

医学参考报

消化内科学专刊

Gastroenterology

第六期 NO.06

预测早期胃癌侵袭性的生物学标志物用于指导外科手术的淋巴结清扫

【据《Int J Cancer》2022年5月报道】题：东亚和西欧早期胃癌患者生存结局差异的原因及早期胃癌侵袭性预测的生物学标志物（葡萄牙波尔图大学 作者Carla Pereira等）

胃癌是世界上发病率第5和死亡率第4的癌症，手术切除加淋巴结清扫及围术期化疗是局部区域性胃癌的主要治疗方法。然而，东西方的胃癌总生存率（OS）存在不对称，主要与早期诊断、手术效果和治疗应答情况等有关。胃癌的临床分期体系是决定治疗方案和临床结局的基础，而分子生物学标志物的异质性可能是胃癌分期体系的有益补充，有助于做出更优的临床决策。生殖细胞E-cadherin功能丧失可引发遗传性弥漫性胃癌综合征的发生，而大多数散发性胃癌失去了体细胞E-cadherin的表达，引发细胞间黏附丢失，促进侵袭、转移和肿瘤播散。CD44v6在70%的胃癌患者中存在从头表达，CD44v6地过表达不仅促进癌细胞的自我更新，而且与侵袭、纤维生成和肿瘤播散有关。尽管这两个分子在胃癌侵袭性中的作用明确，但由于既往研究

群体/地理/方法的异质性，它们作为生物学标志物的有效性仍然存在争议。来自葡萄牙波尔图

大学的Carla Pereira等从葡萄牙和韩国收集未化疗过的胃癌患者，探索与疾病侵袭性相关的

特异性分子标志物，以及与东西方胃癌患者OS差异相关的临床病理因素。

研究者收集2008年1月至2014年12月在葡萄牙Centro Hospitalar Universitário de São João的170例胃癌患者（West-Europe cohort, WE-C）及2010年1月至2011年12月在韩国Seoul National University Hospital的367例胃癌患者（East-Asia cohort, EA-C）纳入研究进行分析。用组织微阵列方法检测胃癌组织中E-cadherin和CD44v6的表达，并探讨二者表达与胃癌患者组织病理学和生存的关系（图1）。

分析显示在49.4%（ $n=84/170$ ）的WE-C组患者中E-cadherin表达异常，其中21/84（25.0%）患者中CD44v6很高表达。“E-cadherin_正常”胃癌患者平均存活74个月，而“E-cadherin_异常”的胃癌患者（ $n=84$ ）诊断后仅平均存活24个月（ $P=0.012$ ）。单独的CD44v6的表达状态并不影响OS，仅在“E-cadherin_异常”表达的基础上对胃癌OS有影响。事实上，12.4%（ $n=21/170$ ）的WE-C组患者的肿瘤同时存在表达

“E-cadherin_异常和CD44v6_很高”，与“E-cadherin_异常和CD44v6_缺失/低”表达患者相比，OS有显著差异（5个月 vs 48个月， $P<0.001$ ），即使在TNM I/II期也是如此（图1）。更进一步的研究显示，“E-cadherin_异常和CD44v6_很高”患者神经鞘膜和血管累及增多，浸润深度增加，呈现出更具侵袭性的特征。值得注意的是，在EA-C组中有11.9%的患者表达“E-cadherin_异常和CD44v6_很高”，但未发现与胃癌患者生存期显著相关。但在I/II期同时表达“E-cadherin_异常和CD44v6_很高”的EA-C组患者中，淋巴结浸润（ $P=0.003$ ）及淋巴结转移（ $P=0.019$ ）显著增多。EA-C组中I/II期患者比WE-C组平均提前8年确诊（ $P=0.046$ ），而且手术时进行了更广泛的淋巴结清扫。

该研究表明，胃癌表达“E-cadherin_异常/CD44v6_很高”提示I/II期胃癌患者肿瘤侵袭性更强，生存结局较差，建议手术时进行更积极的淋巴结清扫。

（中山大学附属第一医院 消化内科 田鸿展 邢象斌 编译）

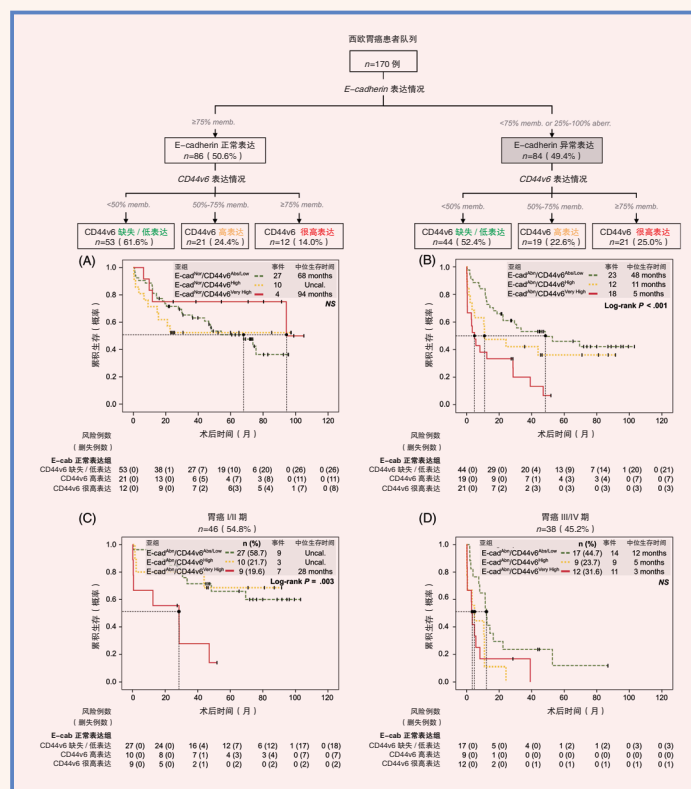


图1 根据E-cadherin和CD44v6表达分层的WE-C组胃癌患者生存分析 A、B. Kaplan-Meier生存曲线显示胃癌患者正常或异常E-cadherin表达的OS，根据CD44v6表达状态（缺失/低表达 vs 高表达 vs 很高表达）分层分析和比较；C、D. 表达E-cadherin_异常的I/II期或III/IV期胃癌患者的OS，根据CD44v6表达状态分层分析和比较。虚线表示中位数OS

超出ESD扩大适应证的早期胃癌患者能选择ESD治疗吗？

【据《Surg Endosc》2022年5月报道】题：内镜黏膜下剥离术（ESD）对超出ESD扩大适应证的早期胃癌患者的适用性（韩国延世大学 作者Jeong Ho Song等）

外科胃切除术后的病理结果显示，为数不少的术前评估不符合ESD扩大适应证的早期胃癌患者可单独使用ESD治疗达到治愈性切除的效果。

为明确超扩大适应证早期胃癌患者中适合接受治愈性ESD治疗的患者的术前临床特征。来自韩国延世大学的Jeong Ho Song等人回顾性分析了从2006—2016年在延世大学西富兰斯医院接受根治性胃癌外科手术的患者数据库，共纳入673例因超扩大ESD适应证而接受胃切除术的早期胃癌患者

进行进一步分析。术后病理结果依据2018年发表的第5版日本胃癌治疗指南中的eCura标准进行分类，即eCuraA包括①分化型为主，黏膜内癌，无溃疡，不论大小，无脉管浸润。②分化型为主，黏膜内癌伴溃疡，大小 ≤ 30 mm，无脉管浸润。eCuraB包括①未分化型为主，黏膜内癌 ≤ 20 mm，不伴溃疡，无脉管浸润。②分化型为主，大小 ≤ 30 mm，局限在黏膜下浅层（SM1），无脉管浸润。eCuraC-1包括分化型癌，符合eCuraA或eCuraB，但水平切缘阳性或非整块切除。eCuraC-2是指病理评估符合以上的eCuraA、eCuraB和eCuraC-1。

结果显示术前临床评估与手术病理之间在病变大小、溃疡，组织学类型及浸润深度

上均有差异。病变大小的高估率为24.0%（150/625）。78.2%（61/78）的术前评估有溃疡的患者术后病理评估没有溃疡。11.7%（53/454）的术前评估为未分化型的患者术后病理评估以分化型为主。50.7%（320/631）术前评估为肿瘤侵犯到黏膜下层的患者术后病理证实为黏膜内癌。在胃下2/3部分，术前估计有黏膜下浸润但手术后病理证实为黏膜内癌的比率为52.5%（97/566），显著高于胃上1/3的35.4%（23/65）（ $P=0.009$ ）。

673例术前评估超出ESD扩大适应证的早期胃癌患者中，术后病理评估有263例（39.1%）的患者符合eCuraA/B标准。多变量分析显示，在治疗前评估中肿瘤

大小 ≤ 10 mm（ $OR=0.240$ ，95% CI 0.12~0.46）、不伴溃疡（ $OR=0.500$ ，95% CI 0.29~0.87），分化型（ $OR=0.599$ ，95% CI 0.43~0.84）和位于胃下2/3（ $OR=0.499$ ，95% CI 0.28~0.88）被确定为eCuraA/B的独立预测因素。如按照以上的预测因素进行术前评估，位于胃下2/3，大小 ≤ 10 mm且不伴溃疡的有63.6%（7/11）的分化型早期胃癌患者和61.3%（19/31）的未分化型患者符合eCuraA/B标准。

该研究提示，对于按传统术前评估超出ESD扩大适应证的早期胃癌患者，如病变位于胃的中下部、大小 ≤ 10 mm并且不伴溃疡，仍可推荐行ESD治疗。

（中山大学附属第一医院 消化内科 田鸿展 邢象斌 编译）

导读

- 高龄早期胃癌患者内镜切除术后的长期预后 **2版**
- 肽受体放射性核素治疗分化良好的神经内分泌肿瘤 **3版**
- 基于微生物特征的宏基因组鉴定预测胰腺癌的多国研究 **4版**
- 经口内镜下食管肌切开术后pH监测与胃食管反流病的症状相关性研究 **5版**
- 非酒精性脂肪肝患者肠道菌群网络对运动和饮食干预的应答 **6版**
- 团体认知疗法治疗药物难治性肠易激综合征 **7版**
- 2022年北京医学会肠道微生态与幽门螺杆菌分会第四届学术年会暨第五届协和肠道疾病高峰论坛会议报道（二） **8版**

高龄早期胃癌患者

内镜切除术后长期预后

【据《Gastrointest Endoscopy》2022年5月报道】题：高龄早期胃癌患者内镜切除术后长期预后（大阪国际癌症研究所 作者Kotaro Waki等）

2019年，日本高龄（≥75岁）人口占总人口的14.2%，预计到2065年，这个数字将达到25.6%。随着人口老龄化，早期胃癌（EGC）的发病率呈上升趋势。与外科手术相比，内镜切除术（ER），包括内镜下黏膜切除术（EMR）和内镜黏膜下剥离术（ESD）是无淋巴结转移的早期胃癌患者超微创的治疗方法，ESD治疗早期胃癌包括老年人早期胃癌具有良好的短期和长期疗效。然而，ER是否能延长高龄早期胃癌患者的预期寿命尚少。最近，来自大阪国际癌症研究所的Kotaro Waki等人研究了ER对高龄早期胃癌患者预期寿命的影响，并分析预后因素以明确高龄早期胃癌患者ER的指征。

此单中心回顾性研究分析了2007年1月至2012年12月期间在大阪国际癌症研究所接受ER治疗的年龄≥75岁的连续早期胃癌患者数据。收集患者接受ER治疗时的人口统计学和临床资料，包括年龄、性别、美国东部肿瘤协作组体力状态评分（ECOG-PS）、美国麻醉医师协会体力状态评分（ASA-PS）、血清白蛋白浓度和共患疾病，并计算查尔森共患病指数（CCI）和预后营养指数（PNI）。总生存率（OS）作为主要观察指标。

此研究共纳入400例年龄≥75岁的早期胃癌患者，包括292名男性和108名女性。患者平均年龄为79.3岁（75~93岁）。中位随访时间为5.6年，5年随访率为89.0%。3年和5年的总生存率分别为89.6%（95%CI 86.0~92.2）和80.8%（95%CI 76.4~84.4）。3年和5年的无病生存率分别为82.5%（95%CI 78.3~86.0）和70.2%（95%CI 65.3~74.6）。

根据ROC曲线分析，研究者将年龄、ASA-PS、血清白蛋白浓度、PNI和CCI的界值分别定为77岁、3级、3.9 g/dl、49.1和3分。单变量分析显示，年龄≥77岁、ECOG-PS 2~4分、血清白蛋白<3.9 g/dl、PNI<49.1和eCura C-2[非治愈性切除（有淋巴结转移的风险）]与不良OS显著相关。多变量分析显示，年龄≥77岁、ECOG-PS 2~4分，PNI<49.1和eCura C-2是不良预后的独立预测因素（图1）。对于ER预期属于非eCura C-2的高龄早期胃癌患者，若满足ECOG-PS 0~1分和PNI≥49.1，5年OS为90.4%（95%CI 84.0~94.3）。

本研究表明，ER治疗可以延长高龄早期胃癌患者的预期寿命。对于ER预期为非eCura C-2且ECOG-PS和PNI良好的高龄早期胃癌患者，推荐患者选择行内镜下切除治疗。

（中山大学附属第一医院消化内科 田鸿展 邢象斌 编译）

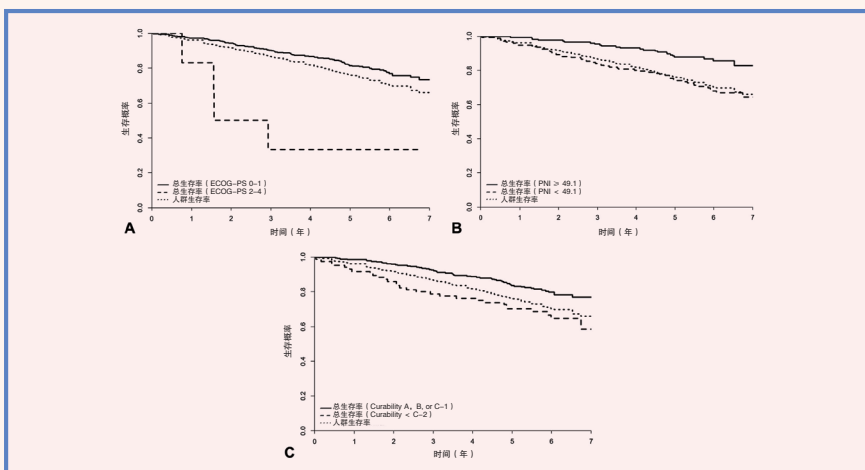


图1 按东部肿瘤协作组体力状态评分（ECOG-PS）、预后营养指数（PNI）、内镜治愈性（eCura评分）分类计算OS和人群生存率进行比较。人群生存率是根据日本的年龄、性别和历年特定人群寿命表计算的预期生存率。A. ECOG-PS 1~2分，ECOG-PS 2~4分患者的OS和人群生存率的比较；B. PNI<49.1、PNI≥49.1患者的OS和人群生存率的比较；C. 非eCura C-2、eCura C-2患者的OS和人群生存率的比较

NET-001和NET-002试验

【据《European Journal of Cancer》2022年4月报道】题：阿维鲁单抗治疗不可切除或有远处转移的、进展的、G2-G3级神经内分泌肿瘤：NET-001和NET-002试验的联合结果（多伦多新宁医院 作者D L Chan等）

神经内分泌肿瘤（NENS）是一种罕见的、异质性的恶性肿瘤，其发病率正在增加。较高级别的神经内分泌肿瘤仍然是一个治疗难题，目前尚无法确定最佳的治疗方案。虽然免疫疗法已经彻底改变了许多癌症的治疗方法，但它在神经内分泌肿瘤中的作用尚不清楚。

来自多伦多新宁医院D L Chan等，进行了一项研究阿维鲁单抗（PD-L1抑制剂）治疗晚期不可切除的或有远处转移的较高级别神经内分泌肿瘤的疗效和安全性的一对前瞻性研究（NET-001和NET-002），这两个实验均设计为配对实验，并同时进行。纳入研究的患者确诊为不可切除和（或）转移性的符合WHO分级为G2-G3级的神经内分泌肿瘤。包括胃、肠、胰原发或支气管原发（不包括典型类癌），且既往已受过0~2疗程的系统治疗（SSA除外）。两组患者治疗方案均为阿维鲁单抗10 mg/kg，每2周1次，共26个周期（52周）。NET-001研究纳入了G3级、低分化胃肠胰神经内分泌癌和支气管小/大细胞癌患者，NET-002研究纳入的患者则为G2-G3高分化胃肠胰神经内分泌癌和支气管非典型类癌。两个试验的主要终

点都是根据RECIST 1.1版本评价实体肿瘤的总反应率（ORR）；次要终点包括无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、6个月的疾病控制率和毒性反应。

研究入选患者总共有27例，分别为21例胃肠胰来源，6例肺来源。入选患者的中位年龄为64岁（总范围为37~80岁），30%的患者PS评分为1~2分，78%的患者接受过至少1个疗程的治疗，Ki-67指数中位数为35%（总范围为10%~100%）。在数据锁定时，27例患者中有12例死亡，中位治疗时间为85天（7个周期）。33%的患者病情稳定，6个月时疾病控制率为21%，中位PFS为3.3个月（总范围为1.2~24.6个月）（图1），中位OS为14.2个月，总生存期NET-001短于NET-002（图2）。58%的患者报告了与治疗相关所有级别的不良事件，3例患者因出现与治疗相关的3~4级不良反应而停止治疗，包括2例患者出现免疫相关性肝炎，1例患者出现输液相关反应。

该研究发现：G2-G3级神经内分泌肿瘤患者单用阿维鲁单抗阻断PD-L1，抗肿瘤活性是有限的。对于这类不可切除或有远处转移的G2-G3级神经内分泌肿瘤人群没有其他更多治疗可选择，因此需要更进一步的研究来探索双重免疫疗法及其他治疗组合的治疗作用。

（中山大学附属第一医院消化内科 颜旭 张宁 编译）

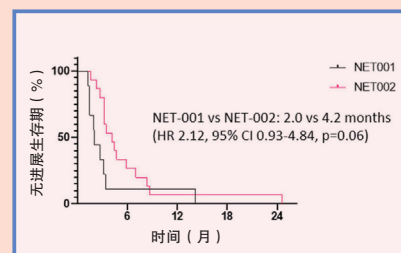


图1 研究队列的无进展生存期

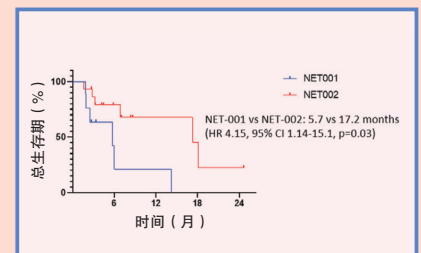


图2 研究队列的总生存期

消化内科学专刊长期合作伙伴



医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：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

消化内科学专刊

名誉主编：樊代明 陆星华 胡品津 刘新光 姬健敏
主编：钱家鸣
副主编：陈昱湖 房静远 刘玉兰 吕农华 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 缪应雷 霍丽娟
编辑部主任：李景南（兼）
消化内科学专刊第一届青委会名单
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 谭年婧
委员会秘书：柏小爽 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

肽受体放射性核素 治疗分化良好的神经内分泌肿瘤

【据《European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging》2022年5月报道】题：在分化良好的神经内分泌肿瘤患者中，通过肽受体放射性核素治疗控制病情后，使用生长抑素类似物没有明显获益（波兰国家癌症中心作者 Aleksandra Sygula 等）

多肽受体放射性核素治疗（PRRT）和生长抑素类似物（SSAs）通常作为神经内分泌肿瘤（NEN）的主要治疗药物。Aleksandra Sygula 等进行了一项前瞻性、随机性、单中心研究，希望评估PRRT后SSA序贯治疗，对经PRRT控制病情的NEN患者是否有进展或生存益处。

研究的纳入标准：无法切除、局部晚期或转移性、组织学证实的分化良好的NEN，没有类癌综合征的症状/生化诊断，在PRRT前没有使用SSA或使用SSA时间≤3个月，以及PRRT后病情稳定或部分或完全缓解。共有115例患者纳入研究，随机分为SSA组（ $n=74$ ）和对照组（ $n=41$ ）。SSA组每4周接受一次奥曲肽LAR治疗，对照组（ $n=41$ ）只接受最好的支持治疗。当患者无法耐受SSA的毒副作用或患者拒绝时，或在医生/患者自行决定停止时，停止奥曲肽治疗。研究的主要终点是无进展生存期（PFS），次要终点是总生存率（OS）（图1）。从首

次PRRT到死亡或最后一次观察的中位随访时间为6.6年。两组间PFS和OS均无差异（ $P=0.129$, $P=0.985$ ）（图1）。

结果显示，71例患者（62%）出现了肿瘤进展，其中SSA组52例（70%），对照组19例（46%）（ $P=0.01$ ）。死亡88例（76%），SSA组58例（78%），对照组30例（73%）（ $P=0.52$ ）。SSA组的中位PFS为4.7年，对照组为6.4年。总体而言，中位OS为6.6

年。两组间PFS和OS均无差异（ $P=0.129$, $P=0.985$ ）（图1）。研究认为，在PRRT控制病情的患者中，后续SSA治疗似乎与更好的PFS或OS无关。PRRT后进展时是否继续给予SSA治疗需要前瞻性、随机对照、多中心的研究来进一步探讨。

（中山大学附属第一医院 消化内科 田帅 张宁 编译）

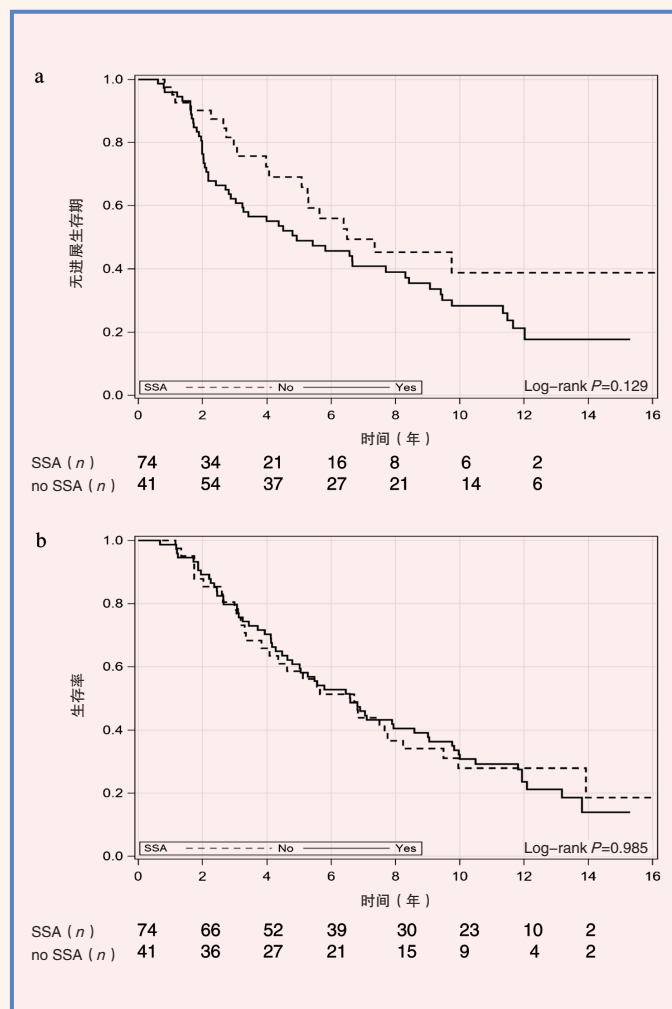


图1 治疗组的PFS时间(a)及OS时间

超声内镜诊断微小胰腺神经内分泌肿瘤病变的检出率较高

【据《J Hepatobiliary Pancreat Sci.》2022年4月报道】题：比较超声内镜（EUS）和计算机断层扫描（CT）在诊断微小胰腺神经内分泌肿瘤病变（PNENs）的检出率：一项多中心研究（日本横浜市立大学作者Yusuke Kurita等）

PNENs仅占胰腺肿瘤的一小部分（5%）。既往的研究认为功能性PNENs占主导地位。然而，近年来新诊断的PNENs大多为非功能性肿瘤，而且随着诊断影像设备及技术的进步，微小病变PNENs的诊断率也在增加。增强CT是一种重要的术前诊断方法。内镜超声（EUS）也可以帮助诊断胰腺疾病，提高诊断率，特别是对PNENs。不同的影像方法对微小病变胰腺神经内分泌肿瘤（PNENs）的检出能力和作用尚不清楚。

来自日本横浜市立大学等机构Yusuke Kurita等人进行了一项多中心研究，通过回顾性收集并分析已经过EUS和增强CT检查并已确诊为PNENs的256例患者资料，根据肿瘤大小及影响因素探讨EUS和CT对胰

腺病变的检出率，从而比较EUS和CT检测PNENs的能力（表1）。

经过单变量和多变量分析，对于256个PNEN病变，EUS的检出率明显高于CT（94.5% vs 86.3%； $P<0.001$ ）。对于PNENs≤5 mm（58.3% vs 16.7%； $P=0.006$ ）和5~10 mm（97.7% vs 79.5%； $P=0.008$ ）的检查，EUS明显优于CT（表1）。而对于>10 mm的PNENs，EUS和CT的检出率差异无统计学意义（98.4% vs 96.4%； $P=0.375$ ）。肿瘤大小（≤5 mm）和病理类型为胰岛素瘤是EUS和CT检出率不佳的独立因素。

该研究表明，EUS对PNENs的检出能力优于CT，尤其是对>5 mm的PNENs有较好的检出能力，但胰岛素瘤除外；由于小于10 mm的微小病变PNENs的恶性程度较低，建议进行随访；增强CT足以检测出>10 mm的PNENs，足够为这些需要接受进一步治疗的PNENs提供证据。

（中山大学附属第一医院 消化内科 颜旭 张宁 编译）

表1 超声内镜及CT对PNENs的检查率的比较

	EUS 发现率	CT 发现率	P^* EUS vs CT
Total	94.5% (242/256)	86.3% (221/256)	< 0.001
≤ 5 mm	58.3% (14/24)	16.7% (4/24)	0.006
5 ~ 10 mm	97.7% (43/44)	79.5% (35/44)	0.008
10 ~ 20 mm	95.0% (57/60)	90.0% (54/60)	0.375
> 20 mm	100% (128/128)	100% (128/128)	-

中肠胰腺神经内分泌肿瘤患者肽受体放射性核素治疗与生存期相关

【据《JAMA Network Open》2022年5月报道】题：中肠胰腺神经内分泌肿瘤患者肽受体放射性核素治疗与无进展生存的关系（意大利博洛尼亚大学胰腺外科中心作者Teresa Alonso-Gordoa等）

生长抑素类似物（SSAs）、化疗、舒尼替尼、依维莫司和肽受体放射性核素治疗（PRRT）已经成为中低级别胃肠胰腺神经内分泌肿瘤患者的主要治疗手段。研究表明，

PRRT对晚期胃肠胰腺神经内分泌肿瘤有效，特别是对生长抑素受体高表达的患者。NETER-1研究证实，对无法手术、生长抑素受体阳性的中肠神经内分泌肿瘤患者，与大剂量长效奥曲肽相比，使用Lu 177 (177Lu)-DOTATE治疗显著改善了无进展生存期（PFS）和肿瘤反应。尽管177Lu-DOTATE的PRRT已被欧洲药品管理局和美国食品和药物管理

局批准用于治疗不能切除、低或中等级别、局部晚期或转移性胃肠胰腺神经内分泌肿瘤患者，但NETER-1试验证明PRRT仅对分化良好的中肠神经内分泌肿瘤是安全和有效的，作为SSA治疗后疾病进展患者的二线治疗。胰腺神经内分泌肿瘤的PRRT数据、启动PRRT治疗适当时机、PRRT疗效与化疗或靶向治疗的比较都是缺乏的。

在这项前瞻性多中心队列

研究中，纳入了意大利25个肿瘤学中心共508例患者的临床资料，这些患者年龄均在18岁以上，患有无法切除的、局部晚期或转移的、分化良好的1~3级中肠胰腺神经内分泌肿瘤，在2000年1月24日至2020年7月1日期间接受SSA治疗病情进展后，接受了PRRT或化疗或靶向治疗，进行倾向得分匹配，将选择偏差降至最低（表1）。研究的主要结果是预先接受PRRT的患者与接

受预先化疗或靶向治疗的患者之间的PFS差异。次要结果是这些组之间总体存活率的差异。风险比（HR）在多变量Cox比例风险回归模型中进行拟合，以调整与PFS相关的相关因素，并根据这些因素交互作用进行校正。

结果发现，508例患者的平均年龄为55.7岁，其中男性278例（54.7%），329例（64.8%）患者接受了PRRT，179例患者

下转第4版▶

表1 一线接受PRRT或者靶向治疗的胃肠胰腺神经内分泌肿瘤患者的生存结局

结局	二线治疗				三线治疗			
	化疗或靶向治疗， 中位(95%CI), 年	预先接受PRRT, 中位 (95%CI), 年	HR (95%CI)	P值 ^a	化疗或靶向治疗， 中位(95%CI), 年	PRRT, 中位(95%CI), 年	HR (95%CI)	P值 ^a
匹配人群								
PFS	0.7 (0.5 ~ 1.0)	2.5 (2.3 ~ 3.0)	0.35 (0.28 ~ 0.44)	<0.001	0.7 (0.5 ~ 0.9)	2.2 (1.9 ~ 2.7)	0.26 (0.20~0.35)	<0.001
OS	11.6 (9.1 ~ 13.4)	12.0 (10.7 ~ 14.1)	0.81 (0.62 ~ 1.06)	0.11	NA	NA	NA	NA
匹配人群								
PFS	0.6 (0.4 ~ 1.0)	2.2 (1.8 ~ 2.8)	0.37 (0.27 ~ 0.51)	<0.001	1.0 (0.5 ~ 1.2)	2.2 (1.9 ~ 2.7)	0.31 (0.21~0.45)	<0.001
OS	11.5 (9.2 ~ 17.9)	12.2 (9.1 ~ 14.2)	0.83 (0.56 ~ 1.24)	0.36	NA	NA	NA	NA

注：HR, 风险比；NA, 不适用；OS, 总生存期；PFS, 无进展生存期；PRRT, 肽受体放射性核素治疗；a, 来自Cox比例风险回归分析。

基于微生物特征的宏基因组鉴定预测胰腺癌的多国研究

【据《Gastroenterology》2022年4月报道】题：基于微生物特征的宏基因组鉴定预测胰腺癌的多国研究（日本东京医科大学 作者Naoyoshi Nagata等）

胰腺癌是最致命的恶性肿瘤之一，5年总体生存率<5%。先前的研究表明，吸烟、饮酒、肥胖、牙周病和糖尿病是胰腺癌的危险因素，并在血液和肿瘤中发现了许多潜在的胰腺癌标志物。然而目前仍无法做到早期发现胰腺癌。

在过去的十年中，基于16S rRNA的微生物组研究发现了胰腺癌与人类口腔和肠道微生物组的关系。使用小鼠模型的研究也揭示了肠道微生物组参与胰腺癌的发生。这些研究提示肠道和口腔微生物组与胰腺癌的深刻关系。然而这还不足以建立一个稳定和普遍的胰腺癌预测模型。

近日，此项多国研究通过鸟枪宏基因组测序方法分析了日本胰腺导管腺癌（PDAC）患者的肠道和口腔微生物组并通过匹配可能的混杂因素的对照组来识别PDAC与微生物组的真正关系。之后建立肠道和口腔微生物组分类器来预测PDAC，并用来自西班牙和德国队列的外部数据验证（图1）。此外，该研究还探索可作为PDAC患者预后标志物的微生物物种，以及可能感染PDAC相关微生物的噬菌体。

该研究首先分析了来自日本的47例初治的PDAC患者和235名对照的粪便和唾液样本。基于分类学分析，使用mOTUs2在粪便和唾液样本中分别鉴别出1151种和517种微生物。研究菌群的Alpha多样性得出，与对照组相比，PDAC患者肠道微生物组中的香农指数、倒辛普森指数、皮洛均匀度均降低，而口腔微生物组中上述指数均升高。多维分析（MDS）显示PDAC患者与对照组之间肠道和口腔微生物组的β多样性存在差异（ $P=0.001$ ）。尽管存在多种基线数据如年龄、饮酒、药物及其他疾病与微生物组相关联，PDAC最能解释肠道和口腔微生物组的变化。通过对PDAC患者和对照组的物种丰度进行比较，发现肠道和口腔微生物组分别有30种和18种微生物发生显著变化（ $FDR<0.1$ ），且有一些菌种在早期即显示出差异。之后通过构建宏基因组组装基因组（MAGs）发现肠道和口腔微生物群中尚未培养和

鉴定的物种与PDAC相关。基于功能分析，粪便和唾液样本中分别鉴定出6846个及6457个KOs（KEGG orthologies）。分别有996个及1787个KOs在PDAC患者和对照组中有显著变化。该研究在KO和KEGG模块（MO）水平上分析了富集及耗尽的功能。

随后作者使用日本队列构建了宏基因组分类器。预测模型使用随机森林分类器，用种水平上的分类学特征训练此模型。肠道和口腔微生物组的曲线下面积（AUC）值分别为0.78和0.82，对预测有重大贡献的种与PDAC患者和对照组之间丰度有显著变化的物种一致，且两模型均准确预测了早期和晚期PDAC患者。不仅如此，基于肠道和口腔微生物组的属、

且AUC与纳入所有种相近。然而口腔微生物组的预测假阳性率及使用PPI患者作为数据集的假阳性率仍旧较高。为了验证模型是否能区分PDAC与PDAC的癌前状态和强危险因素即导管内乳头状黏液性肿瘤（IPMN）和慢性胰腺炎（CP），作者分析了IPMN和CP的粪便样本，发现CP、IPMN的微生物组与PDAC的微生物组比对照组更相似，但将微生物组与肿瘤标志物结合起来可能会区分PDAC和IPMN。

随后作者对该分类器进行在西班牙（ES）和德国（DE）队列等外部数据集的验证。作者发现，将JP训练的肠道种模型应用于ES和DE数据集时，



图1 基于宏基因组学微生物特征鉴定预测胰腺癌的多国研究

KO和MAG特征的模型均有较高的预测精度，结合同样本的16S rRNA基因分析验证了使用微生物组数据预测PDAC的准确性。后根据不同元数据比较模型的预测精度，发现基于肠道微生物组模型在糖尿病患者中的预测准确性略高于非糖尿病患者，而其他基线数据则对两个模型的预测性能没有实质性影响。之后作者评估模型中使用的物种数量与预测精度之间的关系，进行递归特征消除分析，得出使用16种微生物模型预测，肠道和口腔微生物组的AUC分别为0.71和0.83，指示其可作为筛选PDAC的候选微生物标记物。由于血清学肿瘤标记物已用于临床实践中的PDAC筛查，又评估了已知肿瘤标记物（CA19-9、CEA、Dupan-2和Span-1）的预测准确性及标志物和微生物组联合使用的预测准确性，发现联合使用可提高AUC。

为了验证模型的特异性，作者将此模型应用于公开的疾病微生物组数据集及额外收集的糖尿病患者，IBD患者，使用PPI人群，健康人群的粪便和唾液微生物组数据作为阴性数据验证其特异性，发现将所有种纳入模型的假阳性率过高，仅将富集的种纳入模型可降低肠道微生物组预测的假阳性率

具有很高的预测准确性，基于功能学的特征也得到了一致结果。根据JP口腔微生物特征训练的口腔模型在ES数据集中的AUC较低。在不同队列的PDAC患者中，作者确定了32个肠道菌种在至少2个队列PDAC患者持续富集或耗尽；在功能水平上，确定了670个KOs在至少2个队列中与PDAC有关。

为了探索微生物组与PDAC预后的关系，作者对JP队列中的患者进行了前瞻性随访，并进行了生存分析。利用Cox回归模型和LASSO特征选择，分别确定了肠道和口腔微生物组中与患者预后密切相关的前10个微生物物种。因为肠道微生物可能通过调节宿主对化疗药物的反应在癌症治疗中发挥重要作用，作者进一步比较接受化疗的患者预后与微生物组的关系，发现接受化疗的患者根据预测模型的评分将患者分为高危组和低危组时，由肠道模型确定的两组患者的生存概率存在显著差异，且在接受化疗患者中发现与预后强相关的物种与包含所有PDAC患者的分析一致。即使根据疾病分期、是否接受辅助化疗、是否接受FOLFIRINOX/白蛋白结合型紫杉醇进行子组分析，之前得到的10个微生物物种中仍有7个在至少一个子组中与生存相关。

总的来说，该研究表明肠道微生物组和PDAC在不同队列之间存在高度一致和可重复的相关性，这有力地支持了胰腺癌的全球肠道微生物特征的存在。这些特征可以作为在临床

实践中建立可靠和准确的PDAC筛查工具的基础，然而微生物组变化与PDAC之间因果关系仍需进一步研究。

（中山大学附属第一医院 消化内科 田春阳 冯瑞编译）

基于饮食和生活方式建立的预测模型可以预估Ⅲ期结肠癌患者的癌症复发和死亡

【据《Journal of Clinical Oncology》2022年1月报道】题：基于饮食和生活方式建立的预测模型可以预估Ⅲ期结肠癌患者的癌症复发和死亡（耶鲁公共卫生学院 作者En Cheng等）

在过去的几十年里，手术和辅助化疗确实提高了结肠癌患者的五年总生存率（OS），但仍有约36%的Ⅲ期患者会出现复发。为了改善患者的预后和生存结局，迫切需要开发新的预测模型。目前Ⅲ期结肠癌患者生存结局的预测模型主要依赖于临床和病理特征，但越来越多的证据表明饮食和生活方式与患者结局相关，应该考虑二者添加到预测模型中从而提高模型的准确性。

近日，由耶鲁公共卫生学院Charles S. Fuchs领衔的研

究团队发现，在临床和病理特征预测模型中添加饮食和生活方式因素，可以更好地预测Ⅲ期结肠癌患者的复发和死亡风险，且在另一队列得到外部验证；同时发现具有有利饮食和生活方式的患者癌症复发和死亡风险显著降低。

本研究首先纳入来自CALGB 89803临床试验的1024例Ⅲ期结肠癌患者，所有患者都接受药物辅助治疗，收集患者的临床和病理特征，过去3个月内的食物、维生素、矿物质补充剂和药物使用情况，过去2个月的娱乐活动，吸烟行为，预测的血浆25羟维生素D水平和BMI等信息。

研究对饮食和生活方式的信息采用逐步变量选择程

下转第7版

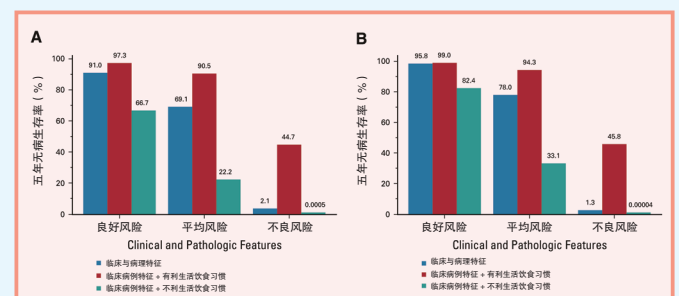


图1 具有不同临床、病理、饮食和生活方式特征的患者的预测五年无癌生存率（A）和总生存率（B）

上接第3版

（35.2%）接受了化疗或靶向治疗。配对患者共222例（其中男性124例，平均年龄56.1岁），每组各111例。PRRT组的中位PFS较化疗或靶向治疗组长，在未配对患者中为2.5年（95%CI 2.3~3.0年）vs 0.7年（95%CI 0.5~1.0年）（ $HR=0.35$ ，95%CI 0.28~0.44， $P<0.001$ ），在配对患者中为2.2年（95%CI 1.8~2.8年）vs 0.6年（95%CI 0.4~1.0年）（ $HR=0.37$ ，95%CI 0.27~0.51， $P<0.001$ ）。PRRT组和化疗或靶向治疗组

之间的中位总生存期没有显著差异。在多变量分析中，前期PRRT的使用与PFS的改善独立相关（ $HR=0.37$ ，95%CI 0.26~0.51， $P<0.001$ ）。

队列研究表明，对于SSA治疗后疾病进展的中肠胰腺神经内分泌肿瘤患者，与化疗或靶向治疗相比，接受PRRT治疗与显著改善生存结果相关。但是需要进一步的研究来调查这些治疗方案的正确策略、时机和最佳的顺利。

（中山大学附属第一医院 消化内科 田帅 张宁 编译）

经口内镜下食管肌切开术后 pH 监测与胃食管反流病的症状相关性研究

【据《American Journal of Gastroenterology》2022年4月报道】题：经口内镜下食管肌切开术后pH监测中胃食管反流病的症状相关性：POEM术后的胃食管反流和症状（印第安纳大学健康医学中心 作者John DeWitt等）

对于食管下括约肌（LES）切开术后的贲门失弛缓症患者，其胃食管反流病（GERD）的症状与其客观检查指标可能不一致。经口内镜下肌切开术（POEM）后，确认患者的反流相关症状与反流事件之间的相关性（RSA）是对患者进行分类观察、抗酸治疗、手术或替代治疗的关键。

来自印第安纳大学健康医学中心的John DeWitt等人进行

了一项单中心回顾性研究，评估了在POEM术后6个月以上进行无线动态pH监测并报告存在≥1次症状的患者数据，以明确POEM术后GERD症状与反流事件的关系。

研究纳入2015—2019年接受POEM术的患者。这些患者在术前、术后6个月及以上进行Eckardt评分（ES）、高分辨率食管测压（HRM）及功能性腔内成像探针（FLIP）等检测，并在术后6个月以上接受了48 h无线pH监测。本研究仅纳入无线pH监测时报告存在≥1次症状的患者。

进行48 h无线pH监测时，患者停用抗酸药物≥7天，记录pH监测期间的症状和反流事件，计算症状指数（SI）

和症状相关概率（SAP），将SI≥50%或SAP>95%定义为反流症状相关（RSA）阳性。根据里昂共识进行GERD诊断，仅具备确诊条件的患者方诊断为GERD，用洛杉矶分级对食管炎严重程度进行分级。POEM术后临床缓解定义为：在不伴有严重的手术相关不良事件和未再次进行针对LES治疗的情况下，ES≤3，整合松弛压（IRP）<15 mmHg，以及充气40 ml或50 ml时胃食管连接处-可扩张指数（EGJ-DI）>2.8 mm²/mmHg。

在2015—2019年共有300例患者进行POEM手术，术后对149例（49.7%）患者进行了48 h无线pH监测，其中91例（61%）患者在监测期间出现

症状。这91例患者平均随访时间为8.8个月，监测期间症状出现症状的次数中位值为11次。以ES、IRP和50 ml充气时EGJ-DI作为缓解标准定义的POEM术后（平均8.8±1.2个月）临床缓解率分别为89%、89.3%和86.5%，术后GERD发生率为62/91（68.1%）。

监测期间最常出现的症状依次为烧心（47.2%）、咳嗽（45.1%）、胸痛（39.6%），这些症状的RSA阳性率（SAP>95%）分别为20.9%、17.1%和19.4%。其中烧心是SAP阳性率最高的症状。上腹痛、咽喉痛和暖气等症状的RSA阳性率（SI≥50%或SAP>95%）均为0。至少存在一种症状RSA为阳性的比例为22%。相比

于POEM术后非GERD患者，POEM术后GERD患者更频繁地出现烧心（56.4% vs 27.6%，P=0.013）及患有更严重的食管炎（P=0.03）。在149例经pH监测的患者中，有症状患者（n=91）和无症状患者（n=58）GERD的发生率相似（68.1% vs 65.5%，P=0.86）（表1）。

这项大规模的研究表明POEM术后反流症状与食管酸暴露相关性较差，需采用食管、胃、十二指肠镜检查（EGD）、PPI试验或pH监测等客观检测手段而不是仅仅依靠患者的主观症状来进行POEM术后GERD诊断。

（中山大学附属第一医院消化内科 贾星雨 肖英莲 编译）

表1 91例患者出现症状频率与pH监测中GERD事件的相关性

报告症状	症状出现总频率 (%)	报告症状的症状指数 (SI) (%)	报告症状的平均症状指数 (SI) (%)	报告症状的症状指数 (SI) ≥ 50% 的比例 (%)	报告症状的症状相关概率 (SAP) (%)	报告症状的症状相关概率 (SAP) >95% 的比例 (%)
烧心	43/91 (47.2%)	108/441 (24.5%)	27.7	10/43 (23.3%)	42.7%	9/43 (20.9%)
咳嗽	41/91 (45.1%)	153/80 (19.0%)	18.2	7/41 (17.1%)	40.9%	7/41 (17.1%)
胸痛	36/91 (39.6%)	149/52 (28.2%)	25.1	10/36 (27.8%)	41.3%	7/36 (19.4%)
吞咽困难	25/91 (27.5%)	40/246 (16.3%)	18.4	6/25 (24.0%)	31.8%	3/25 (12.0%)
恶心	11/91 (12.1%)	6/116 (5.2%)	10.4	1/11 (9.1%)	21.1%	0/11 (0.0%)
反流	13/91 (14.3%)	42/80 (52.5%)	28.6	5/13 (38.5%)	38.9%	2/13 (15.4%)
上腹痛	7/91 (7.7%)	2/15 (13.3%)	5.7	0/7 (0.0%)	11.4%	0/7 (0.0%)
咽喉痛	5/91 (5.5%)	1/18 (5.6%)	2.9	0/5 (0.0%)	12.1%	0/5 (0.0%)
暖气	3/91 (3.3%)	1/14 (7.1%)	5.6	0/3 (0.0%)	22.1%	0/3 (0.0%)
			至少一种症状的症状指数 (SI) ≥ 50% 的比例	至少一种症状的症状相关概率 (SAP) >95% 的比例		
任一症状	91/91 (100.0%)			30/91 (33.0%)		20/91 (22.0%)

注：将任一症状 SI ≥ 50% 或 SAP >95% 定义为反流症状相关阳性

中度至重度腹胀便秘患者的普芦卡必利治疗

【据《the American journal of gastroenterology》2022年1月报道】题：普芦卡必利治疗慢性特发性便秘的疗效：对中度至重度腹胀患者的分析（美国马萨诸塞州总医 作者Kyle Staller等）

慢性特发性便秘（CIC）的特点是排便困难、排便频率下降和排便不完全。腹胀是CIC患者最常见的症状之一，也是最麻烦的症状之一。约有30%合并腹胀的CIC患者治疗后腹胀症状改善不佳。普芦卡必利是针对成人便秘的一种选择性的，高亲和力的4型血清素受体激动剂。在CIC既往的临床研究中，普芦卡必利不仅能改善便秘相关症状，还能改善腹胀症状从而改善患者的生活质量。

为进一步探讨普芦卡必利对CIC患者腹胀症状的影响，来自美国马萨诸塞州总医院的Kyle Staller等人对普芦卡必利临床试验中的数据进行了事后分析。数据来自5项3期和1项4期普芦卡必利（2 mg，每天1次）治疗CIC的随机、

双盲、安慰剂对照试验。这些研究中的次要终点中均对12种不同的消化道症状（包括腹胀）的严重程度在0周、2周、4周、8周、12周时进行了5分Likert评分。Kyle Staller等人首先对0周时腹胀严重程度显示为中等（2分）及以上的患者数据进行了提取和汇总，随后比较了普芦卡必利组和安慰剂组腹胀症状（改善≥1分定义为改善）改善情况差异并分析腹胀症状改善与便秘患者生活质量评分（PAC-QOL）的关系。

6项临床试验中共有CIC患者2 484人，其中有1 931（77.7%）人存在中度至重度腹胀，并被最终纳入分析。在第12周时，普芦卡必利组腹胀症状改善比例显著高于安慰剂组（62.1% vs 49.6%）（图1A）。亚组分析显示，无论是在女性（63.0% vs 48.6%）、男性（58.7% vs 53.5%）（图1B）、年龄低于65岁（63.2% vs 49.4%）、年龄高于65岁（54.4% vs 50.8%）（图1C），无论患者

的主诉是什么（图1E），普芦卡必利组腹胀症状改善的比例均显著高于安慰剂组。对于基线腹胀症状严重程度为2、3、4分的患者，普芦卡必利组腹胀症状的改善比例

均高于安慰剂组（图1D），且基线评分高低并不影响普芦卡必利的疗效（基线腹胀严重程度为2、3、4分的患者，其普芦卡必利组与安慰剂组改善比例的差值分别为

12.8%、13.7%和10.5%）。

研究在第2周（最早的测量时间点）开始观察到腹胀症状的改善，在整个12周的测量期间，普芦卡必利组比安慰剂组均有更明显的症状改善。43.7%的CIC患者在服用普芦卡必利12周后腹胀严重程度评分下降至0~1分，而安慰剂组仅有30.1%的患者评分下降至0~1分。在6项临床研究中，腹胀症状改善的患者其PAC-QOL改善情况均显著优于腹胀症状无改善的患者。在腹胀症状改善的患者中，其治疗前后PAC-QOL存在显著差异；在腹胀症状无改善的患者中，其治疗前后PAC-QOL无显著差异。

该研究表明：普芦卡必利与安慰剂组相比可显著改善CIC患者的腹胀症状，其疗效在治疗后2周内开始显现并在12周内持续存在。腹胀症状的改善与患者生活质量的改善显著相关。

（中山大学附属第一医院消化内科 陈松峰 肖英莲 编译）

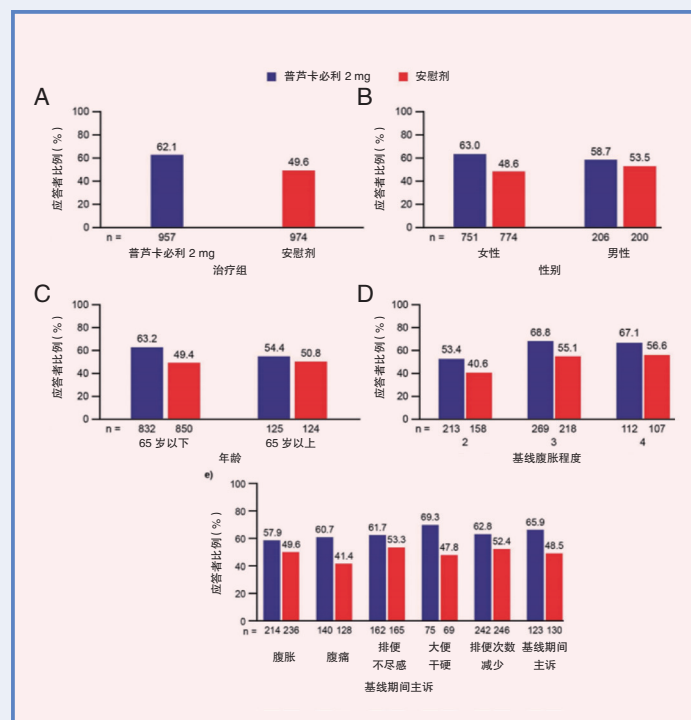


图1 腹胀改善比例差异（腹胀改善定义为在治疗12周时评分下降≥1分）A. 不同治疗组比较；B. 按照性别进行亚组分析；C. 按照年龄进行亚组分析；D. 按照基线评分进行亚组分析；E. 按照主诉进行亚组分析

非酒精性脂肪肝患者肠道菌群网络 对运动和饮食干预的应答

【据《Nature Communications》2022年5月报道】题：非酒精性脂肪肝患者肠道菌群网络对运动和饮食干预的应答（中国上海交通大学运动转化医学中心作者Runtan Cheng等）

非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）是最常见的一种慢性肝病，在全世界范围内发病率为25%~45%，且与2型糖尿病密切相关。研究表明肠道菌群在疾病的发生发展中发挥重要作用，饮食和运动干预能够通过影响肠道菌群及其代谢物减少肝脏脂肪堆积和改善糖脂代谢，从而达到治疗作用。但是，饮食和运动干预对NAFLD患者肠道菌群的具体调控机制尚未明确，且不同研究存在矛盾。最近上海交通大学程蜀琳团队、中国科学院陈洛南研究组及上海交通大学张晨虹团队合作报告了一项针对NAFLD患者进行运动和饮食干预的为期8.6个月的随机对照研究结果，表明运动和饮食联合干预能够增加肠道菌群网络稳定性，且干预前的个体菌群网络可以预测对饮食和运动干预的应答情况，从而为NAFLD个体化治疗提供新思路。

研究人员将115名受试者随机分为4组，分别为有氧运动干预组（AEX, $n=29$ ）、高纤维低碳水饮食干预组（Diet, $n=28$ ）、运动与饮食联合干预组（AED, $n=29$ ）及无干预组（NI, $n=29$ ），最终有85名受试者完成了试验（图1a）。研究发现干预措施能够显著减少肝脏脂肪堆积，表现为干预后AEX组、Diet组和AED组的肝脏脂肪含量分别下降24.4%、23.2%和47.9%，而NI组上升20.9%。然而，患者个体对于干预措施的应答存在异质性。为了进一步研究，研究者根据肝脏脂肪含量的减少程度将患者分为应答者和低/非应答者（图1b），收集他们干预前后的粪便标本进行16S rRNA测序（ $n=76$ ）和宏基因组测序（ $n=42$ ）。

对肠道菌群组成结构的分析发现，患者肠道菌群的 α 多样性在运动与饮食干预后保持不变，而NI组显著下降。此外，干预后NI组的 β 多样性与干预组存在显著差异，且分布相对更加弥散。在对扩增子序列变异体（amplicon sequence variant, ASV）相对丰度分析上，作者发现不同的干预组和NI组ASV存在显著不同。与NI组相比，AED组表现为15个ASV富集和5个ASV降低，AEX

组有13个ASV富集，Diet组有9个ASV富集和6个ASV降低。接着作者对ASV的改变与不同临床指标进行相关性分析。结果发现，隶属于拟杆菌属（*Bacteroides*）的ASV2468、瘤胃球菌科（*Ruminococcaceae*）的ASV3307及毛螺菌属（*Lachnospira*）的ASV4538的改变与肝脏脂肪含量的减少呈显著负相关。在对肠道菌群代谢产物的分析上，短链脂肪酸

网络。结果显示3个干预组肠道菌群网络的连接性和稳定性在干预后均显著增高，而NI组明显降低。此外，作者还发现处于菌群网络枢纽的4个核心CAG类群丰度干预后在AED组较NI组显著增加。以上结果提示运动和饮食干预能通过重建肠道菌群网络提高肠道微生态稳定性。

患者群体的肠道网络分布反应出肠道菌群特征与临床症状改善的关联，因此作者构

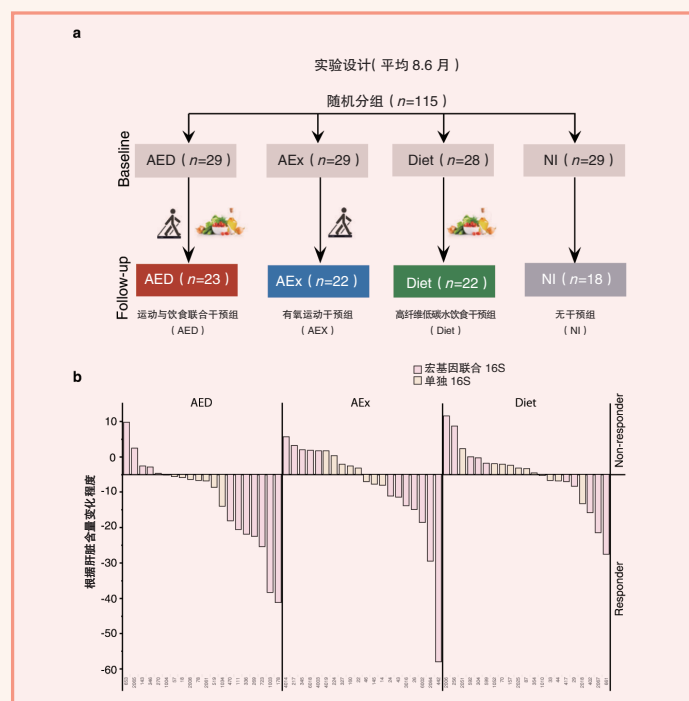


图1 a. 实验设计，分为运动与饮食联合干预组（AED）、有氧运动干预组（AEX）、高纤维低碳水饮食干预组（Diet）及无干预组（NI）4组；b. 根据肝脏含量减少程度将患者分为应答者和低/非应答者

（SCFA）总量在干预前后并未发生显著改变，但一些菌群的变化与SCFA变化相关。隶属于*Faecalibacterium*属的ASV3718与乙酸、丙酸、丁酸和异丁酸含量呈显著负相关，而隶属于*Bacteroides*属的ASV1989与丙酸、异丁酸、异戊酸含量呈显著正相关。接下来，在对肠道菌群功能分析上，KEGG通路富集到64条通路在干预组和NI组存在显著差异，主要包括“碳水化合物代谢”“能量代谢”“聚糖的生物合成与代谢”“脂质代谢”“氨基酸代谢”“辅助因子和维生素代谢”等功能通路，其中AED组差异最大。这些结果表明运动和饮食干预可以改变肠道菌群丰度和功能，从而引起肝脏脂肪含量和短链脂肪酸含量的变化。

为了识别对干预应答的肠道菌群功能组，研究人员采用丰度共变化组（co-abundance group, CAG）来分析肠道微生态的群落结构，将其归类为35个CAG，并以此建立每组患者干预前后菌群丰度共变化网

建了单样本SparCC网络（Single SparCC network）方法来描述个体肠道菌群网络特征，以此预测对干预的应答情况。结果显示，与低应答/非应答患者相比，干预后应答者的肠道网络连接相对更多，通过干预前的个体网络中的边数可以区分应答者/非应答者。在线性回归分析中，AEX组的个体网络边数能够准确预测脂肪含量变化。于是，作者建立了一个无监督分类器用以区分对干预的应答与非应答，三个干预组的曲线下面积（AUC）均在0.70以上，其中AED组的预测效果最好。

综上所述，本研究发现运动与饮食干预能够影响NAFLD患者肠道菌群结构和功能，提高肠道微生态系统稳定性，从而整体改善肝脏脂肪堆积情况。此外，运动和饮食干预在个体间存在异质性，干预前的个体肠道菌群网络可以预测干预应答效果，为NAFLD个体化和针对性治疗提供了新思路。

（中山大学附属第一医院 消化内科 徐舒 冯瑞 编译）

肠道菌群来源的 β -葡糖苷酸酶调节 宿主肠腔内蛋白酶并在肠易激综合征 中减少

【据《Nature Biology》2022年5月报道】题：肠道菌群来源的 β -葡糖苷酸酶调节宿主肠腔内蛋白酶并在肠易激综合征中减少（美国梅奥医学中心消化内科 作者Adam L Edwinston等）

肠道蛋白酶调节消化与免疫信号传递过程，同时蛋白降解活动（proteolytic activity, PA）的增强可以扰乱肠道屏障、导致内脏高敏性，这一现象在肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）中十分常见。然而控制蛋白酶功能的机制尚未明确。

近日，美国明尼苏达州梅奥医学中心的Madhusudan Grover研究团队的研究成果显示：部分肠道共生菌可以通过 β -葡糖苷酸酶（beta-glucuronidase, GUS）转化结合胆红素为非结合胆红素，以抑制肠道的蛋白降解活动。

作者首先纳入52例曾感染空肠弯曲菌的IBS患者及38名健康人，并利用异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate, FITC）标记酪蛋白以评估蛋白降解活动，将患者分为高PA组与低PA组。通过对粪便标本进行宏基因组测序分析，作者发现相较于低PA组，高PA组患者肠道共生菌群的 α -多样性较低，且菌群组成不同。进一步的相关性分析发现，细菌*Alistipes putredinis*与宿主蛋白酶降解活动呈显著负相关（ $r=-0.55$, $q=0.04$ ）。对粪便上清的非靶向蛋白组学结果显示，相较于低PA组，高PA组仅有3种人来源的丝氨酸蛋白酶显著增多。通过黏膜RNA测序，作者发现编码以上蛋白酶的基因表达在两组间并无显著差异。

因此，作者认为肠道共生菌可能对蛋白酶起重要调节作用。作者首先对比了无菌小鼠与无特定病原体（specific pathogen free, SPF）小鼠的肠道蛋白酶降解活动度，发现无菌小鼠肠内蛋白酶降解活动度为SPF小鼠的10倍。作者进一步使用上述三类人群的粪便匀浆对无菌小鼠进行灌胃使小鼠肠道菌群人源化，发现健康人与低PA组来源的粪便均可显著抑

制小鼠肠道蛋白降解活动。并且，作者发现糜蛋白酶、胰弹力蛋白酶、中性粒细胞弹力蛋白酶在接受高PA组来源粪便的小鼠肠道中活性更高。作者还通过给以上接受粪便的无菌小鼠口服FITC-Dextran等试剂评估其结肠完整度。结果显示，接受高PA组患者粪便的小鼠相较其他两组结肠完整度更差。

人粪便对小鼠蛋白代谢的调节，是否是通过菌群造成的呢？作者首先验证人分辨对小鼠菌群的影响。对接受灌胃的小鼠也收集粪便进行宏基因组分析，发现接受粪便灌胃后，小鼠肠道菌群组成更接近其供者。与人粪便测序一致，接受高PA组粪便的小鼠其肠道菌群的 α 多样性也显著降低。进一步对测序数据进行差异分析发现，通过对比接受高PA组粪便与接受健康粪便的小鼠，可发现种水平上有32类微生物其丰度显著变化，而对比高PA组与低PA组小鼠则有25种。其中7种菌在健康组及低PA组中丰度较高，*Alistipes putredinis*是其中一种。通过随机森林算法，发现另枝菌属（*Alistipes*）与低PA状态联系最为紧密，而*Alistipes putredinis*的相关性最高。

验证小鼠菌群确实有改变后，作者进一步对菌群是否能影响蛋白降解活动展开了实验。作者将低PA组小鼠的粪便通过粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）给予高PA组小鼠。接受治疗后高PA组小鼠肠道的蛋白分解活动显著减弱，肠道菌群 α 多样性亦有所上升。对治疗后高PA组小鼠的粪便进行测序，包含*Alistipes putredinis*所在的理研菌科在内，有7科菌的丰度显著上升。

作者接下来探究*Alistipes putredinis*是否能够改善小鼠的高PA状态。作者使用来源于人的含或不含有*Alistipes putredinis*的菌群，或单用*Alistipes putredinis*对高PA状态的小鼠进行FMT治疗。结果显示，含*Alistipes putredinis*的菌群和单独*Alistipes putredinis*相较不含*Alistipes putredinis*的菌群均

下转第7版

团体认知疗法治疗药物难治性肠易激综合征

【据《American Journal of Gastroenterology》2022年1月报道】题：内感性暴露团体认知疗法治疗药物难治性肠易激综合征：一项随机对照试验（日本京都大学消化科 作者Shino Kikuchi等）

肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）是一种常见的功能性胃肠病，主要表现为反复发作的腹痛和排便习惯改变。IBS多发于50岁以下的年轻人，极大地影响了患者的生活质量和社会的经济效益。IBS的非药物治疗方法十分有限，认知行为治疗（cognitive-behavioral therapy, CBT）是目前治疗药物难治性IBS的常见手段，然而，由于缺乏经验丰富的治疗师和治疗时间限制，单人的CBT在IBS患者中难以推广。团体认知行为治疗（group CBT, GCBT）可同时为数名患者进行治疗，显著提高了CBT治疗的效率，另外近年研究指出内感性暴露CBT（CBT-interoceptive exposure, CBT-IE）相比传统CBT对IBS的疗效更佳。为明确GCBT-IE对药物难治性IBS患者的疗效与安全性，日本京都大学消化科的Shino Kikuchi等采用随机对照试验的形式，比较GCBT-IE组和排队候诊（waiting list, WL）对照组，IBS症状严重程度、生活质量和焦虑（包括内脏焦虑）的改善情况。

研究主要纳入符合罗马Ⅲ或罗马Ⅳ标准药物治疗3月无效的中重度IBS患者（IBS-SSS评分 ≥ 175 分），排除具有严重腹腔共患病、腹部手术史、未缓解的精神心理疾病、自杀倾向和既往接收过规范心理治疗的患者后，将入组患者根据基线IBS严重程度分层，按1:1的比例随机将患者分为GCBT-IE干预组或WL对照组，对数据分析者采取盲法。GCBT-IE组患者将参加10次以4人为一组的90分钟小组周会，以及治疗结束1月后参加1次追加教学。GCBT-IE由2名经验丰富的治疗师执行，研究开始前进行统一培训，GCBT-IE治疗内容为IBS的心理教育，其中还包括内感性暴露疗法，即让患者有意识地对不愉快感觉进行重复暴露，从而减少患者对症状的焦虑；WL组在入组后13周即可加入GCBT-IE治疗。在基线、第4周、第9周、第13周和第27周对患者进行评估，研

究期间所有患者均须记录症状周记，尽量维持原有的治疗方案，对饮食和生活方式不作限制。该研究的主要结局终点为随机化后第13周的IBS-SSS评分和IBS生活质量评分（IBS-QOL），IBS-SSS评估治疗应答的标准为第13周IBS-SSS相比基线下降超过50分，IBS-QOL评估治疗应答的标准为第13周IBS-QOL相比基线上升超

师给予的GCBT-IE治疗准确度可达87.3%（78.5%~100%，SD 6.0）。在第13周，GCBT-IE组的IBS-SSS比WL组低86.1分（95%CI 55.0~117.3）（图1），IBS-QOL比WL组高20.3分（15.2~25.3）（图2）。与WL组相比，GCBT-IE组的IBS-SSS应答者（干预后评分减少 ≥ 50 分）增加了1.9倍（95%CI 1.3~2.7），IBS-

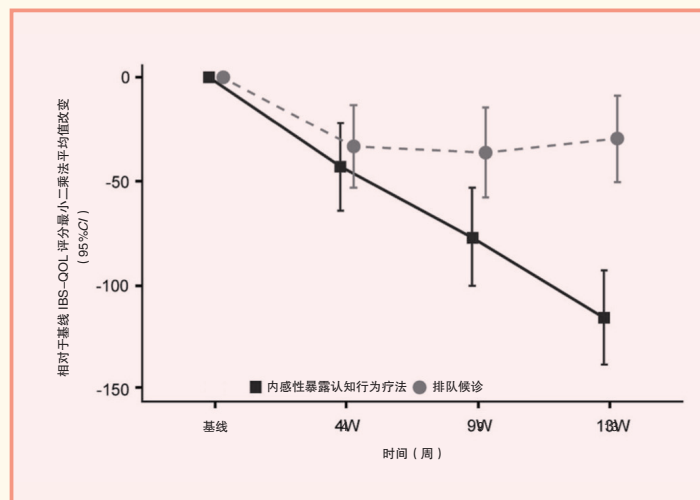


图1 基线至第13周期间GCBT-IE组相比WL组IBS-SSS评分最小二乘法平均值改变

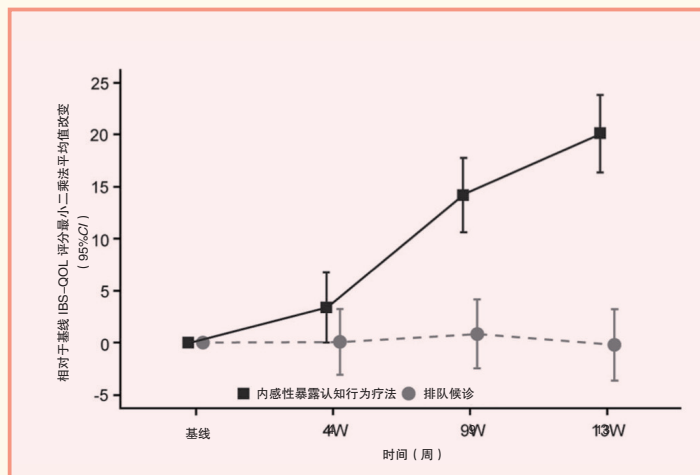


图2 基线至第13周期间GCBT-IE组相比WL组IBS-QOL评分最小二乘法平均值改变

过14分；次要结局终点包括常见胃肠道症状评定量表、广泛性焦虑量表（GAD-7）、抑郁量表（PHQ-9）、健康相关生活质量量表EuroQol-5 Dimension-5和VAS量表、全球IBS改善量表、综合原发症状减轻（CPSR）评分及不良事件。

研究于2018年5月至2020年12月共筛选患者266例，入组患者114例，其中54例患者随机进入GCBT-IE组，60例患者进入WL组，随机化后共7例患者脱落。两组患者基线情况包括年龄、性别、婚姻状态、教育水平、经济水平、病程、基线症状严重程度、IBS亚型比例、精神心理状态和入组前用药类型均未见显著差异。通过随机分析，2名治疗

师给予的GCBT-IE治疗准确度可达87.3%（78.5%~100%，SD 6.0）。在第13周，GCBT-IE组的IBS-SSS比WL组低86.1分（95%CI 55.0~117.3）（图1），IBS-QOL比WL组高20.3分（15.2~25.3）（图2）。与WL组相比，GCBT-IE组的IBS-SSS应答者（干预后评分减少 ≥ 50 分）增加了1.9倍（95%CI 1.3~2.7），IBS-

QOL应答者（评分增加 ≥ 14 分）增加了7.6倍（95%CI 3.2~17.9）。在次要结局终点中，GCBT-IE组患者相比WL组所有指标均出现显著改善。研究期间共发生6例与研究无关的严重不良事件和17例不良事件（GCBT-IE组7例，WL组10例）。由于不良事件，4/54例（7.4%）GCBT-IE组受试者（心源性死亡，抑郁，神经系统疾病和骨折）和2/60例（3.3%）WL组受试者（恐慌症和胃肠道疾病）退出研究。

研究者认为，GCBT-IE是治疗药物难治性IBS的一种安全、有效、快捷的非药物治疗手段，可显著改善IBS患者的症状和生活质量。

（中山大学附属第一医院消化内科 庄茜韵 肖英莲 编译）

◀上接第6版

能明显下调蛋白降解活动水平，提示Alistipes putredinis在调节PA中起到重要作用。

那么，Alistipes putredinis又是如何调节PA的呢？既往文献报道，Alistipes putredinis与粪便中 β -葡萄糖苷酶（GUS）的活性相关，且人与小鼠肠道中均已鉴定出另枝菌来源的GUS。因此，作者探究了前述人群粪便中GUS的活性，并发现高PA组的患者相较于低PA组患者或健康人有着更低的GUS活性水平。利用非靶向高效液相色谱-质谱联用技术，作者进一步对粪便进行代谢组学分析，并发现一种GUS作用于结合胆红素的产物——尿胆原，在高PA组粪便中显著减少。为验证GUS对PA的影响，作者对无菌小鼠分别定植普通大肠杆菌或过表达GUS的大肠杆菌。结果显示，定植过表达GUS的大肠杆菌的小鼠PA水平更低。

GUS可以使结合胆红素去结合，非结合胆红素是否在PA活动中发挥着重要作用呢？作者给予无菌小鼠非结合胆红素后发现，相较未处理老鼠，非结合胆红素可以减少类胰蛋白酶活性。在体外实验中，非结合胆红素亦可显著抑制胰蛋白酶活性。最后，作者给予菌群人源化小鼠肠道细菌来源GUS的抑制剂，并发现胆红素去结合产物减少，肠道完整性受损，PA活动加强。

总的来说，感染后的IBS患者肠道菌群多样性下降，尤其是另枝菌的减少使肠道蛋白降解活动升高。另枝菌中的Alistipes putredinis通过其GUS使结合胆红素去结合，所生成的非结合胆红素可抑制肠道蛋白酶活性，从而抑制肠道蛋白降解活动。然而，GUS是一种肠道菌群广泛表达的酶，Alistipes putredinis对蛋白降解活动的调节作用及机制仍待进一步研究完善。

（中山大学附属第一医院消化内科 马睿奇 冯瑞 编译）

◀上接第4版

序筛选，排除吸烟行为和血浆25羟维生素D水平，之后结合临床和病理特征进行多因素Cox比例风险回归和Breslow法分析，得到五年无病生存（disease-free survival, DFS）和总生存（overall survival, OS），从而评估不同特征的风险比及其相应系数。

研究发现，在联合预测模型中，性别、阿司匹林和COX-2抑制剂的使用、咖啡、坚果、红肉鱼、富含番茄红素的蔬菜和BMI均与DFS显著相关；而肠梗阻、家族史、体力活动、坚果、红肉鱼和BMI均与OS显著相关。当将饮食和生活方式因素添加到预测模型后，无病生存（DFS）预测模型的一致性指数从0.64（95%CI 0.62~0.67）提高到0.69（95%CI 0.67~0.72），OS预测模型从0.67（95%CI 0.64~0.70）提高到0.71（95%CI 0.69~0.75）。作者还在另外一个临床试验队列（CALGB/SWOG 80702，包括2526例Ⅲ期结肠癌患者）进行外部验证，两个预测模型均具有良好的区分度和校准度。

有利的饮食和生活方式包括：阿司匹林和COX-2抑制剂的使用、每周 ≥ 9 -MET的运动时间、每天 ≥ 2 份咖啡、坚果 > 0 份/周，红肉鱼 > 1 份/月，富含番茄红素的蔬菜 ≥ 2 份/周，含糖饮料 < 3 份/周，精制谷物 < 1 份/天，体质指数 < 30 kg/m²。接下来，作者想进一步探讨采取有利的饮食及生活方式是否可以改善结肠癌患者的五年DFS和OS率。作者建立一个假设情境，根据临床和病理特征，将患者分为良好风险、平均风险，以及不良风险三类，与单纯纳入临床和病理特征相比，无论在哪一类患者中，添加有利的饮食和生活方式因素参与预测时，DFS和OS率显著提高。当添加不利的饮食和生活方式因素，DFS和OS率明显下降，结肠癌复发或死亡的风险比增加至3.69（图1）。

本研究具有很好的临床转化价值，可以指导临床诊疗。但是，该预测模型未纳入预后生物标志物，同时也未考虑结肠癌治疗的最新手段，可能低估了生存率。值得注意的是，本研究人群仅为Ⅲ期结肠癌患者，且为西方人群，对于其他分期的结肠癌患者和亚洲人群的作用尚不明确，值得进一步探讨。

综上所述，本研究基于饮食和生活方式因素、临床和病理特征建立了一个评估Ⅲ期结肠癌患者临床预后的预测模型，且具有更好的预测性能。同时指出，维持有利的饮食和生活方式，可以提高患者五年DFS和OS率、降低癌症复发和死亡风险。

（中山大学附属第一医院消化内科 李晓智 冯瑞 编译）

2022年北京医学会肠道微生物生态与幽门螺杆菌分会第四届学术年会暨第五届协和肠道疾病高峰论坛会议报道（二）

大咖论坛

3月19日上午，大咖专场为我国IBD事业蓬勃发展奠定了基调。论坛由中山大学附属第一医院陈旻湖教授做开场报告《IBD的精准诊治》。报告除了全面呈现国内外IBD诊治进展外，还提出进一步精准诊治的目标。随后，西京消化病医院吴开春教授就我国IBD的MDT中心建设，提出了自己的观点和建议，并提到了国内外多项MDT协作对于IBD患者预后的影响，值得各团队借鉴。北京协和医院钱家鸣教授则从IBD患者疾病模式特点出发，深入综述了国内外关于CD和UC不同疾病模式的研究，并展示了北京协和医院近20年IBD患者临床特点的变化，让人受益匪浅。

生物制剂专场

第二个报告专场聚焦生物制剂与免疫缺陷相关疾病。来自上海仁济医院的冉志华教授做了题为《在生物制剂时代是否带来的都是获益？》的报告，系统总结了各种生物制剂治疗的优缺点，并提醒广大IBD临床医师，尽管目前生物制剂治疗代表了IBD治疗策略的重大进步，但其在有效率、黏膜缓解率及长期维持等方面并非尽善尽美；而治疗黄金时间窗的选择，规避生物制剂副作用，以及卫生经济学核算等方面，还需优化，需要结合临床实际与患者自身情况，个体化、科学性地精准选用现有生物制剂。中山大学附属第六医院的高翔教授，则针对生物制剂治疗临床实践中常见的超说明书增加剂量与缩短治疗间隔等治疗策略，做了题为《高药物暴露生物制剂带来的获益和风险》报告，说明增加剂量确实可以让大部分生物制剂提升治疗应答率，对于非抗TNF- α 生物制剂，提高血药浓度与疗效关系尚不明确。高翔教授同时提醒大家，抗TNF- α 生物制剂累积暴露剂量增加与感染相关不良事件相关，在中国，要特别警惕结核感染风险。因此如何在临床实践中平衡高药物暴露策略的风险与收益，是临床决策的关键。接着，浙江大学邵逸夫医院的曹倩教授独辟蹊径，进行了《中度UC一定要用生物制剂吗？》的报告，教科书般示范了如何批判性阅读临床诊疗指南，从传统的溃疡性结肠炎病情分级，到AGA最新指

南探讨的患者类型，从疾病进展因素的探讨到不同药物的诱导与维持治疗效果评价，从传统的阶梯治疗策略，到当前的积极治疗策略，强调了认识疾病异质性和识别高危患者的必要性，凸显IBD精准诊疗的理念。北京协和医院的杨红教授在《生物制剂安全性和应对》的报告中，系统总结了各种生

免疫缺陷病既常见又易被忽视的盲区，需要临床医师保持敏锐性。早期识别与精准诊治，才是改善预后的根本。

肠道微生物生态专场

肠道微生物生态近年已成是临床科研热点。香港中文大学于君教授，首先分享了团队在肠道微生物生态和临床转化研究的最新进展。以肿瘤相关研究为例，

物对药物代谢的影响是目前知之较少而值得进一步探索的领域。上海交通大学医学院附属仁济医院房静远教授则展示具核梭杆菌对大肠癌、进展性腺瘤的诊断意义的系列成果。该团队发表于*Cell*期刊的队列研究，提示具核梭杆菌与大肠癌术后化疗的有效率、复发存在相关性，为我们展示了令人耳目一新的临床转化研究。北京协和医院李景南教授详细解读了2021年中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组的《胃肠道黏膜保护临床专家共识》，介绍了胃肠道黏膜屏障与保护、胃肠道黏膜损伤与相关疾病、黏膜保护剂的分类和合理应用的三方面、25条陈述意见，旨在引起专科医师对全胃肠道黏膜保护的重视。最后，同济大学上海市第十人民医院刘占举教授进行了免疫网络、菌群和IBD异质性关系的专题演讲，全面介绍了肠道菌群、宿主免疫系统与IBD发生发展之间的相互作用和内在机制。

肠白塞病共识专场

会议压轴专场是解读即将发布的“肠白塞病诊治共识”。中山大学附属第一医院何瑶教授结合国内外共识指南，提出肠白塞病的诊断尚缺乏金标准，需结合临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查和组织病理学检查进行综合分析并密切随访。华西医院王玉芳教授

从鉴别诊断角度，提出内镜在肠白塞病鉴别诊断中具有重要价值，但必须结合病史、实验室检查、影像及病理等资料，除外感染、血管性疾病、药物、肿瘤及其他自身免疫/炎症性疾病。西京消化病医院梁洁教授分享到，肠白塞病的活动度评价包括评分体系、实验室指标等，这些评分体系和指标各有优缺点，目前尚缺乏有效的内镜评分体系，可参考克罗恩病的内镜和影像学评估。上海交通大学医学院附属仁济医院郑青教授，建议要根据疾病的分期分度和对药物的治疗反应，以及是否合并其他器官受累来选择治疗方案，综合考虑后行个体化精准治疗。北京协和医院放射科刘炜教授分享了肠白塞病和其他系统性血管炎的典型影像表现。周炜润教授从病理角度分享了白塞病的典型表现，以及与克罗恩病等疾病的鉴别。免疫内科郑文洁教授结合国内外最新研究和课题做工作，回顾了系统性白塞病传统治疗和最新进展，强调了白塞综合征（贝赫切特综合征）的概念，醍醐灌顶。

最后，会议在李景南教授的总结中落下帷幕：本次会议共邀请来自国内外128位专家参与学术分享！27737人次的在线观看！期待明年再相见。

（北京协和医院消化内科李骥 柏小寅 徐蕙 郑威扬 阮戈冲 杨红 报道）



图1 大咖论坛



图2 生物制剂专场

物制剂的副作用，结合大量实际病例与文献报道，介绍了输液反应、血液系统、皮肤黏膜、肝脏、胰腺、生殖系统与生育、神经系统、呼吸系统、肿瘤等各系统损害的报道。介绍副作用的目的不是耸人听闻，而是强调，IBD进入生物制剂诱导与维持缓解的时代，长期用药的患者必然会遇到各种药物副作用，熟知并定期监测药物副作用，临床用药中强调医患共决策，才是拥抱生物制剂时代的正道。历史悠久的北京协和医院儿科，依然保持古典与现代的结合。宋红梅教授通过《免疫性疾病中的消化系统损伤》，重点介绍了儿科更为常见的免疫缺陷病的诊治。尽管流式细胞仪、分子诊断、二代测序技术、呼吸暴发试验等新时代的技术，让更多儿科免疫缺陷病的诊断成为可能。但是现代诊疗技术仍需立足于临床病史的采集，尤其是反复的机会性感染病史、特殊家族史。消化系统作为人体最大的免疫器官，其症状是

于教授团队从微生物组学发现的差异菌出发，层层深入，发现肠道微生物生态与结肠癌的发生发展的因果关系，阐明与宿主基因、表观遗传学、免疫微环境的交互作用，以及微生物代谢产物对肿瘤的鉴别和菌群干预治疗对肿瘤治疗的前景。北京大学人民医院的刘玉兰教授介绍了“肝肠轴”的概念。基于肠道微生物生态与肝病相关性的研究进展，补充益生元或益生菌、菌群移植、抗生素调节肠道菌群等方法，可以辅助肝病的治疗，为我们展示了“肝病肠治”的转化治疗理念。密歇根大学医学院Owyang Chung教授基于自身团队的工作，展示了微生物-宿主相互作用调控肠道5-HT信号通路的相关研究成果，让我们了解到国际基础研究前沿。北京大学第三医院段丽萍教授全面介绍了治疗药物对肠道微生物生态影响的最新进展，重点介绍了质子泵抑制剂短期和长期应用对肠道菌群结构的影响，以及抗生素对肠道微生物生态的影响，同时提出微生



图3 肠道微生物生态专场



图4 肠白塞专场