chiu TJ, Liu YW, Yong CC, Yin SM, Yeh CH, Chen YY. Combined Serum ALBUMIN with Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Prognosis of Biliary Tract Cancer after Curative Resection. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 5474 [PMID: 38001734 DOI:

10.3390/cancers15225474]
8 Wang G, Zhao Y, Li Z, Li D, Zhao F, Hao J, Yang C, Song J, Gu X, Huang R. Association between novel inflammatory markers and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024; 36: 203-209 [PMID: 38047735 DOI: 10.1097/MEG.0000000000002686]
9 Tan L, Zhou Q, Liu J, Liu Z, Shi R. Association of iron status with non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in US adults: a cross-sectional study from NHANES 2017-2018. *Food Funct* 2023; 14: 5653-5662 [PMID: 37249386 DOI: 10.1039/d2fo04082d]
10 Liu CF, Chien LW. Predictive Role of Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio (NPAR) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Liver Fibrosis in Nondiabetic US Adults: Evidence from NHANES 2017-2018. *Nutrients* 2023; 15: 1892 [PMID: 37111111 DOI: 10.3390/nu15081892]
11 Mahemuti N, Jing X, Zhang N, Liu C, Li C, Cui Z, Liu Y, Chen J. Association between Systemic Immunity-Inflammation Index and Hyperlipidemia: A Population-Based Study from the NHANES (2015-2020). *Nutrients* 2023; 15: 1177 [PMID: 36904176 DOI: 10.3390/nu15051177]
12 Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, Portillo Romero J, Schmidt S, Chang KL, Samraj G, Malaty J, Huber K, Bedossa P, Kalavalapalli S, Marte J, Barb D, Poulton D, Fanous N, Cusi K. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care* 2021; 44: 399-406 [PMID: 33355256 DOI: 10.2337/dc20-1997]
13 Bao B, Xu S, Sun P, Zheng L. Neutrophil to albumin ratio: a biomarker in non-alcoholic fatty liver disease and with liver fibrosis. *Front Nutr* 2024; 11: 1368459 [PMID: 38650638 DOI: 10.3389/fnut.2024.1368459]
14 Zawiah M, Khan AH, Abu Farha R, Usman A, AbuHammour K, Abdeen M, Albooz R. Predictors of stroke-associated pneumonia and the predictive value of neutrophil percentage-to-albumin ratio. *Postgrad Med* 2023; 135: 681-689 [PMID: 37756038 DOI: 10.1080/00325481.2023.2261354]
15 Wang X, Zhang Y, Wang Y, Liu J, Xu X, Liu J, Chen M, Shi L. The neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2023; 23: 568 [PMID: 37980510 DOI: 10.1186/s12872-023-03472-9]
16 Yao J, Xu X, Gong K, Tu H, Xu Z, Ye S, Yu X, Lan Y, Weng H, Shi Y. Prognostic value of neutrophil count to albumin ratio in patients with decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2023; 13: 20759 [PMID: 38007536 DOI: 10.1038/s41598-023-44842-9]
17 Zhao X, Yang L, Chang N, Hou L, Zhou X, Yang L, Li L. Neutrophils undergo switch of apoptosis to NETosis during murine fatty liver injury via S1P receptor 2 signaling. *Cell Death Dis* 2020; 11: 379 [PMID: 32424179 DOI: 10.1038/s41419-020-2582-1]
18 Huang C, Fan X, Shen Y, Shen M, Yang L. Neutrophil subsets in noncancer liver diseases: Cellular crosstalk and therapeutic targets. *Eur J Immunol* 2023; 53: e2250324 [PMID: 37495829 DOI: 10.1002/eji.202250324]
19 Lan CC, Su WL, Yang MC, Chen SY, Wu YK. Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin, neutrophil-to-lymphocyte and eosinophil-to-lymphocyte ratios for mortality in patients with COPD: Evidence from NHANES 2011-2018. *Respirology* 2023; 28: 1136-1146 [PMID: 37655985 DOI: 10.1111/resp.14589]
20 Wang S, Lin X, Zhu C, Dong Y, Guo Y, Xie Z, He X, Ju W, Chen M. Association between nonalcoholic fatty liver disease and increased glucose-to-albumin ratio in adults without diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1287916 [PMID: 38264288 DOI: 10.3389/fendo.2023.1287916]
21 Kamal DE, Zaghlol RS, Hussien MHS, Makarm WK. Utility of neutrophil/albumin ratio and C-reactive protein/albumin ratio as novel inflammatory markers in Behcet's disease. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2023; 19: 188-196 [PMID: 37061280 DOI: 10.1016/j.reumae.2023.03.005]
22 Nakanishi T, Kawasaki Y, Nakamura Y, Kimura Y, Kawamura K, Shumba MN, Shimokawa N. An implication of the mitochondrial carrier SLC25A3 as an oxidative stress modulator in NAFLD. *Exp Cell Res* 2023; 431: 113740 [PMID: 37557977 DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113740]
23 Condon S, Hu H, Kong M, Cave MC, McClain CJ. ALT poorly predicts Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and liver fibrosis as determined by vibration-controlled transient elastography in adult National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2018. *Am J Med Sci* 2024; 367: 310-322 [PMID: 38307172 DOI: 10.1016/j.amjms.2024.01.022]
24 Xuan Y, Wu D, Zhang Q, Yu Z, Yu J, Zhou D. Elevated ALT/AST ratio as a marker for NAFLD risk and severity: insights from a cross-sectional analysis in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1457598 [PMID: 39253584 DOI: 10.3389/fendo.2024.1457598]
25 Sookoian S, Pirola CJ. The serum uric acid/creatinine ratio is associated with nonalcoholic fatty liver disease in the general population. *J Physiol Biochem* 2023; 79: 891-899 [PMID: 35546386 DOI: 10.1007/s13105-022-00893-6]
26 Golabi P, Paik JM, Harring M, Younossi E, Kabbara K, Younossi ZM. Prevalence of High and Moderate Risk Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Adults in the United States, 1999-2016. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2838-2847.e7 [PMID: 34929391 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.015]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 131-139

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.131

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

三期增强CT定量参数联合血清miR-122、miR-224对伴脂肪肝的肝占位病变性质诊断效能研究

章艳飞, 刘文华

章艳飞, 刘文华, 淳安县中医院放射科 浙江省杭州市 311700

章艳飞, 本科, 研究方向为医学影像技术.

作者贡献分布: 章艳飞负责文章撰写和修改; 刘文化负责资料收集和文献查询.

通讯作者: 章艳飞, 主管技师, 311700, 浙江省淳安县新安西路1号, 淳安县中医院放射科. zhangyf5092@163.com

收稿日期: 2024-12-24
修回日期: 2025-02-11
接受日期: 2025-02-20
在线出版日期: 2025-02-28

Efficacy of quantitative parameters of three-phase contrast-enhanced computed tomography combined with serum miR-122 and miR-224 in diagnosis of liver space-occupying lesions with fatty liver

Yan-Fei Zhang, Wen-Hua Liu

Yan-Fei Zhang, Wen-Hua Liu, Department of Radiology, Chun'an County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Fei Zhang, Technologist-In-Charge, Department of Radiology, Chun'an County Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Xin'an West Road, Chun'an County, Hangzhou 311700, Zhejiang Province, China. zhangyf5092@163.com

Received: 2024-12-24
Revised: 2025-02-11
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

BACKGROUND

Three-phase contrast-enhanced computed tomography (CT) is a commonly used diagnostic method for liver space-occupying lesions, and microRNA is an important biomarker that can regulate cell proliferation and apoptosis. The condition of liver space-occupying lesions with fatty liver is complex, so we explored the diagnostic value of combining quantitative parameters of three-phase contrast-enhanced CT with serum microRNA-122 and microRNA-224 for liver space-occupying lesions with fatty liver.

AIM

To explore the efficacy of contrast-enhanced CT scanning combined with serum miRNA-122 (miR-122) and miRNA-224 (miR-224) in the diagnosis of liver space-occupying lesions with fatty liver, to provide a reference for their clinical diagnosis and treatment.

METHODS

A prospective study was conducted on 80 patients with liver space-occupying lesions accompanied by fatty liver who were admitted to the Chun'an County Traditional Chinese Medicine Hospital from June 2021 to June 2024. The surgical or liver biopsy pathology results were used as the "gold standard" to determine the benign or malignant nature of the liver space-occupying lesions accompanied by fatty liver. Before pathological examination, all patients underwent contrast-enhanced CT scanning and the levels of serum miR-122 and miR-224 were measured. The CT values, enhancement indexes, and serum levels of miR-122 and miR-224 were compared in patients with different types of liver space-occupying lesions accompanied by fatty liver, and the efficacy of three-phase contrast-enhanced CT combined with serum levels of miR-122 and miR-224 in diagnosing malignant liver space-occupying lesions accompanied by fatty liver was evaluated.

RESULTS

Among the 80 patients with liver space-occupying lesions

accompanied by fatty liver, 46 had benign lesions and 34 had malignant lesions. On contrast-enhanced CT, malignant lesions exhibited a higher probability of presence of capsules and fast-in and fast-out pattern compared to benign lesions. Additionally, the probability of uniform density and central scarring was lower in malignant lesions than in benign lesions ($P < 0.05$). The CT values and enhancement indexes of malignant lesions in the arterial phase, portal venous phase, and delayed phase were lower than those of benign lesions ($P < 0.05$). The serum level of miR-122 in malignant lesions with fatty liver was lower than that in benign lesions, while the level of miR-224 was higher than that in benign lesions ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curves of enhanced CT quantitative parameters, serum miR-122, and miR-224, alone or in combination, for the diagnosis of malignant lesions with fatty liver were drawn. The results showed that the area under curve of the combination of enhanced CT quantitative parameters, miR-122, and miR-224 was the largest at 0.946 (95% confidence interval: 0.972-0.984) ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There are significant differences in quantitative parameters of contrast-enhanced CT between patients with benign and malignant liver space-occupying lesions with fatty liver. The combination of enhanced CT parameters and serum miR-122 and miR-224 has high diagnostic efficiency for malignant liver space-occupying lesions with fatty liver.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver space-occupying lesions; Fatty liver; Computed tomography contrast-enhanced scanning; miR-224; Computed tomography value; Enhancement index

Citation: Zhang YF, Liu WH. Efficacy of quantitative parameters of three-phase contrast-enhanced computed tomography combined with serum miR-122 and miR-224 in diagnosis of liver space-occupying lesions with fatty liver. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 131-139

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/131.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.131

摘要

背景

三期增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)是肝占位病变诊断常用检查方法, 微小RNA是能调控细胞增殖、凋亡的重要生物标志物. 伴脂肪肝的肝占位病变病情复杂, 因此探究三期增强CT定量参数与血清微小RNA-122、微小RNA-224联合应用对伴脂肪肝的肝占位病变的诊断价值.

目的

探究CT增强扫描联合血清miRNA-122(miR-122)、miRNA-224(miR-224)对伴脂肪肝的肝占位病变性质诊断效能, 为临床诊疗提供参考.

方法

前瞻性选取2021-06/2024-06淳安县中医院收治的80例伴脂肪肝的肝占位病变患者为研究对象, 经手术或肝穿刺活检病理结果作为“金标准”, 确诊伴脂肪肝的肝占位病变良恶性. 病理检查前均行CT增强扫描, 并测定血清miR-122、miR-224水平. 比较不同性质伴脂肪肝的肝占位病变的三期增强CT值、增强指数及血清miR-122、miR-224水平, 分析三期增强CT联合血清miR-122、miR-224诊断伴脂肪肝的肝占位恶性病变的效能.

结果

80例伴脂肪肝的肝占位病变患者中良性病变46例, 恶性病变34例. 恶性病变CT增强扫描有包膜、强化方式快进快出占比均高于良性病变, 密度均匀、有中央瘢痕占比均低于良性病变($P<0.05$); 恶性病变动脉期、门静脉期、延迟期的CT值、增强指数均低于良性病变($P<0.05$); 伴脂肪肝的恶性病变血清miR-122水平低于良性病变, miR-224水平高于良性病变($P<0.05$); 绘制增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224联合诊断伴脂肪肝的肝占位恶性病变的受试者工作特征曲线, 结果显示增强CT定量参数、miR-122、miR-224联合的曲线下面积最大, 为0.946(95%CI: 0.972-0.984)($P<0.05$).

结论

伴脂肪肝的良性、恶性肝占位病变患者增强CT定量参数存在显著差异, 增强CT参数联合血清miR-122、miR-224对于伴脂肪肝的肝占位恶性病变有较高诊断效能.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝占位病变; 脂肪肝; 增强CT; 增强指数; miRNA-224

核心提要: 伴脂肪肝的肝占位病变诊断中易受到其他因素干扰, 影像学联合血清学在占位性病变临床诊断中有一定优势. 文中提出三期增强计算机断层扫描联合血清微小RNA-122、微小RNA-224用于伴脂肪肝的肝占位病变性质诊断中, 取得了良好诊断效能, 建议临床推广.

文献来源: 章艳飞, 刘文华. 三期增强CT定量参数联合血清miR-122、miR-224对伴脂肪肝的肝占位病变性质诊断效能研究. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 131-139

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/131.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.131

0 引言

脂肪肝是肝脏常见的弥漫性病变. 肝占位病变为各种因素引起的增生结节、肝脏肿瘤等多种病变[1,2]. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)增强扫描是肝脏疾病诊断常用影像学方式, 在肝占位病变性质诊断中具有重要作用[3]. 但伴脂肪肝的肝占位病变诊断中易受到肥胖、气体、声窗等因素干扰, 使诊断特异性下降而导致漏诊; 且此类患者病情复杂, 易出现误诊, 增加伴脂肪肝的肝占位病变性质的诊断难度[4,5]. 现阶段肝癌筛查常采用甲胎蛋白等生物标志物, 是进展期肝癌的有效诊断标志物, 但其在早期阶段敏感性、特异性欠佳, 检测小肿瘤(<3 cm)易漏诊. 微小RNA(microRNA, miRNA)可参与调控细胞增殖、凋亡及生物体发育等的生理病理过程, 已被临床作为肝癌等实体瘤诊断有潜力的生物标志物[6,7]. 研究表明[8], miRNA-122(microRNA-122, miR-122)、miRNA-224(microRNA-224, miR-224)在肝癌的发病机制中显著异常. 为进一步探究伴脂肪肝的肝占位恶性病变诊断方式, 本研究尝试联合应用三期增强CT、血清miR-122、miR-224, 为临床诊断提供新思路. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究前瞻性选取2021-06/2024-06淳安县中医院收治的80例伴脂肪肝的肝占位病变患者为研究对象, 其中男53例, 女27例, 年龄46-67岁, 平均(56.43±4.37)岁; 体质量指数(23-28) kg/m^2, 平均(25.17±1.03) kg/m^2; 基础疾病: 高血压18例, 糖尿病24例; 脂肪肝程度: 轻度42例, 中度38例. 病灶位置: 28例(35.00%)右前叶, 24例(30.00%)右后叶, 8例(10.00%)左内叶, 15例(18.75%)左外叶, 5例(6.25%)尾状叶; 病灶直径(0.80-3.90) cm, 平均(2.35±0.77) cm.

纳入标准: (1)肝占位病变经手术或肝穿刺活检病理诊断确诊; (2)合并脂肪肝[9]; (3)年龄>18岁; (4)未接受放、化疗和靶向治疗; (5)接受CT增强扫描, 图像质量良好; (6)征得患者和家属签字同意. 排除标准: (1)对CT增强扫描对比剂过敏; (2)伴有心、肺、肾等其他脏器功能严重障碍; (3)存在其他良恶性肿瘤疾病; (4)妊娠或哺乳期女性; (5)凝血功能异常; (6)语言障碍; (7)精神异常.

1.2 方法

1.2.1 CT增强扫描: 采用64层螺旋CT扫描仪(菲利普16排, 型号Ingenuity Flex), 行仰卧位扫描, 自膈顶扫描至肾脏下缘; 增强扫描时以(3-4) mL/s速率经肘静脉注射对比剂碘海醇(300 mg/mL), 剂量1.5 mL/kg, 延迟6 s开始动脉期扫描, 动脉期后延迟30 s行门静脉期扫描, 注射对比剂后120 s行延迟期扫描. 将图像导入后处理工作站, 观察病灶包膜、供血动脉征、密度、中央瘢痕及强化方式. 于动脉期在病灶最大层面勾画感兴趣区(ROI)(约40 mm^2), 并勾画与病灶同层面腹主动脉的ROI(约25 mm^2-45 mm^2). 计算各期平均CT值、增强指数, 增强指数 = 病灶CT值/腹主动脉CT值. 由2位高年资腹部影像诊断医师进行双盲法独立阅片, 若意见不统一, 经与第3位高年资腹部影像诊断医师讨论达成共识.

1.2.2 miR-122、miR-224检测: 入组后采集3 mL外周静脉血, 离心取血清, 提取总RNA(美国Invitrogen公司TRIzol试剂盒), 进行反转录(日本TaKaRa公司反转录试剂盒)合成cDNA; 以cDNA作为模板, U6引物作为内参, 采用实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司)检测miR-122、miR-224相对表达, 以$2^{-\triangle\triangle Ct}$法表示.

1.3 观察指标 统计伴脂肪肝的肝占位病变性质病理结果及不同性质病变患者临床资料; 比较不同性质伴脂肪肝的肝占位性病变CT增强扫描特征、图像表现; 比较不同性质伴脂肪肝的肝占位病变的三期增强CT值、增强指数及血清miR-122、miR-224; 分析增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224单独及联合诊断伴脂肪肝的肝占位恶性病变的效能.

统计学处理 采用SPSS 27.0对数据进行分析, 计量资料以(mean±SD)表示, 差异行t检验, 计数资料以n(%)表示, 差异行χ^2检验, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析三期增强CT联合血清miR-122、miR-224对伴脂肪肝的肝占位病变性质的诊断效能, 获取曲线下面积(area under the curve, AUC)值、置信区间(95%CI)、截断值、敏感度及特异度, 以AUC评价诊断效果, AUC<0.5表示无诊断价值, 0.5-<0.7表示诊断准确性较低, 0.7-0.9表示有一定诊断价值, >0.9表示准确性较高. 检验水准: $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 伴脂肪肝的肝占位病变性质病理结果及不同性质病变患者临床资料 80例伴脂肪肝的肝占位病变患者中良性病变46例, 其中19例(23.75%)局灶性结节增生, 18例(22.50%)肝囊肿, 9例(11.25%)肝腺瘤; 恶性病变34例, 其中25例(32.25%)肝细胞癌, 9例(11.25%)胆管细胞癌.

不同病变患者性别、年龄、体质量指数、脂肪肝程度、基础疾病、病灶位置、病灶直径比较差异均无统计学意义, 见表1.

2.2 不同性质伴脂肪肝的肝占位性病变CT增强扫描特征比较 不同性质伴脂肪肝的肝占位性病变供血动脉征比较差异无统计学意义, 恶性病变CT增强扫描有包膜、强化方式快进快出占比均高于良性病变, 密度均匀、有中央瘢痕占比均低于良性病变(P<0.05), 见表2.

表 1　不同性质病变患者临床资料比较(mean ± SD)

指标	恶性病变(34例)	良性病变(46例)	χ^2/t	*P*值
性别(男/女)	24(70.59)/10(29.41)	29(63.04)/17(36.96)	0.498	0.481
年龄(岁)	57.24 ± 4.12	55.83 ± 3.87	1.567	0.121
体质量指数(kg/m^2)	24.96 ± 0.91	25.33 ± 0.95	1.753	0.084
高血压	8(23.53)	10(21.74)	0.036	0.850
糖尿病	13(38.24)	11(23.91)	1.910	0.167
脂肪肝程度				
轻度	16(47.06)	26(56.52)	0.702	0.402
中度	18(52.94)	20(43.48)		
病灶位置				
右前叶	13(38.24)	15(32.61)		
右后叶	10(29.41)	14(30.43)		
左外叶	7(20.59)	8(17.39)	1.306	0.086
左内叶	2(5.88)	6(13.04)		
尾状叶	2(5.88)	3(6.52)		
病灶直径(cm)	2.31 ± 0.72	2.38 ± 0.75	0.420	0.676

表 2　不同性质伴脂肪肝的肝占位性病变CT增强扫描特征比较, *n*(%)

指标	恶性病变(34例)	良性病变(46例)	χ^2	*P*值
包膜				
有	14(41.18)	8(17.39)	5.547	0.019
无	20(58.82)	38(82.61)		
供血动脉征				
有	15(44.12)	30(65.22)	3.537	0.060
无	19(55.88)	16(34.78)		
密度				
均匀	7(20.59)	44(95.65)	47.667	<0.001
不均匀	27(79.41)	2(4.35)		
中央瘢痕				
有	3(8.82)	25(54.35)	17.810	<0.001
无	31(91.18)	21(45.65)		
强化方式				
缓升缓降	1(2.94)	5(10.87)		
速升平台	13(38.24)	41(89.13)	36.200	<0.001
快进快出	20(58.82)	0(0.00)		

CT: 计算机断层扫描.

2.3 伴脂肪肝的肝占位病变患者CT增强扫描图像表现　良性病变: (1)肝囊肿: 为边缘光滑的类圆形影, 呈低密度, 增强扫描动脉期呈点状强化; (2)局灶性结节增生: 17例CT平扫呈低密度, 增强扫描中实质区域明显强化; 2例存在环形强化, 门静脉、延迟期密度较低; (3)肝腺瘤: 多为类圆形肿块, 密度混杂, 其中5例存在脂肪变性, 动脉期均匀强化; 3例可见包膜影.

恶性病变: (1)肝细胞癌: 病灶内存在囊变或坏死, 多为低或等密度影, 动脉期明显增强, 门静脉期轻、中度强化, 呈“快进快出”模式; (2)胆管细胞癌: 边界不清且不规则, 呈低密度影, 胆管存在扩张, 动脉期边缘明显强化, 门静脉期不规则强化, 管腔变窄. 见图1.

2.4 不同性质伴脂肪肝的肝占位病变的增强CT值及增强指数比较　恶性病变动脉期、门静脉期、延迟期的CT值、增强指数均低于良性病变(*P*<0.05), 见表3.

2.5 不同性质伴脂肪肝的肝占位病变的血清miR-122、miR-224比较　伴脂肪肝的恶性病变血清miR-122水平低于良性病变, miR-224水平高于良性病变(*P*<0.05), 见

表 3　不同性质伴脂肪肝的肝占位病变的增强CT值及增强指数比较(mean ± SD)

病变性质	*n*	CT值			增强指数		
		动脉期	门静脉期	延迟期	动脉期	门静脉期	延迟期
恶性病变	34	93.75 ± 23.58	99.72 ± 18.14	83.62 ± 14.41	0.35 ± 0.11	0.69 ± 0.14	0.75 ± 0.12
良性病变	46	136.23 ± 28.65	125.37 ± 24.41	98.82 ± 18.05	0.51 ± 0.90	0.87 ± 0.12	0.85 ± 0.13
t		7.055	5.161	4.047	9.433	6.177	3.513
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

CT: 计算机断层扫描.

表 4　不同性质伴脂肪肝的肝占位病变的血清miR-122、miR-224比较(mean ± SD)

病变性质	*n*	miR-122	miR-224
恶性病变	34	39.11 ± 4.18	72.18 ± 9.42
良性病变	46	73.62 ± 7.27	40.27 ± 3.35
t		24.791	21.266
*P*值		<0.001	<0.001

miR-122: 微小RNA-122; miR-224: 微小RNA-224.

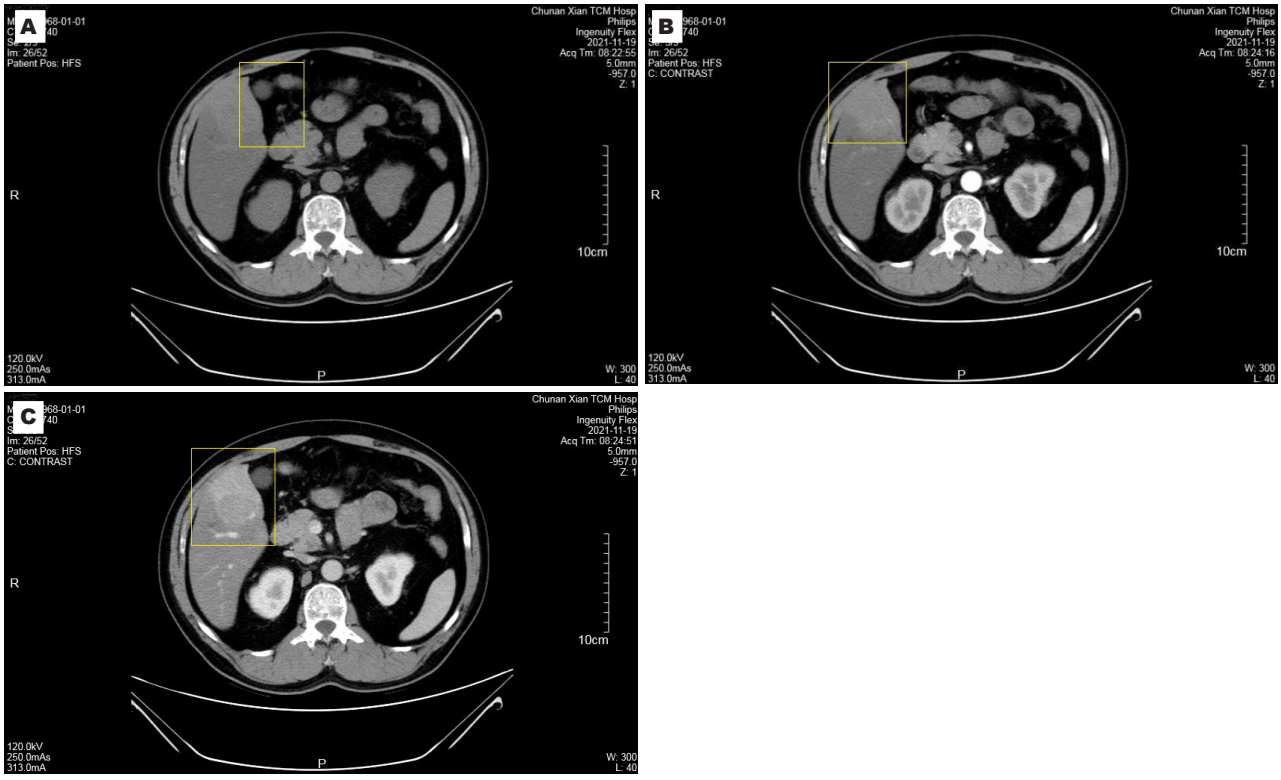

图 1　不同性质伴脂肪肝的肝占位病变CT增强扫描典型图像. A: 平扫右肝前叶可疑类圆形偏高密度影; B: 动脉期右肝前叶类圆形病灶较明显强化; C: 门脉期右肝前叶类圆形病灶中央强化程度减低, 边缘持续强化. CT: 计算机断层扫描.

表4.

2.6 增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224单独诊断的效能分析 以伴脂肪肝的肝占位恶性病变患者、良性病变患者分别为阳性样本、阴性样本, 绘制增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224单独诊断伴脂肪肝的肝占位恶性病变的ROC曲线. 见表5、图2.

2.7 增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224联合诊断的效能分析 绘制增强CT定量参数、血清miR-122、

表 5　增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224单独诊断的效能分析

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	*P*值
动脉期CT值	0.760	0.651-0.848	106.22	70.59	73.91	<0.001
门静脉期CT值	0.751	0.642-0.841	111.25	73.53	73.91	<0.001
延迟期CT值	0.778	0.671-0.863	93.86	70.59	71.74	<0.001
动脉期增强指数	0.779	0.672-0.864	0.43	70.59	73.91	<0.001
门静脉期增强指数	0.754	0.645-0.844	0.78	79.41	65.22	<0.001
延迟期增强指数	0.743	0.633-0.834	0.81	70.59	78.26	<0.001
miR-122	0.754	0.644-0.843	40.84	70.59	69.57	<0.001
miR-224	0.723	0.612-0.817	66.85	70.59	65.22	<0.001

CT: 计算机断层扫描; miR-122: 微小\RNA-122; miR-224: 微小\RNA-224; AUC: 曲线下面积.

表 6　增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224联合诊断的效能分析

指标	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	*P*值
miR-122、miR-224联合	0.840	0.740-0.912	82.35	80.43	<0.001
增强CT定量参数联合	0.849	0.751-0.919	73.53	89.13	<0.001
增强CT定量参数、miR-122、miR-224联合	0.946	0.872-0.984	94.12	84.78	<0.001

CT: 计算机断层扫描; miR-122: 微小\RNA-122; miR-224: 微小\RNA-224; AUC: 曲线下面积.

表 7　ROC曲线对比

成对对比	AUC差异	标准误差	95%CI	*Z*	*P*值
联合1 *vs* 联合3	0.107	0.054	0.001-0.212	1.987	0.047
联合2 *vs* 联合3	0.0975	0.049	0.002-0.193	2.010	0.045

联合1: miR-122、miR-224联合; 联合2: 增强CT定量参数联合; 联合3: 增强CT定量参数、miR-122、miR-224联合. ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积.

miR-224联合诊断伴脂肪肝的肝占位恶性病变的ROC曲线, 结果显示增强CT定量参数、miR-122、miR-224联合的AUC最大, 为0.946(95%CI: 0.972-0.984)(*P*<0.05). 见表6、表7和图3.

3 讨论

影像征象是诊断肝脏占位性病变的基础, 本研究从包膜、密度、中央瘢痕、强化方式等方面进行分析, 显示伴脂肪肝的肝占位恶性病变CT增强扫描有包膜、强化方式快进快出占比均高于良性病变, 密度均匀、有中央瘢痕占比均低于良性病变. 包膜的存在高度提示肝细胞癌[10,11]. 本研究结果显示, 恶性病变多为“快进快出”式强化. 陈启全等[12]研究显示, 77.8%肝细胞癌病灶呈“快进快出”表现, 与本研究相似. 伴脂肪肝的肝占位恶性病变部分血供由门静脉转为肝动脉, 血管基底膜受损, 碘海醇快速进出血管, 强化呈现“快进快出”式. 伴脂肪肝的肝占位病变多存在脂肪变性, 肝细胞癌等富血供病变的病灶血供达不到其生长所需, 病灶内部分细胞坏死, 且可能伴有自发破裂出血, 造成密度不均匀[13,14]. 而良性病变密度较均匀, 钙化、出血等情况较少见[15,16]. 中央瘢痕是局灶性结节增生等良性肝脏占位性病变的典型征象[17,18]. 本研究显示良性病变患者中有54.35%存在中央瘢痕, 明显高于恶性病变患者. CT增强扫描强化方式是鉴别诊断肝占位病变性质的重要指标.

肝细胞癌等恶性病变多为富血供病变, 动脉期强化明显, 三期增强CT中的CT值、强化指数为强化程度判断提供了量化标准. 本研究显示, 恶性病变动脉期、门静脉期、延迟期的CT值、增强指数均低于良性病变, 可见三期增强CT定量参数对伴脂肪肝的肝占位病变良恶性有一定评估作用. 分析原因可能在于病理基础不同, 不同性质肝占位病变均存在肝动脉供血, 但由于良性病变肝实质细胞组织结构正常, 血管基底膜相对完整, 供

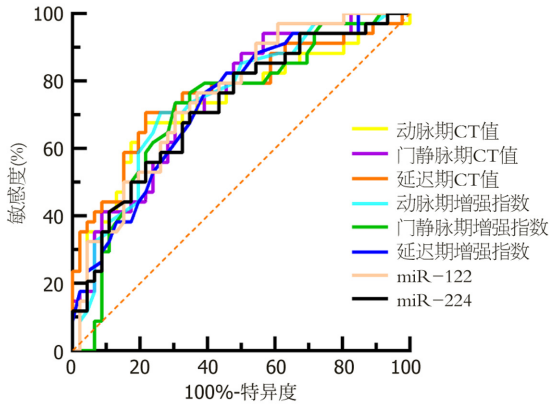

图 2　增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224诊断的效能分析诊断的ROC曲线. CT: 计算机断层扫描; miR-122: 微小RNA-122; miR-224: 微小RNA-224.

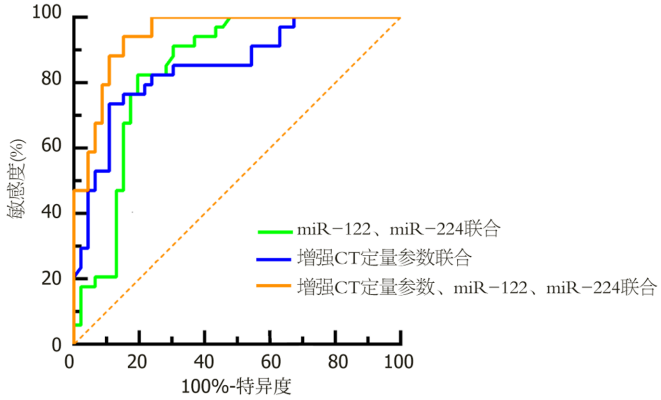

图 3　血清miR-122、miR-224联合诊断的ROC曲线. CT: 计算机断层扫描; miR-122: 微小RNA-122; miR-224: 微小RNA-224.

血动脉管径相比于恶性病变较大[19,20]. 脂肪肝患者肝细胞内脂肪过多沉积, 多存在不同程度的脂肪浸润, 整个肝脏实质密度下降, 对于伴脂肪肝的肝占位病变, 影像学检查难以准确诊断微小病灶或隐性病灶.

miRNAs在肝癌组织和细胞中呈异常表达, 已有研究表明, miR-122、miR-224在早期肝细胞癌中有显著的诊断效能, 可能参与肝细胞癌变的病理过程[21-23]. 王海溥等[8]研究显示, miR-224高表达、miR-122低表达与肝细胞癌肿瘤直径、病理分期相关. 本研究结果发现, 伴脂肪肝的恶性病变血清miR-122水平低于良性病变, miR-224水平高于良性病变, 提示miR-122、miR-224在伴脂肪肝的管占位性病变中有一定鉴别作用. 马珊等[24]、An等[25]研究显示, miR-122可靶向作用于沉默信息调节因子1, 发挥负调控作用抑制肝癌细胞增殖、侵袭; miR-224可能通过白介素-6/转录信号转导子与激活子3/Smad同源物4通路调节肝细胞癌的侵袭、发展. 随着临床逐步阐明血清miR-224的生物学功能与疾病之间的关系, 有望在更多类型的肝占位病变中发挥诊疗价值. 本研究ROC曲线显示, 三期增强CT定量参数、miR-122、miR-224联合的AUC最大, 敏感度、特异度均较高, 可见此联合诊断方式针对伴脂肪肝的肝占位恶性病变诊断有较高临床价值.

4 结论

综上所述, 伴脂肪肝的肝占位病变良、恶性的三期增强CT表现有显著差异, 三期增强CT与血清miR-122、miR-224联合对伴脂肪肝的肝占位恶性病变有较高诊断效能, 可为此类患者的针对性诊疗提供可靠依据.

文章亮点

实验背景

三期增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)是肝占位病变诊断常用检查方法, 微小RNA是能调控细胞增殖、凋亡的重要生物标志物. 伴脂肪肝的肝占位病变病情复杂, 因此探究三期增强CT定量参数与血清微小RNA-122、微小RNA-224联合应用对伴脂肪肝的肝占位病变的诊断价值. 微小RNA(miRNA)可参与调控细胞增殖、凋亡及生物体发育等的生理病理过程, 已被临床作为肝癌等实体瘤诊断有潜力的生物标志物[6,7]. 研究表明, miRNA-122(miR-122)、miRNA-224(miR-224)在肝癌

的发病机制中显著异常[8]. 为进一步探究伴脂肪肝的肝占位恶性病变诊断方式, 本研究尝试联合应用三期增强CT、血清miR-122、miR-224, 为临床诊断提供新思路.

实验动机

CT增强扫描是肝脏疾病诊断常用影像学方式, 在肝占位病变性质诊断中具有重要作用. 但伴脂肪肝的肝占位病变诊断中易受到肥胖、气体、声窗等因素干扰, 使诊断特异性下降而导致漏诊; 且此类患者病情复杂, 易出现误诊, 增加伴脂肪肝的肝占位病变性质的诊断难度.

实验目标

为进一步探究伴脂肪肝的肝占位恶性病变诊断方式, 本研究尝试联合应用三期增强CT、血清miR-122、miR-224, 为临床诊断提供新思路.

实验方法

前瞻性选取2021-06/2024-06淳安县中医院收治的80例伴脂肪肝的肝占位病变患者为研究对象, 经手术或肝穿刺活检病理结果作为“金标准”, 确诊伴脂肪肝的肝占位病变良恶性. 病理检查前均行CT增强扫描, 并测定血清miR-122、miR-224水平. 比较不同性质伴脂肪肝的肝占位病变的三期增强CT值、增强指数及血清miR-122、miR-224水平, 分析三期增强CT联合血清miR-122、miR-224诊断伴脂肪肝的肝占位恶性病变的效能.

实验结果

恶性病变CT增强扫描有包膜、强化方式快进快出占比均高于良性病变, 密度均匀、有中央瘢痕占比均低于良性病变(P<0.05); 恶性病变动脉期、门静脉期、延迟期的CT值、增强指数均低于良性病变(P<0.05); 伴脂肪肝的恶性病变血清miR-122水平低于良性病变, miR-224水平高于良性病变(P<0.05); 绘制增强CT定量参数、血清miR-122、miR-224联合诊断伴脂肪肝的肝占位恶性病变的ROC曲线, 结果显示增强CT定量参数、miR-122、miR-224联合的曲线下面积最大, 为0.946(95%CI: 0.972-0.984)(P<0.05).

实验结论

伴脂肪肝的良性、恶性肝占位病变患者增强CT定量参数存在显著差异, 增强CT参数联合血清miR-122、miR-224对于伴脂肪肝的肝占位恶性病变有较高诊断效能.

展望前景

伴脂肪肝的肝占位病变良、恶性的三期增强CT表现有显著差异, 三期增强CT与血清miR-122、miR-224联合对伴脂肪肝的肝占位恶性病变有较高诊断效能, 可为此类患者的针对性诊疗提供可靠依据.

5 参考文献

1 Menon J, Shanmugam N, Madathil S, Vij M, Rammohan A, Rela M. Mature Cystic Teratoma of the Gall Bladder Masquerading a "Hepatic Space Occupying Lesion". *J Pediatr Hematol Oncol* 2023; 45: 207-208 [PMID: 36898050 DOI: 10.1097/MPH.0000000000002654]

2 Vasireddy R, Bilalaga MM, Iding J, Sankineni A. Challenges in Diagnosis: Primary Hepatic Lymphoma Presenting as a Space-Occupying Liver Lesion. *ACG Case Rep J* 2024; 11: e01443 [PMID: 39035207 DOI: 10.14309/crj.0000000000001443]

3 Tong AK, Tham WY, Too CW, Tai DW, Chow PK, Ng DC. Molecular Imaging and Therapy of Liver Tumors. *Semin Nucl Med* 2020; 50: 419-433 [PMID: 32768006 DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.04.004]

4 Ota T, Hori M, Sasaki K, Onishi H, Nakamoto A, Tatsumi M, Fukui H, Ogawa K, Tomiyama N. Multimaterial decomposition algorithm for quantification of fat in hepatocellular carcinoma using rapid kilovoltage-switching dual-energy CT: A comparison with chemical-shift MR imaging. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26109 [PMID: 34011134 DOI: 10.1097/MD.0000000000026109]

5 杨蕊旭, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌流行病学与筛查. 实用肝脏病杂志 2022; 25: 153-156 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.02.001]

6 Li Y, Li D, Yang Y, Wang J. miR-15a-5p Regulates Liver Cancer Cell Migration, Apoptosis and Cell Cycle Progression by Targeting Transcription Factor E2F3. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2022; 32: 1-10 [PMID: 35997113 DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022042503]

7 Feng Y, Jiang W, Zhao W, Lu Z, Gu Y, Dong Y. miR-124 regulates liver cancer stem cells expansion and sorafenib resistance. *Exp Cell Res* 2020; 394: 112162 [PMID: 32640195 DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112162]

8 王海溥, 郭俊强, 岳爱民. miRNA-122、224在肝细胞癌患者肝组织和血清中的表达水平及临床意义. 实用癌症杂志 2022; 37: 408-411, 415 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.03.015]

9 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版). 中华肝脏病杂志 2018; 26: 195-203 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]

10 李若旭, 杨堉杰, 邢卫红, 候懿瑄, 杨明, 董发发. 假包膜征对乙肝肝硬化背景下小肝癌的诊断价值. 河北医药 2023; 45: 399-401, 405 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.03.019]

11 易建生, 梁贻篇, 许慧敏, 李孔香, 江求海, 吴其叶, 徐兆谋. 基于肝脏影像报告和数据系统的LR-5类与LR-TIV-肝细胞癌病变强化包膜的比较研究. 海南医学 2022; 33: 1987-1990 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.15.022]

12 陈启全, 李晓婷, 杨勋祎, 王翔. 超声造影、剪切波弹性成像和增强CT检查诊断肝细胞癌价值分析. 实用肝脏病杂志 2023; 26: 408-411 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.027]

13 Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, Teng M, Syn N, Lim G, Yong JN, Quek J, Xiao J, Dan YY, Siddiqui MS, Sanyal AJ, Muthiah MD, Loomba R, Huang DQ. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2022; 23: 521-530 [PMID: 35255263 DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00078-X]

14 Villena Salinas J, Montellano Fenoy AJ, Sanz Viedma S, Suárez Muñoz MÁ. Steatotic hepatocellular adenoma: an unusual cause of a hypermetabolic liver lesion. *Rev Esp Enferm Dig* 2023; 115: 452-453 [PMID: 35791794 DOI: 10.17235/reed.2022.9026/2022]

15 Wei Y, Yang M, Zhang M, Gao F, Zhang N, Hu F, Zhang X, Zhang S, Huang Z, Xu L, Zhang F, Liu M, Deng J, Cheng X, Xie T,

Wang X, Liu N, Gong H, Zhu S, Song B, Liu M. Focal liver lesion diagnosis with deep learning and multistage CT imaging. *Nat Commun* 2024; 15: 7040 [PMID: 39147767 DOI: 10.1038/s41467-024-51260-6]
16 Berbís MÁ, Godino FP, Rodríguez-Comas J, Nava E, García-Figueiras R, Baleato-González S, Luna A. Radiomics in CT and MR imaging of the liver and pancreas: tools with potential for clinical application. *Abdom Radiol (NY)* 2024; 49: 322-340 [PMID: 37889265 DOI: 10.1007/s00261-023-04071-0]
17 邱淦滨, 廖伟雄, 温中炎, 刘永辉, 陈锦灿. 肝脏局灶性结节增生的影像表现. 中国医药导报 2022; 19: 140-143, 153 [DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2022.34.32]
18 Rudolphi-Solero T, Triviño-Ibáñez EM, Medina-Benítez A, Fernández-Fernández J, Rivas-Navas DJ, Pérez-Alonso AJ, Gómez-Río M, Aroui-Luquin T, Rodríguez-Fernández A. Differential Diagnosis of Hepatic Mass with Central Scar: Focal Nodular Hyperplasia Mimicking Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics (Basel)* 2021; 12 [PMID: 35054211 DOI: 10.3390/diagnostics12010044]
19 Wang DC, Jang HJ, Kim TK. Characterization of Indeterminate Liver Lesions on CT and MRI With Contrast-Enhanced Ultrasound: What Is the Evidence? *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214: 1295-1304 [PMID: 32182094 DOI: 10.2214/AJR.19.21498]
20 Matteini F, Cannella R, Garzelli L, Dioguardi Burgio M, Sartoris R, Brancatelli G, Vilgrain V, Ronot M, Vernuccio F. Benign and malignant focal liver lesions displaying rim arterial phase hyperenhancement on CT and MRI. *Insights Imaging* 2024; 15: 178 [PMID: 39020233 DOI: 10.1186/s13244-024-01756-y]
21 Wu M, Deng X, Zhong Y, Hu L, Zhang X, Liang Y, Li X, Ye X. MafF Is Regulated via the circ-ITCH/miR-224-5p Axis and Acts as a Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinoma. *Oncol Res* 2020; 28: 299-309 [PMID: 31969212 DOI: 10.3727/096504020X15796890809840]
22 张黎然, 刘媛, 王珍子. GDF15、miR-122、AFP和PIVKA-Ⅱ联合评估在HBV感染肝硬化患者肝细胞癌发生风险中的预测价值. 临床和实验医学杂志 2024; 23: 121-126 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.02.003]
23 Yang L, Wei C, Li Y, He X, He M. miR-224 is an early-stage biomarker of hepatocellular carcinoma with miR-224 and miR-125b as prognostic biomarkers. *Biomark Med* 2020; 14: 1485-1500 [PMID: 33155836 DOI: 10.2217/bmm-2020-0099]
24 马珊, 刘妍, 李冬娟. MiR-122通过靶向SIRT1抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭.传染病信息 2023; 36: 311-319 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.04.005]
25 An F, Wu X, Zhang Y, Chen D, Lin Y, Wu F, Ding J, Xia M, Zhan Q. miR-224 Regulates the Aggressiveness of Hepatoma Cells Through the IL-6/STAT3/SMAD4 Pathway. *Turk J Gastroenterol* 2021; 32: 532-542 [PMID: 34405820 DOI: 10.5152/tjg.2021.191056]

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 © 2025 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 140-147

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.140

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与结肠癌循环肿瘤细胞的关系及对预后预测的价值研究

王 凌, 林 霞, 戚国勇, 陈贵平

王凌, 戚国勇, 临海市中医院消化科 浙江省台州市 317000

林霞, 临海市第一人民医院病理科 浙江省台州市 317000

陈贵平, 浙江省中医院胃肠外科 浙江省杭州市 310001

王凌, 主治医师, 研究方向为消化病学.

作者贡献分布: 王凌负责立项, 项目实施和文章撰写; 林霞负责资料和数据; 戚国勇负责查找文献; 陈贵平负责宣传工作.

通讯作者: 陈贵平, 主任医师, 310001, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江省中医院胃肠外科. lya427291@163.com

收稿日期: 2024-12-04
修回日期: 2025-01-24
接受日期: 2025-02-20
在线出版日期: 2025-02-28

Relationship between expression of lncRNA HOTAIR and miR-302b-3p and circulating tumor cells in colon cancer and their value for prognostic prediction

Ling Wang, Xia Lin, Guo-Yong Qi, Gui-Ping Chen

Ling Wang, Guo-Yong Qi, Department of Gastroenterology, Linhai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Xia Lin, Department of Pathology, Linhai First People's Hospital, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

Gui-Ping Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310001, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Gui-Ping Chen, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 54, Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310001, Zhejiang Province, China. lya427291@163.com

Received: 2024-12-04
Revised: 2025-01-24
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

BACKGROUND

In recent years, studies have reported that the abnormal expression of the long non-coding RNA (lncRNA) HOTAIR and microRNA (miRNA)-302b-3p is associated with the occurrence and development of malignant tumors. However, there is limited research on their relationship with circulating tumor cells and their prognostic value, which warrants further investigation.

AIM

To investigate the relationship between the expression of HOTAIR and miR-302b-3p and circulating tumour cells in colon cancer, and to explore their value for prognostic prediction.

METHODS

A total of 160 patients with colon cancer who underwent radical resection at the Traditional Chinese Medicine Hospital of Linhai City from May 2019 to May 2023 were selected as an observation group, and another 160 healthy volunteers who underwent physical examination at the same hospital's physical examination center during the same period were selected as a control group. The expression of HOTAIR and miR-302b-3p in the two groups was compared. The relationship between the expression of HOTAIR and miR-302b-3p and pathological characteristics was analyzed. The recurrence and metastasis of colon cancer patients were recorded, and the predictive value of HOTAIR and miR-302b-3p expression for the recurrence and metastasis of colon cancer was evaluated.

RESULTS

The expression of serum HOTAIR in the observation group was higher than that of the control group, while the expression of miR-302b-3p was lower than that of the control group ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that clinical stage, lymph node metastasis, and circulating tumor cells were all factors affecting the expression of serum HOTAIR and miR-302b-3p in colon cancer patients ($P < 0.05$). Among the 160 patients with colon cancer, 2 were lost to follow-up, and 28 experienced recurrence or metastasis. The expression of serum HOTAIR in patients with recurrence or metastasis was higher than that of patients without recurrence or metastasis, while the expression of miR-302b-3p was lower than that of patients without recurrence or metastasis ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum HOTAIR and miR-302b-3p for predicting the risk of postoperative recurrence and metastasis in patients with colon cancer was 0.747 (0.672-0.813) and 0.785 (0.713-0.846), respectively. The optimal cutoff values were 3.14 and 0.48, respectively. The AUC of the combination of the two for predicting the risk of postoperative recurrence and metastasis was 0.880 (0.919-0.926), with a sensitivity and specificity of 85.71% and 75.38%, respectively. The predictive efficacy was superior to that of each indicator alone.

CONCLUSION

The expression of serum HOTAIR is up-regulated and the expression of miR-302b-3p is down-regulated in patients with colon cancer, which is related to clinical stage, lymph node metastasis, and positive circulating tumor cells. Detecting the levels of both can help predict patient prognosis.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Circulating tumor cells; LncRNA HOTAIR; miR-302b-3p; Recurrence; Predictive efficiency

Citation: Wang L, Lin X, Qi GY, Chen GP. Relationship between expression of lncRNA HOTAIR and miR-302b-3p and circulating tumor cells in colon cancer and their value for prognostic prediction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 140-147
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/140.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.140

摘要

背景

近年有研究报道长链非编码RNA(lncRNA) HOTAIR、微小RNA(miRNA)-302b-3p表达异常与恶性肿瘤发生发展有关, 但其其与循环肿瘤细胞关系及对预后预测价值的研究较少, 值得进一步研究.

目的

探究LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与结肠癌循环肿瘤细胞的关系及对预后预测的价值.

方法

选取2019-05/2023-05临海市中医院行根治性切除术治疗的结肠癌患者160例作为观察组, 另选取同期本院体检中心160例体检健康志愿者作为对照组. 比较两组LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达, 分析LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与病理特征的关系, 记录结肠癌患者术后复发转移情况, 并评价LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达对结肠癌术后复发转移的预测价值.

结果

观察组血清LncRNA HOTAIR表达高于对照组, miR-302b-3p表达低于对照组($P<0.05$); 多元线性回归分析显示, 临床分期、淋巴结转移及循环肿瘤细胞均为结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达的影响因素($P<0.05$); 160例结肠癌患者失访2例, 共有28例患者出现复发转移. 复发转移患者血清LncRNA HOTAIR表达高于未复发转移患者, miR-302b-3p表达低于未复发转移患者($P<0.05$); 血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p预测结肠癌患者术后复发转移风险的曲线下面积(AUC)分别为0.747(0.672-0.813)、0.785(0.713-0.846), 最佳截断值分别为3.14、0.48, 二者联合预测术后复发转移风险的AUC为0.880(0.919-0.926), 此时敏感度与特异度分别为85.71%、75.38%, 预测效能优于各指标单独预测.

结论

结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR表达上调, miR-302b-3p表达下调, 与临床分期、淋巴结转移、循环肿瘤细胞阳性有关, 检测二者水平, 有助于预测其预后.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; 循环肿瘤细胞; LncRNA HOTAIR; miR-302b-3p; 复发; 预测效能

核心提要: 长链非编码RNA(lncRNA) HOTAIR、微小RNA(miRNA)-302b-3p在结肠癌患者血清中表达与健康志愿者存在明显差异; 同时患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p与循环肿瘤细胞阳性及预后具有显著相关性, 推测LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p可作为结肠癌患者预后预测生物标志物.

文献来源: 王凌, 林霞, 戚国勇, 陈贵平. LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与结肠癌循环肿瘤细胞的关系及对预后预测的价值研究. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 140-147
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/140.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.140

0 引言

结肠癌为临床常见胃肠道恶性肿瘤之一, 近年来, 其发病率及病死率呈明显增长趋势[1,2]. 根治性切除术为结肠癌主要治疗手段, 但仍有10%-50%的患者存在术后复发与转移[3,4], 导致其生命质量下降及生存时间缩短. 因此, 早期预测结肠癌患者预后情况尤为关键. 非编码RNA虽不参与编码蛋白质, 但可调控转录或转录后基因表达, 在多种生理病理过程中发挥重要作用, 其包括长链非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(miRNA)等, 是近年来研究热点, 与恶性肿瘤发生、发展也密切相关, 主要通过调控不同靶基因在增殖、凋亡、侵袭及转移等中扮演原癌基因与抑癌基因角色[5-7]. HOTAIR来自同源盒基因X基因簇, 是LncRNA成员之一, 可通过调控肿瘤细胞的侵袭及转移, 参与肿瘤进展[8]. miR-302b-3p是miRNA家族成员之一, 在肝癌、前列腺癌、胃癌、上皮性卵巢癌等多种恶性肿瘤中扮演抑癌基因角色, 参与其发生发展[9-11]. 循环肿瘤细胞检测是一种非侵入液体活检方法, 近年来开展的一种新型检测技术, 对食管癌、胃癌等消化系统肿瘤诊断及预后预测重要指导价值[12,13]. 然而, 关于LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与结肠癌及其循环肿瘤细胞关系的相关报道较为鲜见. 本研究观察组结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达, 并分析其与循环肿瘤细胞的关系及对预后预测的价值, 旨在为临床工作提供更多可能性.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选取2019-05/2023-05临海市中医院行根治性切除术治疗的结肠癌患者160例作为观察组, 其中男91例, 女69例, 年龄(25-80)岁, 平均年龄(60.56±9.41)岁. 纳入标准: 经病理学诊断确诊为结肠癌, 初次确诊; 年龄>18岁; 术前未接受抗肿瘤相关治疗; 预计生存期>3个月. 排除标准: 转移性结肠癌; 合并其他部位恶性肿瘤; 伴有心脑血管功能障碍及肝肾功能不全; 合并血液系统疾病、内分泌性疾病、全身炎症反应综合征及自身免疫性疾病; 妊娠期、哺乳期等特殊时期女性. 另选取同期本院体检中心160例体检健康志愿者作为对照组, 男87例, 女73例, 年龄28-78(58.27±9.23)岁. 两组资料比较无统计学差异. 本研究通过医学伦理委员会审核批准, 两组受试者均签署知情同意书.

1.2 *方法* 观察组术前1周采集空腹肘静脉血6 mL, 其中3 mL采用荧光定量PCR法测定血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达, Trizol法提取血清总RNA, 反转获取cDNA, 采用荧光定量PCR法检测, PCR反应条件: 95 ℃ 15 min预变性, 94 ℃ 15 s变性, 55 ℃ 30 s退火、70 ℃ 30 s延伸, 共40个循环, 收集循环阈值(CT)数, 以GAPDH或U6为内参, 采用$2^{-\Delta\Delta CT}$法计算LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达; 另外3 mL采用免疫磁珠负向筛选, 去除红细胞、白细胞及巨噬细胞, 收集上层清液中循环肿瘤细胞, 加入含肿瘤特异性配体的寡核苷酸偶合物的探针标记液, 之后采用靶向荧光定量PCR法, PCR反应条件: 95 ℃ 2 min预变性, 40 ℃ 30 s变性, 70 ℃ 30 s退火、8 ℃ 5 min延伸, 共40个循环, 计算叶酸受体阳性循环肿瘤细胞表达情况, 其中>10.1 FU/3 mL判定为循环细胞阳性. 对照组采集空腹肘静脉血3 mL, 荧光定量PCR法测定血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达, 操作同观察组.

1.3 *治疗及随访* 160例结肠癌患者均行根治性切除术治疗, 均顺利出院, 患者出院当天即开始随访, 随访方式采用门诊复查, 每3个月随访1次, 行腹部B超、CT及组织病理学检查, 随访结束时间为患者出现复发转移或2024-05-31, 统计患者复发转移情况.

统计学处理 SPS 24.0分析数据, 符合正态分布的计量资料用(mean±SD)表示, 比较以*t*检验或单因素方差分析; 计数资料用*n*(%)表示, 比较以χ^2检验; 多元线性回归模型分析血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与病理特征的关系; 受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达对结肠癌患者预后的预测价值. 检验水准$\alpha = 0.05$. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *两组受试者LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达比较* 观察组血清LncRNA HOTAIR表达高于对照组, miR-302b-3p表达低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表1.

2.2 *不同病理特征患者LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达比较* 结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达在临床分期、淋巴结转移、循环细胞结果方面比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表2.

2.3 *血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与病理特征的关系* 以结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达为因变量, 以临床分期(Ⅰ期 = 1, Ⅱ期 = 2, Ⅲ期 = 2)、淋巴结转移(无 = 0, 有 = 1)、循环肿瘤细胞(阴性 = 0, 阳性 = 1)为自变量, 进行多元线性回归分析, 结果显示, 临床分期、淋巴结转移及循环肿瘤细胞均为结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达的影响因素($P<0.05$), 见表3.

2.4 *不同预后患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达比较* 160例结肠癌患者失访2例, 共有28例患者出现复发转移. 复发转移患者血清LncRNA HOTAIR表达

表 1　两组受试者LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达比较(mean ± SD)

组别	例数	LncRNA HOTAIR	miR-302b-3p
观察组	160	3.23 ± 0.87	0.47 ± 0.10
对照组	160	1.05 ± 0.14	1.03 ± 0.15
t		31.293	39.292
*P*值		<0.001	<0.001

lncRNA HOTAIR: 长链非编码RNA HOTAIR; miR-302b-3p: 微小RNA-302b-3p.

表 2　不同病理特征患者LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达比较(mean ± SD)

病理特征	例数	LncRNA HOTAIR			miR-302b-3p		
		表达量	*F*/*t*	*P*值	表达量	*F*/*t*	*P*值
性别							
男	90	3.19 ± 0.85	0.648	0.518	0.47 ± 0.10	0.000	1.000
女	70	3.28 ± 0.90			0.47 ± 0.12		
年龄							
<60岁	74	3.22 ± 0.87	0.143	0.886	0.48 ± 0.14	1.050	0.295
≥60岁	86	3.24 ± 0.89			0.46 ± 0.10		
肿瘤大小							
<5 cm	79	3.15 ± 0.86	1.149	0.252	0.49 ± 0.12	1.860	0.065
≥5 cm	81	3.31 ± 0.90			0.45 ± 0.15		
肿瘤部位							
左半结肠	84	3.12 ± 0.84	1.681	0.095	0.48 ± 0.12	1.095	0.275
右半结肠	76	3.35 ± 0.89			0.46 ± 0.11		
临床分期							
Ⅰ期	40	2.74 ± 0.74	11.792	<0.001	0.54 ± 0.15	9.389	<0.001
Ⅱ期	90	3.29 ± 0.85			0.46 ± 0.13		
Ⅲ期	30	3.70 ± 0.92			0.41 ± 0.09		
分化程度							
高分化	43	3.02 ± 0.84	1.780	0.172	0.50 ± 0.17	1.097	0.336
中分化	80	3.29 ± 0.87			0.46 ± 0.15		
低分化	37	3.34 ± 0.86			0.46 ± 0.13		
淋巴结转移							
无	130	3.09 ± 0.85	4.203	<0.001	0.50 ± 0.14	5.423	<0.001
有	30	3.82 ± 0.89			0.35 ± 0.12		
循环肿瘤细胞							
阴性	65	2.74 ± 0.74	6.289	<0.001	0.57 ± 0.15	8.605	<0.001
阳性	95	3.57 ± 0.87			0.40 ± 0.10		

lncRNA HOTAIR: 长链非编码RNA HOTAIR; miR-302b-3p: 微小RNA-302b-3p.

高于未复发转移患者, miR-302b-3p表达低于未复发转移患者, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表4.

2.5 血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达对结肠癌患者预后的预测价值　以术后复发转移患者为阳性样本, 未复发转移为阴性样本, 血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达为源数据, 绘制ROC曲线, 结果显示, 血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达预测结肠癌患者术后复发转移风险的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.747(0.672-0.813)、0.785(0.713-0.846), 最佳截断值分别为3.14、0.48, 二者联合预测术后复发转移风险的AUC为0.880(0.919-0.926), 此时敏感度与特异度分别为85.71%、75.38%, 预测效能优于各指标单独预测, 见图1.

3 讨论

据调查, 我国左、右半结肠癌患者5年生存率均较低[14],

表 3　血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与病理特征的关系

项目	偏回归系数	标准误差	偏回归系数(标准化)	*t*值	*P*值
LncRNA HOTAIR					
临床分期	0.720	0.034	0.768	21.176	<0.001
淋巴结转移	0.745	0.029	0.792	25.690	<0.001
循环肿瘤细胞	0.732	0.037	0.784	19.784	<0.001
miR-302b-3p					
临床分期	−0.715	0.030	−0.760	−23.833	<0.001
淋巴结转移	−0.756	0.032	−0.804	−23.625	<0.001
循环肿瘤细胞	−0.703	0.035	−0.769	−20.086	<0.001

lncRNA HOTAIR: 长链非编码RNA HOTAIR; miR-302b-3p: 微小RNA-302b-3p.

表 4　不同预后患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达比较(mean ± SD)

组别	例数	LncRNA HOTAIR	miR-302b-3p
复发转移	28	3.94 ± 0.92	0.40 ± 0.10
未复发转移	130	3.05 ± 0.77	0.49 ± 0.14
t		5.353	3.225
*P*值		<0.001	<0.001

lncRNA HOTAIR: 长链非编码RNA HOTAIR; miR-302b-3p: 微小RNA-302b-3p.

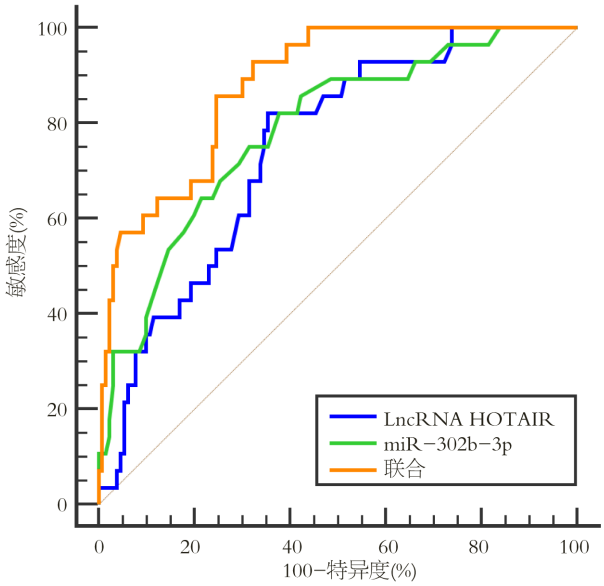

图 1　血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p预测结肠癌患者预后的ROC曲线. lncRNA HOTAIR: 长链非编码RNA HOTAIR; miR-302b-3p: 微小RNA-302b-3p; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

结肠癌根治性切除术后复发转移是影响患者生存率的重要因素[15]. 既往研究表明[16,17], 结肠癌病理指标临床分期、淋巴结转移等与其预后有关, 但这些指标虽具有描述具体、分期明确等优势, 但大多数来自术后病理报告, 无法及时预测肿瘤复发转移. 结肠癌的发生、发展与多种因素有关, 其中原癌基因激活与抑癌基因失活占据主要地位. 因此, 探寻可早期准确预测结肠癌根治性切除术后复发转移的生物标志物尤为关键.

研究证实, LncRNAs作为表观遗传学调控因子, 参与恶性肿瘤细胞增殖、侵袭及转移等多种生物学行为进程[18]. 目前关于血清LncRNAs能否应用于恶性肿瘤患者诊断及预后预测受到了研究者的关注, 如楼衷

晗等[19]指出, 血清LncRNA HOTAIR表达与原发性肝癌患者病理特征有关, 可能参与其发生发展. 刘蜜等[20]发现, 前列腺癌患者血清LncRNA HOTAIR与肿瘤血管生成有关, 同时其表达上调可作为该病患者根治术后短期预后的独立危险因素. HOTAIR是一种具有致癌基因作用的LncRNA, 研究显示[21], 血清LncRNA HOTAIR表达与结肠癌密切的相关, 范长儒等[22]表明, 结肠癌患者外周血LncRNA HOTAIR阳性率明显高于健康体检者, 与本研究结果一致, 提示LncRNA HOTAIR高表达参与结肠癌发生. 体外研究显示[23], HOTAIR的沉默会促进肿瘤细胞凋亡, 对肿瘤细胞增殖具有明显抑制作用, 这或许可反向解释本研究结果. 此外, 本研究中血清LncRNA HOTAIR表达在结肠癌患者临床分期、淋巴结转移、循环肿瘤细胞结果方面存在差异, 说明结肠癌恶性程度越高, 血清LncRNA HOTAIR表达越高, 提示血清LncRNA HOTAIR可能参与了结肠癌的恶性转化及增殖转移过程. 值得注意的是, 有研究表明[24], 循环肿瘤细胞是指原发灶或转移灶进入外周血液循环的肿瘤细胞, 参与恶性肿瘤发生及复发转移, 而临床分期、淋巴结转移为恶性肿瘤复发转移的独立影响因素, 结合本研究中临床分期、淋巴结转移及循环肿瘤细胞均可影响结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR表达这一结论, 推测血清LncRNA HOTAIR或许可作为结肠癌患者术后复发转移的生物标志物.

miRNAs作为一种可在转录后调节几乎所有生物学过程的内源性非编码RNA, 在细胞状态转变及干细胞分化期间扮演重要角色. miR-302基因簇中miR-302b-3p属于胚胎干细胞周期调节miRNA, 可提高胚胎干细胞活力, 调节细胞分化、凋亡[25]. 近年来, 越来越多的研究报道其在胃肠道恶性肿瘤中的作用. 有学者表明, 胃癌组织中miR-302b-3p明显下调, 并可通过对含有Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶2表达的抑制作用, 干预肿瘤细胞侵袭、迁移, 并加速其凋亡[26]. 另一项大肠癌相关研究显示, miR-302b-3p在结肠癌中发挥抑癌基因作用, 其转染后, 可抑制肿瘤细胞侵袭, 促进细胞凋亡[27]. 本研究中观察组血清miR-302b-3p表达低于对照组, 与上述研究结果一致, 提示miR-302b-3p可能为结肠癌抑癌基因. 另外, 本研究还显示, 结肠癌患者血清miR-302b-3p表达受临床分期、淋巴结转移、循环肿瘤细胞影响, 提示血清miR-302b-3p参与结肠癌进展, 其表达下调, 预示着肿瘤侵袭性更强, 患者术后可能出现复发转移.

本研究中预后不良患者血清LncRNA HOTAIR表达高于预后良好患者, miR-302b-3p表达低于预后不良患者, 这可能是由于HOTAIR可通过与PRC2结合, 促进Wnt/β-eatenin信号通路关键抑制因子WIF-1甲基化, 促使WIF基因沉默或表达下调, 进而调控肿瘤血管新生相关因子, 诱导肿瘤细胞侵袭及转移, 增加术后复发转移风险[28]; 而miR-302b-3p可通过靶控EphA2, 削弱Wnt/β-eatenin信号通路作用, 进而对肿瘤细胞增殖、侵袭及转移发挥抑制作用[29], 同时还可直接靶控Akt2, 抑制肿瘤血管新生相关因子表达, 对肿瘤细胞侵袭及转移发挥抑制作用[30], 因此, 其表达降低提示复发转移风险增加. 进一步ROC曲线显示, 血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达联合预测结肠癌患者术后复发风险的AUC为0.880, 此时敏感度与特异度分别为85.71%、75.38%, 预测效能优于各指标单独预测, 分析原因, 可能是由于LncRNA HOTAIR表达升高, miR-302b-3p表达下调, 可共同促进肿瘤细胞侵袭及转移, 增加结肠癌术后复发转移风险有关, 但其具体机制有待临床日后进一步证实.

4 结论

综上所述, 结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR表达上调, miR-302b-3p表达下调, 与临床分期、淋巴结转移、循环肿瘤细胞阳性有关, 检测二者水平, 有助于预测其预后.

文章亮点

实验背景

近年有研究报道长链非编码RNA(lncRNA) HOTAIR、微小RNA(miRNA)-302b-3p表达异常与恶性肿瘤发生发展有关, 但其与循环肿瘤细胞关系及对预后预测价值的研究较少, 值得进一步研究.

实验动机

结肠癌近年来, 其发病率及病死率呈明显增长趋势. 根治性切除术为结肠癌主要治疗手段, 但仍有10%-50%的患者存在术后复发与转移, 导致其生命质量下降及生存时间缩短. 因此, 早期预测结肠癌患者预后情况尤为关键. 非编码RNA虽不参与编码蛋白质, 但可调控转录或转录后基因表达, 在多种生理病理过程中发挥重要作用, 其包括长链非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(miRNA)等, 是近年来研究热点, 与恶性肿瘤发生、发展也密切相关, 主要通过调控不同靶基因在增殖、凋亡、侵袭及转移等中扮演原癌基因与抑癌基因角色.

实验目标

本研究观察组结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达, 并分析其与循环肿瘤细胞的关系及对预后预测的价值, 旨在为临床工作提供更多可能性.

实验方法

选取2019-05/2023-05临海市中医院行根治性切除术治

疗的结肠癌患者160例作为观察组, 另选取同期本院体检中心160例体检健康志愿者作为对照组. 比较两组LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达, 分析LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达与病理特征的关系, 记录结肠癌患者术后复发转移情况, 并评价LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达对结肠癌术后复发转移的预测价值.

实验结果

血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达预测结肠癌患者术后复发转移风险的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.747(0.672-0.813)、0.785(0.713-0.846), 最佳截断值分别为3.14、0.48, 二者联合预测术后复发转移风险的AUC为0.880(0.919-0.926), 此时敏感度与特异度分别为85.71%、75.38%, 预测效能优于各指标单独预测.

实验结论

结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR表达上调, miR-302b-3p表达下调, 与临床分期、淋巴结转移、循环肿瘤细胞阳性有关, 检测二者水平, 有助于预测其预后.

展望前景

本研究观察组结肠癌患者血清LncRNA HOTAIR、miR-302b-3p表达, 并分析其与循环肿瘤细胞的关系及对预后预测的价值, 旨在为临床工作提供更多可能性.

5 参考文献

1 Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 233-254 [PMID: 36856579 DOI: 10.3322/caac.21772]

2 Zheng RS, Chen R, Han BF, Wang SM, Li L, Sun KX, Zeng HM, Wei WW, He J. [Cancer incidence and mortality in China, 2022]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2024; 46: 221-231 [PMID: 38468501 DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.]

3 Li M, Hu J, Suo L, Wu H, Li Z, Xu X, Zhang S. Efficacy of laparoscopic radical resection of right-sided colon cancer by different surgical approaches: network-meta-analysis. *BMC Surg* 2024; 24: 347 [PMID: 39501308 DOI: 10.1186/s12893-024-02603-z]

4 曹鑫, 丁杨青, 徐玉凤, 王喜梅, 孙悦. Ⅲ期结肠癌患者根治术后复发的影响因素分析. 实用癌症杂志 2022; 37: 1820-1822 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.11.020]

5 Wang Y, Huang X, Chen S, Jiang H, Rao H, Lu L, Wen F, Pei J. In Silico Identification and Validation of Cuproptosis-Related LncRNA Signature as a Novel Prognostic Model and Immune Function Analysis in Colon Adenocarcinoma. *Curr Oncol* 2022; 29: 6573-6593 [PMID: 36135086 DOI: 10.3390/curroncol29090517]

6 Han L, Chen S, Luan Z, Fan M, Wang Y, Sun G, Dai G. Immune function of colon cancer associated miRNA and target genes. *Front Immunol* 2023; 14: 1203070 [PMID: 37465677 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1203070]

7 Hu D, Zhang B, Yu M, Shi W, Zhang L. Identification of prognostic biomarkers and drug target prediction for colon cancer according to a competitive endogenous RNA network. *Mol Med Rep* 2020; 22: 620-632 [PMID: 32468035 DOI: 10.3892/mmr.2020.11171]

8 Amicone L, Marchetti A, Cicchini C. The lncRNA HOTAIR: a pleiotropic regulator of epithelial cell plasticity. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42: 147 [PMID: 37308974 DOI: 10.1186/s13046-023-02725-x]

9 刘景云, 杨斌, 熊丽, 周静, 王倩, 张月. 上皮性卵巢癌患者血清miR-302b-3p、lncRNA SNHG16水平变化及其临床意义. 山东医药 2022; 62: 9-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.16.003]

10 Niu H, Dong S, Li G, Wu S, Sun W. Metformin promotes the normalization of abnormal blood vessels after radiofrequency ablation deficiency in hepatocellular carcinoma by microRNA-302b-3p targeting thioredoxin-interacting protein. *Acta Biochim Pol* 2023; 70: 1005-1014 [PMID: 38131468 DOI: 10.18388/abp.2018_6296]

11 Wang D, Jiang X, Liu Y, Cao G, Zhang X, Kuang Y. Circular RNA circ_HN1 facilitates gastric cancer progression through modulation of the miR-302b-3p/ROCK2 axis. *Mol Cell Biochem* 2021; 476: 199-212 [PMID: 32949310 DOI: 10.1007/s11010-020-03897-2]

12 马国军, 李阳, 付建华, 杨大伟. 循环肿瘤细胞检测在食管胃交界腺癌患者中的临床价值. 中华全科医学 2024; 22: 424-427, 432 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.003417]

13 路帅, 崔庆, 赵强, 周成富, 刘承奎, 薛令凯, 毛鸿屯. 胃癌患者循环肿瘤细胞检测的临床意义. 中国现代普通外科进展 2023; 26: 304-306, 309 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.04.012]

14 翟丁莹. 左右侧结肠癌临床病理特征差异及其五年生存率分析. 延安大学 2024

15 陈俊生. 结肠癌患者手术治疗预后及危险因素. 中国药物与临床 2021; 21: 281-283 [DOI: 10.11655/zgywylc2021.02.039]

16 黄琪越, 李晓芬, 谭斯瑞, 周楠, 勾红峰. 156例结直肠癌骨转移临床病理特征及预后分析. 肿瘤预防与治疗 2023; 36: 87-95 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2023.02.001]

17 Lun W, Luo C. Second primary colorectal cancer in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 253 [PMID: 37495987 DOI: 10.1186/s12876-023-02893-2]

18 Luo Y, Huang S, Wei J, Zhou H, Wang W, Yang J, Deng Q, Wang H, Fu Z. Long noncoding RNA LINC01606 protects colon cancer cells from ferroptotic cell death and promotes stemness by SCD1-Wnt/β-catenin-TFE3 feedback loop signalling. *Clin Transl Med* 2022; 12: e752 [PMID: 35485210 DOI: 10.1002/ctm2.752]

19 楼裘晗, 臧倩, 欧阳媛, 黄伟强, 包剑锋. 血清lncRNA HOTAIR在肝癌患者中的表达及临床诊断意义. 中西医结合肝病杂志 2022; 32: 315-318 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.04.008]

20 刘蜜, 李宗清. 血清lncRNA HULC、lncRNA HOTAIR水平与前列腺癌肿瘤血管生成及根治术后短期预后的关联性探讨. 国际泌尿系统杂志 2024; 44: 431-436 [DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20230316-00108]

21 杨歆, 黎伯胜, 胡长江, 邓西尹, 游扬, 常杏, 杨仕明, 凌贤龙. 血清中lncRNA HOTAIR检测方法的建立及其在结肠癌诊断中的应用价值. 第三军医大学学报 2016; 38: 1148-1153 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201512025]

22 范长儒, 朱朝玉, 张玉良. 外周血TPS、CEA、HOTAIR在结肠癌患者中的表达及临床意义. 解放军医药杂志 2022; 34: 18-20 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.03.005]

23 Chao P, Yongheng F, Jin Z, Yu Z, Shiyong Y, Kunxing Y, Yong M. lncRNA HOTAIR knockdown suppresses gastric cancer cell biological activities. *Food Sci Nutr* 2021; 9: 123-134 [PMID: 33473276 DOI: 10.1002/fsn3.1970]

24 伍远浩, 黄平, 李来春. 平均血小板体积和循环肿瘤细胞对结直肠癌术后复发转移的预测价值. 中国现代普通外科进展 2023; 26: 873-877 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.11.008]

25 Moradi S, Braun T, Baharvand H. miR-302b-3p Promotes Self-Renewal Properties in Leukemia Inhibitory Factor-Withdrawn Embryonic Stem Cells. *Cell J* 2018; 20: 61-72 [PMID: 29308620 DOI: 10.22074/cellj.2018.4846]

26 Guo B, Zhao Z, Wang Z, Li Q, Wang X, Wang W, Song T, Huang C. MicroRNA-302b-3p Suppresses Cell Proliferation Through AKT Pathway by Targeting IGF-1R in Human Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42: 1701-1711 [PMID: 28743112 DOI: 10.1159/000479419]

27 Hu F, Li M, Mo L, Xiao Y, Wang X, Xie B. SOX-17 is involved in invasion and apoptosis of colorectal cancer cells through regulating miR-302b-3p expression. *Cell Biol Int* 2021; 45: 1296-1305 [PMID: 33739578 DOI: 10.1002/cbin.11594]
28 Nazari M, Babakhanzadeh E, Mollazadeh A, Ahmadzade M, Mohammadi Soleimani E, Hajimaqsoudi E. HOTAIR in cancer: diagnostic, prognostic, and therapeutic perspectives. *Cancer Cell Int* 2024; 24: 415 [PMID: 39702144 DOI: 10.1186/s12935-024-03612-x]
29 Huang J, He Y, Mcleod HL, Xie Y, Xiao D, Hu H, Chen P, Shen L, Zeng S, Yin X, Ge J, Li L, Tang L, Ma J, Chen Z. miR-302b inhibits tumorigenesis by targeting EphA2 via Wnt/ β-catenin/EMT signaling cascade in gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 886 [PMID: 29273006 DOI: 10.1186/s12885-017-3875-3]
30 Wang L, Yao J, Sun H, Sun R, Chang S, Yang Y, Song T, Huang C. miR-302b suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting AKT2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 847-855 [PMID: 26254095 DOI: 10.1007/s13277-015-3330-5]

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 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授等主编的《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》由天津科学技术出版社出版.

全书分总论和各论两大部分, 总论分别介绍腹膜的临床解剖学、病理生理学; 腹水的病因学、基本发病因素; 腹水的临床诊断、内镜诊断、实验室诊断和影像诊断; 腹水的内科治疗、内镜治疗、恶性腹水的放化疗; 突出介绍了顽固性腹水诊断、鉴别诊断和治疗的现状和进展; 为了阐明我国医学中医特色, 专章介绍腹水的中医诊断、鉴别诊断与治疗; 随着肝移植的逐步开展, 对肝移植引起腹水的发病机制与处理也做了专题介绍. 各论分别对肝脏、胰腺、肿瘤、心脏、肾脏、血液、内分泌与代谢、免疫系统等疾病, 以及药物、中毒、营养等引起腹水的诊断、鉴别诊断与治疗做了详尽论述. 全书96万余字, 图文并茂, 是目前国内最新的有关腹水诊治方面的专著, 内容实用, 面向基层, 可供消化内科、临床相关科室诊治腹水时参考使用. 本书定价128.00元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332392; 联系人: 何老师.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 148-157

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.148

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

含营养指标的结直肠癌患者化疗后不良反应预测模型构建及验证

陈作伟, 陈 彬, 王韩英

陈作伟, 浙江求是心血管病医院消化内科 浙江省杭州市 310012

陈彬, 浙江省丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

王韩英, 浙江省丽水市人民医院肿瘤放疗科 浙江省丽水市 323000

陈作伟, 主治医师, 研究方向为常见消化病的内镜下诊治和消化道肿瘤患者的诊治.

作者贡献分布: 陈作伟负责文章撰写和修改; 陈彬负责文献查找; 王韩英负责资料整理.

通讯作者: 王韩英, 主治医师, 323000. 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 浙江省丽水市人民医院肿瘤放疗科. chenzuowei1109@163.com

收稿日期: 2024-12-12
修回日期: 2025-01-24
接受日期: 2025-02-20
在线出版日期: 2025-02-28

Construction and verification of a nutritional index-containing adverse reaction prediction model in colorectal cancer patients after chemotherapy

Zuo-Wei Chen, Bin Chen, Han-Ying Wang

Zuo-Wei Chen, Department of Gastroenterology, Qiushi Cardiovascular Hospital, Hangzhou 310012, Zhejiang Province, China

Bin Chen, Department of Gastroenterology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Han-Ying Wang, Department of Oncology Radiotherapy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Han-Ying Wang, Attendant Physician, Department of Oncology Radiotherapy, Lishui People's Hospital, No. 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. chenzuowei1109@163.com

Received: 2024-12-12
Revised: 2025-01-24
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

BACKGROUND

Patients with colorectal cancer are prone to adverse reactions after chemotherapy, but there is a lack of models for early prediction of these adverse reactions. Based on the correlation between nutritional status and chemotherapy and radiochemotherapy adverse reactions in malignant tumors of the digestive system, it is speculated that nutritional status can be used as a factor involved in prognostic models.

AIM

To explore the influencing factors of adverse reactions in patients with colorectal cancer after chemotherapy, and establish a prediction model containing nutritional indexes.

METHODS

A total of 210 patients with colorectal cancer who received chemotherapy in Zhejiang Qiushi Cardiovascular Hospital from July 2017 to March 2021 were selected as a model training set to analyze the incidence of adverse reactions after chemotherapy. The characteristic variables of adverse reactions after chemotherapy in colorectal cancer patients were initially screened by Lasso regression. Logistic regression analysis was performed to identify factors related to the development of adverse reaction in patients with colorectal cancer after chemotherapy. Based on the factors identified, a prediction model was developed. The calibration curve and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the accuracy and differentiation of the model. In addition, 90 patients with colorectal cancer who received chemotherapy in Zhejiang Qiushi Cardiovascular Hospital from April 2021 to March 2024 were selected as a model validation set to verify the constructed nomogram

model.

RESULTS

After one cycle of chemotherapy, of 210 patients with colorectal cancer in the modeling set, 85 (40.48%) patients with colorectal cancer in the model training group had adverse reactions (≥ Grade III) and 125 (59.52%) had no adverse reactions and were included in the no-occurrence group. Lasso regression analysis showed that when the penalty coefficient λ = 0.072, the model had good performance and the least influencing factors. Six predictive variables were finally selected, which were age, lactate dehydrogenase, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score and the nutrition indexes albumin, total lymphocyte count, and hemoglobin. Logistic analysis showed that age, ECOG score, lactate dehydrogenase, and the nutritional indexes albumin, hemoglobin, and total lymphocyte count were all influencing factors of adverse reactions after chemotherapy in colorectal cancer patients (P < 0.05). Based on these six influencing factors, a nomogram prediction model was established. The area under the ROC curve of the model for predicting chemotherapy adverse reactions in the training set was 0.811 [95% confidence interval (CI): 0.754-0.869], and the consistency index of factors related to predicting the occurrence of chemotherapy adverse reactions in colorectal cancer patients was 0.839 (95%CI: 0.778-0.902), which was highly correlated with the actual observation results, suggesting that the model had good differentiation and accuracy. The validation set patient data was used to verify the nomogram model, and the results were compared with the actual results. The prediction sensitivity of the model was 94.44% (34/36), the specificity was 92.59% (50/54), and the total prediction accuracy was 93.33% (84/90).

CONCLUSION

Age, ECOG score, lactate dehydrogenase, and the nutritional indexes albumin, total lymphocyte count, and hemoglobin are all factors affecting the occurrence of chemotherapy adverse reactions in patients with colorectal cancer. The prediction model developed based on these indexes can accurately predict the risk of chemotherapy adverse reactions in patients, and provide a reference for clinical prevention and treatment.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Chemotherapy; Nutritional index; Adverse reactions; Nomogram prediction model

Citation: Chen ZW, Chen B, Wang HY. Construction and verification of a nutritional index-containing adverse reaction prediction model in colorectal cancer patients after chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 148-157

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/148.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.148

摘要

背景

结直肠癌患者化疗后易出现不良反应, 但缺乏早期预测模型, 基于营养状况与消化系统恶性肿瘤化疗、放化疗不良反应具有一定相关性, 推测其可作为预后模型相关因素.

目的

探究结直肠癌患者化疗后不良反应发生影响因素, 并构建含营养指标的预测模型.

方法

选取2017-07/2021-03浙江求是心血管病医院接受化疗的结直肠癌患者210例作为模型建模集, 统计患者化疗后不良反应发生率, 采用Lasso初筛结直肠癌患者化疗后不良反应的特征变量, Logistic分析结直肠癌患者化疗后不良反应因素; 构建列线图模型, 并采用校准曲线、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价该模型准确度及区分度. 另选取2021-04/2024-03接受化疗的结直肠癌患者90例作为模型验证集, 对构建的列线图模型进行验证.

结果

化疗1个疗程结束后, 建模集210例结直肠癌患者中, 85例(40.48%)发生不良反应(≥Ⅲ级)纳入发生组, 125例(59.52%)未发生不良反应纳入未发生组; Lasso回归分析显示, 当惩罚系数λ = 0.072时模型性能优良且影响因素最少, 最终筛选出6个预测变量为年龄、乳酸脱氢酶、ECOG评分及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白; Logistic分析显示, 年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、血红蛋白、总淋巴细胞计数均为结直肠癌患者化疗后不良反应影响因素(P<0.05); 根据影响因素(年龄、乳酸脱氢酶、ECOG评分及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白)建立列线图预测模型, 该列线图模型在建模集中的ROC曲线的曲线下面积为0.811(95%CI: 0.754-0.869), 预测结直肠癌患者化疗不良反应发生相关因素的一致性指数为0.839(95%CI: 0.778-0.902), 与实际观察结果相关性较高, 提示该模型具有良好区分度及准确度; 使用验证集患者数据对构成化疗不良反应的列线图模型进行验证, 与实际结果进行比较分析, 该模型预测敏感度为94.44%(34/36), 特异度为92.59%(50/54), 总预测准确率为93.33%(84/90).

结论

年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白均为结直肠癌患者化疗不良反应发生的影响因素, 基于此构建含营养指标的列线图预测模型可较为准确地预测患者化疗不

良反应发生风险, 为临床防治工作提供参考依据.

© **The Author(s) 2025.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 化疗; 营养指标; 不良反应; 列线图预测模型

核心提要: 本研究首次探讨营养指标与结直肠癌患者化疗不良反应发生的相关性, 并构建含营养指标的列线图预测模型, 为临床完善此类患者化疗不良反应发生风险评估提供参考.

文献来源: 陈作伟, 陈彬, 王韩英. 含营养指标的结直肠癌患者化疗后不良反应预测模型构建及验证. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 148-157
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/148.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.148

0 引言

结直肠癌为消化系统肿瘤常见类型, 据调查, 2020年全球新发结直肠癌约190万例, 约占全部恶性肿瘤发病病例的10%[1,2]. 结直肠癌早期诊断率较低, 约1/3患者就诊时出现转移, 手术切除患者也有1/2将因转移或复发进展为晚期癌, 此类患者主要治疗策略之一为化疗[3,4], 虽改善了患者生存结局, 但化疗药物可能引起消化道反应、神经毒性、骨髓抑制等多种不良反应[5,6]. 结直肠癌患者长期暴露于化疗所致的不良反应中, 持续评估及管理尤为关键. 有文献指出, 约50%结直肠癌患者处于营养风险状况[7]. 结直肠是与营养物质吸收、代谢密切相关的中枢器官, 肿瘤演变及治疗均可结直肠功能造成直接影响, 故营养不良风险较高, 并可能在化疗期间持续恶化, 降低患者化疗耐受性而影响预后[8]. 尽管已有研究证实, 营养状况与胃癌化疗、食管癌同步放化疗不良反应具有一定相关性[9,10], 但关于结直肠癌的研究较少. 基于此, 本研究通过分析结直肠癌化疗患者临床资料及营养指标差异, 并以此构建预测模型, 旨在为结直肠癌化疗提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经浙江求是心血管病医院医学伦理委员会审核批准(批件文号: 326TN669), 选取2017-07/2021-03接受化疗的结直肠癌患者210例作为模型建模集, 其中男108例, 女102例, 年龄18-80(62.44±8.12)岁, 体质量指数18-26(21.45±10.27) kg/m^2; 另选取2021-04/2024-03接受化疗的结直肠癌患者90例作为模型验证集, 男47例, 女43例, 年龄18-80(63.10±7.94)岁, BMI: 18-27(21.82±10.27) kg/m^2.

纳入标准: (1)均符合结直肠癌诊断标准[11], 并经病理学检查证实均为腺癌; (2)肿瘤分期为III期, 均首次接受化疗; (3)年龄≥18岁; (4)自愿签署研究同意书, 且可获取完整病历资料. 排除标准: (1)化疗前接受放疗、手术或靶向治疗者; (2)未进行化疗不良反应评估者; (3)伴有重要脏器严重疾病, 影响化疗者; (4)对化疗药物及其辅料过敏者; (5)预计生存期不足3个月者; (6)DNA测序显示Kras、NRras、BRAF、PIK3C及错配修复基因等突变者; (7)妊娠期、哺乳期女性.

1.2 方法

1.2.1 化疗方案: 建模集、验证集患者均采用静脉化疗, 化疗方案包括: (1)FOLFOX方案: 奥沙利铂135 mg/m^2, 静脉滴注, 第1天; 氟尿嘧啶400 mg/m^2, 静脉滴注第1-2天; 亚叶酸钙200 mg/m^2, 静脉滴注第1-2天; (2)XELOX方案: 奥沙利铂130 mg/m^2, 静脉滴注, 第1天; 卡培他滨1000 mg/m^2, 口服, 2次/d, 第1-14天. 21天为1个疗程.

1.2.2 基本资料收集: 通过病历资料查询等方式收集患者基本资料, 包括性别、肿瘤分期、BMI、肿瘤直径、组织学分级、舒张压、化疗方案、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、吸烟史、主观整体营养状况评估量表(Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA)评分、收缩压、年龄.

1.2.3 实验室指标检查: 化疗前, 收集空腹状态下5 mL肘静脉血, 采用LH750型血细胞分析仪测定白蛋白、淋巴细胞、血红蛋白等, 日立7600型生化分析仪测定总胆固醇、空腹血糖、总胆红素、血肌酐水平.

1.2.4 不良反应评价: 化疗1个疗程后, 根据CTCAE5.0确定结直肠癌化疗患者是否发生化疗不良反应, 包括消化道症状(恶心、腹泻、呕吐等)、血液系统反应(血小板、血红蛋白及白细胞降低), 上述不良反应分为0-Ⅳ级, 其中III-Ⅳ级属于重度不良反应, 本研究统计结直肠癌化疗患者III-Ⅳ级不良反应, 纳入发生组, 其余纳入未发生组.

1.2.5 质量控制: 入选病例严格执行纳入及排除标准, 并由经过统一、专业培训的工作人员进行数据收集, Epidata软件平行双录数据, 确保准确无误.

统计学处理 SPSS 26.0分析, 计量资料(符合正态分布)用(mean±SD)表示, t检验; 计数资料用n(%)表示, χ^2检验; 等级资料以秩和检验; 结直肠癌患者化疗后不良反应发生相关因素采用Lasso-Logistic回归分析; 列线图预测模型构建采用R软件, 并分别采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线评价该模型区分度、准确度. 行双侧检验, 检验水准$\alpha = 0.05$.

表 1 建模集结直肠癌患者化疗后不良反应发生情况, *n*(%)

不良反应	0级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
消化道反应					
恶心	10(4.76)	81(38.57)	34(16.19)	60(28.57)	25(11.90)
呕吐	13(6.19)	76(36.19)	50(23.81)	52(24.76)	19(90.05)
腹泻	27(12.86)	68(32.38)	38(18.10)	57(27.14)	20(9.52)
血液系统反应					
血小板降低	50(23.81)	90(42.86)	35(16.67)	27(12.86)	8(3.81)
白细胞降低	41(19.52)	98(46.67)	33(15.71)	23(10.95)	15(7.14)
血红蛋白降低	65(30.95)	71(33.81)	25(11.90)	32(15.24)	17(8.10)

2 结果

2.1 建模集结直肠癌患者化疗后不良反应发生情况 化疗1个疗程结束后, 建模集210例结直肠癌患者中, 85例(40.48%)发生不良反应(≥Ⅲ级)纳入发生组, 125例(59.52%)未发生不良反应纳入未发生组, 不良反应见表1.

2.2 结直肠癌患者化疗后不良反应发生的单因素分析 建模集发生组与未发生组在性别、肿瘤分期、肿瘤直径、收缩压、组织学分级、空腹血糖、总胆固醇、化疗方案、吸烟史、总胆红素、舒张压、血肌酐方面比较无明显差异; 发生组与未发生组在年龄、体质量指数、ECOG评分、PG-SGA评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白方面差异有统计学意义(P<0.05), 见表2.

2.3 结直肠癌患者化疗后不良反应发生的多因素Lasso-Logistic回归分析

2.3.1 Lasso特征性变量初筛: 以结直肠癌患者化疗后不良反应发生为因变量, 以单因素分析中P<0.05的8个变量作为自变量. Lasso回归分析, 随着惩罚系数λ变化, 体质量指数、PG-SGA评分的系数随着logλ变化被压缩至0, 避免了模型的过度拟合, 结直肠癌患者化疗后不良反应特征变量筛选图见图1. 以交叉验证法绘制均方误差随logλ的变化图, 当惩罚系数λ = 0.072时模型性能优良且影响因素最少, 最终筛选出6个预测变量为年龄、乳酸脱氢酶、ECOG评分及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白.

2.3.2 多因素Logistic回归分析: 以结直肠癌患者化疗后不良反应发生情况为因变量, 以Lasso初筛出的6个变量: 年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、血红蛋白、总淋巴细胞计数作为自变量, 按照表3进行赋值, 纳入Logistic结果显示, 年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、血红蛋白、总淋巴细胞计数均为结直肠癌患者化疗后不良反应发生影响因素(P<0.05). 见表4.

2.4 结直肠癌患者化疗后不良反应预测模型的构建与评估 将建模集中结直肠癌患者化疗不良反应发生的影响因素纳入列线图模型, 见图2. 进一步研究显示, 该列线图模型在建模集中的ROC曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.811(95%CI: 0.754-0.869), 预测结直肠癌患者化疗不良反应发生相关因素的一致性指数为0.839(95%CI: 0.778-0.902), 与实际观察结果相关性较高, 提示该模型具有良好区分度及准确度. 见图3和4.

2.5 结直肠癌患者化疗后不良反应预测模型的验证 使用验证集患者数据对构成化疗不良反应的列线图模型进行验证, 与实际结果进行比较分析, 该模型预测敏感度为94.44%(34/36), 特异度为92.59%(50/54), 总预测准确率为93.33%(84/90), 见表5.

3 讨论

化疗作为结直肠癌常用治疗手段之一, 具有良好的杀伤肿瘤细胞作用, 但其同时还影响机体其他正常细胞, 可造成胃肠道反应、神经毒性、胃肠道反应等一系列不良反应, 影响患者预后生存质量[12-14]. 本研究结果显示, 210例患者中, 40.48%发生不良反应(≥Ⅲ级), 提示结直肠癌患者化疗不良反应发生率处于较高水平, 因此, 在针对结直肠癌的化疗中, 保证化疗疗效基础上, 如何预测化疗不良反应发生, 进行个性化预防性处理, 从而提高患者生存质量为临床亟待解决问题之一.

本研究分析结直肠癌患者化疗不良反应的影响因素涉及广泛, 包括年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶及营养指标, 其中年龄、ECOG评分在既往关于恶性肿瘤化疗不良反应研究中已有相关说明, 如谷俊杰等[9]在一项胃癌研究中, 指出, ECOG评分≥1分即为≥70岁晚期胃癌患者化疗后不良反应发生的危险因素; 另一项国外研究说明, 相较于ECOG评分为0-1分患者, ECOG评分2分患者血液系统不良反应Ⅲ-Ⅳ级发生率较高, 化疗药物减量及中断或延迟化疗情况更为常见[15]; 邵亚娟等[16]指出, 年龄是非小细胞肺癌患者化疗不良反应发生中较为重要的因素; 另一项预测老年患者化疗毒性风险研究表

表 2　建模集结直肠癌患者化疗后不良反应发生的单因素分析

项目	发生组(n = 85)	未发生组(n = 125)	$t/\chi^2/u$	P值
性别				
男	45(52.94)	63(50.40)	0.131	0.718
女	40(47.06)	62(49.60)		
年龄(岁)	65.84 ± 6.96	60.13 ± 8.29	5.220	<0.001
体质量指数(kg/m^2)	20.59 ± 1.24	22.04 ± 1.52	7.296	<0.001
肿瘤类型				
结肠癌	48(56.47)	71(56.80)	0.002	0.962
直肠癌	37(43.53)	54(43.20)		
肿瘤直径(cm)	4.38 ± 1.05	4.12 ± 0.87	1.953	0.052
肿瘤分期				
IIIa期	51(60.00)	82(65.60)	0.683	0.408
IIIb期	34(40.00)	43(34.40)		
组织学分级				
低分化	28(32.94)	37(29.60)	0.561	0.575
中分化	43(50.59)	66(52.80)		
高分化	14(16.47)	22(17.60)		
化疗方案				
FOLFOX方案	45(52.94)	69(55.20)	0.104	0.747
XELOX方案	40(47.06)	56(44.80)		
ECOG评分				
0–1分	37(43.53)	73(58.40)	4.486	0.034
2–3分	48(56.47)	52(41.60)		
PG–SGA评分				
0–1分	18(21.18)	40(32.00)	3.222	0.001
2–3分	20(23.53)	47(37.60)		
4–8分	20(23.53)	20(16.00)		
≥9分	27(31.76)	18(14.40)		
吸烟史	32(37.65)	44(35.20)	0.131	0.717
舒张压(mmHg)	127.82 ± 22.85	132.41 ± 25.69	1.328	0.186
收缩压(mmHg)	78.76 ± 13.19	82.06 ± 15.47	1.609	0.109
营养指标				
白蛋白(g/L)	29.83 ± 3.25	32.41 ± 4.06	4.889	<0.001
总淋巴细胞计数(×10^9/L)	1.12 ± 0.25	1.56 ± 0.31	10.894	<0.001
血红蛋白(g/L)	98.42 ± 10.26	109.41 ± 15.83	5.648	<0.001
其他生化指标				
空腹血糖(mmol/L)	6.82 ± 1.13	6.57 ± 1.19	1.525	0.129
总胆固醇(mmol/L)	4.82 ± 0.87	4.69 ± 1.02	0.961	0.338
总胆红素(μmol/L)	13.87 ± 2.32	14.29 ± 3.02	1.083	0.280
血肌酐(μmol/L)	85.85 ± 10.41	87.42 ± 11.33	1.018	0.310
乳酸脱氢酶(g/L)	149.84 ± 20.49	125.76 ± 23.82	7.601	<0.001

FOLFOX方案: 奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶方案; XELOX方案: 奥沙利铂+卡培他滨方案; ECOG评分: 美国东部肿瘤协作组评分; PG–SGA评分: 主观整体营养状况评估量表评分.

明[17], 乳酸脱氢酶与化疗不良反应中骨髓毒性密切相关. 但上述研究与本研究人群存在明显差异, 均属于老年群体, 而本研究选取结直肠癌患者年龄范围较广, 结合本研究结果, 充分说明年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶均为影响结直肠癌患者化疗不良反应的危险因素, 且不论是老年人群还是非老年群体. 既往研究中还显示肾功能下降与老年恶性肿瘤化疗不良反应发生有关[18], 但本研究中发生组与未发生组肾功能指标血肌酐水平未见明显异常, 可能与本研究所选病例并非均为老年群体有关, 老年群体伴随多系统功能衰退, 肾功能下降为其重要功

表 3　变量赋值情况

变量	序号	变量说明	变量赋值
自变量			
年龄	X1	连续变量	按照实际值
ECOG评分	X2	分类变量	0–1分 = 0, 2–3分 = 1
乳酸脱氢酶	X3	连续变量	按照实际值
营养指标			
白蛋白	X4	连续变量	按照实际值
总淋巴细胞计数	X5	连续变量	按照实际值
血红蛋白	X6	连续变量	按照实际值
因变量			
化疗后不良反应	Y	分类变量	未发生 = 0, 发生 = 1

ECOG评分: 美国东部肿瘤协作组评分.

表 4　多因素Logistic回归分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2	*P*值	OR	95%CI
年龄	0.770	0.302	6.495	<0.001	2.159	1.274–7.659
ECOG评分	0.959	0.324	8.752	<0.001	2.608	1.037–6.558
乳酸脱氢酶	0.524	0.178	8.673	<0.001	1.689	1.379–3.069
营养指标						
白蛋白	–0.623	0.212	8.639	<0.001	0.536	0.415–0.693
总淋巴细胞计数	–0.638	0.259	6.060	<0.001	0.529	0.398–0.702
血红蛋白	–0.597	0.203	8.662	<0.001	0.550	0.424–0.714

ECOG评分: 美国东部肿瘤协作组评分.

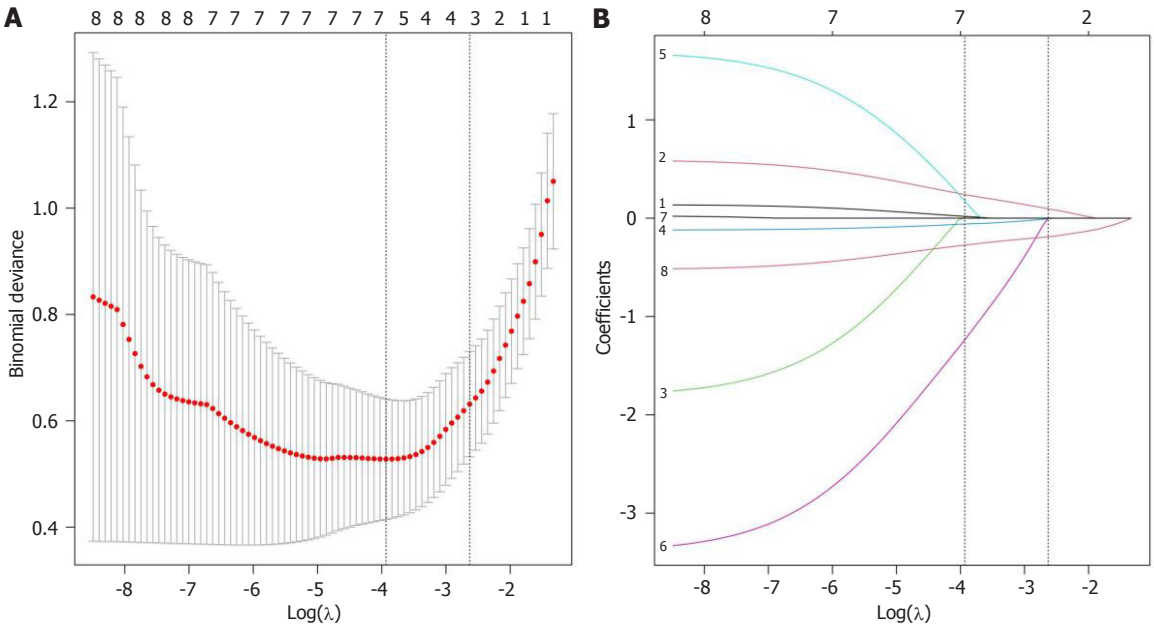

图 1　结直肠癌患者化疗后不良反应特征变量的Lasso初筛. A: Lasso回归筛选变量动态过程图; B: 交叉验证最佳参数λ的选择过程图.

能变化之一, 故未纳入Logistic分析.

受肿瘤位置影响, 结直肠癌患者胃肠吸收消化功能减弱, 加之肿瘤细胞恶性进展需消耗大量营养物质, 通常情况下表现为营养风险[19,20]. 传统营养状况评价指标

表 5　结直肠癌患者化疗不良反应风险的列线图预测模型(例)

类别	实际发生	实际未发生	合计
预测发生	34	4	38
预测未发生	2	50	52
合计	36	54	90

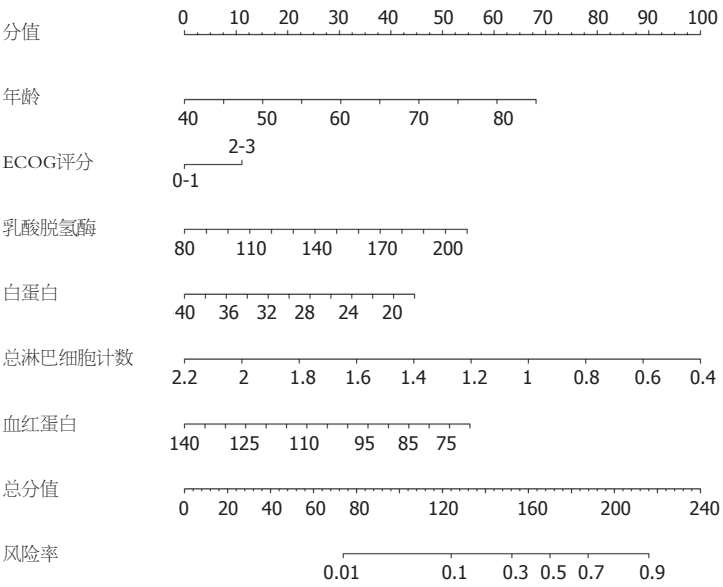

图 2　结直肠癌患者化疗后不良反应风险列线图预测模型. ECOG评分: 美国东部肿瘤协作组评分.

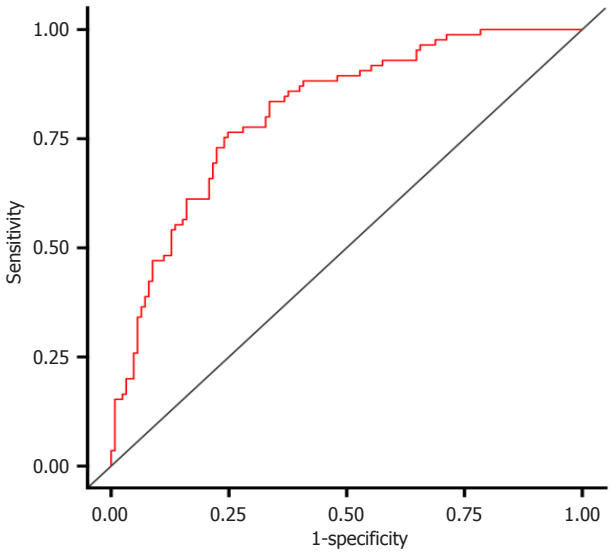

图 3　列线图预测模型的ROC曲线. ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

涉及白蛋白、总淋巴细胞计数及血红蛋白, 其中白蛋白、血红蛋白应用较为广泛, 其水平下降提示营养不良风险越高[21]. 既往研究发现[22], 在营养不良筛查中, 总淋巴细胞计数较其他传统营养指标检出率高. 本研究中营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数及血红蛋白均为结直肠癌患者化疗不良反应发生的影响因素. 作为药物及人体代谢产物载体, 白蛋白与细胞毒性抗癌药物结合, 对药代动力学发挥作用, 其水平下降, 可化疗不良反应风险[23]. 血红蛋白除与恶性肿瘤患者营养有关外, 还与骨髓抑制等血液不良反应有关[24]. 淋巴细胞计数为机体主

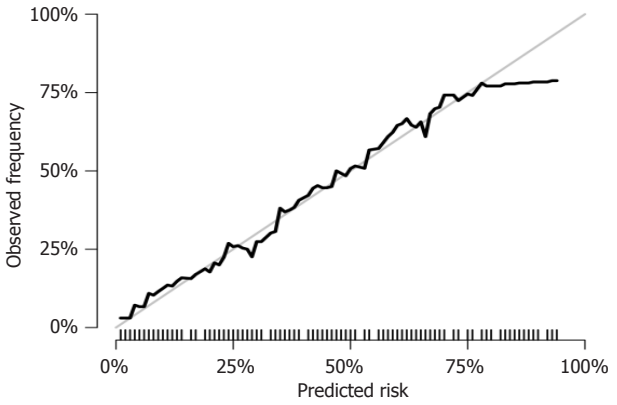

图 4　列线图预测模型的校准曲线.

要免疫细胞, 其水平异常提示患者免疫功能较差, 而免疫功能差与化疗不良反应发生密切相关[25].

本研究为降低多重共线性对结直肠癌患者化疗不良反应风险预测模型的影响, 采用Lasso-Logistic回归分析筛选影响因素, 最终获取年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白, 以此构建列线图预测模型, 该模型无需复杂运算, 仅通过作辅助线及简单求和即可快速获取结直肠癌患者化疗不良反应风险. 为保证列线图模型预测准确性, 本研究通过多方面验证, 结果显示该模型预测AUC值为0.811(95%CI: 0.754-0.869), 且该模型结果与实际观察结果具有较高一致性, 充分说明该模型具有良好的区分度及准确度. 此外, 为提高列线图模型的普适性, 本研究选取90例结直肠癌化疗患者进行外部验证, 结果显示该模型敏感度、特异度分别为94.44%、92.59%, 说明该模型可推广应用.

4 结论

综上所述, 年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白均为结直肠癌患者化疗不良反应发生的影响因素, 基于此构建含营养指标的列线图预测模型可较为准确地预测患者化疗不良反应发生风险, 为临床防治工作提供参考依据.

文章亮点

实验背景

结直肠癌患者化疗后易出现不良反应, 但缺乏早期预测模型, 基于营养状况与消化系统恶性肿瘤化疗、放化疗不良反应具有一定相关性, 推测其可作为预后模型相关因素.

实验动机

结直肠癌早期诊断率较低, 约1/3患者就诊时出现转移, 手术切除患者也有1/2将因转移或复发进展为晚期癌, 此类患者主要治疗策略之一为化疗, 虽改善了患者生存结局, 但化疗药物可能引起消化道反应、神经毒性、骨髓抑制等多种不良反应.

实验目标

本研究通过分析结直肠癌化疗患者临床资料及营养指标差异, 并以此构建预测模型, 旨在为结直肠癌化疗提供参考依据.

实验方法

选取2017-07/2021-03浙江求是心血管病医院接受化疗的结直肠癌患者210例作为模型建模集, 统计患者化疗后不良反应发生率, 采用Lasso初筛结直肠癌患者化疗后不良反应的特征变量, Logistic分析结直肠癌患者化疗后不良反应因素; 构建列线图模型, 并采用校准曲线、受试者工作特征曲线评价该模型准确度及区分度. 另选取2021-04/2024-03接受化疗的结直肠癌患者90例作为模型验证集, 对构建的列线图模型进行验证.

实验结果

年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白均为结直肠癌患者化疗不良反应发生的影响因素, 基于此构建含营养指标的列线图预测模型可较为准确地预测患者化疗不良反应发生风险.

实验结论

年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶及营养指标白蛋白、总淋巴细胞计数、血红蛋白均为结直肠癌患者化疗不良反应发生的影响因素, 基于此构建含营养指标的列线图预测模型可较为准确地预测患者化疗不良反应发生风险.

展望前景

本研究通过分析结直肠癌化疗患者临床资料及营养指标差异, 并以此构建预测模型, 旨在为结直肠癌化疗提供参考依据.

5 参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]

2 Barnell EK, Wurtzler EM, La Rocca J, Fitzgerald T, Petrone J, Hao Y, Kang Y, Holmes FL, Lieberman DA. Multitarget Stool RNA Test for Colorectal Cancer Screening. *JAMA* 2023; 330: 1760-1768 [PMID: 37870871 DOI: 10.1001/jama.2023.22231]

3 Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fourchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong WY, Fogelman D, Marinello P, Andre T; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 659-670 [PMID: 35427471 DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8]

4 Fakih M, Sandhu J, Lim D, Li X, Li S, Wang C. Regorafenib, Ipilimumab, and Nivolumab for Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer and Disease Progression With Prior Chemotherapy: A Phase 1 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9: 627-634 [PMID: 36892833 DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7845]

5 赖曼, 李娟, 李瑶, 李卓虹. 芍药汤加减联合FOLFOX6方案、常规治疗对湿热蕴结型结直肠癌术后辅助化疗患者的临床疗效. 中成药 2022; 44: 2834-2838 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.015]

6 André T, Falcone A, Shparyk Y, Moiseenko F, Polo-Marques E, Csöszi T, Campos-Bragagnoli A, Liposits G, Chmielowska E, Aubel P, Martín L, Fougeray R, Amellal N, Saunders MP. Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab versus capecitabine plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy (SOLSTICE): a randomised, open-label phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 133-144 [PMID: 36470291 DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00334-X]

7 李敏, 漆凤霞, 鞠楷, 黄翠萍, 陈邱玲. 242例老年结直肠癌术前MNA-SF与NRS2002营养筛查结果及预后分析. 河北医学 2017; 23: 1623-1628 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.10.012]

8 张继康, 徐晋, 金振华. 加味八珍汤联合化学治疗对结肠癌术后患者营养状况及免疫功能的影响. 安徽中医药大学学报 2023; 42: 9-13 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2023.03.003]

9 谷俊杰, 杨莹, 王晨宇, 高洋, 由婷婷, 白春梅, 赵林. 70岁及以上临床晚期胃癌患者化疗相关不良反应的列线图预测模型的构建与验证. 中国肿瘤临床 2022; 49: 507-511 [DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211824]

10 王倩, 王军, 王祎, 景绍武, 刘青, 曹峰, 焦文鹏, 杨从容, 程云杰, 武亚晶. 营养状况与炎症指标对食管癌同期放化疗急性不良反应的影响. 中华放射肿瘤学杂志 2017; 26: 1012-1018 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.09.007]

11 Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Garrido-Laguna I, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 359-369 [PMID: 29632055 DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021]

12 Thibaudin M, Fumet JD, Chibaudel B, Bennouna J, Borg C, Martin-Babau J, Cohen R, Fonck M, Taieb J, Limagne E, Blanc J, Ballot E, Hampe L, Bon M, Daumoine S, Peroz M, Mananet H, Derangère V, Boidot R, Michaud HA, Laheurte C, Adotevi O, Bertaut A, Truntzer C, Ghiringhelli F. First-line durvalumab and tremelimumab with chemotherapy in RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a phase 1b/2 trial. *Nat Med* 2023; 29: 2087-2098 [PMID: 37563240 DOI: 10.1038/s41591-023-02497-z]

13 Akdeniz N, Kaplan MA, Uncu D, İnanç M, Kaya S, Dane F, Küçüköner M, Demirci A, Bilici M, Durnalı AG, Koral L, Şendur MAN, Erol C, Türkmen E, Ölmez ÖF, Açıkgöz Ö, Laçin Ş, Şahinli H, Urakçı Z, Işıkdoğan A. The comparison of FOLFOX regimens with different doses of 5-FU for the adjuvant treatment of colorectal cancer: a multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 1311-1319 [PMID: 33586012 DOI: 10.1007/s00384-021-03888-9]

14 Raschzok N, Stintzing S, Heinemann V, Rauch G, Ricke J, Guckenberger M, Kurreck A, Alig AHS, Stahler A, Bullinger L, Schmelzle M, Schöning W, Lurje G, Krenzien F, Haase O, Rau B, Gebauer B, Sauer IM, Pratschke J, Modest DP. FIRE-9 - PORT / AIO-KRK-0418: a prospective, randomized, open, multicenter Phase III trial to investigate the efficacy of adjuvant/additive chemotherapy in patients with definitely-treated metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2022; 22: 359 [PMID: 35366831 DOI: 10.1186/s12885-022-09422-6]

15 Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, Turkmen E, Esenkaya A, Uzunoglu S, Cicin I. Comparative analysis of the efficacy and safety of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (modified FOLFOX6) with advanced gastric cancer patients having a good or poor performance status. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2355-2359 [PMID: 25824764 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.6.2355]

16 邵亚娟, 刘俊良, 白春梅, 赵林. 肿瘤患者化疗后严重不良反应相关因素分析. 癌症进展 2017; 15: 942-946 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.08.27]

17 Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, Levine RM, Lubiner ET, Reyes P, Schreiber FJ 3rd, Balducci L. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377-3386 [PMID: 22072065 DOI: 10.1002/cncr.26646]

18 Wildes TM, Ruwe AP, Fournier C, Gao F, Carson KR, Piccirillo JF, Tan B, Colditz GA. Geriatric assessment is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 227-234 [PMID: 23795224 DOI: 10.1016/j.jgo.2013.02.002]

19 Suzuki S, Goto A, Nakatochi M, Narita A, Yamaji T, Sawada N, Katagiri R, Iwagami M, Hanyuda A, Hachiya T, Sutoh Y, Oze I, Koyanagi YN, Kasugai Y, Taniyama Y, Ito H, Ikezaki H, Nishida Y, Tamura T, Mikami H, Takezaki T, Suzuki S, Ozaki E, Kuriki K, Takashima N, Arisawa K, Takeuchi K, Tanno K, Shimizu A, Tamiya G, Hozawa A, Kinoshita K, Wakai K, Sasaki M, Yamamoto M, Matsuo K, Tsugane S, Iwasaki M. Body mass index and colorectal cancer risk: A Mendelian randomization study. *Cancer Sci* 2021; 112: 1579-1588 [PMID: 33506574 DOI: 10.1111/cas.14824]

20 Tsilidis KK, Papadimitriou N, Dimou N, Gill D, Lewis SJ, Martin RM, Murphy N, Markozannes G, Zuber V, Cross AJ, Burrows K, Lopez DS, Key TJ, Travis RC, Perez-Cornago A, Hunter DJ, van Duijnhoven FJB, Albanes D, Arndt V, Berndt SI, Bézieau S, Bishop DT, Boehm J, Brenner H, Burnett-Hartman A, Campbell PT, Casey G, Castellví-Bel S, Chan AT, Chang-Claude J, de la Chapelle A, Figueiredo JC, Gallinger SJ, Giles GG, Goodman PJ, Gsur A, Hampe J, Hampel H, Hoffmeister M, Jenkins MA, Keku

TO, Kweon SS, Larsson SC, Le Marchand L, Li CI, Li L, Lindblom A, Martín V, Milne RL, Moreno V, Nan H, Nassir R, Newcomb PA, Offit K, Pharoah PDP, Platz EA, Potter JD, Qi L, Rennert G, Sakoda LC, Schafmayer C, Slattery ML, Snetselaar L, Schenk J, Thibodeau SN, Ulrich CM, Van Guelpen B, Harlid S, Visvanathan K, Vodickova L, Wang H, White E, Wolk A, Woods MO, Wu AH, Zheng W, Bueno-de-Mesquita B, Boutron-Ruault MC, Hughes DJ, Jakszyn P, Kühn T, Palli D, Riboli E, Giovannucci EL, Banbury BL, Gruber SB, Peters U, Gunter MJ. Genetically predicted circulating concentrations of micronutrients and risk of colorectal cancer among individuals of European descent: a Mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 1490-1502 [PMID: 33740060 DOI: 10.1093/ajcn/nqab003]

21 毛俊, 纪莉莎, 张子蓉, 唐华平. 基于血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板评分建立的列线图对非小细胞肺癌患者总生存期的预测价值. 中国临床医生杂志 2023; 51: 545-551 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2023.05.010]

22 李翠翠, 杨辉, 王健. 红细胞体积分布宽度、总淋巴细胞计数对社区获得性肺炎并发脓毒症预后评估的价值分析. 现代医学 2022; 50: 279-284 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2022.03.002]

23 张丽莉, 何淼, 何迎盈, 王涛, 谢雪健. 口服营养补充对头颈部肿瘤同步放化疗期间营养状况及毒副反应的影响. 肿瘤预防与治疗 2020; 33: 858-864 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2020.10.007]

24 魏曾曾, 王同, 杜峰. 血红蛋白联合营养风险筛查对恶性肿瘤患者癌因性疲乏的预测效果分析. 临床和实验医学杂志 2023; 22: 987-990 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.09.024]

25 Lu C, Liu Y, Chen B, Yang H, Hu H, Liu Y, Zhao Y. Prognostic value of lymphocyte count in severe COVID-19 patients with corticosteroid treatment. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 106 [PMID: 33654057 DOI: 10.1038/s41392-021-00517-3]

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 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内28个省、市、自治区和171位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): 158-168

DOI: 10.11569/wcjd.v33.i2.158

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

成人骶尾部成熟型囊性畸胎瘤合并消化系统症状28例临床分析

王 宇, 唐月翠, 王 明, 刘洪俊, 李乐平, 郭晓波

王宇, 唐月翠, 刘洪俊, 李乐平, 郭晓波, 山东第一医科大学附属省立医院胃肠外科 山东省济南市 250021

王明, 山东省立医院菏泽医院 山东省菏泽市 274000

王宇, 硕士研究生, 研究方向为胃肠道肿瘤相关诊疗.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81672379.

作者贡献分布: 此课题由王宇、郭晓波负责设计研究; 研究过程由王宇、唐月翠、王明、刘洪俊、李乐平、郭晓波操作完成; 数据获取由唐月翠、王明、刘洪俊、李乐平完成; 数据分析由唐月翠、王明完成; 本论文写作由王宇、郭晓波完成; 文章最终批判性修改由郭晓波完成.

通讯作者: 郭晓波, 主任医师, 250021, 山东省济南市槐荫区经五路324号, 山东第一医科大学附属省立医院胃肠外科. guo992352@hotmail.com

收稿日期: 2024-11-27
修回日期: 2024-12-31
接受日期: 2025-02-20
在线出版日期: 2025-02-28

Mature cystic sacrococcygeal teratoma in adults with digestive system symptoms: Analysis of 28 cases

Yu Wang, Yue-Cui Tang, Ming Wang, Hong-Jun Liu, Le-Ping Li, Xiao-Bo Guo

Yu Wang, Yue-Cui Tang, Hong-Jun Liu, Le-Ping Li, Xiao-Bo Guo, Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Ming Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Heze Hospital, Shandong Provincial Hospital, Heze 274000, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81672379.

Corresponding author: Xiao-Bo Guo, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, No. 324 Jingwu Road, Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China. guo992352@hotmail.com

Received: 2024-11-27
Revised: 2024-12-31
Accepted: 2025-02-20
Published online: 2025-02-28

Abstract

BACKGROUND

Mature cystic sacrococcygeal teratoma (SCT) is exceedingly rare in adults, with limited clinical studies and literature available. This study examined the clinical outcomes of 28 adult patients with mature cystic SCT treated surgically, aiming to provide a foundation for optimizing surgical strategies for this rare condition.

AIM

To retrospectively evaluate the clinical effectiveness of surgical treatment for mature cystic SCT in adults with digestive system symptoms.

METHODS

The clinical data of 28 adult patients with mature cystic SCT, admitted to the Provincial Hospital of Shandong First Medical University between January 2018 and November 2024, were retrospectively analyzed. All patients underwent surgical resection. The analysis included evaluation of surgical methods, intraoperative sacrococcygeal resection, excessive intraoperative hemorrhage (≥ 400 mL), post-operative complications such as intestinal fistula and sacrococcygeal incision necrosis, and tumor recurrence. The patients were then divided into Group A (n = 5, laparoscopic-assisted anterior approach), Group B (n = 10, posterior

approach), and Group C (n = 13, combined laparoscopic and posterior approach) based on the surgical modality used, and comparative analyses of postoperative complications and recurrence were conducted through controlled studies. Additionally, the samples were divided into Group E (n = 21, sacrococcygeal resection group) and Group F (n = 7, sacrococcygectomy group) independently according to whether sacrococcygectomy was performed or not, to analyze the relationship between sacrococcygectomy and tumor recurrence. In addition, the patient's postoperative recovery of digestive system function was discussed.

RESULTS

Surgical resection was completed in all the 28 patients, and postoperative pathology showed mature cystic teratoma in all of them. Of the 28 cases included, five were managed *via* an anterior approach assisted by laparoscopy, 10 *via* a posterior approach, and 13 *via* a combination of laparoscopic and posterior approach. Postoperative complications included three cases of enterocutaneous fistula and eight cases of localized necrosis at the sacrococcygeal incision site. All other patients recovered uneventfully. During follow-up, one patient succumbed to retroperitoneal metastasis 10 months after surgery, and four experienced recurrence between 6 and 24 months. Among these, three patients who had not undergone sacrococcygeal bone resection were successfully treated with reoperation, showing no recurrence to date. The remaining patients experienced favorable recovery without recurrence. In addition, there was no statistically significant difference among the three different surgical approaches in intraoperative bleeding ≥ 400 mL, intestinal fistula, sacrococcygeal incision necrosis, and recurrence rate (P > 0.05). However, there was a statistically significant difference in tumor recurrence between the patients who underwent sacrococcygeal resection and those who did not (P < 0.05).

CONCLUSION

The surgical approach for mature cystic sacrococcygeal teratoma in adults should be individualized based on tumor characteristics, including location, size, local invasion, and prior abdominopelvic surgical history. Sacrococcygeal resection is strongly recommended when feasible, and meticulous care of the incision site is crucial to prevent complications. In the perioperative period, clinicians should be concerned with the management of gastrointestinal function of patients, including preoperative intestinal preparation, postoperative gastrointestinal dynamics regulation, rational dietary guidance, and rehabilitation training, in order to promote the recovery of digestive system function.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adult; Sacrococcygeal; Mature; Teratoma; Surgery; Digestive system

Citation: Wang Y, Tang YC, Wang M, Liu HJ, Li LP, Guo XB. Mature cystic sacrococcygeal teratoma in adults with digestive system symptoms: Analysis of 28 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2025; 33(2): 158-168

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/158.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.158

摘要

背景

成熟型囊性骶尾部畸胎瘤在成人中极为罕见, 目前还较为缺乏临床研究和文献报道, 相关研究仍是临床关注重点. 本研究对手术治疗的28例成人成熟型囊性骶尾部畸胎瘤进行临床效果分析, 为以后胃肠外科医生手术治疗提供依据.

目的

回顾性分析成人成熟型囊性骶尾部畸胎瘤手术治疗的临床疗效.

方法

回顾性分析2018-01/2024-11在山东第一医科大学附属省立医院收治的28例成人成熟型囊性骶尾部畸胎瘤患者的临床资料, 所有患者均行手术切除, 通过观察患者的手术方式、术中骶尾骨切除情况、术中有无过多出血(≥400 mL)、术后有无肠瘘、有无骶尾部刀口坏死及肿瘤复发等情况, 对术后治疗效果进行分析. 随后通过手术方式不同分为A组(n = 5, 腹腔镜辅助前入路术式), B组(n = 10, 后入路术式)和C组(n = 13, 腹腔镜联合后入路术式), 通过对照研究对术后并发症及复发情况进行对比分析, 并根据骶尾骨是否切除将样本独立分为E组(n = 21, 骶尾骨切除组)与F组(n = 7, 骶尾骨未切除组), 分析骶尾骨切除与肿瘤复发的关系. 此外并对患者术后消化系统功能恢复情况发表相关看法.

结果

28例患者均完成手术切除, 术后病理均为成熟型囊性畸胎瘤. 5例行前入路(经腹腔镜辅助下)手术切除, 10例行后入路手术切除, 13例行腹腔镜联合后入路手术切除, 术后住院期间发生肠瘘者3例, 骶尾部刀口局部坏死者8例, 其余患者均恢复良好. 术后28例患者获得全部随访, 1例患者术后10 mo死于后腹膜转移, 另有4例于6 mo-24 mo内复发, 其中有3例均为未行骶尾骨切除患者, 经再次手术并切除骶尾骨后痊愈, 至今无复发迹象. 其余患者均恢复良好无复发. 另外, 3种不同的手术方式在术中出血≥400 mL、肠瘘、骶尾部刀口坏死、及肿瘤复发率上无明显统计学差异. 骶尾骨是否切除对肿瘤复发有明显统计学差异(P<0.05).

结论

成人成熟型囊性骶尾部畸胎瘤手术路径应根据肿瘤

的位置、大小、局部浸润情况和既往腹盆腔手术史决定. 建议尽可能行骶尾骨切除, 对于骶尾部刀口应谨慎护理. 围手术期应关注患者的胃肠功能管理, 包括术前肠道准备、术后胃肠动力调节、合理膳食指导及康复训练, 以促进消化系统功能的恢复.

© **The Author(s) 2025.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 成人; 骶尾部; 成熟型; 畸胎瘤; 手术; 消化系统

核心提要: 本课题研究结果建议在对成人骶尾部成熟型囊性畸胎瘤行手术治疗时, 手术路径应因人而异, 根据患者既往腹部手术史及畸胎瘤的大小、位置和局部浸润情况来决定. 若有可能, 应尽量一并切除骶尾骨. 围手术期应关注患者的胃肠功能管理, 促进消化系统功能的恢复.

文献来源: 王宇, 唐月翠, 王明, 刘洪俊, 李乐平, 郭晓波. 成人骶尾部成熟型囊性畸胎瘤合并消化系统症状28例临床分析. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 158-168

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/158.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i2.158

0 引言

成人骶尾部畸胎瘤(sacrococcygeal teratoma, SCT)属于先天性肿瘤, 是一类源于胚胎多能干细胞的肿瘤, 主要集中在骶尾骨前面的Hensen结中[1]. 大多数在出生时或儿童期就已发现, 少数人患儿随着年龄增长, 肿瘤逐渐增大, 至成年才产生症状[2]. 骶尾部是畸胎瘤常见的性腺外部位, 成人SCT极为罕见, 发病率为1/40000至1/63000, 男女比例为1:3[3]. 根据组织类型和肿瘤分化程度, 可分为成熟型(75%)、未成熟型(9%)和恶性型(16%), 这些肿瘤中的绝大多数是良性的, 只有一小部分是恶性的, 大约1%到2%的畸胎瘤可恶性转化为鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤和其他恶性肿瘤[4]. 成熟型囊性SCT通常为良性, 但其复发可能带来恶性转化的风险[5-7]. 此外, 其复发的地点也存在差异, 可在骶尾部以外的地方转移性复发[8,9]. SCT可在初次切除后多年复发, 术后复发率为2%至35%, 平均为12.5%[7,10]. 成熟型SCT的平均复发率为10%, 而未成熟SCT为33%, 恶性SCT为18%[10]. 此外, SCT初次切除时发生恶性肿瘤的风险随着年龄的增长而增加, 复发患者中约36%为恶性[11]. 在临床实践中, 成人SCT患者可能因慢性便秘、排便困难、里急后重、肠道梗阻等消化道症状而就诊, 部分病例甚至误诊为直肠肿瘤或盆底功能障碍. 手术治疗是成人SCT的主要治疗手段, 但由于肿瘤与直肠、肛提肌、盆底神经血管紧密相关, 手术过程中如何保护肛门括约肌及直肠功能, 是消化外科及肿瘤外科医生关注的重点. 此外, 部分患者因骶尾部疼痛或会阴部不适就诊, 而早期症状易被误认为是功能性胃肠病或盆底功能障碍, 导致确诊延误. 因此, SCT不仅是一个解剖学上的实体肿瘤问题, 还可能对胃肠道动力及功能产生重要影响. 其治疗以手术为基础, 包括经腹、经骶或两者结合, 但没有明确的诊断和治疗指南[12]. 本研究回顾性分析了我院28例成人成熟型囊性SCT患者的临床资料, 对术后临床治疗效果进行分析并探讨术后胃肠功能恢复情况, 以便为将来成人成熟型囊性SCT患者的临床治疗提供宝贵的参考意见.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 回顾性分析2018-01/2024-11山东第一医科大学附属省立医院行手术切除的成人成熟型囊性SCT患者共28例, 其中女性18例, 男性10例, 年龄22岁-56岁, 平均35.6岁±8.1岁. 其中3例为初次复发性畸胎瘤, 1例为第二次复发, 其余为初发患者, 5例行前入路(经腹腔镜辅助下)手术切除, 10例行后入路手术切除, 13例行腹腔镜联合后入路手术切除. 所有患者术前均行盆腔增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 提示骶前占位性病变(图1), 有8例提示盆腔巨大占位, 肿物直径超过10 cm. 28例患者术后病理均为成熟型囊性SCT(图2).

1.1.2 临床表现及影像学检查: 术前查体出现骶尾部或臀部不对称隆起12例, 大小便困难, 下腹不适者6例(均为巨大SCT患者). 28例患者中有21例直肠指诊可触及直肠后方肿物, 肿物表面光滑, 直肠黏膜均无破溃, 无异物流出. 腹部超声, 增强计算机体层扫描(computed tomography, CT)及盆腔增强MRI显示肿瘤均为囊性改变, 无骶尾骨破坏, 其中肿瘤呈分页状者11例.

1.2 方法 所有患者对所有患者均行血生化检查、心电图、心脏超声、胸片、腹盆腔增强CT及MRI等常规术前检查, 并进行评估, 常规术前1天清洁肠道, 术前0.5-1小时预防性应用抗生素. 所有患者均为全身麻醉后行手术切除, 根据手术方式不同分为A组(n = 5, 腹腔镜辅助前入路术式), B组(n = 10, 后入路术式)和C组(n = 13, 腹腔镜联合后入路术式), 术后进行观察记录并出院后进行随访, 通过对照研究对术后并发症及复发情况进行对比分析. 此外根据骶尾骨是否切除将样本独立分为E组(n = 21, 骶尾骨切除组)与F组(n = 7, 骶尾骨未切除组), 分析骶尾骨切除与肿瘤复发的关系.

1.2.1 前入路手术(经腹腔镜辅助下)(图3A-D): 患者平卧位, 消毒铺巾, 于脐上1 cm左右置入10 mm穿刺套管, 充入二氧化碳气体13 mmHg成气腹后置入腹腔镜, 在腹腔镜明视下分别于两侧脐与髂前上棘连线中外1/3

图 1　部分患者盆腔增强磁共振成像图片(箭头为肿瘤位置).

处及腹直肌外侧缘各再作2个5 mm穿刺套管, 置入抓钳及超声刀, 上提乙状结肠, 超声刀打开乙状结肠右侧腹膜, 并向盆腔部延伸到直肠陷凹, 向内分离融合筋膜间隙(Tolt's间隙), 显露并保护左侧输尿管血管. 同右侧切开乙状结肠外侧腹膜, 与对侧切口相会合. 提起乙状结肠及其系膜, 自盆腔壁层筋膜和脏层筋膜之间超声刀锐性分离直肠后壁直达腹膜反折以下, 保持直肠系膜完整. 继续分离直肠后壁至盆隔, 探查肿瘤位置, 意应沿肿瘤边缘分离盆底组织, 注尽量避免囊壁破裂, 直到提肛肌水平. 取下腹正中切口8 cm, 切开腹壁各层, 继续剥离肿瘤并完整切除, 检查各段肠管无损伤, 腹腔彻底止血, 冲洗腹腔, 盆腔内放置引流管一根自腹壁引出并固定, 清点器械无误后逐层关腹.

1.2.2 后入路手术(图3E-G): 患者俯卧折刀位, 消毒铺巾, 取骶尾部肿瘤处梭形形切口, 长约15 cm-20 cm, 梭形切开肿瘤周围皮肤及皮下组织, 向两侧翻转皮瓣, 分离肌肉, 探查肿瘤位置及与周围粘连情况, 自骶5水平切断骶尾骨或仅切除尾骨, 然后自周围正常肌肉组织内切除肿瘤, 对肿瘤进行游离时应尽可能保证囊壁完整切除, 避免囊壁破裂, 剖开肿瘤, 观察肿瘤囊内容物, 术闭, 检查直肠无破损, 生理盐水冲洗刀口, 置引流管1根, 逐层缝合骶尾部刀口.

1.2.3 经腹腹腔镜辅助下联合后入路手术(图3A-D): 腹腔镜辅助下操作与前入路手术相同, 探查肿瘤位置, 应沿肿瘤边缘分离盆底组织, 直到提肛肌水平, 之后进行后入路手术(手术方法同前). 手术流程图见图4.

统计学处理 统计数据以SPSS软件27.0进行统计学处理. 定量资料以mean±SD表示, 分类资料以频数和百分比表示, 组间比较采用费希尔精确检验(Fisher检验). 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

28例患者均成功完成手术切除, 术后病理均为成熟型囊性畸胎瘤. 术中可见肿物形态多样, 大小不一. 术中发现3例复发性畸胎瘤患者既往手术未切除尾骨或仅切除尾骨尖. 有7例与骶尾骨严重粘连者, 术中均给予自骶5水平切断骶尾骨, 3例无明显粘连, 其余均不同程度与骶尾骨粘连. 11例与直肠粘连紧密, 其中2例分离粘连时损伤直肠壁, 后给予修补. 行前入路手术的5例患者均未行骶尾骨切除, 单纯后入路手术与联合手术各1例未行骶尾骨切除, 其余患者均给予切除(见表1).

术后骶尾部刀口局部坏死者8例(图5A), 其余患者均生长良好. 术后3例患者住院期间发生肠瘘(前入路手术1例, 腹腔镜联合后入路手术2例), 其中包括第二次复

表 1　28例成人成熟型囊性骶尾部畸胎瘤患者术后结果分析

变量	A组(*n* = 5)	B组(*n* = 10)	C组(*n* = 13)
肿瘤直径≥10 cm	0	2	6
术中出血≥400 mL	0	2	0
骶尾骨切除	0	9	12
肠瘘	1	0	2
骶尾部刀口坏死	0	5	3
复发	2	1	2
死亡	1	0	0

A组: 前入路手术(经腹腔镜辅助); B组: 后入路手术; C组: 腹腔镜联合后入路手术.

表 2　28例患者病例信息及转归

患者	年龄	性别	病理	初发型/复发型	手术方式	骶尾骨切除	转归
1	22	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	否	痊愈
2	26	女	成熟型囊性畸胎瘤	复发型	前入路手术	否	术后6 mo复发, 经再次手术并切除骶尾骨后痊愈
3	35	女	成熟型囊性畸胎瘤	复发型	前入路手术	否	术后10 mo死于后腹膜转移
4	34	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	否	术后24 mo复发, 经再次手术并切除骶尾骨后痊愈
5	38	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	前入路手术	否	术后肠瘘, 保守治疗后好转
6	34	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	痊愈
7	38	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	否	术后13 mo复发, 经再次手术并切除骶尾骨后痊愈
8	45	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	痊愈
9	35	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	痊愈
10	37	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	痊愈
11	44	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
12	36	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	痊愈
13	28	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	痊愈
14	31	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
15	40	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
16	37	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	(1)术后肠瘘, 保守治疗后好转; (2)术后骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
17	29	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	痊愈
18	42	女	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
19	56	男	成熟型囊性畸胎瘤	复发型	前入路手术	否	痊愈
20	56	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	前入路手术	否	痊愈
21	28	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	术后20 mo复发, 经再次手术并切除骶尾骨后痊愈
22	29	男	成熟型囊性畸胎瘤	二次复发型	联合手术	是	(1)术后肠瘘, 行小肠造瘘术后好转; (2)术后骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
23	36	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	痊愈
24	27	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	痊愈
25	34	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
26	42	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	后入路手术	是	骶尾部刀口坏死, 保守治疗后痊愈
27	26	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	痊愈
28	32	男	成熟型囊性畸胎瘤	初发型	联合手术	是	痊愈

发性SCT患者, 该患者因肠瘘发生感染性休克, 急诊手术行小肠造口术(图5B), 后经营养支持治疗最终好转出院, 其余2例均行保守治疗后好转. 术后28例患者获得全部随访, 随访时间0.5年-6年. 1例患者术后10 mo死于后腹膜转移, 另有4例于6 mo-24 mo内复发, 其中有3例均为未行骶尾骨切除患者, 经再次手术并切除骶尾骨后痊愈, 至今无复发迹象. 其余患者均恢复良好无复发. 术中2例患者出血较多, 达400 mL-500 mL, 给予输血处理. 患者详细信息及转归见表2.

术后病理提示28例患者均为成熟型囊性畸胎瘤, 术

表 3　不同手术方式间术中及术后指标对比

	A组(n = 5)	B组(n = 10)	C组(n = 13)	P值
术中出血≥400 mL[例(%)]	0(0)	2(20)	0(0)	0.146[a]
肠瘘[例(%)]	1(20)	0(0)	2(15.38)	0.385[a]
骶尾部刀口坏死[例(%)]	0(0)	5(50)	3(23.08)	0.111[a]
复发[例(%)]	2(40)	1(10)	2(15.38)	0.450[a]

[a]: Fisher精确检验; A组: 前入路手术(经腹腔镜辅助); B组: 后入路手术; C组: 腹腔镜联合后入路手术.

表 4　骶尾骨切除对肿瘤复发的影响分析

	复发人数(n = 5)	复发率(%)	P值
			0.008[a]
E组(n = 21)	1	4.76	
F组(n = 7)	4	57.14	

[a]: Fisher精确检验. P值 < 0.05; E组: 骶尾骨切除组; F组: 骶尾骨未切除组.

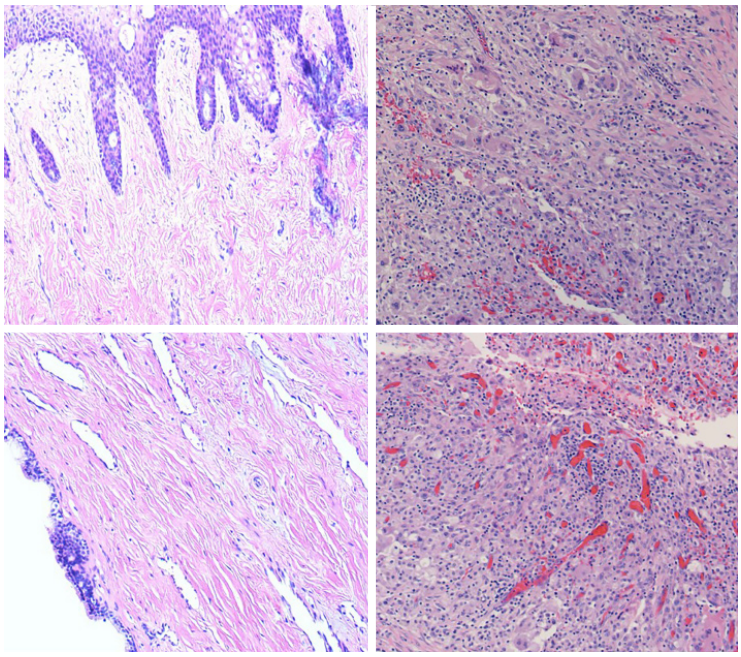

图 2　部分成熟型囊性骶尾部畸胎瘤患者的术后病理图片(× 200).

中肿瘤切除标本见图6. 囊内容物可为皮脂样或豆腐渣样物质(图6B和C), 11例可见毛发或角化物, 3例见骨骼样物质, 4例伴变性坏死, 1例伴周围多核细胞反应.

A、B、C三组在术中出血≥400 mL、肠瘘、骶尾部刀口坏死、及肿瘤复发率上无明显统计学差异(表3). E组与F组在肿瘤复发率上有明显统计学差异(P = 0.008)(表4).

3 讨论

成人成熟型囊性SCT多数为儿童时期患病并未发现, 至成人时期肿瘤逐渐增大出现压迫症状或查体出现骶尾部不对称隆起发现, 少数会表现为腹痛、腹胀[13].也有一部分成人SCT患者患病原因为畸胎瘤复发. 根据肿瘤位置分为4种类型[4]: Ⅰ型(46%), 完全在骨盆外; Ⅱ型(35%), 主要在骨盆外, 但有少量盆腔内成分; Ⅲ型(9%), 主要在骨盆中, 有少量外部肿块; Ⅳ型(10%), 完全在骨盆中. Ⅰ型和Ⅱ型在新生儿中常见, 占所有SCT的80%, 大多数成人SCT为Ⅲ型或Ⅳ型. SCT可呈囊性、实性或混合性. 根据组织病理学, 可分为成熟畸胎瘤、未成熟畸胎瘤、混合型畸胎瘤和恶性畸胎瘤. 典型的成熟畸胎瘤大多为囊

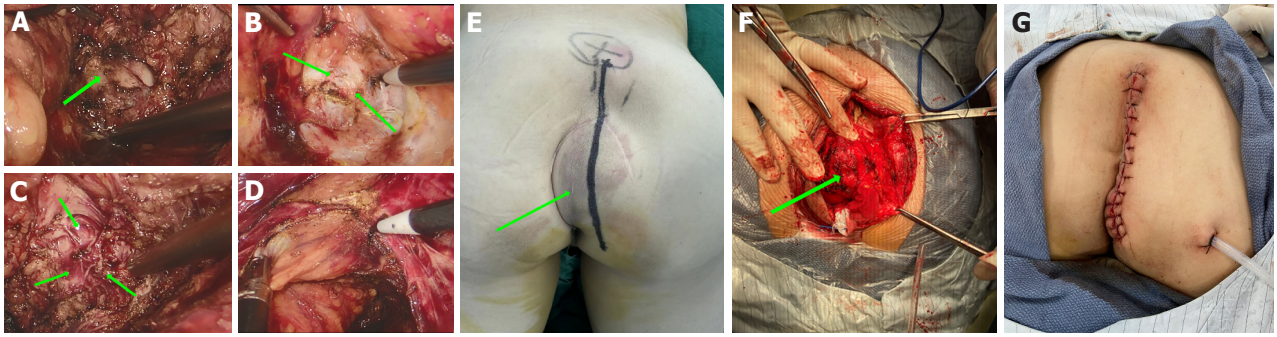

图 3　部分患者的术中图片. A-D: 经前路手术与经腹腹腔镜辅助下联合后入路手术时的术中腔镜下照片; E-G: 后路手术时术中照片. 绿色箭头: 畸胎瘤位置.

性和脂肪性, 很少有实质[4]. SCT多为良性, 囊内容物可为皮脂样或豆渣样物质, 可有毛发, 角化物, 骨骼等其他组织. 成熟囊性畸胎瘤恶性转化的发生率为0.2%至2%[14]. 未成熟的畸胎瘤也称为恶性、畸胎母细胞瘤或胚胎畸胎瘤. 肿瘤标志物CA724、CA199和CEA在SCT中可用于诊断和预后评估[15].

完全手术切除是SCT最重要的治疗方法, 手术方法取决于手术的位置、大小、局部浸润和外科医生的手术专业知识. 通过术前CT和MRI检查, 确定SCT的结构、血管分布、确切位置及其与周围结构尤其是骶尾骨的关系, 选择合适的特定手术路径来切除SCT. 目前SCT的手术方法主要有3种: 前入路、后入路和联合手术. 根据我中心临床观察结合相关文献[16-18], 我们建议若肿瘤为实性的, 则延伸到S3以上的肿瘤建议经前入路手术(经腹腹腔镜辅助下), 腹腔镜辅助下可以观察腹部情况, 特别对于骨盆狭窄或肥胖患者尤其适合, 也有利于患者术后的快速康复, 而S3以下的肿瘤则使用仅后入路(骶旁)切除, 对于延伸至S3/S4以上和下方的较大病变、大肿块(肿瘤直径≥10 cm)和疑似恶性肿瘤, 建议采用腹骶联合入路. 若肿瘤为囊性的, 则不必局限于S3附近, 不管是前入路手术、后入路手术还是联合手术, 暴露出肿瘤后可以吸出囊液, 使肿瘤塌陷, 然后完全切除病灶(当然, 若条件充足还是首选不破坏囊壁完整切除肿瘤). 除此之外, 对于既往有腹盆腔手术史尤其是胃肠道肿瘤手术史或者为SCT多次复发的患者, 由于腹盆腔粘连较重, 应尽量避免前入路手术, 减少肠管损伤的可能性. 不完全切除、肿瘤溢出和尾骨残留已被确定为复发的主要风险因素[19]. 手术过程中是否切除尾骨目前虽然有争议, 但根据本研究结果以及我们团队的临床实践经验结合有关文献[5,6,20], 根据笔者所在团队的临床实践经验, 要尽可能给予患者尾骨或者骶尾骨切除. 若肿瘤对尾骨侵犯较轻或仅侵犯尾骨尖, 可行完全尾骨切除. 若肿瘤组织与尾骨粘连较重或为肿瘤复发患者则建议自骶5水平切断骶尾骨. 我们建议除SCT肿瘤位置偏高仅行前入路手术的患者外, 后入路手术及联合手术应一并给予骶尾骨切除. 保留尾骨或切除不彻底会使尾骨上残存肿瘤细胞进而逐渐生长增大, 即使成熟型囊性SCT是良性也会快速复发. 此外, 切除尾骨或部分骶骨对患者术后生活质量并无较大影响, 若是保留尾骨则为肿瘤复发埋下隐患. 若因此造成患者术后复发, 则额外对患者身体, 心理以及经济造成不必要的损失.

对于后入路手术患者骶尾部刀口的处理: (1)术中我们建议在分离肿瘤时应在完全剥离肿瘤囊壁的前提下, 尽可能地保留皮下组织; (2)在分离皮下时应尽可能使用传统金属手术刀, 尽量避免使用电刀, 以免对皮下微小血管造成破坏; (3)术后应让患者尽早下床活动, 以免长期卧床对骶尾部刀口压迫造成坏死. 若患者无下床条件, 在体位上, 采取俯卧位, 充分暴露臀部, 叮嘱家属及时清理大小便, 保持伤口清洁干燥, 避免污染伤口; (4)手术中一定要加强精细操作, 处理好术后残留腔隙, 否则可能导致感染、复发等常见并发症.

后路入路对于低位肿瘤来说是一个不错的选择, 它更直接, 采用更方便, 手术视野更清晰, 避免进入腹腔后对肠道造成潜在损伤. 但缺点包括无法控制的盆腔血管出血、可能会损伤盆腔神经和减少操作空间[16]. 在腹腔镜技术广泛开展的时代, 前入路(经腹腹腔镜辅助下)手术的优点尤其对于骨盆狭窄或肥胖患者包括更好地观察盆腔结构、手术视野放大, 更好观察腹部情况和游离肠管[21], 但是不可避免地会有损伤肠管的风险. 28例患者中的畸胎瘤二次复发患者术后出现肠瘘, 我们怀疑在进行前路手术分离粘连时对肠管造成了隐匿性损伤以致术后出现肠瘘. 此外, 术后随访过程中有1例发生腹膜转移, 我们考虑是其术后发生恶性复发, 虽然这种现象发生概率较小, 但有相关文献显示, 即使是良性畸胎瘤, 也会有恶性复发甚至转移的可能[5-7].

研究过程中在对患者进行诊疗时, 我们发现尽管手术能够有效切除肿瘤并缓解直肠受压, 但部分患者术后仍可能出现排便无力、便秘、腹胀等消化道症状, 这可

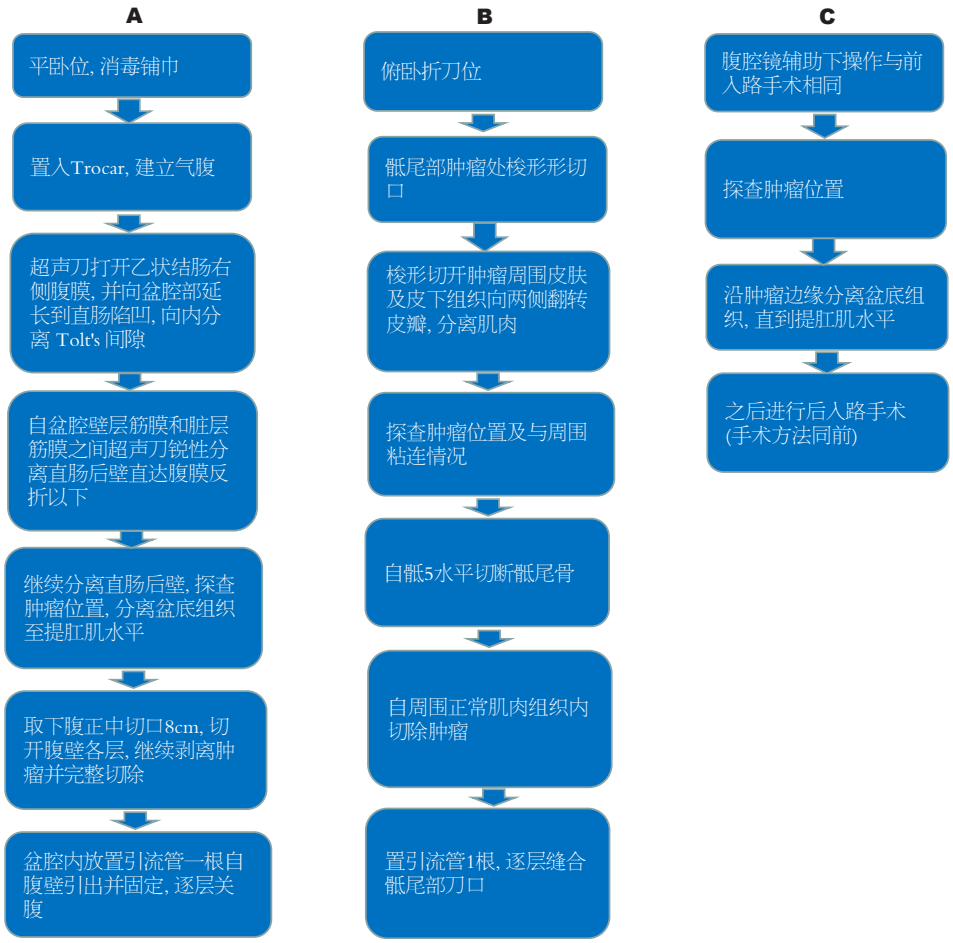

图 4　手术流程图. A: 前入路手术(经腹腔镜辅助下)手术流程图; B: 后入路手术流程图; C: 联合手术流程图.

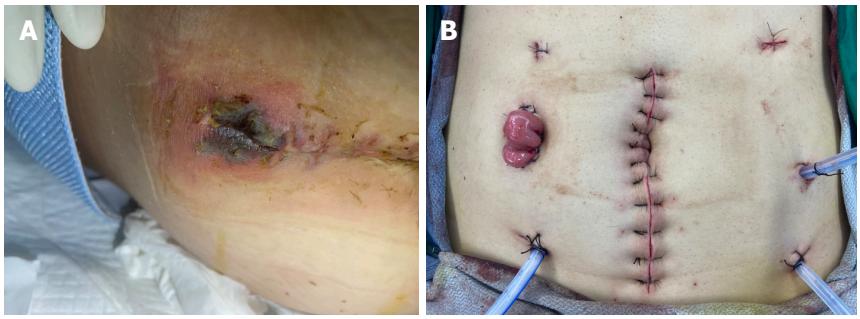

图 5　术后部分患者骶尾部刀口坏死及肠瘘的图片. A: 术后出现骶尾部刀口局部坏死; B: 二次复发成熟型囊性骶尾部畸胎瘤患者术后出现肠瘘急诊行小肠造口术中照片.

能与术中神经损伤、盆底肌肉功能受损或术后肠道适应性调整有关. 因此, 围手术期应关注患者的胃肠功能管理, 包括术前肠道准备、术后胃肠动力调节、合理膳食指导及康复训练, 以促进肠道功能的恢复.

SCT与胃肠功能密切相关, 其主要影响机制包括: (1)机械压迫作用: SCT生长于骶尾部, 肿瘤体积增大时可能压迫直肠前壁, 导致肠道通畅受阻, 引起慢性便秘、排便困难或腹. 严重者可能继发直肠出口梗阻综合征; (2)神经损伤因素: 骶尾部神经丛控制直肠及肛门括约肌的排便功能, 肿瘤累及这些神经时, 患者可能表现为便意感减弱、排便无力或失禁. 手术过程中若损伤盆底自主神经, 术后可能出现胃肠蠕动减弱或排便功能障碍; (3)术后肠道功能适应性改变: 术后部分患者因长期肠道受压, 可能需要一段时间适应恢复正常排便功能. 此外, 术后疼痛及卧床时间延长, 也可能加重胃肠动力障碍, 导致术后腹胀、便秘等问题.

针对SCT术后可能出现的胃肠道症状, 应采取多种干预措施: (1)术前肠道准备: 充分的术前肠道准备可减

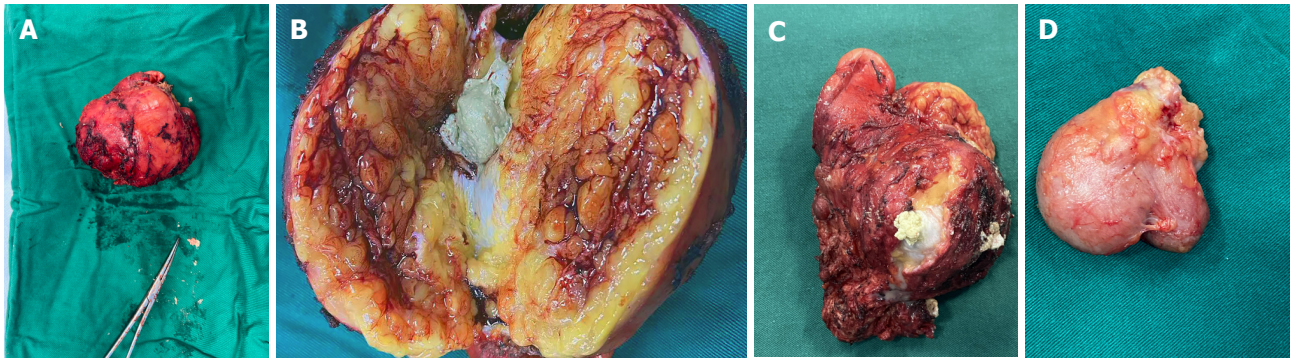

图 6　部分患者术后标本. A: 肿瘤的整体外观及大小; B和C: 可见皮脂样物质; D: 肿瘤呈分页状.

少术后排便困难的发生, 并降低术后感染风险; (2)术后胃肠动力管理: 可适当使用促动力药物(如莫沙必利、普芦卡必利)促进胃肠蠕动, 并鼓励患者早期下床活动; (3)个性化营养支持: 术后应根据患者胃肠功能恢复情况调整饮食结构, 如高纤维饮食、充足水分摄入, 以促进肠道蠕动和排便; (4)盆底功能康复训练: 对于术后出现排便无力或失禁的患者, 可通过生物反馈治疗、盆底肌训练等方式改善肛门括约肌功能, 提高排便质量.

未来的研究应进一步探索该病种对胃肠道动力学的长期影响, 结合盆底肌电图、直肠压力测定及胃肠动力检测等客观评估指标, 以优化手术策略, 提高患者的消化道功能恢复水平.

4 结论

本研究样本量小, 目的是初步探讨成熟型囊性SCT在成人中发病治疗后的临床疗效, 虽然有相应的局限性, 但其结果仍有一定的参考意义. 且本研究为现阶段研究, 未来会纳入更多病例设置对照组比较不同手术路径的相对优劣, 提高研究结论的可靠性.

本研究结果意义: 通过对28例患者的回顾性分析, 总结了不同手术路径的效果和并发症情况. 研究结果表明: 不同的手术方式在患者术后肠瘘、过量出血、骶尾部刀口坏死、及肿瘤复发率上无明显统计学差异. 但骶尾骨是否切除对肿瘤复发有统计学差异($P = 0.008$), 表明骶尾骨切除与肿瘤复发关系密切, 这与现有文献的结论相一致[22,23]. 此外, 对于肿瘤位置较低且体积较大或复发患者, 联合手术路径能显著提高肿瘤切除的彻底性. 此研究为优化手术策略、制定个体化治疗方案提供了临床依据. 消化系统功能的恢复也应该得到重视, 术前应仔细评估患者消化系统功能障碍的水平; 术中游离肿瘤时, 应谨慎处理盆腔神经, 尽量避免不必要的神经离断与破坏, 减轻术后肠道功能受损; 术后应加强消化系统功能的护理, 通过康复训练, 药物治疗, 合理膳食等手段调节胃肠动力, 促进肠道功能恢复, 并进行长期随访.

本研究局限性: (1)样本量小: 本研究仅纳入了28例患者, 样本量较小, 可能限制了研究结果的普适性; (2)回顾性设计: 本研究为单中心回顾性研究, 可能存在选择偏倚; (3)术后随访时间不统一: 部分患者随访时间不足, 无法评估长期复发和并发症风险; (4)缺乏多中心数据支持: 所有患者均来自同一家医院, 结果可能不适用于不同地区或医疗条件下的患者; (5)对术后患者消化系统功能缺乏全面的检测与评估.

未来研究方向: (1)进行多中心、大样本的数据收集或进行大样本的前瞻性研究, 对相应指标进行统计学检验以提高结果的普适性和可靠性; (2)探讨新型术后护理和并发症管理策略, 尤其是针对肠瘘和骶尾部刀口坏死的预防和治疗; (3)利用影像学标志物和分子诊断技术评估复发风险, 并制定个性化随访计划; (4)结合盆底肌电图、直肠压力测定及胃肠动力检测等客观评估指标, 以优化手术策略, 提高患者的消化系统功能恢复水平.

文章亮点

实验背景

成人成熟型囊性骶尾部畸胎瘤(sacrococcygeal teratoma, SCT)是一种罕见的良性先天性肿瘤, 多发于儿童时期, 但其在成人中的临床特征与治疗仍缺乏系统研究. 尽管手术切除是其主要治疗手段, 但不同手术路径的选择、骶尾骨切除与否对复发的影响等问题在临床中仍存在争议. 由于肿瘤与直肠、肛提肌、盆底神经血管紧密相关, 手术过程中如何保护消化系统功能, 是消化外科及肿瘤外科医生关注的重点. 本研究的背景基于当前成人成熟型囊性SCT的诊疗不足, 致力于为这一少见病的规范化治疗提供参考.

实验动机

现有文献多聚焦于儿童SCT, 但对成人成熟型囊性SCT的研究相对稀少, 特别是针对手术路径的选择及骶尾骨切除对复发的影响尚无一致结论. 本研究旨在探讨不同

手术方式的效果及复发的危险因素, 以期优化手术策略, 促进胃肠功能恢复, 降低术后复发率, 并为这一特殊人群的个体化治疗提供科学依据.

实验目标

本研究的目标是通过对28例成人成熟型囊性SCT患者的回顾性分析, 评估三种手术路径(前入路、后入路、联合手术)的疗效及安全性, 明确骶尾骨切除对复发风险的影响, 初步讨论SCT对消化系统功能的影响并提出基于患者病情特点的个体化治疗方案, 为改善术后预后提供参考.

实验方法

本研究采用单中心回顾性设计, 收集了2018-01/2024-11的28例成人成熟型囊性SCT患者的临床资料. 通过术前影像学检查、术中操作记录及术后随访数据, 分析患者的手术路径选择、骶尾骨切除情况、术后并发症及复发情况. 数据处理采用SPSS软件进行统计学分析, 探索手术方式与复发及并发症的关系, 方法具有实用性与针对性.

实验结果

研究表明, 手术能够有效切除肿瘤并缓解直肠受压, 改善肠道功能. 不同手术路径对术后并发症(肠瘘、刀口坏死), 术中出血情况及肿瘤复发率的影响无显著差异, 但骶尾骨切除显著降低了肿瘤复发率(P = 0.008). 研究发现, 复发患者多为未切除骶尾骨者, 提示骶尾骨切除对彻底切除病灶及预防复发至关重要. 此外本研究结果为手术路径选择及骶尾骨处理提供了新见解.

实验结论

本研究发现, 骶尾骨的完整切除对降低肿瘤复发风险具有重要意义. 手术路径对术后并发症及肿瘤复发的发生并无统计学关系, 在此基础上手术路径的选择可因人而异, 根据患者既往腹部手术史及畸胎瘤的大小、位置和局部浸润情况来决定. 通过实践经验发现, SCT可能通过压迫直肠及影响盆底神经功能, 导致排便困难、慢性便秘及腹胀等消化道症状. 手术切除可缓解肿瘤压迫, 但术后部分患者仍可能面临胃肠动力减弱、排便无力或大便失禁等功能障碍. 本研究首次系统回顾了成人成熟型囊性SCT的手术疗效, 提出了针对骶尾骨切除的重要性, 对消化系统功能恢复提供处理意见, 并为未来制定规范化治疗方案奠定了基础.

展望前景

尽管本研究样本量较小, 但结果具有参考价值. 未来的研究方向包括开展多中心、大样本的前瞻性研究, 进一步验证骶尾骨切除与复发之间的因果关系; 此外, 可探索结合分子生物学标志物的术后随访策略, 以提高复发预测的精准性. 可进行术后胃肠道功能的全面评估以优化手术策略. 通过跨学科合作和创新手术技术的应用, 有望进一步提升成人成熟型囊性SCT患者的治疗效果.

5 参考文献

1 Phi JH. Sacrococcygeal Teratoma : A Tumor at the Center of Embryogenesis. *J Korean Neurosurg Soc* 2021; 64: 406-413 [PMID: 33906346 DOI: 10.3340/jkns.2021.0015]

2 甘建琛, 张坤, 所荣增, 张作兴. 成人骶尾部畸胎瘤的诊断与治疗. 中华医学杂志 2008; 88: 2191-2194 [DOI: 10.3321/j.issn:0376-2491.2008.31.008]

3 严文波, 潘伟华, 陈凯, 邬文杰, 黄寿蓉, 王俊, 施诚仁. 新生婴儿骶尾部畸胎瘤的诊治和预后-单中心104例分析. 中华小儿外科杂志 2024; 45: 237-241 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20231113-00482]

4 Guo JX, Zhao JG, Bao YN. Adult sacrococcygeal teratoma: A review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e32410 [PMID: 36596010 DOI: 10.1097/MD.0000000000032410]

5 Yao W, Li K, Zheng S, Dong K, Xiao X. Analysis of recurrence risks for sacrococcygeal teratoma in children. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1839-1842 [PMID: 25487496 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.036]

6 Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, Aronson DC, de Langen ZJ, van den Hoonaard TL, Bax NM, van der Staak F, van Heurn LW. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *Br J Surg* 2006; 93: 1543-1548 [PMID: 17058315 DOI: 10.1002/bjs.5379]

7 Padilla BE, Vu L, Lee H, MacKenzie T, Bratton B, O'Day M, Derderian S. Sacrococcygeal teratoma: late recurrence warrants long-term surveillance. *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 1189-1194 [PMID: 28894920 DOI: 10.1007/s00383-017-4132-1]

8 Wang H, Huang W, Li Y, Wu Z. A giant sacrococcygeal teratoma with malignant transformation and lung metastasis in a female adult: A case report. *Asian J Surg* 2023; 46: 3779-3780 [PMID: 37031081 DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.03.103]

9 Delehaye F, Damien B, Anne D, Céline B, Andreea A, Thierry P, Julien R. Unusual recurrence of sacrococcygeal mature teratoma: A case report. Pediatr *Blood Cancer* 2023; 70: e30048 [PMID: 36215198 DOI: 10.1002/pbc.30048]

10 van Heurn LJ, Knipscheer MM, Derikx JPM, van Heurn LWE. Diagnostic accuracy of serum alpha-fetoprotein levels in diagnosing recurrent sacrococcygeal teratoma: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2020; 55: 1732-1739 [PMID: 32376010 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.03.014]

11 van Heurn LJ, Derikx JPM, Hall N, Aldrink JH, Bailez MM, Chirdan LB, Fumino S, Hesse A, Soyer T, StPeter S, Twisk J, Yang T, van Heurn ELW; SCT-study consortium. Malignant transformation and tumour recurrence in sacrococcygeal teratoma: a global, retrospective cohort study. *Int J Surg* 2024; 110: 7177-7186 [PMID: 39248311 DOI: 10.1097/JS9.0000000000002045]

12 Zhong Q, Zhang Q, Xiao Z, Zhang H. Laparoscopic transabdominal-sacrococcygeal approach for resection of Altman type III sacrococcygeal teratoma in adult women: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e37887 [PMID: 38669424 DOI: 10.1097/MD.0000000000037887]

13 Tankou J, Foley OW, Liu CY, Melamed A, Schantz-Dunn J. Dermoid cyst management and outcomes: a review of over 1000 cases at a single institution. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 231: 442.e1-442.e7 [PMID: 38670445 DOI: 10.1016/j.ajog.2024.04.021]

14 梁栩芝, 叶元, 黄建邕, 范江涛, 张师前, 王玉东, 王建东, 张颐, 王

延洲, 孙阳, 陈刚, 何海景. 卵巢生殖细胞肿瘤诊治的中国专家共识(2022年版). 癌症进展 2022; 20: 2054-2064 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.20.02]
15 Zhou P, Liu S, Yang H, Jiang Y, Liu X, Liu D. Signet ring cell carcinoma arising from sacrococcygeal teratoma: a case report and review of the literature. *J Int Med Res* 2019; 47: 2234-2239 [PMID: 30832522 DOI: 10.1177/0300060519831574]
16 Saxena D, Pandey A, Bugalia RP, Kumar M, Kadam R, Agarwal V, Goyal A, Kankaria J, Jenaw RK. Management of presacral tumors: Our experience with posterior approach. *Int J Surg Case Rep* 2015; 12: 37-40 [PMID: 25996775 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.05.015]
17 Hiller DJ, Waters GS, Bohl JL. Incidence and Operative Excision of Presacral Masses: An Institutional Analysis. *Am Surg* 2015; 81: 1237-1239 [PMID: 26736160]
18 Simpson PJ, Wise KB, Merchea A, Cheville JC, Moir C, Larson DW, Dozois EJ. Surgical outcomes in adults with benign and malignant sacrococcygeal teratoma: a single-institution experience of 26 cases. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 851-857 [PMID: 24901686 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000117]
19 Fumino S, Hirohata Y, Takayama S, Tajiri T, Usui N, Taguchi T; Japan SCT Study Group Collaborators. Long-Term Outcomes of Infantile Sacrococcygeal Teratoma: Results from a Multi-Institutional Retrospective Observational Study in Japan. *J Pediatr Surg* 2024; 59: 587-592 [PMID: 38158258 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2023.11.016]
20 胡邦, 邹齐, 张迪, 唐业屯, 任东林. 1例多次复发骶尾部畸胎瘤病例报告及文献回顾. 结直肠肛门外科 2020; 26: 447-450 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2020.04.013]
21 胡颖, 张淳. 成人骶尾部畸胎瘤腹腔镜切除术1例. 中国临床案例成果数据库 2023; 5: E00240-E00240 [DOI: 10.3760/cma.j.cmcr.2023.e00240]
22 Cui S, Han J, Khandakar B, Friedman B, Nunez D, Sara GA, Levi GS. Recurrent Adult Sacrococcygeal Teratoma Developing Adenocarcinoma: A Case Report and Review of Literatures. *Case Rep Pathol* 2021; 2021: 5045250 [PMID: 34873455 DOI: 10.1155/2021/5045250]
23 Elgendy A, AbouZeid AA, El-Debeiky M, Mostafa M, Takrouney MH, Abouheba M, Khairi A, Shehata S, Shehata SM. Management strategy and outcomes of sacrococcygeal teratoma - an Egyptian multicenter experience. *World J Surg Oncol* 2023; 21: 294 [PMID: 37718391 DOI: 10.1186/s12957-023-03180-w]

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 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃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P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$t\frac{1}{2}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如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*检验和概率*P*, 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*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*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, ℃), *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), φ(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, $T_{1/2}$ *Cl*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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2025年2月28日; 33(2): I-V

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

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.

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学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学事业的发展, 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、文献综述、临床研究、研究快报、临床实践、基础研究和病例报告. 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: wcjd@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: wcjd@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》编辑委员会由171位专家组成, 来自中国28个省、市、自治区. 编辑委员会成员名单见: 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, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max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, ℃), *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 kD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+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 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1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/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、CO_2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、肌酸、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% CO_2应为50 mL/L CO_2; 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υ; (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^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<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度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 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应考虑到个体的变差, 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 图表: 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第3套为^eP<0.05和^fP<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 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*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

2.9 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, 包括人体器官移植时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会或人体器官移植伦理委员会

(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.

2.10 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, 作者对文章具有合理的同等贡献时, 允许设置不超过两位的共同第一作者和共同通讯作者. 其中, 共同第一作者不能同时作为共同通讯作者, 两位共同通讯作者应选择其中一位负责与期刊的所有联系和通信.

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 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.

3.11 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.

3.12 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.

3.13 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.

3.14 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; 双名之间用半字线“-”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. wcjd@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 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

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

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

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

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

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

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

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

© 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.