

医学参考报

消化内科学专刊

Gastroenterology

第十期 NO.10

全基因组关联分析发现 1 型自身免疫性肝炎存在新易感位点

【据《Hepatology》2022 年 2 月报道】题：全基因组关联分析发现 1 型自身免疫性肝炎的新易感位点（中国自身免疫性肝炎联盟 作者 You Li 等）

自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis, AIH）是一种罕见的慢性自身免疫性肝病，常见于任何年龄和种族的女性。AIH 以血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和免疫球蛋白 G 升高，以及肝脏病理出现界面性肝炎为特点。根据自身抗体类型的不同，AIH 分为以血清抗核抗体（anti-nuclear antibodies, ANA）或抗平滑肌抗体（anti-smooth muscle antibodies, ASMA）阳性为特征 1 型 AIH（最常见的类型）和以抗肝肾微粒体抗体（anti-liver-kidney-microsome antibodies, anti-LKM）和（或）抗 1 型肝细胞胞质抗体（anti-liver cytosol antibody type 1, anti-LC1）阳性为特征的 2 型 AIH。但由于 10%~20% 患者对标准疗法应答不佳，AIH 的治疗仍面临挑战，需要探索新的治疗方法。

目前 AIH 的病因仍不清楚，既往多项研究提示 AIH 具有遗传易感性。不同种族队列的候选基因关联研究均表明人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）与 AIH 有最强的关联性。另有研究提示，*HLA* 区域以外的基因（如细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, *CTLA4*；蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22, protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22, *PTPN22*）也是 AIH 的易感位点。但研究结果并不统一。迄今为止唯一的 AIH 全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）是在荷兰和德国的 1 型 AIH 患者和对照中进行的，该研究证实了 *HLA* 位点的突出作用。尽管该研究报道 *SH2B* 衔接蛋白 3（*SH2B* adapter protein 3, *SH2B3*）和 caspase 募集域家族 10（caspase recruitment domain family member 10, *CRA10*）也可能与 AIH 关联，但 *HLA* 区域以外的位点并没有达到全基因组显著性（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）。

因此，中国自身免疫性

肝炎联盟对 1 622 例 AIH 患者和 10 466 名汉族对照人群进行 GWAS 荟萃分析，然后进行功能注释以评估风险位点的生物学影响。该研究的诊断基于临床、生化和组织病理学，根据 1999 年修订的国际自身免疫性肝炎组的诊断标准进行评分分组。治疗前评分 ≥ 10 分的患者被归类为 AIH 并入组；排除标准：原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、Wilson's 病、血色素沉着病、药物性肝病、酒精性肝病、慢性乙型病毒性

肝炎（ $OR=1.31$, $P=2.92 \times 10^{-9}$ ）显示与 AIH 最强的关联，该 SNP 位于 *CD28/CTLA4/ICOS* 基因域下游的 156kb 处。而另一强关联的位点 rs6809477（A 等位基因： $OR=1.25$, $P=5.48 \times 10^{-9}$ ）在 3 号染色体短臂 3p14.2 处，位于突触孔蛋白（synaptoporin, *SYNPR*）的内含子区域。*SYNPR* 在中枢神经系统中高度表达，并在突触小体运输中发挥重要作用；eQTL 数据也表明 rs6809477 基因型与多个脑组织中的 *SYNPR* 表达量相关。

号染色体长臂的 19q13.42 处还观察到包含白细胞 Ig 样受体（leukocyte Ig-like receptors, *LILRs*）家族簇基因与 AIH 的关联，位于 *LILRA4* 和 *LILRA5* 之间的 SNP rs11084330（G 等位基因： $OR=0.65$, $P=5.19 \times 10^{-6}$ ）是该区域主要的 SNP。

尽管荷兰和德国的 GWAS 数据显示 HLA 区域之外的两个关联位点，一个位于基因 *SH2B3* 内（rs3184504, $P=7.7 \times 10^{-8}$ ），另一个位于 *CARD10* 附近（rs6000782，

ICOS 上的关联，但在该位点上发现了 rs72929257 的 AIH GWAS 的显著关联（ $P=2.92 \times 10^{-9}$ ）。

rs72929257 是 2q33.3 上最显著的 SNP，位于 *CD28/CTLA4/ICOS* 下游 156kb 的非编码区。为探索 2q33.3 基因变异的功能，研究者利用 UCSC genome browser 探究了该基因组的染色体状态，并在多个细胞谱系中观察到组蛋白修饰 H3K27ac、H3k4me1 和 H3k4me3 在 rs72929257 处富集，表明该区域存在增强子。鉴于 *CD28/CTLA4/ICOS* 是 T 细胞共刺激分子并在 T 细胞表面高表达，因此在功能实验中使用人类 T 细胞样细胞系 Jurkat 细胞系。荧光素酶报告基因分析表明，含有 rs72929257 的片段在 Jurkat 细胞中具有很强的增强子活性，此外，与风险等位基因相比，非风险等位基因显示出更高的活性。来自 ENCODE 数据库的 DHS 连锁和 Hi-C 分析表明，含有 rs72929257 的区域与 *CD28/CTLA4/ICOS* 基因区域之间可能存在空间上的接触。为进一步验证该区域的增强子功能并探索潜在靶基因，研究者使用靶向 Jurkat 细胞中 rs72929257 位点的 sgRNA 进行了 CRISPR 激活实验，结果表明 rs72929257 附近

下转第 5 版

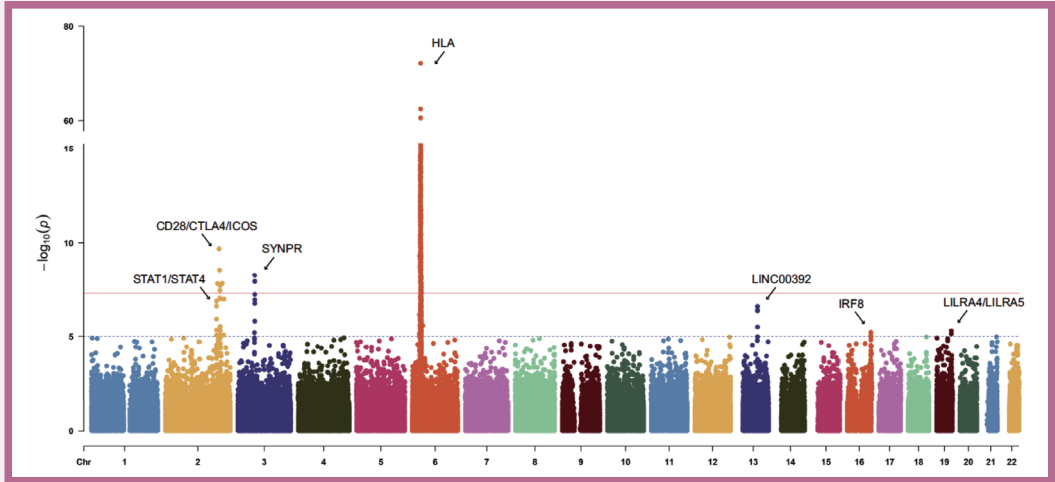


图 1 AIH 荟萃分析的曼哈顿图

肝炎等其他慢性肝病及 LKM-1 和（或）LC-1 阳性的 2 型 AIH 患者。收集受试者的外周血、提取 DNA，对原始数据进行质控后，使用 logistic 回归、荟萃分析和遗传功能实验等多种方法进行关联分析和功能验证。

研究结果表明患者和对照组之间的主成分分析没有显著分层，队列 1 和 2 的基因组膨胀因子（ λ ）分别为 1.001 和 1.056。即使在排除 *HLA* 区域内的 SNP 后，大量的 SNP 仍具有低于零假设的 P 值。此外，荟萃分析确定了三个达到全基因组显著性阈值的位点（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）（图 1），且在 *HLA* 位点中发现了最显著的关联。其中 SNP rs6932730（G 等位基因： $OR=2.32$, $P=9.21 \times 10^{-73}$ ），位于 6 号染色体短臂 6p21.3 区域 *HLA-B* 基因的内含子上，显示出最强的关联。更有意思的是，研究者发现有两个非 *HLA* 的位点超过了全基因组的显著性。其中一个位点位于 2 号染色体长臂 2q33.3 区域中，rs72929257（T 等位基因：

该 GWAS 荟萃分析确定了四个非 *HLA* 位点与 AIH 有提示性关联（ $P < 1 \times 10^{-5}$ ）。信号转导和转录激活因子 1（signal transducer and activator of transcription 1, *STAT1*）和 *STAT4* 基因相邻位于 2 号染色体 2q32.3 上，编码转录因子 *STAT* 家族的蛋白；在这些已鉴定的相关关联中，最显著的信号来自于 *STAT4* 的基因变体—SNP rs11889341（A 等位基因： $OR=1.24$, $P=1.34 \times 10^{-7}$ ）。此外，13q22.1 位点的 SNP 也显示出一定的关联证据。rs9564997（C 等位基因： $OR=0.81$, $P=2.53 \times 10^{-7}$ ）位于长基因间非蛋白编码 RNA 392（long intergenic non-protein-coding RNA 392, *LINC00392*）的下游、kruppel 样因子 5 和 *kruppel* 样因子 12 两个基因之间。该研究还确定了 16q24.1 的干扰素调节因子 8（interferon regulatory factor 8, *IRF8*）和 rs11117432（A 等位基因： $OR=0.72$ ； $P=6.10 \times 10^{-6}$ ）与 AIH 之间的强关联。同时，研究者在 19

$P=3.0 \times 10^{-6}$ ）。但在汉族人群这两个位点并没有显示出与 AIH 的相关性，这种差异可能是由于欧洲和中国人群之间 rs3184504-A 频率的不同（荷兰和德国患者为 53%，中国患者为 0.5%）。此外，研究者还分析了既往候选基因关联研究中的易感位点在本队列的相关性，结果发现在 *STAT1/STAT4* 观察到提示性关联信号（前导 SNP, rs11889341）。早期一个小型日本队列也提出 *STAT4* 变体 rs7574865（A 等位基因： $OR=1.61$, $P=1.0 \times 10^{-3}$ ）与 AIH 的遗传易感性相关。rs7574865 与 rs11889341（ $r^2=0.76$ ）处于强连锁不平衡状态，在该研究中达到了提示性关联阈值（A 等位基因： $OR=1.21$, $P=1.20 \times 10^{-6}$ ）；但该研究中包括 *PTPN22*、*ICOS*、TNF α 诱导蛋白 3 相互作用蛋白 1（TNF alpha induced protein 3 interacting protein 1, *TNIP1*）和 *Fas* 在内的每个候选基因附近的 SNP 均未显示任何关联信号。虽然该研究未再现 rs4325730 在 *CTLA4/*

导 读

- 抑制 CXCR2 的 NASH-HCC 免疫治疗2版
- 法尼醇 X 受体激动剂西洛菲索（Cilofexor）治疗 PSC 的安全性和有效性研究3版
- Semaglutide、Cilofexor 和 Firsocostat 联合治疗 NAFLD 相对安全和有效4版
- 肝硬化失代偿期患者血小板聚集增加提示死亡风险增高5版
- 肝移植后他汀类药物的使用与生存率6版
- 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的免疫微环境和微生物群特征进展7版
- 人工智能在结肠镜检查中的应用8版

抑制 CXCR2 的 NASH–HCC 免疫治疗

【据《Gut》2022 年 4 月报道】题：抑制 CXCR2 使 NASH–HCC 免疫治疗成为可能（英国纽卡斯尔大学 作者 Jack Leslie 等）

原发性肝癌是全球最常见和最致命的恶性肿瘤之一。肝细胞癌（HCC）占原发性肝癌的 85%，现在大部分 HCC 都归因于非酒精性脂肪性肝炎（NASH）。免疫检查点抑制（ICI）已成为 HCC 的一种治疗方式。然而，由于 NASH 诱导的肝脏免疫成分改变，导致 NASH 背景下的 HCC 对免疫治疗的反应较低。越来越多的证据表明，中性粒细胞在多种癌症中具有促肿瘤或抗肿瘤功能，肿瘤相关中性粒细胞（TAN）生物学的调节，是否会影响 NASH–HCC 对抗 PD1 免疫疗法的耐药性及机制目前尚不清楚。

促肿瘤 CXCR2⁺ 中性粒细胞与 NASH–HCC 抗 PD1 免疫治疗的耐药性相关

为此，英国纽卡斯尔大学的 Jack Leslie 等采用了两种肝脏原位癌小鼠模型。一种模型是将 Hep–53.4 HCC 细胞系原位接种到 C57BL/6 小鼠肝脏，建立肝脏移植瘤小鼠模型。作者发现，非脂肪肝移植瘤小鼠对于抗 PD1 治疗有反应，但高糖和高脂饮食诱发的 NASH–HCC 肝脏移植瘤小鼠在接受抗 PD1 治疗后，其肿瘤负荷、小鼠存活率、肝脏脂肪变性、肝癌细胞增殖或肿瘤微环境当中的免疫细胞浸润均没有任何改善。

另外一种肝脏原位癌小鼠模型：单独使用二乙基亚硝胺（DEN 组）或在高糖和高脂肪饮食诱发脂肪肝的基础上，联合使用 DEN（DEN/ALIOS 组）。作者发现，单独使用 DEN 的非脂肪肝的荷瘤小鼠对于抗 PD1 治疗有反应，而 DEN/ALIOS 组的 NASH–HCC 荷瘤小鼠在接受抗 PD1 治疗后，虽然肿瘤负荷、小鼠存活率、肝脏脂肪变性、肝癌细胞增殖均没有任何改善，但是，在小鼠肝癌组织微环境当中，F4/80⁺ 和 CD3⁺ 免疫细胞浸润增加，表明肿瘤微环境

中的免疫反应发生了改变。

尽管循环中性粒细胞数量增加与肝癌生存率降低相关，而肿瘤相关中性粒细胞（TAN）的富集与生存率提高相关，因此，TAN 与肿瘤的免疫治疗是否能够互相作用，进而影响肝癌的进展，尚不清楚。原位肝癌小鼠的肿瘤组织和非肿瘤组织中均存在 Ly6G⁺ 中性粒细胞，并且在 NASH 存在的情况下肿瘤和非肿瘤组织中的 Ly6G⁺ 中性粒细胞均显著升高，即使在抗 PD1 治疗后仍保持较高水平。TAN 数量的增加也是 DEN/ALIOS 模型的一个特征，并且随着抗 PD1 治疗的进行，TAN 数量显著增加。此外，在胆碱缺乏型高脂肪饮食（CD–HFD）的自发性 NASH–HCC 模型中，TAN 升高并且在抗 PD1 治疗后无明显改变，提示该模型对抗

中性粒细胞的肿瘤浸润是小鼠模型和人 NASH–HCC 共有的特征，并且与 NASH–HCC 小鼠模型中抗 PD1 治疗的耐药性有关。

CXCR2 拮抗剂使 NASH–HCC 对免疫治疗重新敏感

接下来，研究者确定了 CXCR2 小分子抑制剂（AZD5069）单独给药或 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗在实验性 NASH–HCC 中的作用。在 DEN/ALIOS 模型中，与对照组和抗 PD1 单药治疗组相比，AZD5069 单药治疗和 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗，能够在第 284 天降低肿瘤负荷，但是肿瘤数量并没有变化，并且 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗能够提高小鼠生存率；

在 NASH–HCC 肝脏移植瘤小鼠模型中，AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗在第 28 天能够降低肿瘤负荷以及延长生存

的表达增强，而当 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗后，这两种标记物均受到抑制，提示 T 细胞通路激活。为进一步明确 CD8⁺T 细胞的作用，文章给予 NASH–HCC 肝脏移植瘤小鼠抗 CD8α 以耗尽 CD8⁺T 细胞，同时给予 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗，结果显示小鼠的肿瘤负荷反而更高，证实了 CD8⁺T 细胞在联合治疗的抗肿瘤作用中不可或缺。

肿瘤组织中，XCR1⁺ 常规树突状细胞 1（cDC1）的招募和激活对细胞毒性 CD8⁺T 细胞的激活和其免疫治疗至关重要，AZD5069 单药治疗或抗 PD1 单药治疗均无法激活肿瘤内 XCR1⁺ cDC1 细胞，但 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗能够显著激活肿瘤内 XCR1⁺ cDC1 细胞。由于与 DC 募集相关的几种趋化因子在治疗后的 NASH–HCC 小鼠肿瘤中表达，接下来文章使用缺乏 Ccr1、Ccr2、Ccr3 和 Ccr5（称为 iCCR）的小鼠干扰 DC 募集的效果，结果发现 AZD5069/ 抗 PD1 治疗未能降低 iCCR 小鼠的肿瘤负荷，这可能与肿瘤相关 CD3⁺CD8⁺T 细胞的减少及颗粒酶 B⁺ 免疫细胞的丧失有关。XCL1 是介导 cDC1 和 CD8⁺T 细胞相互作用的主要趋化因子，AZD5069/ 抗 PD1 治疗导致肿瘤内激活的 XCR1⁺ cDC1 细胞增加，而抗 XCL1 治疗选择性地抑制 cDC1 激活后，小鼠的肿瘤负荷增加，AZD5069/ 抗 PD1 治疗的抗肿瘤作用受到抑制，同时肿瘤内细胞毒性 CD8⁺ 和 GzmB⁺ 细胞也受到抑制，因此联合抑制 CXCR2 和 PD1 可刺激肿瘤内 cDC1 细胞的招募和激活，从而实现 T 细胞介导的细胞毒性。

AZD5069/ 抗 PD1 治疗促进肿瘤中性粒细胞聚集和肿瘤内免疫中枢的形成

由于 CXCR2 几乎只在中性粒细胞上表达，文章进一步探究它们在 AZD5069/ 抗 PD1 治疗及其相关肿瘤免疫细胞重塑中

的作用。在两种 NASH–HCC 模型中，AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗均与 TAN 的显著增加相关。AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗的肝癌中聚集的 TAN 提示存在局部增殖，能够产生中性粒细胞的早期中性粒细胞祖细胞（NeP）在 AZD5069/ 抗 PD1 治疗小鼠的肿瘤中也显著增加，提示 AZD5069/ 抗 PD1 治疗组的肿瘤内 NePs 可局部生成中性粒细胞。

AZD5069/ 抗 PD1 治疗小鼠的肿瘤内增殖 MPO⁺Ki67⁺ 中性粒细胞簇显著增加，提示存在未成熟中性粒细胞，MPO⁺Ki67⁺ 中性粒细胞与 CD8⁺T 细胞和 MHC II⁺ 类（MHC II⁺）抗原呈递细胞（APC）密切相关，在 AZD5069/ 抗 PD1 治疗组的大部分肿瘤区域发现了这些细胞。AZD5069/ 抗 PD1 治疗小鼠的中性粒细胞、CD11c⁺ 细胞和 CD8⁺T 细胞数量升高，并且中性粒细胞的迁移表型更加活跃，中性粒细胞–CD8⁺T 细胞和 CD11c⁺–CD8⁺T 细胞相互作用也增加，表明靶向 CXCR2⁺ 中性粒细胞和 PD1–PDL1 免疫检查点的联合治疗重塑了 NASH–HCC 的肿瘤免疫微环境，包括产生局部增殖的与细胞毒性 T 细胞密切相关的未成熟 NeP。

AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗对 TAN 表型进行重新编程

最新研究发现了一种称为“中微子”的中性粒细胞按时间顺序的发育路径，从未成熟的中性粒细胞（早期中微子，主要在骨髓中发现）扩展到完全成熟的中性粒细胞（晚期中微子，主要位于循环和脾脏中）。TAN 的转录组分析结果显示，AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗诱导了中微子重编程，在 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗小鼠的 TAN 中，晚期中微子基因全面下调，早期中微子基因（如 *Mmp8*、*Retnlg*、*Ltf*、*Lcn2*、*Camp*、*Chil3*、*Tuba1b*、*Fcgb*）则相应上调。乳铁蛋白（Ltf）具有良好的抗癌活

下转第 6 版

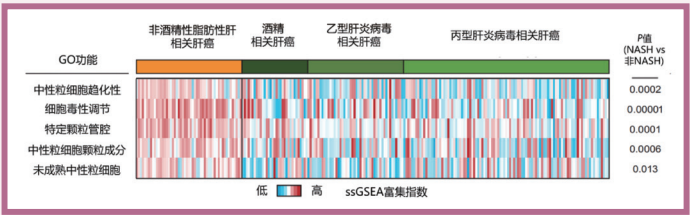


图 1 各类肝癌中性粒细胞相关功能网络的热图

PD1 治疗同样不敏感。

对 DEN/ALIOS 小鼠肿瘤的转录组分析发现趋化因子受体 CXCR2（主要由 Ly6G⁺ 中性粒细胞表达）的配体 Cxcl1、Cxcl2、Cxcl3、Cxcl5 在肿瘤组织中均增加。与 NASH 患者相比，NASH–HCC 患者中 CXCR2 配体 CXCL1 和 CXCL8 显著上调。晚期 NASH（F4 纤维化）患者肝脏 CD66b⁺ 中性粒细胞的数量随疾病严重程度增加。此外，在 HCC 患者组织中，CD66b⁺ 中性粒细胞和 CXCR2⁺ 细胞主要定位于 NASH–HCC 肿瘤，这两种标志物的表达相互关联，并且在细胞水平上共定位。与 HBV–HCC、HCV–HCC 和酒精性 HCC 相比，NASH–HCC 患者的中性粒细胞功能更丰富（图 1）。因此，CXCR2⁺

期，而 AZD5069 或抗 PD1 单药治疗均缺乏疗效。因此，尽管 CXCR2 拮抗剂（AZD5069）单药治疗发挥抗肿瘤作用与动物模型有关，但 CXCR2 拮抗剂（AZD5069）使 NASH–HCC 肝脏移植瘤小鼠模型对抗 PD1 免疫治疗敏感。

AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗改善抗肿瘤的免疫微环境

为了进一步研究 CXCR2 拮抗剂（AZD5069）如何导致 NASH–HCC 肝脏移植瘤小鼠模型对抗 PD1 免疫治疗敏感，文章分析了联合疗法是否激活了经典的 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。抗 PD1 单药治疗和 AZD5069/ 抗 PD1 联合治疗组的肿瘤内 CD8⁺T 细胞显著增加。抗 PD1 治疗后，T 细胞衰老标记物颗粒酶 K（GzmK）和 Eomes

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞 副社长：周 赞

社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮 编：100055 总 机：010–63265066
网 址：www.yxckb.com

名誉主编：樊代明 陆星华 胡品津 刘新光 姚健敏
主 编：钱家鸣
副主 编：陈昱湖 房静远 刘玉兰 吕兴华 李景南
常务编委：（按姓氏笔画排序）
马 雄 王蔚虹 吕 宾 任建林 许 乐 许建明 李延青 杨爱明 邹多武
陆 伟 陈东风 林 琳 罗和生 周丽雅 郭晓钟 谢渭芬 蓝 宇
编 委：（按姓氏笔画排序）
王学红 王智峰 牛俊奇 白飞虎 吕 红 刘小伟 李 玥 李良平 李晓青
杨 红 邹晓平 张晓岚 陈 洁 姜海行 姚 方 虞必光
编辑部主任：李景南（兼）
消化内科学专刊第一届青年编委会名单
主任编委：钱家鸣

副主任编委：（按姓氏笔画排序）
邢象斌 乔新伟 孙丹凤 严雪敏 苏 琳 李晓青 李懿璇 祝 荫
高沿航
青年编委：（按姓氏笔画排序）
王小蕾 冯 瑞 朱振华 乔宇琪 许 颖 李 玥 杨 红 连宏建
何文华 张凯宇 张媛媛 钟 巍 聂 丹 唐彤宇 曹 珊 谭年娣
委员会秘书：柏小寅 杨莹韵
编 辑：
费贵军 吴 晰 郭 涛 吴 东 舒慧君 孙晓红 严雪敏 赖雅敏
伍东升 杨晓鸥 蒋青伟 芦 波 李 骥 冯云路 谭 蓓 王 强
郑威扬 张晨瑜 苏 琳 张媛媛 毛 仁 王震华 熊 华 李懿璇
许 颖

法尼醇 X 受体激动剂西洛菲索（Cilofexor）治疗 PSC 的安全性和有效性研究

【据《Clinical Gastroenterology and Hepatology》2022年8月报道】题：法尼醇X受体激动剂西洛菲索（Cilofexor）治疗PSC的安全性和有效性研究：一项为期96周开放标签扩展试验的最新报告（维也纳医科大学胃肠病学和肝病学系 作者Michael Trauner等）

在临床肝病的研究中，对于原发性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis, PSC）的研究尚未能满足临床需求，肝移植是目前唯一有效的治疗方法。PSC的病理组织学特征为肝内和（或）肝外胆管的慢性炎症和纤维闭塞性破坏导致进行性胆管纤维化、肝硬化，同时增加罹患多种恶性肿瘤的风险。最近的分析表明，碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）较低的基线水平或随着时间改善是预后良好的重要标志。法尼醇X受体（farnesoid X receptor, FXR）是胆汁酸（bile acid, BA）合成和排泄的中枢调节器，药物激活FXR可使PSC患者受益。在肠道中，BA作为FXR的内源性配体可激活FXR，从而刺激成纤维细胞生长因子19（fibroblast growth factor 19, FGF19）的合成，FGF19通过门静脉进入肝脏，抑制BA合成的限速酶胆固醇7 α -羟化酶（CYP7A1）。

为此，维也纳医科大学胃肠病学和肝病学系的Michael Trauner等，进行了一项开放标签扩展试验研究（open-label extension, OLE）。研究共纳入47位非肝硬化PSC患者，这些患者均曾参与完成Cilofexor的一项持续12周的随机双盲II期临床研究。在经过4周洗脱期后接受每日1次口服Cilofexor 100 mg的治疗。疗效评估方法主要包括实验室检查、体格检查、不良事件记录。在OLE基线时，入组患者ALP和 γ -谷氨酰转肽酶（gamma-glutamyl transferase, GGT）中位数分别为368 U/L [四分位差（IQR），277 ~ 468 U/L] 和417 U/L（IQR，196 ~ 801 U/L），总胆红素中位数为0.8 mg/dl（IQR，0.5

~ 0.9 mg/dl），增强肝纤维化检测（enhanced liver fibrosis, ELF）评分中位数为9.50（IQR，8.92 ~ 9.95），符合中度肝纤维化水平，未达到肝硬化程度。

在96周的治疗过程中，43例患者（91%）报告了治疗后出现的不良反应，其中瘙痒最为常见，大多数瘙痒为1级（ $n=7$ ；15%）或2级（ $n=9$ ；19%），3级占9%（ $n=4$ ）。3 ~ 4级不良反应占26%（ $n=12$ ），21%患者

（IQR，-43.7% ~ 6.6%），AST为-16.7%（IQR，-35.3% ~ 1.0%）。GGT、ALT和AST浓度在治疗期间均显著下降，如图1B在Cilofexor治疗开始后2周内，所有肝脏生化参数均较治疗前下降，并持续整个治疗间期，在终止治疗4周后随访时出现反弹。在第96周，ALP比之基线下降10%的患者为47%（15/32），下降20%的患者为34%（11/32）。无论是否联合熊去氧胆酸（UDCA）

变异性。这些发现与Cilofexor的作用机制一致，通过刺激肠道FXR增强全身FGF19水平，从而负反馈调节BA合成。

肝纤维化和细胞凋亡/坏死的非侵袭性标志物，如ELF评分和细胞角蛋白18（CK18）的M30和M65片段，与PSC患者的预后相关。从基线到第72周，整体来说ELF评分及其组分（TIMP-1、PIII-NP和透明质酸）并没有改变。在96周时，与基线相比，ELF评分的中位数绝对值增加了0.15个单位，相对变化为1.7%（9.34 vs 9.53； $P=0.029$ ），无论患者基线ELF ≥ 9.8 或 < 9.8 。TIMP-1（ $P=0.002$ ）和透明质酸（ $P=0.037$ ）在96周较基线显著升高，但PIII-NP（ $P=0.67$ ）无明显升高。Cilofexor治疗后12周，CK18的M30和M65片段水平较基线水平显著下降，但在96周时回升，与治疗前无显著性差异。CK18的片段与不同生物标志物之间的关联也存在异质性，其两个片段均与ELF评分无相关性或低相关性，但两个片段均与血清转氨酶和胆汁酸显著相关，而只有M65片段与血清ALP显著相关。这些发现表明，Cilofexor对细胞凋亡坏死标志物有着显著的影响。

研究过程中，ELF评分相对稳定，直到第96周时，相较基线出现一个较小但具有统计学意义的增加（0.15个单位，相对变化1.7%）。该发现与临床的相关性尚不清楚。在辛妥珠单抗的IIb期试验中，ELF评分的个体内变异性为3%，约50%的患者第12周时增加超过0.19个单位。在辛妥珠单抗的研究中，ELF评分的基线水平和动态变化被认为与纤维化进展相关，包括发展为肝硬化及与肝脏相关临床事件的增加。发生临床事件的患者在第12周时ELF评分中位数增加0.40个单位，而无事件发生的患者ELF分数下降0.01个单位，其他研究也报告了类似的数据。例如，在一项涉及534例PSC患者的跨国回顾性研究中，ELF的基线

评分与无移植生存率独立相关。ELF > 9.8 是患者接受肝移植或者预期五年存活的阈值；这个阈值很好地区分了辛妥珠单抗研究中有无临床事件发生的患者。在本研究中，依据基线ELF为9.8单位阈值，ELF在Cilofexor治疗过程中没有显著性差异；不过，在高风险亚组中观察到了更大的升高趋势，也许是因为样本量较小，差异并不显著。鉴于PSC的慢性化和异质性，需要对本研究中观察到ELF评分变化的患者进行组织学评估。

研究的主要目的是评估Cilofexor在给药96周时的安全性和耐受性。瘙痒是最常见的不良事件，影响了43%的患者。尽管大多数病例为轻度至中度（80%为1或2级），但有5例患者（11%）因瘙痒而停药。本研究的开放性质和PSC瘙痒的特性阻碍了该研究确定瘙痒与Cilofexor之间更明确的因果关系，为了充分描述Cilofexor对PSC患者瘙痒的潜在影响，还需要进行时间足够长，样本量更大的随机安慰剂对照研究。

结果显示，非甾体FXR激动剂Cilofexor每日100 mg的给药量2年内是安全的，可降低非肝硬化PSC患者的胆汁淤积标志物、肝生化指标、C4和血清胆汁酸。本研究的一个相对新颖的发现是，Cilofexor治疗后，总体来说细胞凋亡坏死标志物CK18的两个片段M30和M65下降。有研究表明，与健康对照组相比，非肝硬化和肝硬化PSC患者的这些标志物水平升高，其水平可能与预后相关，梅奥PSC相关风险评分也证明了这一点。CK18 M65与胆汁淤积标志物、肝脏生化多个指标（如ALP、GGT和ALT）相关，并且在治疗中这些指标都有所改善。尽管Cilofexor安全性较高，但因为常见的瘙痒副作用，常导致患者提前终止治疗。Cilofexor是否影响与PSC相关的临床终点，仍须等待安慰剂对照的III期PRIMIS研究的结果。

（北京大学人民医院消化内科 吴构汕 曹珊 编译）

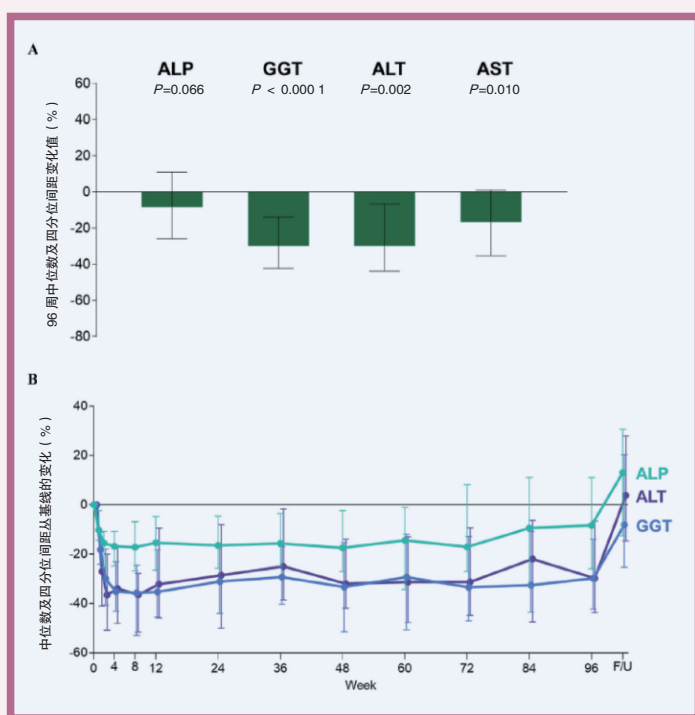


图1 A.96周主要肝脏生化指标变化值中位数；B.生化指标各时期变化值中位数

（ $n=10$ ）出现严重不良反应，严重不良事件均与治疗无关，研究期间未发生死亡病例。共有10例患者（21%）因不良反应而提前停止治疗（1例患者因瘙痒和食欲下降，1例患者由于腹胀和情绪低落，4例患者因瘙痒；此外，关节痛、机化性肺炎、荨麻疹、84周时胆总管狭窄伴肝酶升高患者各1例）。另有5例患者因研究者的裁断或受试者的决定而中止研究。

与OLE基线相比，Cilofexor治疗后第96周，胆汁淤积和转氨酶水平均得到改善（图1A）；血清ALP相对基线下降中位数为-8.3%（IQR，-25.9% ~ 11.0%），GGT为-29.8%（IQR，-42.3% ~ -13.9%），ALT为-29.8%

治疗，ALP的下降趋势均无明显差异（比基线减少20%）（29% vs 39%； $P=0.71$ ），这与II期双盲阶段观察的结果一致。与OLE基线相比，第96周时总胆红素与直接胆红素变化的中位数为0.0%，无显著性差异。这些结果表明，Cilofexor有改善或稳定非肝硬化PSC患者的一系列肝脏生化指标的潜力。

在Cilofexor靶向作用的药效学方面，其对空腹血浆FGF19的影响总体来说并不大，但在第12周、72周和96周能观察到显著性的上升。BA合成的限速代谢物C4在整个96周的过程中减少，符合FXR刺激下FGF19释放增加的预期。胆汁酸水平普遍下降，但在受试者之间有很强的

消化内科学专刊长期合作伙伴

Broadwell 博大伟业制药
Broadwell Pharmaceutical

Hanmi 北京韩美

百洋医药

NUOKANG BIOPHARMA
诺康生物

四环医药
SihuanPharm

TIDE 泰德制药
TIDE PHARMACEUTICAL

得佑

远大健康 杭州远大生物制药有限公司
Grand Healthcare Hangzhou Grand Biologic Pharmaceutical INC.

CMS 康哲药业

COWNY 思惠药业

Semaglutide、Cilofexor 和 Firsocostat 联合治疗 NAFLD 相对安全和有效

【据《Journal of Hepatology》2022年8月报道】题：Semaglutide、Cilofexor和Firsocostat联合治疗非酒精性脂肪性肝炎的安全性和有效性：一项随机开放性Ⅱ期临床试验（美国亚利桑那州肝脏健康中心 作者Naim Alkhouri等）

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是世界范围内慢性肝病最常见的病因之一，其更严重的形式即非酒精性脂肪性肝炎（NASH），与肝纤维化、肝硬化、终末期肝病和肝细胞癌相关。NASH与代谢性疾病密切相关，尤其是2型糖尿病。心血管疾病和肝脏相关并发症是NASH患者死亡的主要原因。目前NASH的诊断率较低，而且尚无受批准的治疗方法。

NASH的病理生理机制较为复杂，包括代谢异常（如胰岛素抵抗）、脂肪毒性、纤维生成和炎症。Cilofexor是法尼类X受体（FXR）非甾体激动剂，能抑制脂肪生成、糖异生和胆汁酸合成；Firsocostat是一种乙酰辅酶A羧化酶（ACC）抑制剂，可减少肝脏脂肪从头生成。在Ⅱ期临床试验中，两种药物在NASH患者中单独应用，均耐受性良好，并缓解了肝脂肪变性。与单药相比，NASH和进展期肝纤维化（F3和F4期）患者对Cilofexor和Firsocostat联合治疗48周耐受性良好，且联合治疗显著改善了坏死性炎症和纤维化。Semaglutide是一种胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂，可改善血糖控制情况，降低2型糖尿病和肥胖患者的体重和炎症标志物的水平。Semaglutide也被证明可以降低2型糖尿病和心血管高风险患者的不良心血管事件的发生率。在一项Ⅱb期临床试验中，与安慰剂组相比，F2或F3期肝纤维化的NASH患者在经过72周的Semaglutide治疗后，有更多患者实现NASH缓解而纤维化没有加重。与安慰剂组相比，Semaglutide治疗的患者纤维化进展变慢、纤维化非侵袭性检测结果有所改善，包括瞬时弹性成像（TE）评估的肝纤维化和增强肝纤维化（ELF）测试评分。Semaglutide还与代谢指标的改善有关，包括体重、糖化血红蛋白（HbA1c）和血脂。Semaglutide、Cilofexor和Firsocostat具有不同但潜在的互补作用机制：Semaglutide有代谢和抗炎作用，而Cilofexor

和Firsocostat对肝脏有直接作用。因此，美国亚利桑那州肝脏健康中心的Naim Alkhouri等人，进行了一项随机开放的Ⅱ期临床试验，评估Semaglutide联合Cilofexor和（或）Firsocostat治疗NASH引起的轻到中度纤维化的安全性和患者的耐受性。

2019年7月29日至2019年12月9日期间，研究共筛选了209例NASH患者[活检F2–F3期或MRI质子密度脂肪分数（MRI–PDFF） $\geq 10\%$ 且肝脏瞬时弹性成像（TE）肝脏硬度值 ≥ 7 kPa]，最终108例患者随机分配至各

PDFF和MRE图像由中央阅读器进行分析。在筛查时、试验起始、每4周至第24周各采集1次血清样本，以获得临床实验室数据。

不同治疗组间不良反应的发生率相似（图1），最常见的不良反应是胃肠道反应，包括恶心、腹泻、便秘和食欲下降。5例患者出现瘙痒症状，且均发生在应用CILO组（其中，SEMA+CILO 30 mg组1例，SEMA+CILO 100 mg组2例，SEMA+FIR+CILO组2例）。所有瘙痒症状均为轻微，没有导

胆固醇在第24周时升高，但CILO 30 mg治疗组的患者中没有观察到类似变化。在含FIR的组中观察到三酰甘油升高，包括SEMA+FIR组中1例患者3级高三酰甘油血症（定义为 $>500 \sim 1\,000$ mg/dl）。该患者的三酰甘油由起始时的487 mg/dl（2级）增加到第4周时的577 mg/dl（3级），之后患者继续服用研究药物，未再出现3级或4级三酰甘油升高。另外，在SEMA+CILO 100 mg组中有2例患者报告了 ≥ 3 级的实验室指标异常：

联合治疗组的中位降低量为52~80 dB/m，而Semaglutide单药治疗为21 dB/m。这些差异在SEMA+FIR（ $P=0.003\,4$ ）和SEMA+CILO30mg（ $P=0.037\,9$ ）组与Semaglutide组之间有统计学意义。

在不同的治疗组中，可以观察到血清ALT和AST较基线水平下降。与Semaglutide单药治疗相比，所有联合治疗组的ALT均有显著改善；SEMA+FIR和SEMA+FIR+CILO组的AST也有显著降低。在初始ALT水平升高的患者中，Semaglutide组中有50%（6/12）的患者ALT恢复正常，联合治疗组中则为86%~100%。

从起始到第24周，应用TE评估的肝硬度在各个治疗组中均有相似的下降，两个含FIR的组下降幅度最大（SEMA+FIR，-3.50 kPa；SEMA+FIR+CILO，-3.74 kPa）。从起始到第24周，联合治疗组中肝脏硬度相对降低 $\geq 25\%$ 的患者比例（50%~60%）高于Semaglutide组（36%）。除SEMA+CILO 100mg组外，联合治疗组的FAST评分均较Semaglutide组显著改善。

综上所述，NASH伴轻中度纤维化患者对Semaglutide联合Cilofexor和（或）Firsocostat应用的耐受性良好。各组间不良事件发生率相似（73%~90%），且以胃肠道反应为主。各组间体重减轻程度相似（7%~10%），但与单药治疗相比，经联合治疗后，肝脂肪变、肝脏生化检查和非侵袭性纤维化检测结果都有更明显的改善。Semaglutide单药治疗可降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油。添加Semaglutide可以相对减轻Firsocostat相关的高三酰甘油血症。但本次试验持续时间很短（24周），目标2.4 mg剂量的Semaglutide的治疗时间有限；因此，使用更长时间的Semaglutide来充分缓解这些脂质异常需要进一步的研究。由于这是一个小规模开放性试验，仍需要有足够数量患者的双盲安慰剂对照试验来评估联合治疗在NASH中的有效性和安全性。考虑到NASH可能需要长期慢性治疗，因此需要进行更长期的研究来评估联合治疗的长期安全性。

（北京大学人民医院消化内科 方晓慧 史晨辰 编译）

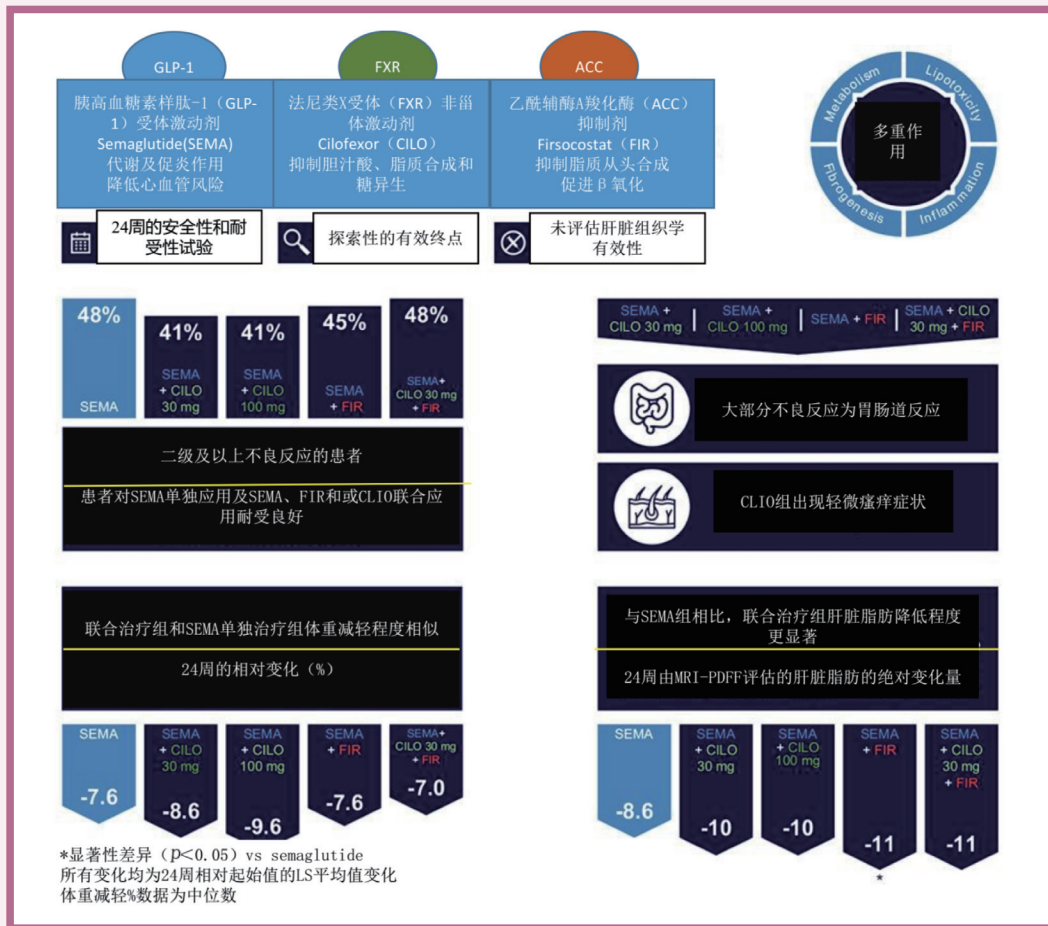


图1 模式图

组，接受为期24周的治疗。包括Semaglutide单药治疗组21例，SEMA+CILO 30 mg联合治疗组22例，SEMA+CILO 100 mg联合治疗组22例，SEMA+FIR联合治疗组22例，以及SEMA+FIR+CILO 30 mg组21例。

试验包括2周的筛选期、2周的治疗前期、24周的治疗期和7周的随访期。Semaglutide经皮下注射，每周1次，开始剂量为0.24 mg，每4周增加1次（至0.5 mg、1.0 mg和1.7 mg），直到达到推荐的目标剂量2.4 mg（从第17周开始）。Cilofexor和Firsocostat每日口服1次（图1）。在筛查时（或筛查前4周内）以及第12周和第24周进行影像学评估[MRI–PDFF、二维磁共振弹性成像（MRE）和TE]。TE由经验丰富的操作人员执行，MRI–

致治疗终止。5例患者（4.6%）共有10次低血糖发作，均为1级或2级，均不严重。1例使用二甲双胍治疗的2型糖尿病患者调整了Semaglutide的剂量。2例患者出现严重不良反应：1例出现在Semaglutide组（3级腹泻加呕吐），1例出现在SEMA + CILO 100 mg组（3级胰腺炎），这2例患者最终都停用研究药物。总的来说，8例患者（7.4%）停用了研究药物，15例患者（13.9%）因不良反应（主要是胃肠道反应）需要调整剂量或中断研究药物。与Semaglutide单药治疗组相比，联合治疗组因不良反应而停药的患者并没有增加。本次试验没有发生死亡事件。

Semaglutide改善了三酰甘油、总胆固醇、LDL胆固醇和VLDL胆固醇水平。虽然SEMA+CILO 100 mg组的LDL

两者均为血肌酸磷酸激酶4级升高，被认为与该研究治疗无关。未观察到药物相关的肝脏毒性。

用MRI–PDFF评估从起始到第24周的肝脂肪变性的变化：与Semaglutide组（LS平均变化：-8.0%）相比，联合治疗组（LS平均变化范围-9.8%~11.0%）有更显著的降低（图1）。Semaglutide组与SEMA+FIR组和SEMA+FIR+CILO组间的差异均有统计学意义（ $P=0.035\,3$ ； $P=0.007\,8$ ）。Semaglutide组肝脂肪绝对降低量 $\geq 5\%$ 的患者比例为64.7%，而联合组为76.5%~94.4%。在MRI–PDFF起始值 $\geq 5\%$ 的患者中，联合治疗组使38.1%~41.2%的患者MRI–PDFF降至 $< 5\%$ ，而Semaglutide组为29.4%。用CAP评估肝脂肪变性的改善情况，结果表明：

肝硬化失代偿期患者血小板聚集增加提示死亡风险增高

【据《Journal of hepatology》2022年9月报道】题：肝硬化失代偿期患者血小板聚集增加提示进一步失代偿和死亡风险增高（意大利帕多瓦大学医院作者 Alberto Zanetto 等）

失代偿期肝硬化和血小板减少症患者有较高的出血风险，然而仅靠血小板计数并不能准确预测肝硬化出血风险，也无法指导术前出血的预防。肝硬化患者体内处于一种再平衡的止血状态，其中出血前改变（例如低血小板计数）与血栓形成前改变（例如血管性血友病因子水平升高）相互抵消，然而这种状态很容易失衡。肝硬化患者有较高的血栓形成风险，尤其是门静脉血栓形成（portal vein thrombosis, PVT）。但是，血小板功能状态对肝硬化并发症的影响仍存在争议。

血小板聚集的测定，即血小板在血管损伤部位相互黏附的过程，相比血小板计数，更能全面地评估患者原发性止血的能力。全血凝集试验提供了一种测定环境，可以模拟体内血小板活化或聚集的条件，即血小板与其他循环血液中的元素（如红细胞，白细胞，纤维蛋白原等）之间相互作用。尽管全血凝集试验可以更详尽地评估整体血小板聚集情况，但它取决于血小板计数。该研究通过血小板比率来调整每个人的血小板计数，即（AUC/血小板计数 $\times 10^3/\text{ml}$ ） $\times 1\,000$ ，这种“血小板聚集能力与血小板计数比值”（血小板比率）与血小板计数无关，并且可以用来比较伴血小板减少症的肝硬化患者与血小板计数正常的对照组人群。

为此，意大利帕多瓦大学医院作者 Alberto Zanetto 等于2020年7月1日至2021年9月30日，纳入了在帕多瓦大学医院消化内科或内脏移植科接受评估的成年肝硬化患者203例（图1）。60例未发生肝硬化的慢性病毒性肝炎患者及45名健康个体作为2组对照。

研究由2部分组成。第1部分（病例对照研究），通过血小板比率比较了肝硬化患者与对照组（慢性病毒性肝炎和健康个体）中全血血小板聚集的改变。在第2部分（前瞻性研究）中，研究了基线血小板比率与肝脏相关事件发生之间的关系。

研究共纳入了203例肝硬化患者，其中157例（77%）患者为失代偿期。肝硬化患者中，分别有29%、49%和

22%的患者存在轻度[（ $100 \sim 150$ ） $\times 10^9/\text{L}$]、中度[（ $50 \sim 100$ ） $\times 10^9/\text{L}$]和重度（ $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ）的血小板减少症。INR中位数为1.4（1.2~1.7）。第1对照组包括60例无肝硬化的慢性病毒性肝炎患者，中位血小板计数为 $215 \times 10^9/\text{L}$ （178~246） $\times 10^9/\text{L}$ ，7例（12%）患者患有血小板减少症：6例轻度，1例中度。第2对照组包括45名健康成年人，中位血小板计数为 $213 \times 10^9/\text{L}$ （173~246） $\times 10^9/\text{L}$ 且无血小板减少症。

肝硬化与对照组相比，血小板聚集的绝对值显著降低，分别为40AUC[（26~56）vs 53AUC（40~68）和65AUC（53~76）； $P < 0.0001$]。

且合并急性肾功能不全或更高的肌酐水平。经历复合结局的患者血小板计数较低，但血小板聚集及血小板比率较高。

单因素分析表明，MELD评分、Child-Pugh C、AKI、肌酐、白蛋白、胆红素、血小板计数、INR和血小板比率与结局显著相关。包括血小板比率、MELD、白蛋白和血小板计数的多变量Cox回归模型显示血小板比率（ $OR=1.87$ ，95%CI 1.23~2.84， $P=0.003$ ）和MELD评分（ $OR=1.05$ ，95%CI 1.01~1.08， $P=0.01$ ）与结局的发展独立相关。

ROC曲线显示，血小板比率（C统计量0.79；95%CI 0.72~0.86）比MELD

访中，经历复合结局的患者具有较高的MELD评分（24 vs 19； $P=0.04$ ），低白蛋白（23 g/dl vs 27 g/dl， $P=0.03$ ），血小板计数降低（ $57 \times 10^9/\text{L}$ vs $65 \times 10^9/\text{L}$ ； $P=0.05$ ），并且血小板比率更高[1.1（0.9~1.5）vs 0.4（0.2~0.6）； $P < 0.001$]。血小板比率比MELD评分对复合结局的发展具有更好的预测能力[AUC：0.9（0.8~0.99）vs 0.7（0.6~0.9）]。血小板比率 > 0.75 的特异性和敏感性分别为95%和80%。血小板比率为 > 0.75 的患者与 < 0.25 或0.25~0.75的患者相比，事件RR显著增高。

血小板聚集是形成止血血栓和控制出血的第一步。在

中应严密监测血小板生成素受体激动剂的用药，因为它们可能通过影响血小板计数进一步促进血小板活化/聚集，最终导致血栓形成。

在失代偿期肝硬化中，血小板比率增加与进一步失代偿、移植和肝脏相关死亡独立相关。失代偿性肝硬化且血小板比率 > 0.75 的患者在6个月内发生肝脏相关事件的累积概率 $> 80\%$ （比血小板比率 < 0.25 的患者高7.5倍）。值得注意的是，血小板比率增加，以及血小板比率 > 0.75 对复合结局的预测能力在失代偿期肝硬化住院患者的独立队列中得到证实。因此，血小板比率可能有助于识别肝病短期进展风险较高的失代偿期患者（即优先进行肝移植评估的患者）。活化的血小板可能成为降低失代偿期肝硬化发病率和死亡率的新治疗靶点。

总之，研究证明了肝硬化患者，特别是失代偿期患者，其全血血小板聚集显著增加。血小板比率 > 0.75 的失代偿期患者在6个月内进一步失代偿、进行肝移植或肝脏相关死亡的概率 $> 80\%$ 。通过血小板比率对失代偿性肝硬化患者进行风险分层，有助于识别疾病进展和短期死亡风险高的患者。

（北京大学人民医院消化内科
丛方远 刘心怡 编译）

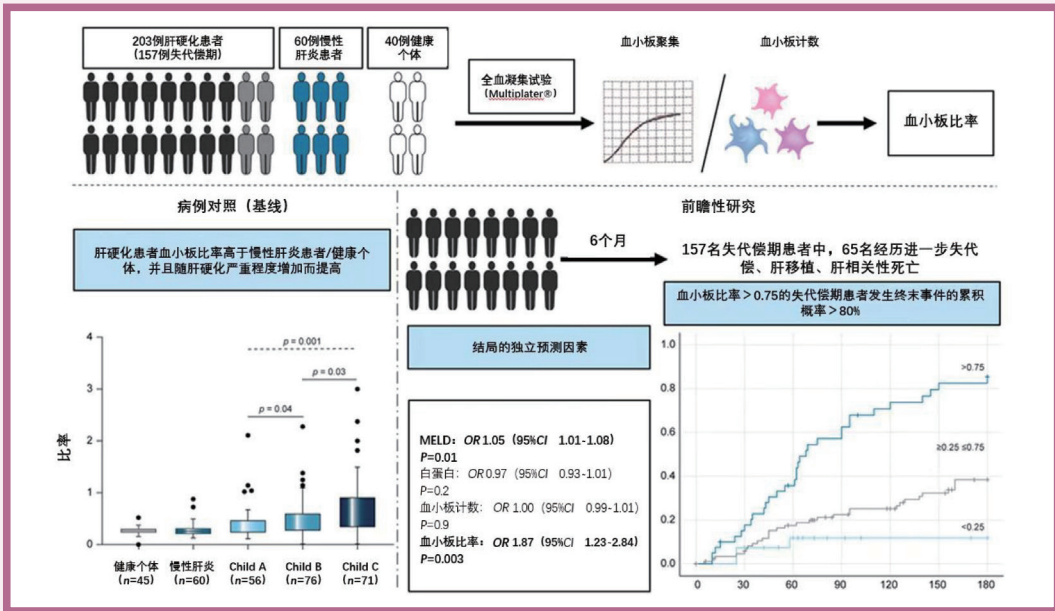


图1 研究摘要

然而，当血小板聚集通过血小板计数标准化后，即血小板比率，肝硬化患者的血小板聚集明显高于对照组，血小板比率:0.44（0.26~0.67）vs 0.25（0.19~0.31）和0.26（0.22~0.31）； $P < 0.0001$ 。Child-Pugh C患者的血小板比率比Child-Pugh B和A患者更高，分别为0.54（0.37~0.92）、0.44（0.26~0.60）和0.34（0.22~0.47）； $P < 0.0001$ 。

代偿期患者（ $n=46/203$ ，23%）在中位随访时间为45天（41~147天）期间，其中3例（7%）经历了第一次失代偿事件（2例腹水，1例肝性脑病）。而与未出现失代偿的患者相比，血小板比率差异无统计学意义（0.43 vs 0.28； $P=0.3$ ）。

失代偿期患者（ $n=157/203$ ，77%）在中位随访时间为118天（53~180天）期间，其中65例（41%）进一步失代偿，接受移植或死于肝脏相关事件。这些患者的MELD评分更高，更多为Child-Pugh C，并

评分（C统计量0.64；95%CI 0.55~0.73）对进一步失代偿、肝移植和肝脏相关死亡的发展具有更大的预测能力。

血小板比率的3个阈值确定了3个在随访期间肝脏相关结局风险显著不同的人群。血小板比率 > 0.75 的失代偿期患者在6个月内进一步失代偿、移植或肝脏相关死亡的累积概率 $> 80\%$ ；血小板比率 > 0.75 对预测复合结局的发生特异性为91%和敏感性为50%。6个月内进一步失代偿、肝移植或肝脏相关死亡的相对风险（RR）：血小板比率为 > 0.75 的患者与血小板比率 < 0.25 的患者相比显著升高（ $RR=7.5$ ，95%CI 2.5~21.9， $P=0.003$ ）与血小板比率 ≥ 0.25 且 < 0.75 的患者相比也显著升高（ $RR=2.4$ ，95%CI 1.7~3.3， $P < 0.0001$ ）。

研究纳入了41例患者，进行回顾性评估血小板比率对失代偿期肝硬化住院患者结局的预测能力。在为期6个月的随

体外，血小板聚集可以通过全血聚集试验进行评估，其可以模拟血小板活化和聚集的体内条件。然而，全血凝集试验依赖血小板计数，因此无法比较血小板减少患者（如肝硬化患者）与血小板计数正常的健康个体，因此既往关于肝硬化血小板聚集的研究一直存在争议。本文为了克服血小板计数对聚集试验的影响，我们通过ADP诱导的聚集（以AUC表示）和血小板计数计算了血小板比率[（AUC/血小板计数 $\times 10^3$ ） $\times 1\,000$]。研究发现肝硬化患者的血小板比率显著高于对照组（慢性病毒性肝炎和健康个体）。血小板比率随着肝硬化的严重程度而增加（Child-Pugh C $> B > A$ ），并且在血小板计数 $< 50 \times 10^9$ 的失代偿患者中显著升高。本研究阐释了肝硬化患者血小板减少症与出血事件之间的相关性较小，同时提示了失代偿期肝硬化患者存在的潜在急性心肌梗死风险，此外，研究显示在失代偿期肝硬化患者

上接第1版

的2个sgRNA在活化的Jurkat细胞中能够显著上调CTLA4表达，只有一个sgRNA上调了ICOS表达，但均没有改变CD28的表达。rs72929257的2-Mb区域内的其他基因不在Jurkat细胞中表达或表达未受影响。这些数据共同表明含有rs72929257的区域是能够调节CTLA4表达的远端增强子。

总之，该研究确定了CD28/CTLA4/ICOS和SYNPR作为汉族人群中1型AIH的新易感位点，并表明STAT1/STAT4、LINC0039、IRF8和LILRA4/LILRA5是AIH潜在的遗传易感基因。这项研究成果是自身免疫性肝炎遗传学研究领域的一项重要发现，明确了新的疾病易感基因，强调了共刺激分子和神经-免疫相互作用在自身免疫性肝炎发病机制中的重要作用，为研究自身免疫性肝炎的有效治疗策略提供了新思路。

（北京大学人民医院消化内科
张钰 张凤 编译）

肝移植后他汀类药物的使用与生存率

【据《Alimentary Pharmacology & Therapeutics》2022年8月报道】题：肝移植后他汀类药物的使用与生存率提高相关（瑞士伯尔尼大学小岛医院 作者 Chiara Becchetti等）

肝移植（liver transplantation, LT）是终末期肝病、丧失手术机会肝细胞癌患者的最终治疗选择，但即使近年来移植效果不断改善、移植后生存率不断提高，移植后的效果仍不理想。肝移植后短期预后与围术期情况相关，而以新发、复发恶性肿瘤和心脑血管疾病为主的疾病对肝移植长期预后有着巨大的影响。他汀类药物是HMG-CoA还原酶抑制剂，其被广泛应用于血脂异常调节和心血管疾病的预防，但其治疗效果不止于此，他汀类药物具有干预血管重构、逆转内皮损伤及功能障碍的效果，近年来研究发现其对于严重感染、各类恶性肿瘤等疾病的治疗均有积极意义，近期报道还发现其对于慢性肝功能损伤具有改善预后的作用，动物实验也发现他汀类药物对于内毒素诱导的肝硬化大鼠急性肝功能衰竭有预防效果，并对低血容量休克后的肝损伤、缺血再灌注损伤具有改善作用；流行病学研究发现其对于缓解肝硬化发展、延缓肝脏失代偿进程、推迟肝癌发生及死亡结果等方面均有一定的作用。作为对肝移植长期预后相关心脑血管疾病的经典预防用药，他汀类药物同时具备有对肝功能的改善、疾病发展的延缓效果，但其对于肝移植后患者的预后影响暂无相关研究明确。

为此，瑞士伯尔尼大学小岛医院的Chiara Becchetti等进行的一项全国范围队列研究表明：他汀类药物可能有助于改善肝移植患者的术后生存率。该研究纳入了瑞士移植队列研究（swiss transplant cohort

study, STCS）中2008年5月到2019年12月登记在伯尔尼、苏黎世、日内瓦三个移植中心的998例成年肝移植术后患者，根据是否使用他汀类药物进行分组，通过3年时间的长期随访关注其后续患病、转归及生存情况。其中纳入男性696例（70%），平均年龄55±11岁，其中7%的患者在移植时已经应用他汀类药物治疗，而随访过程中使用他汀类药物的人数达到19%。主要最终结局为死亡，次要结局为再次移植（Re-Liver Translation, Re-LT）、严重的胆道-血管并发症的发生及复发、全身心血管

中，死亡原因与是否使用他汀类药物没有发现显著关联，而多状态模型结果表明他汀类药物的使用与肝移植后死亡率降低相关（ $HR=0.35$ ，95% CI 0.12~0.99， $P=0.047$ ），他汀类药物治疗的患者中没有人因心血管事件死亡，而非他汀类药物使用的患者中有10例因心血管相关事件死亡。死亡以外其他结局中，他汀类药物使用与再移植发生率降低相关（ $P=0.004$ ），但这一点同样因他汀类药物使用者中无再移植患者而可能存在倚倚；胆道-血管并发症方面，虽然他汀类药物使用与胆道-血管并发症的发

使用与肝外其他恶性肿瘤发生、复发风险降低呈显著相关性（ $HR=0.48$ ，95% CI 0.29~0.80， $P=0.005$ ）。此外，供者他汀类药物使用对于受者不良情况预后的发生、转归没有显著影响，其中供者他汀类药物使用一定程度上降低了受者胆道血管并发症的风险，但仍缺乏统计学意义（ $HR=0.47$ ，95% CI 0.22~1.02， $P=0.056$ ）。

研究首次针对分析了他汀类药物在肝移植术后的多效性保护作用。研究认为，无论是否发生胆道-血管并发症，肝移植患者的他汀类药物使用对于生存率提高有一定的帮助。由于多种次要结局可能存在叠加、多次发生及转化，为更全面分析病情变化，本研究采用多状态模型对患者的不同情况进行分析，对患者并发症发生后的进一步病情转归也可以有所了解（图1）。如研究中应用他汀类药物的移植后患者只有发生严重的胆道-血管并发症后才会进一步进行再次移植，这一点在统计学上同样具有显著意义（ $P=0.004$ ），而考虑到他汀类药物在本研究中降低了胆道-血管并发症复发的风险，一定程度上提示胆道-血管并发症具有相当的复发倾向。既往研究曾在肝硬化患者中分析肝移植术预后的影响因素，发现他汀类药物对于该类患者术后生存的改善具有积极意义，但由于目标群体的特征决定其具有更高的心血管疾病风险和更多的他汀类药物应用，纳入患者选择上存在一定程度的倚倚；其他类似研究分析了冠心病、血脂异常对肝移植术后的影响，也发现有他汀类药物使用改善移植后患者存活率的现象。这些结果一定程度上在本研究中得到验证，使用他汀类药物的患者中没有人因心血管事件去世。而肝细胞癌复发方

面，与既往研究的差异可能来自于本研究观察时间较短，而未能捕捉到肝细胞癌的复发。研究过程还发现，即使患者达到传统意义上他汀类药物用药的适应证、并由专业医生提出用药要求后，仍然有相当多的移植患者不能定期用药，这一情况在非移植的普通群体中同样存在，相关研究指出大约仅25%具有他汀类药物用药适应证的患者可以遵从医嘱要求使用药物。既往研究认为，如果具有适应证的一般患者可以按要求使用他汀类药物，每年将避免12.6%的心血管事件相关死亡，这一情况反映出患者对他汀类药物使用的依从性仍有欠缺。此外，他汀类药物和部分移植后的药物使用存在相互影响，如环孢素等药物可能增加他汀类药物的生物利用度，导致非细胞色素P450代谢的亲水性他汀类药物效果降低；而如他克莫司等免疫抑制方案则对他汀类药物的代谢没有显著影响。整体上，在缓慢调整用药剂量和监控免疫抑制水平的情况下，他汀类药物的使用对肝移植术后患者仍是安全的。

综上所述，研究认为他汀类药物的使用有助于改善肝移植受者的生存预后，其不仅表现在降低术后受者的死亡率、改善心血管疾病发生发展中，对于再移植发生率、胆道-血管并发症发生后的进一步病情发展变化、肝外恶性肿瘤发病率等方面也有一定程度的积极影响。目前，临床中他汀类药物的使用情况仍低于适应证所决定的理想应用水平，考虑到他汀类药物的成本低、安全性好，以及移植本身及后续并发症处理相关的高额费用，应在具有临床用药指征的肝移植患者中推广他汀类药物的应用。

（北京大学人民医院消化内科 赵宇政 张媛媛 编译）

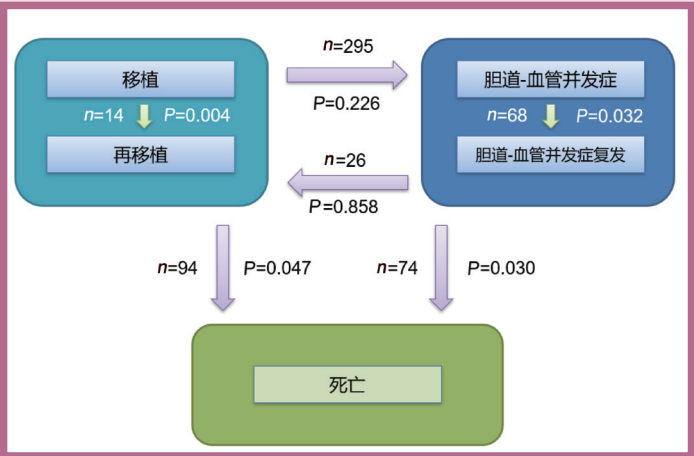


图1 多状态模型分析

n . 发生病情变化的人数； P . 统计学显著性水平（具有他汀类药物用药患者对比无他汀类药物用药）

并发症、肝脏内外各类型恶性肿瘤发生及复发，其中胆道-血管并发症包括胆瘘、胆石症、胆管狭窄、血管栓塞、血管狭窄、缺血性胆管病等，心血管并发症包括心肌梗死、脑梗死、肺栓塞及外周动脉缺血疾病，恶性肿瘤则包含黑色素瘤以外的所有实体、血液系统恶性肿瘤。研究结果显示：随访期间，死亡患者共141例，其中他汀类药物使用者16例，死亡原因包括感染、肝功能衰竭、晚期恶性肿瘤、严重的出血、心血管事件。

研究发现，在这些患者

中没有显著相关性（ $HR=1.25$ ，95% CI 0.85~1.83， $P=0.266$ ），但与胆道-血管并发症发生后的再次发作相关（ $HR=0.43$ ，95% CI 0.2~0.93， $P=0.033$ ）、与并发症发生后的死亡率存在相关（ $HR=0.10$ ，95% CI 0.01~0.81， $P=0.031$ ），而对于并发症发病后再移植的风险则没有显著影响（ $HR=1.12$ ，95% CI 0.32~3.9， $P=0.858$ ）；对于肝内外恶性肿瘤发生、复发方面，不同于既往相关研究，本研究没有发现他汀类药物使用对肝细胞癌复发存在显著影响，但却发现他汀类药物

◀上接第2版

性，可以激活DC和巨噬细胞，增强自然杀伤细胞的细胞毒性。在AZD5069/抗PD1联合治疗的小鼠中，DEN/ALIOS肿瘤中乳铁蛋白的表达增加，并且定位于富含中性粒细胞的免疫簇中，提示重新编程的TAN可能通过与其他免疫细胞形成网络从而发挥抗肿瘤作用。AZD5069/抗PD1联合治疗导致TAN重编程，但并未影响循环中性粒细胞的表型。

来自AZD5069/抗PD1联合治疗小鼠的TAN，主要富集在与细胞周期、吞噬和抗原呈递相关

的网络，增强了与细胞分裂、吞噬和脱颗粒相关的特征信号表达，同时抑制原癌基因的表达。AZD5069单药治疗和AZD5069/抗PD1联合治疗均能抑制TAN的关键免疫检查点分子（Cd80、Pvr、Sirpa、Pdl1和Pdl2）的表达，并且AZD5069/抗PD1联合治疗对于某些基因（如Pvr和Sirpa）的抑制作用更为显著。最后，AZD5069/抗PD1联合治疗组的TAN，与从脂多糖（LPS）处理的小鼠中分离出的急性炎症相关的未成熟-Ly6GInt中性粒细

胞群，在很多方面的特征都非常相似。总之，AZD5069/抗PD1联合治疗导致HCC-NASH组织中的TANs重新编程，表现为未成熟、增殖和炎症特征。

本文分离出了LPS治疗小鼠骨髓中的炎性未成熟中性粒细胞，以及对对照PBS治疗小鼠中分离出成熟骨髓中性粒细胞。通过将这些细胞转移到原位NASH-HCC小鼠，炎性未成熟中性粒细胞的转移导致血液中循环的未成熟CXCR2Lo中性粒细胞显著增加，并导致肿瘤负荷显著减轻，

而成熟中性粒细胞的转移对肿瘤负荷没有影响。与接受AZD5069/抗PD1联合治疗的小鼠类似，输注未成熟中性粒细胞会增加肿瘤内CXCR1⁺CD11b⁺细胞的活化（CD86⁺），肿瘤内CD8⁺T细胞升高，而输注相等数量成熟中性粒细胞的小鼠则未出现以上改变。此外，LPS治疗的中性粒细胞过继转移与肿瘤内Gzmb表达增加相关，表明肿瘤内细胞毒性活性受到刺激。因此，骨髓源性的未成熟炎性中性粒细胞与AZD5069/抗PD1治疗重编程的TAN具有

相似的表型，能够刺激HCC肿瘤内的TAN免疫重塑并促进抗肿瘤作用。

总之，研究者提出了一种新型联合免疫疗法，使用CXCR2抑制剂诱导肿瘤免疫微环境的重编程，从而增强抗PD1抗体在NASH-HCC中的疗效。已经证明人体内使用CXCR2拮抗剂AZD5069是安全的，因此尽早确定肝癌患者是否能从类似治疗中受益，很有必要。

（北京大学人民医院消化内科 陈静宜 田文嘉 编译）

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的免疫微环境和微生物群特征进展

【据《The Lancet Gastroenterology & Hepatology》2022年8月报道】题：胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的免疫微环境和微生物群（美国加利福尼亚大学肿瘤外科 作者Tommaso Pollini等）

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤（pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMNs）是最常见的胰腺囊性肿瘤。大多数IPMNs为惰性肿瘤，但也有一部分IPMNs可进展为侵袭性胰腺癌。目前，IPMNs恶变的机制尚不明确。有研究显示，IPMNs从低级别异型增生转变为高级别异型增生乃至侵袭性胰腺癌的过程中伴随着肿瘤免疫微环境及微生物群的改变。因此，对IPMNs癌变过程中肿瘤免疫微环境及微生物群的检测有助于增强对具有恶变潜能IPMNs的早期识别及干预。基于此，美国加利福尼亚大学Tommaso Pollini等对IPMNs发展为胰腺癌过程中肿瘤免疫微环境及微生物群的变化进行了系统概述。

IPMNs 促炎性肿瘤免疫微环境

一项针对低级别异型增生IPMNs、高级别异型增生IPMNs及侵袭性IPMNs的单细胞RNA测序结果表明，这三种类型IPMNs在单细胞转录本表达水平存在表型重叠。低级别异型增生IPMNs具有处于不同增殖状态的基因簇，但与此同

时其病变区域的细胞群也与高级别异型增生IPMNs及侵袭性IPMNs的细胞群存在相同的基因表达谱。这些结果提示，即使是低级别异型增生肿瘤也存在肿瘤异质性。同时该研究也表明，不同模式的T细胞应答与异型增生的分级有关。低级别异型增生IPMNs肿瘤免疫微环境具有促炎免疫特征（图1A），其组成包括细胞毒性T细胞、活化辅助性T细胞及树突状细胞；这与已有关于IPMNs囊液中促炎因子IL-1β、IL-5及IL-8水平明显增加的研究结果相一致。随着恶性程度增加，T细胞逐渐减少，机体对肿瘤的免疫应答逐渐减弱，肿瘤免疫逃逸也逐渐增强。另外，肿瘤进展也与抑癌基因表达下调有关。RAP1GAP可抑制肿瘤的侵袭及转移。研究显示，低级别异型增生IPMNs中RAP1GAP表达上调，而高级别异型增生IPMNs中RAP1GAP表

达下调。RAP1GAP表达下调分别与进展期肿瘤G2/M期、S期肿瘤细胞的富集及高级别异型增生IPMNs中G1/S期肿瘤细胞的调节有关。进一步的细胞通路分析显示，高级别异型增生IPMNs中整合素信号通路、小GTP酶、Wnt/β-catenin、轴突生长及凋亡通路表达上调。另外，侵袭性IPMNs还存在DNA损伤、TGF-β1信号通路及SAPK、JNK相关基因的富集。因此对这些通路进行干预有可能成为抑制IPMNs进展和转移的新策略。

肿瘤进展过程中还伴随着免疫细胞种群的变化（图1B）。与癌旁正常组织相比，所有不同分级的IPMNs肿瘤组织中CD45⁺白细胞及CD3⁺T细胞均增加。而低级别异型增生IPMNs中细胞毒性CD8⁺T细胞及CD4⁺T细胞比例明显高于高级别异型增生IPMNs及侵袭性IPMNs。此外，IPMNs肿瘤免

疫微环境中免疫细胞所处的位置、种类及数量也与肿瘤进展有关。研究表明，低级别异型增生IPMNs肿瘤浸润T细胞以CD3⁺T细胞、Th1、Th2为主。随着疾病进展，肿瘤中（尤其是肿瘤周围间质）肿瘤浸润CD4⁺T细胞即Th1、Th2、Th7、Th22明显减少，三级淋巴结中Th2也逐渐被调节性T细胞取代。除了T细胞以外，肿瘤相关肌成纤维细胞在低级别异型增生IPMNs及高级别异型增生IPMNs的数量较侵袭性IPMNs明显增多，其CXCL12、ACTA2及COL3A1表达明显下调。此外，炎症性肿瘤相关成纤维细胞只存在于胰腺导管腺癌中，其FAP、ACTA2、COL3A1及CXCL12表达显著增强。因此，IPMNs肿瘤微环境中的免疫表型可反映肿瘤异型增生的程度。

IPMNs 免疫抑制性肿瘤微环境

尽管仅有少数类型的胰腺导管腺癌具有微卫星不稳定性或可诱导非耗竭性的免疫细胞浸润，但是大多数种类胰腺导管腺癌不具备免疫原性。这些肿瘤部位中免疫抑制细胞（调节性T细胞Treg和髓系来源的抑制性细胞MDSCs等）浸润增加，而效应T细胞浸润减少，从而形成了免疫抑制性肿瘤微环境。Treg是一类CD4⁺T细胞亚群，具有免疫抑制活性，可抑制机体抗肿瘤免疫应

答。目前，Treg在包括IPMNs在内的肿瘤微环境中的作用尚不明确。在胰腺导管腺癌中，Treg数量的增加与远处转移、肿瘤进展及更高的肿瘤分级有关。在IPMNs中，Treg在低级别异型增生IPMNs向高级别异型增生IPMNs转变的过程中无明显变化，而在高级别异型增生IPMNs向侵袭性IPMNs进展时其数量明显增加，提示Treg促进了IPMNs恶变。然而，动物实验中耗竭Treg反而促进了肿瘤的进展，其原因可能与肿瘤抑制性成纤维细胞的减少及促肿瘤趋化因子CCL3、CCL6及CCL8的增加有关。髓系来源抑制细胞是另一类免疫抑制细胞，在IPMNs进展过程中发挥重要作用。研究表明，髓系来源抑制细胞在高级别异型增生IPMNs中明显增加，而在低级别异型增生IPMNs中几乎缺如。侵袭性IPMNs的间质成分中MDSCs明显富集，尤其是多形核细胞表型的促肿瘤细胞约占间质细胞的51%，而其在低级别及高级别异型增生IPMNs间质细胞中分别只占2%和4%。此外，常规树突状细胞2型（cDC2）可活化T细胞并介导肿瘤抗原的交叉提呈。在低级别及高级别异型增生IPMNs中cDC2的比例均明显高于侵袭性IPMNs。这些研究提示，IPMNs中促炎性髓系细胞亚型逐渐被促肿瘤性MDSCs取代，

下转第8版

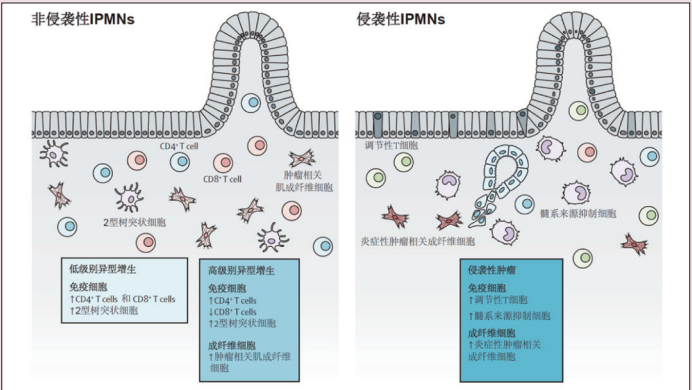


图 1 A. 非侵袭性 IPMNs 免疫微环境特征；B. 侵袭性 IPMNs 免疫微环境特征

异常增生干细胞是癌转化的驱动力？

【据《Gastroenterology》2022年6月报道】题：异常增生干细胞的可塑性是胃黏膜癌前病变转化成癌的驱动力（美国范德比尔特大学医学院 作者Jimin Min等）

异型增生细胞具有很高的癌症发展风险，然而，异型增生进化为癌症的细胞机制尚不清楚。既往研究已经确定了两个假定的异型增生干细胞（DSC）群体，CD44v6⁺/CD133⁺/CD166⁺（DP）和 CD44v6⁺/CD133⁺/CD166⁺（TP），这可能导致胃黏膜异型增生的细胞异质性。在这里，研究了Trop2⁺/CD133⁺/CD166⁺细胞的功能作用和细胞可塑性，而这异型增生的干细胞或许是异常增生向多种类型胃癌发生的克隆进化的关键来源。

为此，美国范德比尔特大学医学院Jimin Min等从活跃的kras诱导的小鼠胃中建立的发育异常类器官用于DSC的转录组分析、体外分化和体内致癌性评估。研究通过下一代测序检测DSCs克隆进化过程中的细胞异质性和基因改变，并使用组织微阵列鉴定人类发育不良过程中的异型增生干细胞。研究中使用了

小鼠和人类发育不良类器官，评估了CK1α 调解对DSC活性的影响。研究人员所识别出的异常增生的干细胞，是在小鼠和人类胃部癌前转化向异，常增生的致癌转变过程中首次出现的干细胞。

研究确定了DP-和TP-DSCs之间的分子谱高度相似，但DP-DSCs在分化和存货方面的更多动态活性通过Wnt配体非依赖性CK1α/β-catenin信号传导维持发育不良细胞谱系。异种移植研究表明，DP-DSCs通过获得额外的基因突

变和招募肿瘤微环境，克隆性地进化为多种类型的胃腺癌并促进癌细胞的异质性。最后，通过靶向CK1α来控制小鼠和人类发育不良类器官的生长和存活。

研究发现，Trop2⁺/CD133⁺/CD166⁺异常增生的干细胞或许是异常增生向多种类型胃癌发生的克隆进化的关键来源，进一步研究表明，一种常用于治疗肠道蠕虫的药物扑蛲灵（pyrvinium）或能通过控制小鼠模型和人类类器官中的CK1a信号蛋白，从而来阻断异常增生干

细胞的再生。本文研究还表明，细胞命运动态变化和异常增生干细胞的进化过程或许能作为异常增生过程中的非癌变干细胞单一类型，同时还能提供一条线索来帮助解释胃癌发生过程中的致癌级联反应、正常-转化-异常增生-腺癌的全部谱系信息。综上，这些研究结果表明，DSCs是负责肿瘤转化的新生胃癌起始细胞，是干预胃癌早期诱导的有希望的靶点。

肠型胃癌由癌前化生和异型增生进展和演变的多步骤过程发展。在胃癌发生过程中，异型增生尤其被认为是腺癌发展的最强预测因子。而Trop2⁺/CD133⁺/CD166⁺异型增生干细胞（DSC）和非癌性干细胞，是维持动态发育异常细胞谱系和发育异常克隆进化为多种类型胃癌的关键来源。本研究虽然确定了在DSC进化过程中与人类胃癌相关的获得性突变特征，但需要进一步研究寻求遗传改变在DSC中的明确作用，以更好地确定DSC进化为腺癌的分子机制。

（南昌大学第一附属医院消化内科 谢莹萍 舒徐 编译）

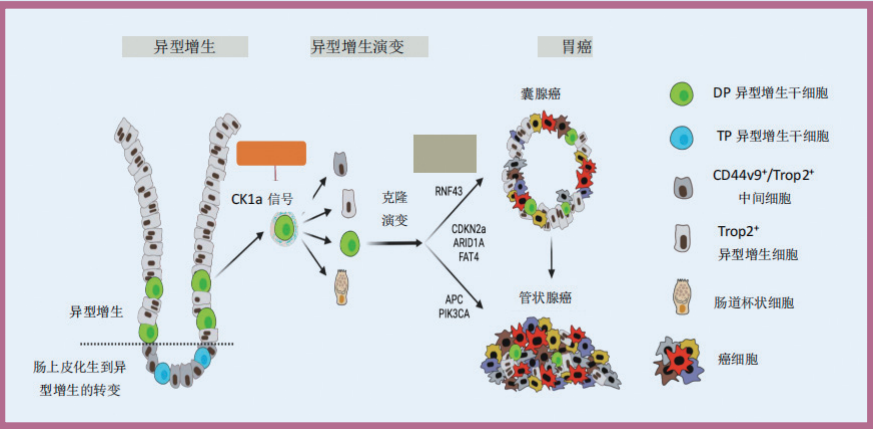


图 1 胃癌发生的新型分子机制

人工智能在结肠镜检查中的应用

【据《Gut》2022年5月报道】题：计算机辅助检测装置提高结肠镜筛查和监测腺瘤的效率：一项随机临床试验（纽约大学格罗斯曼医学院 作者 Aasma Shaukat 等）

消化内镜是目前临床上筛查、诊断和治疗消化系统疾病最常用和极有力的工具。研究显示结肠镜筛查和切除癌前息肉可以降低结直肠癌的发病率和死亡率。然而在临床实践中，常因各种主客观因素而导致结肠镜筛查中仍然有23%~30%的腺瘤被漏检，给受检者的健康留下一定的隐患。因此，进一步提高结肠镜腺瘤的检出率是降低结直肠癌发病率和死亡率的重要措施，也是提高内镜检测质量的主要手段。

近年来人工智能越来越广泛的应用于各个领域，为人们的生活带来许多便利。那么人工智能是否能够帮助内镜医生提高消化道病变的检出率呢？为此，纽约大学格罗斯曼医学院的 Aasma Shaukat 等，通过一项多中心、随机对照临床试验严格地评估了一个医疗软件 CAdE（computer-aided detection）（SKOUT；Iterative Scopes，Cambridge，MA）在结肠镜检测过程中的临床价值及安全性。

CAdE 是一个经过深度学习和训练的医疗软件，能够在高清白光结肠镜检查过程中实时分析内镜图像，并在内镜显示器上标记潜在的息肉（图 1A、B），以帮助内镜医生发现息肉。经过近 4 000 例的全结肠镜检查影像的训练，其息肉检出率高达 93.5%。在本研究中，所有的内镜医师都经过与该软件的磨合，能够熟练地应用该软件。

该研究纳入 2021 年 1 月至 2021 年 9 月期间，于包括波士顿医疗中心在内的 5 家美国高质量内镜中心行筛查和监测结肠镜的 40 岁以上人群。人群被严格的随机化分为两组，分别为未应用该软件的标准组，由内镜医生通过常规程序完成，和应用该软件辅助的 CAdE 组。主要应用两个指标评价研究结果，分别为 APC（adenomas per colonoscopy）和 THR（true histology rate）。其中，APC 为平均每次内镜操作发现的腺瘤数（经病理确定），为主要的临床价值评价指标；THR 为切除息肉总数中有重要临床意义息肉的比例，为主要的临床安全性指标。（有重要临床意义的息肉包括：管状腺瘤、绒毛状腺瘤、绒毛管状腺瘤、任何高级别腺瘤、锯齿状腺瘤以及任何直径> 10 mm 的增生性息肉）。该研究的次要评价指标有 ADR（Adenoma detection rate）、息肉的检出数量、检出率、直径及位置等。ADR 为行结肠镜检查总人数中患有腺瘤息肉的人数比例。

在排除了患有炎症肠病、家族性腺瘤性息肉病及肠道准备不充分和脱落等病例后，该研究最终共纳入了 1 359 例病例，其中标准组 677 例、CAdE 组 682 例。两组之间在年龄、性别、种族及其他临床基线特征上无显著差异。

研究结果显示，CAdE 组 APC（1.05）较标准组（0.83）增高了 0.22（ $P=0.002$ ）；CAdE 组 THR（67.4%）较对照组（71.7%）下降了 4.3%（ $P<0.001$ ，非劣效性检验）。ADR 在两组之间无显著差异（标准组 43.9% vs CAdE 组 47.8%， $P=0.065$ ）。平均每次结肠镜发现的无蒂锯齿状腺瘤在 CAdE 组（0.08）较标准组（0.28）下降了 0.20（ $P=0.042$ ）。无蒂锯齿状腺瘤的总检出率在 CAdE 组为 12.6%，较标准组 16% 下降了 3.3%（ $P=0.092$ ）。但检测出腺瘤的结肠镜检查中平均每次的腺瘤数在 CAdE 组

（2.21）较标准组（1.89）升高（ $P=0.018$ ）。

同时，在研究过程中两组均无不良事件发生，内镜医师和地点的不同对结果无影响。两组间在平均操作时间、退镜时间方面相似，分别为 15.41（ ± 5.1 ）vs 15.82（ ± 5.1 ）分钟（ $P=0.395$ ）和 8.43（ ± 2.9 ）vs 8.91（ ± 2.8 ）分钟（ $P=0.072$ ）。

在全结肠，CAdE 组比标准组多切除了 173 个息肉（CAdE 组 1 136 个 vs 标准组 963 个）。切除息肉的大小在两组间无差异 [CAdE 组（ 4.9 ± 3.2 mm）vs 标准组（ 5.1 ± 2.9 mm）]。

但是，在近端结肠，CAdE 组息肉切除数量（672 个）较标准组（571 个）显著增高（ $P=0.001$ ）。其中，切除< 5 mm 息肉较标准组增加了 11%，切除 ≥ 5 mm 和< 10 mm 的息肉数增加了 44%。然而，切除息肉的平均大小在两组间无显著差异 [CAdE 组（ 5.1 ± 3.4 mm）vs 标准组（ 5.3 ± 3.3 mm），（ $P=0.253$ ）]。

在远端结肠，两组的息肉切除数量无差异（标准组 388 个 vs CAdE 组 463 个， $P=0.118$ ）。但是在 CAdE 组发现切除< 5 mm 及 ≥ 5 mm 和< 10 mm 的息肉总数比标准组分别升高了 32% 及 10%。同样，在远端结肠，切除息肉的平均大小在两组间无显著差异 [CAdE 组（ 4.6 ± 2.7 mm）vs 标准组（ 4.8 ± 2.4 mm），（ $P=0.489$ ）]。

该研究进一步论证了 CAdE 软件在结肠镜检查中的临床意义及安全性。事实上，CAdE 软件在来自不同地区的多项研究中均有较好的表现。在一项包含 5 项来自中国的前瞻性随机临床试验的 meta 分析中发现应用

CAdE 后 ADR 可较基线升高 10.3%。来自意大利的一项研究显示，在筛查和监测的人群中使用 CAdE 可使 ADR 较基线提高 14.4%、APC 提高 0.36。但在本研究中并未发现两组间 ADR 的差异，这可能和该研究入组的病例均为低风险人群有关。同时，这也提示 CAdE 在结肠癌高风险人群中可

能表现出更强的优势。而本研究中提示 CAdE 能够提高结肠镜检查的 APC 值。既往的研究也提示，该指标能够更加客观地反映结肠镜检查的差异和质量。因此该研究中，ADR 值未表现出显著差异并不能否定 CAdE 的临床意义。

一项 Barua 等的 meta 分析中提示，在直径 ≤ 5 mm 的息肉中，CAdE 软件能够显著提高其 APC 值，然而在> 5 mm 且 ≤ 10 mm 和> 10 mm 的腺瘤中 CAdE 组并未较标准组表现出优势。这也是该软件最常被诟病的地方，即 CAdE 仅在小息肉（< 5 mm）中，表现较好的 ADR 值。在当前的研究中发现，无论在 1 ~ 4 mm 的小息肉中，还是更大的 5 ~ 9 mm 息肉中，CAdE 组 APC 值均有改善，但这种改善主要局限在近端结肠。有趣的是，当前在有关结肠镜的研究中发现，其近端结肠癌的预防方面效率非常有限。因此，能够提高结肠镜近端结肠的检测效率是提高结肠镜检测质量的重要方面。所以，CAdE 软件不失为提高近端结肠镜检测效率和质量的重要工具。

该研究是一项多中心、随机、大样本临床试验，主要纳入人群为结肠癌低风险人群，这也使结论更加可靠和接近真实世界的情况。同时，该研究是一项横断面研究，无长期随访和临床预后的评价，因此其对内镜检测质量和安全性改进还需更大样本临床试验的验证和进一步的商榷。

总而言之，在不降低 THR 的情况下，CAdE 能够提高结肠镜的 APC 值。

（北京大学人民医院消化内科 王世伟 彭涛 编译）

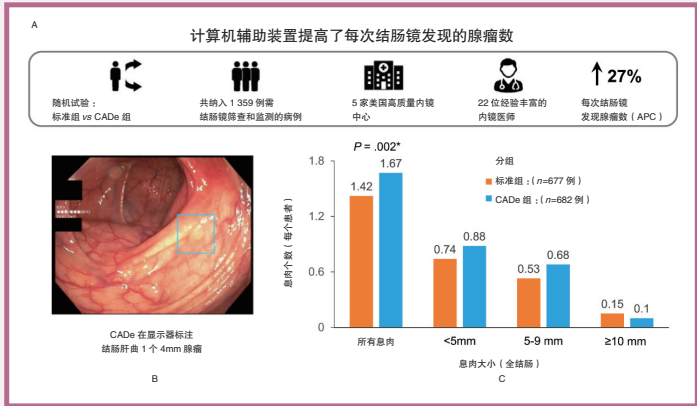


图 1 A. 研究简要流程；B. CAdE 软件标注息肉；C. 研究结果

◀上接第 7 版

抗肿瘤免疫应答不断减弱，最终导致肿瘤恶变。

T 细胞耗竭在 IPMNs 癌变过程中可能发挥重要作用。研究表明，胰腺导管腺癌患者外周血 CD8⁺T 细胞 PD-1 表达明显高于 IPMNs 患者。此外，IPMNs 肿瘤分级也与 HHLA2（与 PD-L1 类似，可抑制 CD4⁺ 及 CD8⁺T 细胞活化）有关，因而 HHLA2 可能成为 IPMNs 免疫治疗新靶点。

免疫治疗在 IPMNs 中的潜在作用

约 1% 胰腺癌（主要是微卫星不稳定型）患者手术切除肿瘤后，使用佐剂免疫治疗可延长这类患者的存活期。然而，许多研究显示免疫检查点抑制剂单独或与其他化疗药物联合应用并不能延长非家族性或微卫星稳定性胰腺癌患者的存活期。此外，并非所有患者都可对免疫检查点抑制剂产生免疫应答，不同患者对免疫检查点抑制剂治疗的不同反应与肿瘤突变负荷有关，提示：在接受免疫检查点抑制剂治疗后，具有更多新生抗原表位的肿瘤可引发更强的免疫应答。而肿瘤突变负荷与错配修复有关，具有错配修复缺陷的肿瘤其突变负荷更高，这类肿瘤患者对抗 PD-1 或抗 PD-L1 治疗的免疫应答更强。然而，这类患者占比极低。此外，肿瘤抗原疫苗（如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子分泌疫苗）联合免疫检查点抑制剂治疗可增强机体的免疫应答，但与常规胰腺癌化疗方案相比并不能改善患者存活率。MUC 是另一类肿瘤抗原，高表达于包括胰腺癌在内的腺癌组织中。研究显示，表达低糖基化 MUC1 的肿瘤比表达完全糖基化 MUC1 的肿瘤更具有侵袭性。而低糖基化 MUC1 也与高级别异型增生 IPMNs 的发生有关。此外，正常胰腺组织不表达 MUC4，而高级别异型增生 IPMNs 高表达 MUC4。胰腺导管腺癌中 MUC4 可促进细胞毒性 T 细胞的凋亡。因此 MUC 有望成为新型肿瘤疫苗的作用靶点并应用于胰腺癌的免疫治疗。

微生物在 IPMNs 进展中的作用

近年来，微生物在肿瘤发生及进展、肿瘤免疫原性及机体对免疫治疗的应答反应中的作用愈发受到重视。胰腺组织最初被认为是无菌的，在正常情况下无细菌定植。然而，许多研究表明正常胰腺也存在多种细菌，目前关于这些细菌的组成、来源及作用尚无定论。另外，不同类型胰腺肿瘤患者不同部位的菌群组成也存在明显不同。研究表明，胰腺导管腺癌患者口腔菌群厚壁菌门比例较 IPMNs 患者更高。而高级别异型增生 IPMNs 患者口腔梭杆菌属（*Fusobacterium*）、颗粒链菌属（*Granulicatella*）及沙雷菌属（*Serratia*）丰度较低级别异型增生及侵袭性 IPMNs 升高。与胰腺囊肿患者及健康对照相比，胰腺导管腺癌患者十二指肠菌群 α 多样性降低，埃希菌属（*Escherichia*）、志贺菌属（*Shigella*）、肠球菌属（*Enterococcus*）、狭义梭菌属（*Clostridium sensu stricto 1*）及双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）相对丰度增加。此外，IPMNs 患者胰腺肿物中细菌以克雷伯杆菌属（*Klebsiella spp.*）、粪肠球菌（*Enterococcus faecalis*）及阴沟肠杆菌（*Enterobacter cloacae*）较为多见。目前，微生物组与 IPMNs 癌变的因果关系尚未明确。动物实验表明：予胰腺癌小鼠抗生素处理可抑制胰腺癌侵袭行为的发展。而使用抗生素清除小鼠肠道菌群后，移植胰腺癌小鼠来源的粪便菌群可促进胰腺癌进展。这些结果提示，肠道菌群可促进胰腺癌进展。

综上，进一步深入探究 IPMNs 发展成胰腺癌过程中肿瘤免疫微环境及微生物群的改变，有望为胰腺癌的早期诊断、治疗及预防提供新的思路。

（北京大学人民医院消化内科 柯子良 徐俊 编译）