

医学参考报

消化内科学专刊

Gastroenterology

第十二期 NO.12

我国炎性肠病十年的发展和展望

中国医学科学院北京协和医院消化内科 杨红 钱家鸣

炎性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）是一类慢性特发性肠道疾病，包括克罗恩病（Crohn's disease, CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）两类。1956年北京协和医院文士域教授首次在中华内科杂志上发表《二十三例溃疡性结肠炎之分析探讨》和《胃、十二指肠及空肠的克隆氏病》病例报告，这个历史节点开启了我国学者认识IBD的历程。但当时IBD在我国不属于常见病，从文献报告的病例数，我们可了解当时患病状况，据报道截至2001年，全国报告的IBD病例数在1000例左右。2002—2012年这十年间，我国IBD事业进入奠基阶段，相继成立了IBD协作组和中华医学会消化病分会IBD学组。2012—2022年进入IBD事业长足发展阶段，可以感知到门诊和住院的IBD病例数越来越多，IBD临床和基础相关的研究水平越来越高，我国IBD研究的国际影响力越来越远，从发表文章可一窥真相。检索Pubmed文献中2012—2022年中国学者在国际期刊发表情况如下，2012年2篇文章，2013年81篇，2014年204篇，2015年353篇，2016年551篇，2017年776篇，2018年1008篇，2019年1286篇，2020年1688篇，2021年2274篇，2022年3052篇。近十年来IBD临床诊疗水平有了长足的发展，我国IBD疾病死亡率也呈迅速下降趋势，这些都是对IBD学者的鼓舞和动力。十年耕耘，十年收获：孜孜不倦探究IBD疾病负担、多学科协作担起IBD诊治重任、多中心合作耕耘IBD诊治新技术，推动我国诊治共识规范和推广。



图1 科室合影

一、孜孜不倦探究IBD疾病负担

我国IBD流行病学调查的工作开展较晚，主要原因在于我国IBD患病人数较少，不利于展开社区调查的流行病学研究。而由于国内患者监测体系不完善，利用注册监测系统进行流行病调查也存在一定的局限性。

2012年前，有3项回顾性医院数据的研究提示了IBD的发病率和患病率，结果显示CD发病率为0.28/10万，患病率是1.4/10万，UC患病率是10.6/10万。但这几项研究是估算文献报告的数据，或者从全国几家IBD中心住院数据得来，有一定来源偏倚。鉴于我国IBD流行病状况不明，而IBD疾病负担较重，国家政府部门给予高度重视，2012年以卫生行业专项基金为依托，由北京协和医院钱家鸣教授牵头，联合中山大学附属医院胡品津教授和武汉中南大学夏冰教授，在全国南北中三个城市，以相同的流程标准，进行了首次以人群为基础的IBD流行病调查，结果显示黑龙江省大庆市IBD、UC、CD标化后发病率为1.77/10万、1.64/10万、0.13/10万，广东省中山市为3.14/10万、2.05/10万、1.09/10万，湖北省武汉市为1.96/10万、1.45/10万、0.51/10万。南方CD发病率多于北方，而北方以UC发病居多。这个结果也提示，当时IBD在我国仍然归属是一个少见病范畴。

在IBD事业突飞猛进的近十年中，临床医生可以明显感受到门诊和住院的IBD患者越来越多，以北京协和医院为例，IBD一直高居病房收治的患者病种第一位，而其中2/3以上是难治性IBD患者，截至2018年收入院的IBD患者达4000人次。全国的数据也呈现类似现象，陈旻湖教授团队纳入全国1064家医院，估算2013—2018年CD和UC住院增长率分别是5.73%和10.68%。钱家鸣教授团队纳入全国7524家医院，估算IBD并发症增长率分别是0.3%（CD）和4.0%（UC）。这些现象提示我们IBD已经成为我国疾病负担较为严重的消化系统疾病，也提醒我们了解全国IBD流行病学演变趋势和IBD疾病特点，对于IBD精准防控和卫生经济配置有非常重要的意义。

鉴于以上信息，提醒我们较为精准了解我国IBD流行病特点及疾病表型特点非常重要。2018年钱家鸣教授牵头全国多中心注册登记研究，提出我国CD患者，以非狭窄非穿透性居多（49.9%）、回结肠受累多见（56.2%）。2021年吴开春教授牵头全国IBD学组成员发布了中国炎性肠病医思认知暨生存质量报告，提出我国UC受累部位以广泛结肠型居多（42.2%），同时，活动期患者以中重度为主（超过80%）。2022年杨红等报告利用国家城镇职工数据库和新农合数据库开展全国范围IBD患病率和发病率的调查，结果显示全国UC标化患病率在2013—2016年由8.72/10万增至17.24/10万，年均增速为24.20%，其中患病率和发病率高峰位于50~69岁；CD标化患病率也由1.59/10万增至3.39/10万，年均增速达26.30%，患病率高峰为30~39岁，发病率高峰为20~39岁。同时，IBD患病率在我国呈现东—西梯度，东部地区在UC的患病率及发病率年均增速居首（分别为28.50%、4.50%），而CD患、发病率年均增速在西部地区最高，达到40.70%、22.60%。这些结果提示了我国IBD疾病负担越来越重，需要更精细地布局提高全国诊治水平，改善困境。

二、多学科协作（MDT）担起IBD诊治重任

IBD是一类诊治相对疑难的疾病。首先IBD的诊断难度大，延误诊断的情况在世界范围内广泛存在，影响因素复杂。意大利一项研究纳入1855例UC患者，提示UC误诊率0.03%，最常误诊为肠易激综合征（38.5%）、憩室炎（13.5%）、CD（17.3%）和痔疮（13.5%）等。就我国而言，IBD诊断延误的原因可概括为3个方面：①IBD仍不属于十分常见的消化系统疾病，其临床症状和体征特异性较低，临床医生往往对其认识和识别不足；②目前IBD的诊断缺乏金标准，需要结合临床表现、实验室检查、影像学、内镜及组织病理学进行综合判断，因此IBD诊断需要强大的多学科团队支持；③IBD须与多种消化系统疾病，如肠结核、感染性肠炎、肠白塞病等相鉴别，这些疾病在我国发病率较高，导致鉴别诊断困难。其次难治性IBD较多，且常有多种肠外表现、共患病、机会感染、特殊人群等情况存在，因此获得感染科、儿科、皮肤科、血液科、免疫科等多学科团队的支持也是非常重要。MDT是多学科为中心，在循证医学指导下以临床诊治为主，使患者获益最大化的形式。这种形式并不是简单的几个科室围坐一起讨论，而是需要每个参与的医生，不仅仅是消化内科、外科、放射科、病理科等领域的专家，还应该是IBD领域的专家，他们要熟知IBD患者的特点，对于相应的疑难点能够给予最专业的应对对策。

追溯全国最早IBD多学科团队是在20世纪70年代，北京协和医院组建了以消化内科为中心的涵盖基本外科、病理科、感染科、放射科参与的肠病多学科团队。但由于之前IBD在我国并不属于常见病，病例人数少，且疑难重症多前往大型医疗中心就诊，故多学科团队中心的需求并不显得迫切。而近十年，我们可知IBD患病率增长速度很快，疑难诊治的病例越来越多，多学科团队的需求显著增加。2012年开始，北京协和医院、中山大学附属第一医院、西京医院、上海仁济医院等多家医院都陆续开展了MDT会诊制度、IBD专病门诊。北京协和医院钱家鸣教授带领的MDT团队，树立了IBD

下转第2版

主编简介



钱家鸣 教授

北京协和医院消化内科主任医师，二级教授，博士研究生导师。

目前担任《医学参考报·消化内科学专刊》主编；北京医学院常委理事，北京医学会肠道微生态和HP分会主任委员；中国健康促进基金会消化专项基金专家委员会主任委员，炎性肠病质量控制委员会共同主任委员；国家药典委员会委员。

曾任北京协和医院消化科主任和教研室主任，中国医师协会消化医师分会会长，中华医学会消化分会常委与副主任委员，炎性肠病学组组长等，亚洲IBD联盟（AOCC）理事和2018AOCC主席。

承担国家自然科学基金、北京市自然科学基金、卫生行业专项基金等多项科研项目，曾获得科研基金支持5000余万元，以第一或通讯作者发表论著300余篇，其中SCI100余篇。

导 读

- 炎性肠病中存在生物活性微生物基因产物2版
- 住院的炎性肠病患者静脉血栓栓塞率增加3版
- 单基因遗传病可能是极早发炎性肠病疾病严重程度的重要驱动因素4版
- 三代测序助力人类肠道DNA病毒新发现5版
- 鼠李糖乳杆菌诱导cGAS/STING依赖性I型干扰素并改善对免疫检查点阻断的反应6版
- Barrett食管的研究进展7版
- 内镜经黏膜下隧道憩室间脊切开术（STESD）治疗食管憩室8版

炎症肠病中存在生物活性微生物基因产物

【据《Nature》2022 年 5 月报道】题：发现炎症肠病中的生物活性微生物基因产物（哈佛大学陈曾熙公共卫生学院作者 Curtis Huttenhower 等）

与人类有关的微生物是潜在蛋白质和代谢物等生物活性分子产物的丰富来源，这些具有生物活性的微生物产物推动了包括小分子介导的宿主－微生物和微生物－微生物的相互作用的过程。尽管这种生物活性是任何微生物生态学的基础，但它在人类微生物组中特别重要，其中物种间功能的破坏导致了炎症肠病（IBD）等疾病的发生。然而，在庞大的肠道微生物基因库中，绝大部分基因及其产物的功能及活性尚未被解析，其极大地限制了对发病机制的理解及新型肠道微生态制剂的开发。

为此，哈佛大学陈曾熙公共卫生学院 Curtis Huttenhower 教授领导的合作团队，研发了一套崭新的鉴别具有潜在生物活性的微生物基因组产物的计算平台 MetaWIBELE，系统地鉴别出大量未被报道的与 IBD 紧密相关的微生物蛋白质家族，极大地拓展了 IBD 微生物制剂研发的潜在靶点和策略。研究者首先将 MetaWIBELE 应用于“整合人类微生物组计划”（iHMP2 或者 HMP2）的 1 595 个宏基因组中，从这些基因组中共预测出 44 585 131 个完整的 ORFs，这些 ORFs 聚类为 2 088 122 个非冗余基因家族和 1 665 223 个蛋白质家族，至少有 90% 的一致性和至少 80% 的覆盖率。值

得注意的是，即使是在像人类胃肠道这样被研究得很好的环境中，所鉴定的微生物蛋白中约有 45% 是通过序列同源性而产生的新蛋白，约有 70% 是被定性的，这突出表明了这些未知家族的普遍性（图 1）。

研究者再将 IBD 集合中共有的 1 227 672 个蛋白家族（即占总数的 74%）进行了分类，使用了“按关联划分（guilt-by-association）”的方法，该方法将分类对象的分类学分配传播到相同的宏基因物种泛基因组（MSPs）的未分类对象中。将 HMP2 目录与 MetaHIT 中的目录进行比较，显示出类似的具有优势丰度的代表性属，表明可比较的分类代表。作者根据共同丰度对 318 908 个新蛋白质家族（占总数的 19%）进行

了分类注释，总共有 436 858 个蛋白质家族无法通过同源性进行分类。这些未分类的家族中有 8 799 个被归入 46 个 MSP 中，这是唯一可追踪但未进行分类的 MSP。

然后，研究者使用 MetaWIBELE 的“无监督”标准预测了人类肠道中假定的生物活性蛋白家族（包括已定性或未定性）。然而，超过一半的最优先考虑的蛋白质家族在以前是没有被定性的。之后，作者又使用了 MetaWIBELE 的“监督”方法，该方法优先考虑感兴趣的特定环境或表型环境中的潜在生物活性——这里主要关注 IBD。总的来说，在与 IBD 相关的类群中，大约一半的优先家族被定性，将上述每个物种庞然大物的扩展与疾病中的潜在生物活性联系起来。接

下来，作者将重点放在菌毛（pilus）系统的优先成员上，以便在 IBD 进行进一步研究。从 HMP2 IBD 宏基因组中优先选择了总共 509 个 IBD 相关的假定菌毛蛋白家族，包括 359 个没有基于同源性的功能表征的家族。40 个最优先的家族（分别在 IBD 衰竭和富集的前 20 个家族）分为 2 大类：一类通常在 IBD 富集，由变形菌携带；而另一种在炎症期间耗尽并主要由拟杆菌携带。

最后，研究者扩展了对 IBD 新的潜在生物活性化合物的分析范围，包括任何预测会定位于细胞外的蛋白质。研究确定了 185 个候选的非特征性外蛋白家族，这些外蛋白家族预测在炎症方面具有生物活性，其中绝大多数（93%）在 IBD 中被显著耗竭，仅 13 个被富集。未表征的贫化外蛋白在 VWF 样结构域中显著富集。其中 27 个用 VWF 样结构域注释，根据序列相似性，这些结构域又聚集成两个主要组，氨基酸同一性至少为 50%，覆盖率至少为 80%。

综上所述，该研究开发了一种识别微生物组中新型生物活性元素的工作流程 MetaWIBELE，其结果提供了数千种可能与 IBD 宿主免疫系统相互作用的候选微生物蛋白，扩展了对慢性病状态下潜在生物活性基因产物的理解，为 IBD 治疗中的微生物组定位开辟了新的途径。

（上海交通大学医学院附属仁济医院消化科 宁立军 编译）

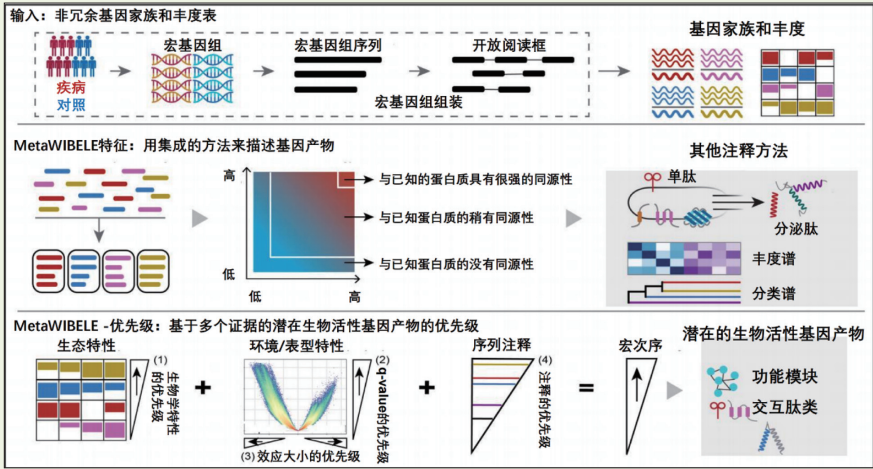


图 1 MetaWIBELE 工作流程示意图

◀上接第 1 版

诊疗中心的“协和标准”。在建立 MDT 会诊体系以来，在病理科、放射科、超声科、基本外科、感染科、免疫科、营养科、产科、护理等同仁的大力支持下，为 2 000 余例罕见疑难肠病患者提供了 MDT 多学科会诊，涉及疾病的诊断、治疗、妊娠管理及随访等，不仅为患者提供了诊治的便利，而且更进一步改善了患者的预后，让患者真真切切地获益。而钱家鸣教授带领多学科团队，推进攻坚克难的进程，国内首次诊断了 CUMUS、自身免疫性肠炎、自身炎症性疾病等多个疑难罕见病，多学科共同发表了影像学和内镜对疾病活动度影响、专研了辨识 CMV 和 EBV 等机会感染临床特

点，探讨了老年 IBD 临床特殊点等，这些研究提高了对肠道疾病的认知，提高了 IBD 鉴别诊断的水平。北京协和医院研究也显示与 1986—1990 年比较，2011—2015 年 IBD 住院患者死亡率下降 68.4%，CD 患者手术率下降 47.0%，IBD 患者的平均住院日也缩短了 77.4%。

中华医学会消化病分会炎症性肠病学组对我国建立高质量炎症性肠病诊治中心也高度重视，2016 年胡品津教授和钱家鸣教授组织发布了《建立我国炎症性肠病的诊治中心质量控制指标的共识》，为中国专家建立诊治中心和提升中心质量给予了指导方向。2018 年 3 月陈旻湖教授等指导炎症性肠病规范诊疗管理项

目（IBDQCC），成立炎症肠病质控中心专家委员会，发布中国炎症性肠病诊疗质量控制评估体系，致力于推动我国诊疗中心的规范建设，开展规范诊疗质控管理项目认证。炎症肠病规范诊疗质控管理项目为我国炎症性肠病防治工作发挥积极的作用。2021 年吴开春教授带领学组制定了炎症肠病多学科团队诊疗模式的共识意见，建议中就构建 IBD—MDT 硬件和软件条件、核心团队和扩展团队的成员、相关科室承担的任务、规范化 MDT 讨论流程、医患共决策指导、MDT 规范化管理等都进行了详细的阐述。比如 MDT 管理，包括自我管理、数据管理、遵守医院管理规定。具体体现在确保 MDT 定时定点进

行，具有教学和培训意识、持续更新 IBD 指示体系，增强专业技能及协作能力。具有良好的数据管理机制，实时收集并妥善实用诊疗数据。提前向医院相关部门报备，批准后方可开展。

IBD 的诊疗从消化科的单打独斗，逐渐走向影像科、病理科等不同学科的相互协作，为患者提供高效、规范的诊疗。只有在 MDT 的管理下处理这些复杂的患者，我们才能获得出色的结果，尤其是这些患者的持续缓解率高且持续。

三、多中心合作耕耘 IBD 诊治新技术推动我国共识意见内涵发展

IBD 已经成为一类全国范围较为常见的消化系统疾病，提

高全国消化专业临床医生的整体诊治水平是至关重要的，而这个关键点在于制定科学、符合临床实践需求可推广的诊治共识意见和指南。我国自 1956 年报道 IBD 以来，相继发表六个 IBD 诊治共识建议指导临床实践。IBD 诊治共识的制定经历了探索、认识、循证阶段，每一次共识意见的制定代表了对临床问题认识的一次深入并不断更新、完善。我国专家和学者在制定共识意见的历程中也意识到了这些差距，逐步地进行改进和完善：我国 2012 年和 2018 年 IBD 诊治共识意见中分别引入了 DEPHI 方法进行共识意见制定；2018 年钱家鸣教

下转第 3 版▶▶

医学参考报	消 化 内 科 学 专 刊
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	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：陈旻湖 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 谭年娣 委员会秘书：柏小寅 杨莹韵 编 辑：（按姓氏笔画排序） 王 强 王震华 毛 仁 冯云路 伍东升 许 颖 孙晓红 严雪敏 芦 波 苏 琳 李 骥 李懿璇 杨晓鸣 吴 东 吴 晰 张晟瑜 张媛媛 郑威扬 费贵军 郭 涛 蒋青伟 舒慧君 赖雅敏 谭 蓓 熊 华

住院的炎性肠病患者静脉血栓栓塞率增加

【据《Alimentary Pharmacology Therapeutics》2022 年 4 月报道】题：炎性肠病住院患者静脉血栓栓塞率增加：一项全国调研（纽约大学格罗斯曼学院 作者 Adam S. Faye 等）

炎性肠病（Inflammatory bowel disease, IBD），包括克罗恩病（Crohn's disease, CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC），是一种由免疫介导的慢性肠道炎症疾病。仅在美国就有 300 多万人受其影响，且其患病率不断上升。在过去二十年中，该领域的研究取得了重大进展，既改善了护理，又降低了并发症的风险。尽管有这些进展，但在此期间人们对静脉血栓栓塞（venous thromboembolism, VTE）的发生率知之甚少，尽管 VTEs 仍然是与 IBD 相关的最偶然和危及生命的并发症之一。VTEs 包括肺栓塞（pulmonary embolism, PE）和深静脉血栓形成（deep venous thrombosis, DVT），是疾病发病率、死亡率升高和经济负担的重要原因。IBD 会导致发生 VTE 的风险升高，甚至包括疾病即使处于缓解期也会导致发生 VTE 的风险升高。在年龄较大、患有持续性炎症、使用皮质类固醇、最近住院或接受过手术或制动的患者，这种风险进一步增加。总体而言，数据表明，在一般人群中，VTE 的发生率没有随时间推移发生显著变化。可是，在患有 IBD 的人群中，有关 VTE 的发生率的数据极为有限。为了更好地建立 IBD 相关 VTE 的循证医学证据的基础，纽约大学格罗斯曼学院的 Adam S. Faye 等在美国进行了一项大型研究，评估了与 VTE 相关的住院率和死亡率的全国整体趋势和风险因素。

研究使用 2000—2018 年美国全国住院患者样本（nationwide inpatient sample, NIS）。通过分层系统随机抽样选择这些住院患者，以生成可加权的总体来

代表整个群体。通过对 PE 和 DVT 的临床诊断代码 ICD-9-CM 和 ICD-10-CM 识别 VTE 患者。主要的研究结果是 2000—2018 年 VTE 相关住院率、VTE 相关死亡率及相关的风险因素。分析的内容包括人口统计学、医院和临床因素。在 VTE 中，使用国家癌症研究所的联合点回归计划，以平均年百分比变化（AAPC）表示估计值。然后使用具有未调整（OR）和调整（aOR）比值比的单变量和多变量逻辑回归模型，来评估 IBD 患者在住院期间发生 VTE 相关的风险因素，以及患有 VTE 的 IBD 患者的总体死亡率。所有统计分析均使用 SAS 9.4 版完成。为了在分析 VTE 相关风险因素和死亡率时限制 IBD 的误分类，敏感性分析仅限于 IBD 作为首要或二级诊断相关的住院治疗患者。此外，为了最大可能的获得 IBD 暴发人群的相关数据，进一步限制了趋势分析，仅包括 2007—2018 年 IBD 被列为主要诊断的急诊住院患者，同时完成 UC 与 CD，DVT 与 PE 的分层评估。

结果显示，2000—2018 年间，4 859 728 例 IBD 患者住院，128 236 例（2.6%）发生 VTE，其中 6 352 例因 VTE 相关因素死亡。IBD 住院患者的 VTE 发生率从每 10 000 例住院患者中的 192 例增加到 295 例（AAPC：2.4%，95%CI 1.4% ~ 3.4%， $P < 0.001$ ），并保持不变。所有 IBD 住院患者的死亡率随时

间变化不明显，包括 VTE 患者（AAPC：0.3%，95%CI -7.4% ~ 8.7%， $P=0.94$ ）。这一结论在按 IBD 亚型分层时（分为 UC 和 CD）也同样适用，CD 的 AAPC 为 -1.2%（95%CI -5.1% ~ 2.8%）和 UC 的 AAPC 为 2.3%（95%CI -0.1% ~ 4.7%）（图 1）。

在评估住院患者相关 VTE 危险因素时发现，高龄男性（OR=1.14, 95%CI 1.11 ~ 1.18）、非西班牙裔黑种人（OR=1.07, 95%CI 1.02 ~ 1.12）、有医疗保险（OR=1.50, 95%CI 1.45 ~ 1.54）的患者发生 VTE 的比率增加。此外，与 CD 患者相比，UC 住院患者发生 VTE 的概率较高（OR=1.42, 95%CI 1.38 ~ 1.46）。如果合并其他疾病，如住院期间艰难梭菌感染、活动性恶性肿瘤、其他合并症、既往静脉血栓栓塞、血栓形成倾向病史的患者其 VTE 发病风险增加。IBD 相关因素，如长期使用皮质类固醇（OR=1.35, 95%CI 1.28 ~ 1.42）或住院期间进行乙状结肠镜或结肠镜检查（OR=1.25, 95%CI 1.17 ~ 1.33）也与之相关。

在对所有变量进一步进行多变量分析时，其中一些因素仍然有显著的差异。更具体地说，既往静脉血栓栓塞史（aOR=1.75, 95%CI 1.66 ~ 1.84）或血栓形成倾向（aOR=3.48, 95%CI 3.30 ~ 3.66）与最高的住院相关 VTE 发生率相关。此外，与 CD 相比，UC 仍然是 VTE 的一个重要

预测因素（aOR=1.30, 95%CI 1.26 ~ 1.33）。其他因素中，仍然是独立预测因素的人口统计学因素还包括：老年人（年龄 31 ~ 40：aOR=1.42, 95%CI 1.34 ~ 1.51；年龄 41 ~ 50：aOR=1.72, 95%CI 1.62 ~ 1.82；年龄 51 ~ 65：aOR=2.15, 95%CI 2.04 ~ 2.28；年龄 66 ~ 80：aOR=2.31, 95%CI 2.17 ~ 2.46；年龄 > 80：aOR=2.08, 95%CI 1.93 ~ 2.24），男性（aOR=1.12, 95%CI 1.10 ~ 1.16），非西班牙裔黑种人（aOR=1.24, 95%CI 1.18 ~ 1.30），医疗保险（aOR=1.09, 95%CI 1.05 ~ 1.14），艰难梭菌感染（aOR=1.61, 95%CI 1.53 ~ 1.69）或住院期间的乙状结肠镜或结肠镜检查（aOR=1.21, 95%CI 1.13 ~ 1.29），长期皮质类固醇激素（aOR=1.22, 95%CI 1.16 ~ 1.29）的使用。

在关于 IBD 患者合并 VTE 死亡率的危险因素分析中，针对所有 IBD 住院患者，VTE 的存在会导致其死亡率显著增加 2.5 倍以上（aOR=2.68, 95%CI 2.51 ~ 2.85）。UC 患者 VTE 的死亡率较高（aOR=1.48, 95%CI 1.32 ~ 1.66）。此外，住院期间需要结直肠手术或难辨梭菌感染也与 VTE 死亡率增加相关。在多变量分析中，如上所述，年龄超过 80 岁的男性（aOR：1.14, 95%CI 1.08 ~ 1.20）和非西班牙裔患者（aOR=1.22, 95%CI 1.03 ~ 1.43）住院时合并 VTE 死亡率较高，仍是死亡率的重要预测因素。然而，在多变量相关性分析中，患有 UC 与死亡率风险增加无关，这一点，在敏感度分析中也得出相同的结论。

因此，在这项研究中发现，过去 20 年，全美国住院的 IBD 患者，VTE 发生率有显著的增加，但其导致总体的死亡率没有显著增加。高龄、男性、非西班牙裔黑种人、UC、慢性皮质类固醇激素的使用，是一些

预测 VTE 相关住院独立危险因素。此外，住院期间 VTE 相关死亡率在男性、结直肠手术、艰难梭菌感染或结肠镜检查的患者中增加了 2 倍以上。目前，IBD 患者人口已逐渐趋于老龄化，且由于靶向治疗抑制剂在临床的使用率的增加，IBD 患者 VTE 相关的住院治疗比率可能继续上升，特别是在伴有心血管疾病的老年人中。研究发现，疾病活动、VTE 病史、皮质类固醇激素的使用和高龄增加了 IBD 患者静脉血栓栓塞的风险，老年人的比例显著增加。同时还发现与 UC 相较，CD 患者的 VTE 相关风险增加，男性相较女性相比增加，非西班牙裔黑种人较非西班牙裔白种人相比增加，这些可能反映了住院期间较高的炎症水平。其他与 VTE 相关住院比率增加相关的独立因素，还有存在艰难梭菌感染，这就进一步支持了感染作为 VTE 危险因素的证据。而在住院期间完成结肠镜检查，被视为导致 VTE 发病的直接原因。

为了改变这一趋势并降低 IBD 相关 VTE 住院率，需要采取有力的措施确保所有 IBD 住院患者接受 VTE 的药物预防。使用药物针对静脉血栓栓塞预防不仅可以降低住院期间静脉血栓栓塞的风险，还可以降低其出院后的发病风险，但的确，患者有轻微的便血就会明显减少 IBD 患者住院期间使用预防药物，从而增加静脉血栓栓塞的风险。因此，使用检查表和“智能”医嘱集可以显著提高使用药物在静脉血栓栓塞中预防使用率，

因此，将进一步强调关注 IBD 住院患者相关 VTE 的必要性，以及相关药物在患者中的预防使用。未来的研究应侧重于设计相关的干预措施，尤其是那些具有高风险的患者，以减少 IBD 患者中 VTE 的发生。

（北京大学人民医院消化内科 张一帆 尤鹏 编译）

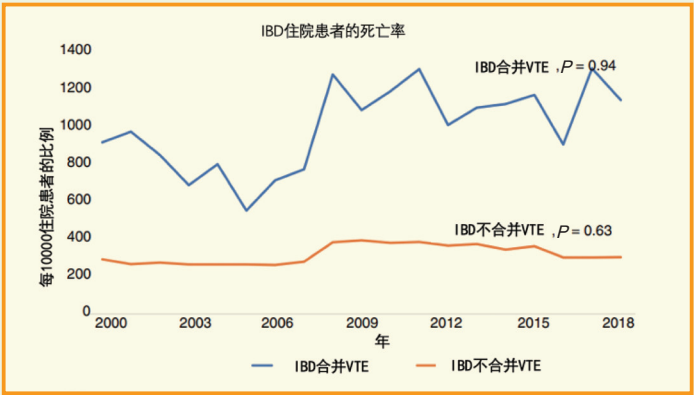


图 1 IBD 住院患者合并与不合并 VTE 的死亡率趋势

◀上接第 2 版

授牵头组织共识制定时，组织了多方工作组，包括了循证医学专家、消化内科专家、放射科专家、病理学专家、超声科专家等进行共识意见制定工作。2018 年的 IBD 诊治共识意见中引入患者长期管理、与患者共决策的建议。

近十年来，我们也可以看到多中心高质量的临床研究也越来越多，比如诊断方面的研

究，何瑶教授发表了克罗恩病和肠结核鉴别诊断模型，钱家鸣教授团队发表了克罗恩病和肠白塞病、克罗恩病和肠淋巴瘤鉴别诊断模型。陈旻湖教授团队发表了腔内超声造影技术诊断肠瘘和纤维化定量诊断技术等。曹倩教授团队通过全国多中心研究，探讨了适合国情的 IBD 生物制剂实用时结合预防感染方案。高翔教授团队比

较并提出了适合中国人群预测硫唑嘌呤副作用的基因型表达（NUDT15 和 TPMT）。IBD 治疗方面的进展也是非常卓越，2007 年 IFX 在我国获批用于克罗恩病研究，随后进入 IFX 和传统治疗比较、认识的过程，而 2020 年阿达木单抗、维得利珠单抗、乌司奴单抗相继被获批应用于临床，我们可以看到，近期关于这几个新型生

物制剂的多中心研究进行中。2021 年《生物制剂治疗炎症性肠病专家共识意见》发表，给 IBD 规范化治疗提供了及时可靠的指导。

总之，回眸 IBD 事业发展这十年，是腾飞的十年，是进步的十年。我们可见到 IBD 领域事业的蓬勃向上发展体现在对患者高度关怀、对年轻医生的培养、对基础研究的重视。

但我们也要看到面临的巨大挑战，如何在传承中创新，如何在创新中奋进，这需要老、中、青几辈人的共同努力。相信在热爱 IBD 的专家、学者和年轻医生的共同努力和奋斗下，在党的二十大春风的鼓舞下，我们同心同德、埋头苦干、奋勇前进，一定会全面推进 IBD 事业的前进，探索并绘画出最适合我国国情的 IBD 事业蓝图。

单基因遗传病可能是极早发炎症肠病疾病严重程度的重要驱动因素

【据《Journal of Crohn's and Colitis》2022 年 4 月报道】题：单基因的和非单基因的极早发

型炎症肠病的临床分型和临床结局对比（美国哈佛医学院和波士顿儿童医院 作者 Lauren V.Collen 等）

炎症肠病（inflammation bowel disease, IBD）包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC），克罗恩病（Crohn's disease, CD）和未定型炎症肠病（inflammation bowel disease-undefined, IBD-U），是一组以反复发作-缓解病程为特征的慢性肠道炎症。目前通常认为IBD的病因是多因素的，由遗传易感人群受到环境因素诱发。在极早发型IBD（very early onset IBD, VEOIBD）中，基因因素被认为在疾病的发生发展中扮演更加重要的角色。目前VEOIBD（定义为发病年龄小于6岁）的疾病自然史尚未完全确定。早期研究提示VEOIBD可能呈现更加严重的病情和难治性病程的特点。然而，至今关于描述VEOIBD自然史的研究中没有在患者队列中应用全外显子测序。因此，美国哈佛医学院和波士顿儿童医院的Lauren V.Collen等，通过一项大型、单中心、普遍接受外显子测序的VEOIBD队列研究，报道了VEOIBD的自然史。研究者描述了单基因疾病的流行病学，并且比较了IBD患者合并单基因遗传病和非单基因遗传病组之间的临床分型和临床结局特点。考虑到此前研究报道过婴儿期起病会表现为更严重的病程，研究在控制单基因遗传病这一变量后，进一步分析比较了婴儿期和非婴儿期起病的VEOIBD的临床结局。

研究纳入了波士顿儿童医院的 IBD 数据库中通过回顾性图表总结的方法自 2012 年起纳入符合条件的 VEOIBD 的患者。纳入标准为：①基于内镜、组织学和影像学评估确诊为 IBD 的患者；②行诊断性内镜检查时年龄小于 6 岁；③至少在波士顿儿童医院就诊过一次。排除标准为：①存在可能导致 IBD 类似表现的其他疾病，如过敏性、淋巴细胞性或胶原性肠炎，或非炎症性的先天性腹

泻综合征；②就诊记录不完整，比如缺少初始诊断数据的患者。

研究共纳入了 216 例 VEOIBD 患者，其确诊为 IBD 的平均年龄为 3.8 岁（IQR 2.4, 4.9），确诊后平均随访 5.8 年（IQR 2.6, 11.3）。其中 82.4% 的患者具有有效的全外显子测序结果，45.8% 的三人组（患者及其父母）具有有效的全外显子测序结果，6% 的患者完成了靶基因检测，7.9% 的患者诊断为存在单基因遗传病。在婴儿期发病的患者（定义为发病年龄小于 2 岁）中，22.0% 的患者诊断为存在单基因遗传病，而在 2 ~ 6 岁的患者中只有 4.6% 的患者诊断为存在单基因遗传病。作者进一步对婴儿期发病患者进行分层分析发现：

表 1 单基因遗传病组和非单基因遗传病组临床结局的比较				
	单基因组 (n=17)	非单基因组 (n=199)	OR (95%CI)	P 值
住院治疗	15 (88.2%)	139 (69.8%)	3.24 (0.88 ~ 20.95)	0.12
ICU 治疗	9 (52.9%)	13 (6.5%)	14.54 (4.56 ~ 49.98)	<0.001
胃管 / 空肠管	7 (41.2%)	11 (5.5%)	11.96 (3.74 ~ 37.82)	<0.001
住院期间肠外营养	8 (47.1%)	23 (11.6%)	6.80 (2.35 ~ 19.58)	<0.001
居家期间肠外营养	2 (11.8%)	2 (1.0%)	13.13 (1.49 ~ 115.98)	0.01
手术	4 (23.5%)	37 (18.6%)	1.35 (0.36 ~ 4.06)	0.62
5-ASA 治疗	8 (47.1%)	164 (82.4%)	0.19 (0.07 ~ 0.53)	0.001
5-ASA 治疗失败	5 (62.5%)	111 (67.7%)	0.92 (0.19 ~ 6.62)	0.93
抗-TNF 治疗	5 (29.4%)	111 (55.8%)	0.33 (0.10 ~ 0.93)	0.04
抗-TNF 治疗失败	3 (60.0%)	56 (50.5%)	2.57 (0.32 ~ 52.92)	0.42
随访 3 年间体重 z 分数 <-2	2/9 (22.2%)	9/146 (6.2%)	3.00 (0.43 ~ 13.13)	0.19
随访 3 年间身高 z 分数 <-2	4/9 (44.4%)	12/146 (8.2%)	5.17 (1.30 ~ 17.60)	0.01
随访 3 年间 BMI z 分数 <-2	0/9 (0.0%)	3/146 (2.1%)	n.e.	1.00
造血干细胞移植	7 (41.2%)	0 (0.0%)	n.e.	<0.001
死亡	2 (11.8%)	0 (0.0%)	n.e.	0.006

注：n.e.= 未评估。

确诊年龄 < 6 个月的患者中有 42.9% 的患者存在单基因遗传病，确诊年龄 在 6~12 个月的患者中有 41.7% 患者存在单基因遗传病，在确诊年龄 12~24 个月的患者中有 4.5% 的患者存在单基因遗传病。一共 17 例患者被诊断为存在单基因遗传病，其中 15 例患者只以 IBD 为临床表现，剩下 2 例患者在确诊 IBD 时就已存在已知的单基因遗传病表现。存在单基因遗传病的 IBD 患者的确诊年龄比不存在单基因遗传病的 IBD 患者更小（平均年龄 2.0 岁 vs 3.7 岁， $P=0.001$ ）。单基因遗传病组中男性的比例更高，但两组间性别构成比差异无统计学意义。两组患者的随访时间也没有统计学差异。

在 IBD 临床分型方面。在单基因遗传病组中绝大多数都是 CD 型（94.1%），而在非单基因遗传病组中 UC 型和 CD 型的患者分布更加平均。只有 11 例患者被归类为 IBD-U。在 CD 患者中，单基因遗传病组主要表现为结肠型，而非单基因遗传病组最常见的回结肠型。累及上消化道的病变在两组中都很常见，但在单基因遗传病组中发生率更高（ $P=0.001$ ）。肠道狭窄（ $P=0.04$ ）和穿孔病变（ $P=0.01$ ）在单基因遗传病组中更加常见。肛周病变在单基因遗传病组中有发生率更高的趋势，但没有显著性差异（ $P=0.07$ ）。

在肠外表现方面，超过 50% 的单基因遗传病组患者存在至少一种肠外表现，在非单基因遗传病组中这一比例为

27.6%，两组之间存在显著性差异（ $P=0.04$ ）。存在两种以上肠外表现的患者在单基因遗传病组中也更加常见，两组之间存在显著性差异（ $P=0.01$ ）。在这些肠外表现中，发热、坏疽性脓皮病和血栓并发症都在单基因遗传病组中更加常见，而控制了肠外营养这一变量因素后，单基因和非单基因组之间血栓并发症不再有显著性差异。合并原发性硬化性胆管炎、累及口面部和外阴部的克罗恩病患者全部来自非单基因遗传病组。

在合并症方面，11.8% 的单基因遗传病组患者和 14.6% 的非单基因遗传病组患者存在至少一种非 IBD 自身免疫性疾病，3.5% 的非单基因遗传病组患者存在两种及以上的合并症。

过敏性疾病、皮肤疾病、神经疾病、精神疾病和肾脏疾病在单基因遗传病组和非单基因遗传病组之间无显著性差异，而血液疾病、传染病、免疫病和肺疾病在单基因遗传病组中更加常见。在内分泌疾病中，骨质疏松在两组之间无显著性差异，但是脊椎压缩性骨折在单基因遗传病组中更加常见。在传染病中，非典型感染或机会性感染在单基因遗传病组中更加常见（ $P < 0.001$ ）。低丙种球蛋白血症在单基因遗传病组（17.6%）中比非单基因遗传病组（0.5%）更加常见，然而单一性 IgA 缺乏只在非单基因遗传病组中发现（1.5%）。

在家族史方面，两组中的大部分患者在其一级亲属中没有已知的家族性 IBD 史、其他

的自身免疫性疾病史或免疫缺陷病史。而存在家族史 IBD 的患者比例在单基因遗传病组（5.9%）和非单基因遗传病组（15.6%）之间没有显著性差异（ $P=0.48$ ）。

在诊断时的生长发育参数方面，一共 148 例患者具有完整数据。在这些参数中，平均年龄标准体重的 z 分数在单基因遗传病组中比非单基因遗传病组更低（-2.04 vs -0.28， $P=0.04$ ），体重不足 / 严重体重不足的患者比例在单基因遗传病组中比非单基因遗传病组更高（ $P=0.01$ ）。发育迟缓 / 严重发育迟缓的患者比例在单基因遗传病组（17.6%）中比非单基因遗传病组（4.0%）更高（ $P=0.04$ ）。其余参数如年龄标

准身长 / 身高、BMI / 身高标准体重、瘦弱状态在两组之间无显著性差异。

总结两组的治疗及临床结局可以发现，两组患者之间需住院治疗的患者比例无显著性差异，但在单基因遗传病组中有更多的患者需要入住 ICU 治疗（52.9% vs 6.5%， $P < 0.001$ ）。在药物治疗方面，非单基因遗传病组中接受 5-ASAs 治疗的患者更多，而非单基因遗传病组中有更多的患者接受了抗 TNF- α 治疗，但这 2 种治疗方案治疗失败的患者比例在两组之间均无显著性差异。而两组之间接受肠道手术治疗的 患者比例无显著性差异。在营养和生长发育参数方面，接受胃管 / 空肠管或绝对肠外营养的患者在单基因遗传病组中更常见。对 9 例单基因遗传病组患者和 146 例非单基因遗传病组患者进行了至少 3 年的随访发现，发育迟缓 / 严重发育迟缓的患者在单基因遗传病中更加常见（ $P=0.001$ ），但是体重过轻 / 严重体重过轻和瘦弱状态的发生率在两组之间无显著性差异。在接受造血干细胞移植和死亡方面，接受造血干细胞移植（41.2%）和死亡（11.8%）的患者全部在发生在单基因遗传病组中。在对在婴儿期发病的患者进行亚组分析发现，22.0% 的婴儿期发病的患者存在单基因遗传病，而在非婴儿期发病的患者中这一比例为 4.6%，两组之间存在显著性差异。在对单基因遗传病控制变量分析后分析婴儿期发病是增加住院率和增加胃管 / 空肠管使用率的独立危险因素。

综上所述，该研究通过一个大型、单中心、普遍接受了全外显子测序的 VEOIBD 队列，根据全外显子测序结果将 VEOIBD 分为存在单基因遗传病组和非单基因遗传病组两种亚型，比较了这两种亚型患者之间的临床特征和临床结局（表 1）。结果发现，单基因遗传病可能是极早发炎症肠病疾病严重程度的重要驱动因素，而鉴定是否存在单基因遗传病对 VEOIBD 的预后评估和个体化治疗方式选择有着重要意义。

（北京大学人民医院消化内科 林译垦 吴芸 编译）

消化内科学专刊长期合作伙伴



三代测序助力人类肠道 DNA 病毒新发现

【据《Gastroenterology》2022年6月在线报道】题：通过深度长读长三代测序发现1058种新型人类肠道DNA病毒及其临床影响（中国香港中文大学医学院消化学系 作者于君等）

众所周知，肠道病毒是肠道微生物群构成的重要组成部分，肠道病毒组对维持人体健康也具有深远意义。人体肠道中的病毒数量是细菌数量的10倍，然而由于病毒基因组较小，仅占人类粪便中总微生物DNA的5.8%。既往研究显示肠道病毒组的变化与结直肠癌有关，但由于病毒在体外难以培养，现有病毒基因组数据库仅包含少量可培养病毒的基因组数据，肠道病毒组结构和功能的研究十分受限。近年来，宏基因组测序为描绘人类病毒组带来了曙光，但仍存在诸多问题。例如，人体样本中分离出的病毒DNA量通常不足以进行测序，多数研究在测序前须进行扩增以获得足够的DNA载量，但这可能会引起扩增偏倚、随机突变、低丰度病毒丢失等问题。此外，既往研究中常使用的宏基因组测序深度不够（从0.0003 GB到7.7 GB），或使用短读的Illumina测序等，均不足以准确描述病毒基因组。基于此，来自中国香港中文大学医学院消化学系的于君团队从健康人体粪便中分离出足够的高纯度和高质量的病毒DNA，利用PacBio的深度长读长测序技术，从人类肠道样本中成功挖掘出1178个完整的病毒基因组，其中1058个为新发现病毒，并发现14个病毒基因组联合可作为临床诊断结直肠癌（CRC）的生物标志物。

研究者首先优化了病毒DNA提取步骤，平均提取的病毒DNA量比以前增加了14倍，提取样品中细菌DNA的百分比也较前明显降低。而后研究者将健康人体粪便中提取的大量高纯度病毒DNA进行超深度PacBio测序（>10 mg）和Illumina测序（>1 mg），并将其与既往测序数据进行对比，测序深度比以往的研究高290倍。超深度PacBio长读长和Illumina短读长测序数据经过从头组装和6个严格过滤阶段后联合分析，获得15943个病毒序列，其中1178个为完整

的病毒基因组（1058个为新发现病毒）。研究者进一步将其在32819个粪便宏基因组数据队列中进行验证。在不同种族的3个队列中，1058个新病毒基因组可分别检测到46.3%，36.7%和59.4%，120个已知的病毒基因组可分别检测到60.3%，56.8%和67.2%，14756个其他病毒序列可分别检测到43.8%，46.2%和50.4%（图1）。同时，该研究总病毒基因组中有87.6%覆盖深度较低，意味着这些病毒基因组只能通过超深度测序进行组装，提示超深度测序对病毒基因组是十分重要的。

要分为9个分支。研究样本中90%的新发现病毒属于这9个分支，提示这些分支主要存在于人类粪便中。此外，每个分支之间病毒基因组的测序深度差异很大，提示人体粪便病毒组具有多样性，建立基于病毒蛋白质的进化树也有利于进一步表征分类未知的肠道病毒。

病毒在人类肠道中的主要生存状态一直存在争议。近年来，Knowles等学者提出搭乘胜利者（piggyback-the-winner）模型，是指当潜在的宿主细菌变得越来越多时，一些病毒放弃快速增殖，增加裂解病毒的丰度，

数据库添加1178种病毒基因组后，预测基因簇和蛋白质簇的数量分别增加了11.78%和10.62%。在RefSeq数据库添加所有15934个病毒基因序列后，基因序列和蛋白质序列多样性分别增加36.86%和27.17%。以上提示该研究发现的病毒基因组可使得未来测序研究中数据比对更为完善。

研究者进一步评估新发现病毒基因组对结直肠癌的诊断效能，发现由14种新发现病毒基因组组成的生物标志物组，可以将中国人群CRC患者与健康对照组区分开来。14种病毒包括11种在结直肠癌患者中富集的病毒，分别为3种短尾病毒、3种肌尾噬菌体、2种塔兰尼斯病毒、长尾噬菌体、乳酸菌Phiadh噬菌体和18544病毒；3种在健康对照者中富集的病毒，分别为假单胞菌PspYZU08噬菌体、10301病毒、12056病毒。14种新发现病毒组作为结直肠癌诊断的生物标志物，AUC可达0.87（95%CI 0.86~0.89）。而后研究者在两个不同种族来源的独立队列中验证14种病毒基因组的诊断效能，其在奥地利队列中诊断结直肠癌的AUC为0.85（95%CI 0.78~0.92），在法国和德国

队列中诊断结直肠癌的AUC为0.73（95%CI 0.65~0.80）。研究者进一步比较了14种病毒基因组与粪便免疫化学法检测隐血的诊断效能。粪便免疫化学法检测隐血以诊断结直肠癌的AUC为0.89（95%CI 0.86~0.92）。联合14种病毒基因组与粪便免疫化学法检测隐血后诊断效能进一步提高，AUC为0.95（95%CI 0.94~0.97）。以上结果提示，新发现的病毒基因组在结直肠癌的诊断中具有一定潜力。

宏病毒组测序研究为破译人类病毒组带来了曙光，该项研究借助三代测序平台的超深度PacBio长读长和Illumina短读长测序数据，结合其自主开发的宏基因组从头组装协议和多级过滤办法，成功破译肠道病毒组特征，并从人类肠道样本中成功挖掘出1178个完整的病毒基因组，其中1058个为新发现病毒，实现了大规模对未知肠道病毒基因组的探索，极大丰富了对肠道病毒的认识，并进一步开发出可用于临床诊断的结直肠癌病毒生物标志物。这项工作将对临床医学诊断和未来病毒组深入研究产生深远影响。

（北京大学人民医院消化内科 刘芸 苏琳 编译）

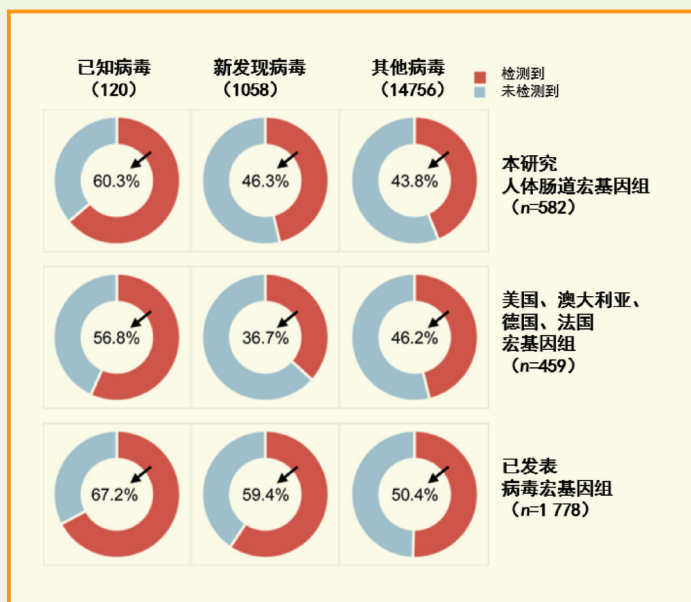


图1 病毒基因组在3个队列的2819个粪便宏基因组数据集集中进行验证

研究者继续对新发现病毒的特性进行评估。首先，研究者在鉴定病毒基因组长度时，发现13个巨大的病毒基因组，基因组长度比人体样本中鉴定的最大病毒基因组（393 kb）还要长。特别是发现了2个长度为852 kb和839 kb的病毒基因组，它们比迄今为止发现的最大噬菌体基因组（735 kb）还要长。以上结果扩展了现有对人类肠道病毒组中巨大病毒的了解，增加了肠道病毒的多样性，并可能进一步促进未来生物学功能的分离和研究。

迄今为止，大部分人类肠道病毒仍未定义。该研究中也再次发现了诸多未行表征分类的病毒，研究者进一步将获得的病毒基因组基于4种保守病毒蛋白（即主要衣壳蛋白，原代酶，末端酶和门蛋白）的隐马尔可夫模型进行了进化树构建，以研究病毒的起源和发展史。结果发现这些新发现的病毒主

向宿主细菌富集，降低它们的病毒数量。研究者也进一步评估病毒状态，包括裂解型或温和型。研究者使用病毒状态分类预测因子进行评估，结果显示，裂解型病毒预测数量（68.9%±6.2%）高于温和型病毒预测数量（31.1%±6.2%），裂解型病毒预测相对丰度占已识别病毒总数的百分比（75.9%±12.2%）也远高于温和型病毒（24.1%±12.2%），提示人类粪便中以裂解型病毒为主。

目前病毒宏基因组相关数据库并不完善，该研究中新发现的病毒序列显著扩充了现有病毒库，可使短读数（在添加1178种病毒基因组和所有15934个病毒基因序列后分别覆盖85.0%和87.8%）和长读数（在添加1178种病毒基因组和所有15934个病毒基因序列后覆盖80.5%和82.6%）的比对率增加了2倍。在RefSeq数

公益广告



新冠病毒—健康之敌
疫苗接种—预防武器



中宣部宣教局 国家卫生健康委员会宣传司 中国疾病预防控制中心 中国健康教育中心

鼠李糖乳杆菌诱导 cGAS/STING 依赖性 I 型干扰素 并改善对免疫检查点阻断的反应

【据《Gut》2022年3月报道】题：鼠李糖乳杆菌*Lactobacillus rhamnosus GG*（LGG）诱导cGAS/STING依赖性I型干扰素，提高免疫检查点封锁的反应（加拿大魁北克蒙特利尔麦吉尔大学动物科学系 作者Wei Si）

近年来，肠道菌群已被证明在调节人类健康和疾病方用发挥着关键作用。越来越多的证据表明，肠道菌群可以调节肿瘤免疫治疗疗效及其免疫相关的不良反应。尤其是使用抗生素治疗的患者对免疫治疗的应答效率降低支持了微生物群的这一影响作用。结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是全球最常见的恶性肿瘤之一，也是癌症相关死亡的主要原因。发生结直肠癌的危险因素不仅包括与生活方式相关的方面，包括饮食、吸烟、饮酒或肥胖，还包括遗传或肠道炎症。所有这些因素都与健康肠道菌群组成的变化密切相关。最近不少研究发现口服特定共生菌与抗PD-1/PD-L1抗体结合使用几乎可以消除肿瘤的生长。而当前在结直肠癌实验模型中补充共生菌是否可以触发有效的抗肿瘤免疫应答及其机制仍不清楚。鼠李糖乳杆菌*Lactobacillus rhamnosus GG*（LGG）是目前最充分表征和广泛使用的益生菌之一，尽管已有研究在肝细胞癌小鼠模型证实了LGG在抑制肿瘤进展的作用，但LGG是否能与免疫检查点抑制剂（如抗PD-1/PD-L1单克隆抗体）协同提高抗肿瘤反应尚不清楚。

为探讨LGG与CRC免疫检查点抑制剂治疗之间的关系，加拿大魁北克蒙特利尔麦吉尔大学动物科学系Wei Si构建小鼠结肠癌MC38细胞系和黑色素瘤B16细胞系皮下移植瘤模型，用活的鼠李糖乳杆菌LGG单独或与抗PD-1抗体联用，通过肿瘤大小和存活率来评估口服活LGG是否可以改善抗PD-1抗体免疫治疗的效应。作者发现口服LGG+抗PD-1抗体联合治疗可以显著抑制肿瘤的生长。单独使用LGG治疗时也可抑制了MC38和B16肿瘤的生长。而作者通过体外MC38细胞集落形成试验发现LGG对肿瘤细胞的增殖并没有直接影响，同时还发现使用热灭活的LGG和瘤内注射活的LGG均不会影响抗PD-1抗体免疫疗法的效果。那么LGG是否是通过影响肿瘤免疫微环境来发挥其协同抗肿瘤免疫效应呢？

作者将LGG施用于患有MC38肿瘤的Rag1^{-/-}免疫缺陷小鼠，发现LGG单独或与抗PD-1抗体组合均未能减缓肿瘤进展。使用抗体消耗CD8⁺T细胞，发现在不存在CD8⁺T细胞的情况下，LGG或联合治疗的抗肿瘤作用消失。这表明联合治疗或LGG单药治疗的疗效取决于CD8⁺T细胞。作者随后通过流式荧光激活细胞分选测量了CD8⁺T细胞群的丰度，与抗PD-1单药治疗相比，LGG联合治疗显著增加了肿瘤浸润CD8⁺T细胞的数量，MC38肿瘤中的

T细胞IFN γ ⁺CD8⁺的百分比也增加。

通过酶联免疫斑点试验作者们发现，LGG单药和联合治疗均可显著增加MC38荷瘤小鼠引流淋巴结（draining lymph nodes, DLN）CD8⁺T细胞分泌IFN- γ 的能力，DLN中CD8⁺T细胞和IFN- γ ⁺CD8⁺T细胞的百分比也有所增加。IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）水平也升高。口服LGG可全身激活CD8⁺T细胞的细胞毒功能，高全身水平的IFN- γ ⁺CD8⁺T细胞可以增强宿主保护性免疫抵抗鼠伤寒沙门菌的感染。作者们将从小鼠纯化CD8⁺T细胞与LGG共培养发现IFN- γ 的产生没有明显变化，表明单独的LGG不足以刺激CD8⁺T细胞。因此，作者假设LGG激活T细胞需要通过专职抗原呈递细胞（antigen presenting cells, APC）进行抗原交叉呈递。树突状细胞（dendritic cells, DC）是有效的抗原呈递细胞。用流式从LGG或联合治疗处理的MC38肿瘤中分离出DC，发现肿瘤浸润CD11c⁺细胞和CD103⁺DC细胞的数量明显增加，两种由DC产生可以介导T细胞肿瘤浸润的趋化因子CXCL9和CXCL10水平也增加。为了进一步研究LGG诱导的抗肿瘤免疫是否特别依赖于DC，将MC38细胞接种到CD11c-DTR受体阻断的小鼠中，发现消除了LGG和联合治疗的抗肿瘤效应，表明其抗肿瘤活性依赖于DC。随后通过对CD11c⁺细胞进行了RNA测序，发现联合治疗增加了IFN相关基因和细胞因子基因的表达，其中IFN- β 增加了3倍以上。

为了进一步评估I型IFN在LGG介导的抗肿瘤免疫中的潜在作用，将MC38肿瘤分别接种到野生型（wide type, WT）或*Ifn α r*^{-/-}基因敲除小鼠中

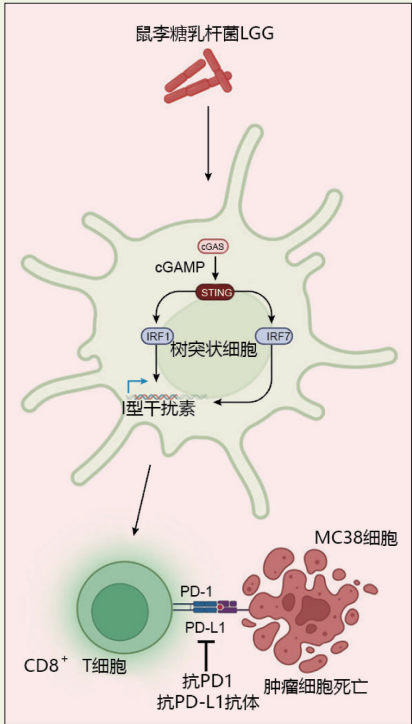


图1 鼠李糖乳杆菌 LGG 增强程序性死亡因子-1/程序性死亡配体-1抑制剂（抗PD1/PD-L1抗体）抗肿瘤作用机制示意图

并用LGG处理，发现在基因敲除鼠中LGG的抗肿瘤作用消失。这些发现表明LGG介导的DC激活和I型IFN信号传导是LGG治疗的抗肿瘤功效所必需的。MyD88系骨髓分化初级反应蛋白，属于一种衔接蛋白，在诱导I型干扰素产生中起着至关重要的作用。为了研究是否需要MyD88来介导对LGG治疗的反应，作者将MC38肿瘤细胞植入*Myd88*基因缺陷的小鼠，然而发现MyD88的缺失并不影响LGG或联合抗PD1治疗的抗肿瘤作用。说明宿主MyD88对于LGG诱导的DC和T细胞活化不是必需的。

随后作者对另一条cGAS/STING依赖通路进行探索，重新分析了WT和*Myd88*^{-/-}小鼠的肠系膜淋巴结（mesenteric lymph nodes, MLN）中分类的DCs的RNA-seq结果，基因富集分析发现干扰素 β 与LGG治疗或联合治疗成正相关，分析与I型IFN相关基因的表达，发现Irf7和Ifnb1均明显上调，还观察到细胞质DNA传感途径被激活。用LGG的基因组DNA处理了骨髓源性树突状细胞（bone marrow-derived DCs, BMDC），可明显提高IFN- β 水平。为了证实LGG在DC中激活的I型IFN产生途径是cGAS/STING依赖性的，用源自WT、*Sting*^{-/-}和*Cgas*^{-/-}小鼠的BMDC进行了一系列qPCR实验。一致地，经过LGG或LGG-DNA的处理可显著上调WT型BMDC中的Ifnb mRNA表达，而STING缺陷或cGAS缺陷的BMDC的Ifnb表达则大大降低。

作者们使用酶联免疫试验（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）检测了IFN- β 的产生，以观察用LGG处理的BMDC中cGAS/STING的下游信号是否被激活，发现cGAS和STING缺陷都显著降低了IFN- β 水平。随后收集了用LGG刺激的WT型和*Cgas*^{-/-}BMDC通过WB检测TBK1、IRF3和IRF7的磷酸化水平。在LGG刺激下，WT型BMDC中p-TBK1和p-IRF7的蛋白质水平轻度增加，而p-IRF3的水平保持不变。相比之下，当cGAS不足时，p-TBK1或p-IRF7的增加会受到影响。这些发现表明TBK1和IRF7是LGG激活的I型IFN通路的两个关键组成部分。使用siRNA分别敲低了WT型BMDC中的TBK1、IRF3或IRF7，并通过qPCR和ELISA检测IFN- β 表达，发现敲低组在mRNA和蛋白水平上IFN- β 表达都显著降低。

LGG通过DC中的cGAS/STING/TBK1/IRF7轴诱导其产生IFN- β ，从而增强DC活化抗肿瘤CD8⁺T细胞，促进这些T细胞的肿瘤浸润，进而增强肿瘤免疫检查点抑制剂抗PD-1抗体在结直肠癌中治疗效应（图1）。

（上海交通大学医学院附属仁济医院消化科胡慕妮 编译）

替雷利珠单抗作为晚期或转移的食管鳞状细胞癌患者的二线治疗可显著改善患者生存期

【据《Journal of Clinical Oncology》2022年4月报道】题：替雷利珠单抗与化疗相比，作为晚期或转移的食管鳞状细胞癌患者的二线治疗（RATIONALE 302）：一项随机Ⅲ期的临床研究（北京大学肿瘤医院 作者沈琳等）

2020年，食管癌发病率在全球最常见癌症中排名第七，在癌症相关死亡的最常见原因中排名第六。根据原发癌细胞的不同，食管癌主要分为鳞状细胞癌（ESCC）和腺癌（EAC）。ESCC是食管癌中最常见的亚型，占全球食管癌的85%以上。由于许多患者确诊时已处于疾病晚期，因此ESCC的总体预后较差，疾病管理极具挑战性。

晚期或转移的ESCC一线治疗为以氟尿嘧啶和或铂类为主的化疗，但其疗效有限，患者预后极差，5年存活率仅为5%。对于已接受一线治疗，但肿瘤仍在进展的患者，目前的二线化疗药物（紫杉醇或伊立替康）疗效甚微。最近，部分关于程序性细胞死亡蛋白1（PD-1）/程序性死亡配体1（PD-L1）通路的研究表明，在一线全身治疗后病情继续进展的晚期或转移性ESCC患者中，与化疗相比，抗PD-1抗体治疗可延长晚期或转移性ESCC患者生存期且更加安全，已有多项研究表明PD-L1高表达的患者及亚洲患者（无论PD-L1表达水平高低）总生存期（OS）均显著延长。

替雷利珠单抗（Tislelizumab）是一款人源化IgG4抗PD-1单克隆抗体，作为首个成功改造Fc段的抗PD-1单抗，替雷利珠单抗的独特结构优化使其对PD-1具有高亲和力及特异性。另外，它可以通过限制巨噬细胞与其Fc γ R的结合，从而抑制抗体依赖性吞噬作用，因此可以减少抗PD-1治疗耐药的发生。RATIONALE-302是由北京大学肿瘤医院沈琳教授主导的Ⅲ期临床研究，主要目的是评估在晚期或转移的食管鳞状细胞癌患者中，二线使用PD-1抑制剂——替雷利珠单抗，对比化疗的疗效和安全性。

研究是一项探索替雷利珠单抗对比化疗用于晚期或转移的食管鳞癌二线治疗的全球、多中心、随机的Ⅲ期临床研究。2018年1月至2020年3月，全球10个国家132家中心开展（中国，日本，韩国，英国，法国，意大利，德国，美国，西班牙，比利时），共入组512例经一线化疗后疾病进展的晚期或转移的ESCC患者，其中亚洲患者404例（79%）、欧美患者108例（21%）。在对照组治疗方案选择上，研究充分考虑了不同国家和地区的临床实践差异，包含了三种选择的化疗（紫杉醇/伊立替康/多西他赛）作为对照。患者随机分配到替雷利珠单抗治

下转第8版▶

Barrett 食管的研究进展

【据《Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology》2022年9月报道】题：Barrett 食管的发病机制和病理生理学（贝勒大学医学中心 作者 Rhonda F. Souza等）

Barrett 食管是目前唯一已知的食管腺癌（EAC）的癌前病变，指由化生性柱状黏膜取代食管远端正常的鳞状黏膜，这种特征性的化生柱状黏膜称为特异性肠化生（SIM）。SIM 是慢性胃食管反流病（GERD）的结果，损伤食管远端的鳞状黏膜后通过化生过程诱导反流伤口的修复。由于肠细胞通常不存在于食管或胃中，因此 Barrett 食管的形成必须涉及产生 SIM 的祖细胞中关键发育转录因子的重新编程。近些年来，研究已经确定了可能成为食管化生发展基础的新的候选细胞及细胞和分子机制。全基因组关联研究（GWAS）表明，Barrett 食管患者对 SIM 发育及其中一些风险因素具有遗传易感性。为此，贝勒大学医学中心的 Rhonda F. Souza 等综述了 Barrett 食管的发病机制、病理生理学和遗传易感性，并就其临床意义和未来研究方向发表了看法。

贲门黏膜是一种柱状黏膜，曾被认为是胃贲门的正常结构。然而，在 1997 年 Chandrasoma 通过对非 GERD 患者进行尸检后发现，正常食管胃交界（EGJ）处是一种介于鳞状和分泌黏膜之间的黏膜，因此提出贲门黏膜是由 GERD 导致的食管化生产生而非正常黏膜，并假设在反流的情况下贲门黏膜通过化生过程发展并最终演变为 SIM。随后一些临床样本及细胞分子学观察结果支持了该假设。但是在 2021 年发表的一项取自无食管疾病捐献者的新鲜固定标本的研究中，在所有标本 SCJ 处找到贲门黏膜，并首次发现了在 EGJ 处正常食管鳞状上皮下方和整个胃底正常分泌黏膜中存在“致密黏液腺”，在组织学和免疫组织化学上与贲门黏膜的腺体相同。这表明 SCJ 处有少量贲门黏膜是正常的，并不总是起源于化生。2021 年一项研究观察到同一活检样本中存在的贲门黏膜、SIM 和成熟肠型黏膜共享一个共同的线粒体 DNA 突变，这表明它们都来自一个共同的原始腺体。此外，克隆分析数据表明，贲门型腺体可能是所有 Barrett 表型的共同前体。总之，虽然健康个体在食管鳞状黏膜和胃分泌黏膜

之间可以有少量（< 1 cm）的贲门黏膜，但贲门黏膜通常经过 GERD 诱导的化生过程发展和扩大。在慢性 GERD 的情况下，贲门黏膜会导致 Barrett 食管的 SIM。

目前尚不清楚在 GERD 中哪些细胞会引起 Barrett 化生，近些年来的一些研究提供了潜在的细胞来源。单细胞 RNA 测序等新兴技术的体外动物研究证明损伤可以导致多种不同类型的细胞发生逆生，通过表达相关基因重新激活 mTORC1 信号并进入细胞周期。因此，GERD 可能诱导成熟食管鳞状细胞逆生并导致其向 SIM 柱状细胞的转分化。但是，目前尚没有证据直接支持该假设，且

管患者的 SCJ 活检样本中观察到的一种由鳞状细胞和柱状细胞组成，同时表达两者角蛋白和肠道标志物的独特的多层上皮，可能是 Barrett 食管的早期阶段，也支持了上述观点。另外一些研究发现食管黏膜下腺（SMG）及其鳞状导管细胞和其上的 SIM 发生了同样的基因突变，对 Barrett 食管活检样本的单细胞 RNA 测序发现 Barrett 食管细胞群与食管 SMG 细胞表现出高度的转录重叠。因此，这些研究表明食管 SMG 及其导管含有可分化为鳞状细胞或柱状细胞的祖细胞，而 GERD 可诱导这些细胞增殖并在受损的食管上皮中重新生长。此外，ECJ 的祖细胞群可能在 GERD 损伤

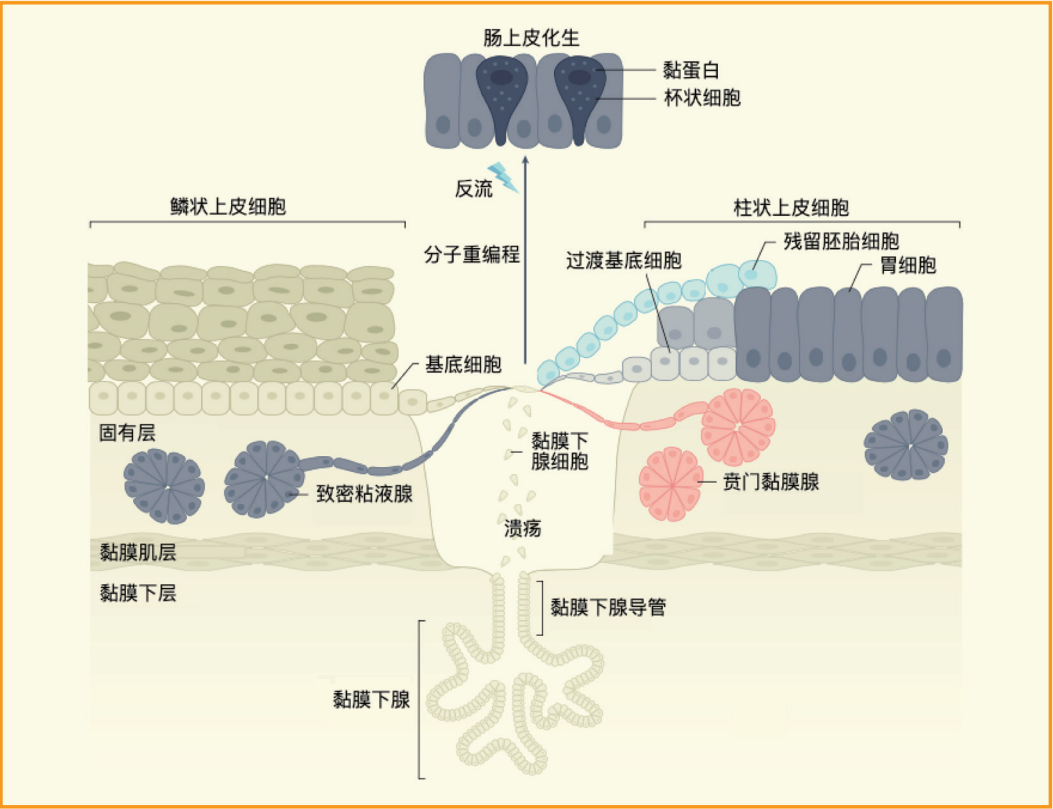
食管溃疡近端的鳞状上皮基底细胞的 SOX2 表达减少，SOX9 表达增加，这提示了反流介导的损伤诱导表达 SOX2 的鳞状基底祖细胞中关键的发育转录因子发生重编程并导致其去分化为表达 SOX9 的胚胎型细胞。同时，在该模型中，食管溃疡主要由新腺上皮重新上皮化，且范围随着时间的推移呈线性增加。新腺上皮在形态和分子上与其起源的原生空肠隐窝上皮相似，其前端包含梭形间充质细胞，表达上皮标记钙黏蛋白 E 和间质标记 twist 相关蛋白 1，并延伸到溃疡下的间充质中，表明上皮-间充质转变（EMT）在该模型食管柱状黏膜的发展中起作用，这对人类 Barrett 食

不伴有 Barrett 食管的患者，在伴有 Barrett 食管的 GERD 患者的食管鳞状细胞中，暴露于酸和胆汁盐引起的 NF-κ B 通路激活程度明显增强。同时，在 GERD 患者中，食管微生物群从以革兰阳性菌为主转变为以革兰阴性菌为主，所产生 LPS 可以激活 Toll 样受体 4 以诱导炎症性 NF-κ B 信号传导。摄入硝酸盐含量高的食物会在 GERD 患者的远端食管中产生高浓度的一氧化氮（NO），进一步形成活性氮物质发挥遗传毒性作用。在患有 Barrett 食管的 GERD 患者中，富含促炎 T 细胞的鳞状上皮微环境转变为富含抗炎 T 细胞、B 细胞、髓细胞和浆细胞样树突细胞，以及具有免疫抑制功能的未成熟髓细胞微环境的 SIM。总之，这些研究表明，管腔内因素与食管鳞状细胞之间的相互作用可能会改变基因表达和信号通路，从而促进 Barrett 食管的发展。综上所述，这些研究表明食管鳞状细胞基因表达差异及由反流或其他微环境成分激活的信号通路的差异可能解释了为什么只有部分 GERD 患者发展为 Barrett 食管。

总的来说，Barrett 食管是在遗传易感个体中由祖细胞发育增殖并经历 EMT，表现为修复 GERD 损伤的食管鳞状上皮。受到持续反流的影响，祖细胞启动关键转录因子的重编程，可能是通过逆生的过程导致 SIM 的形成。由于内镜下识别的困难和当 SIM < 1 cm 时癌变风险可以忽略不计的假设，通常需要存在 ≥ 1 cm 的食管柱状上皮来诊断 Barrett 食管。然而根据上述研究表明，不同长度的 SIM 具有相同的发病机制。同时，多项研究表明新诊断 EAC 的患者中 SIM < 1 cm 或没有可见的 Barrett 化生，并且在大约 1/3 的正常或者 < 1cm 的柱状上皮中检出 SIM，这表明 SIM 的短片段具有比目前认识的更高的肿瘤进展风险。

最后，作者提出未来需要更加深入研究 Barrett 化生的起源细胞和机制。由于动物模型的局限性，以患者为中心的研究，结合人类谱系追踪技术的发展，采用从患者活检样本中制备类器官的方法等，进一步探索逆生在决定人类细胞命运中的作用，从而制定防治 Barrett 食管的有效策略，以更好阻止食管腺癌的发生。

（北京大学人民医院
续彦婷 赵晓蕾 编译）



内镜经黏膜下隧道憩室间脊切开术（STESD）治疗食管憩室

【据《Gastrointestinal Endoscopy》2022年6月报道】
题：内镜经黏膜下隧道憩室间脊切开术（STESD）治疗食管憩室：一项中位随访39个月的多中心队列研究（复旦大学附属中山医院内镜中心及内镜研究所 作者张丹枫等）

食管憩室是指食管膨出后形成的囊袋，根据其分布位置主要分为3种类型：咽食管憩室（也称为Zenker憩室；ZD）、中段食管憩室（MED）和膈上憩室（ED）。小憩室大多无症状，但当憩室增大时，可能会出现一系列症状，包括吞咽困难、反流、口臭、呛咳，甚至误吸，这些都可能极大地影响患者的生活质量（QOL）。此外，片剂和丸剂可能在吞咽过程中误入憩室，造成滞留并影响疗效。内镜经黏膜下隧道憩室间脊切开术（STESD）是一种新开发的内镜微创介入治疗食管憩室的患者队列，并在中位随访期为39个月的随访期间内评估该技术的有效性和安全性。

STESD具体手术步骤如下（图1）：①黏膜切口：在憩室间脊近端3 cm处行黏膜下注射生理盐水、肾上腺素和靛胭脂的混合溶液，创建一个长度为1.5~2.0 cm的纵向黏膜切口作为隧道入口。②黏膜下隧道：用海博刀沿食管黏膜下层剥离，在憩室间脊两侧剥离至距憩室底部1~2 cm处。③间脊切开：彻底横断间脊肌层至憩室底部，直到正常食管肌层。④黏膜闭合：仔细止血后，止血夹夹闭黏膜切口。

纳入研究的21例患者全

部成功接受STESD。手术时间为 41.1 ± 22.3 分钟。手术过程中，2例患者发生黏膜损伤，损伤发生在间脊下方约1~2 cm处，损伤发生后随即由止血夹闭合。在手术、住院或随访期间，未观察到任何上述患者发生穿孔、出血或任何其他严重不良事件。术前所有患者均存在中度至重度咽部和（或）食管部症状。术后除一例患者出现反复症状外，其余患者症状得到了明显的改善，提高了生活质量。

传统治疗食管憩室的方法是开放性手术，包括肌切开术和憩室切除术，但这些技术可能导致严重的创伤，并与严重不良事件相关，包括穿孔、伤口感染和纵隔炎。STESD在2016年首次推出，因其基于经口内镜下肌切开术（POEM），因此通常称为“D-POEM”或“Z-POEM”，是通过创建食管黏膜下隧道，切开隧道中憩室间脊的方法来治疗食管憩室，整个手术过程中须保持食管黏膜的完整性。因此，此技术不仅能够完全达到治疗目标，还大大降低了穿孔、纵隔炎等严重不良事件的风险，其有效性和安全性虽已在多个短期研究中等到证实，但这些研究的随访时间均不到1年。本研究中，对所有患者随访时间均超过1年（中位随访时间为39个月），以此验证了STESD的长期疗效和安全性。

综上所述，STESD是一种安全有效的食管憩室内镜治疗微创手术，可以改善食管憩室患者的症状，并提高其生活质量。

（首都医科大学宣武医院
消化内科 李奇 翟惠虹 编译）

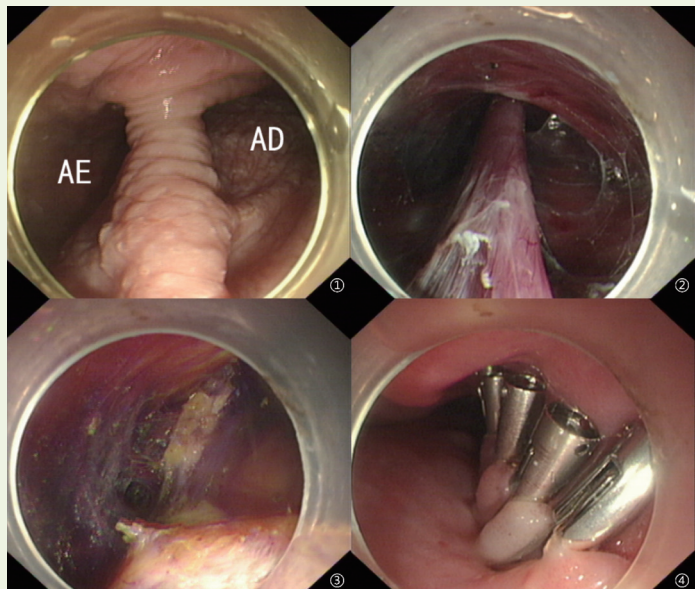


图1 ① AE食管腔、AD憩室腔；②在黏膜下隧道分离出憩室间脊；③横断憩室间脊；④止血夹夹闭食管黏膜切口

◀上接第6版

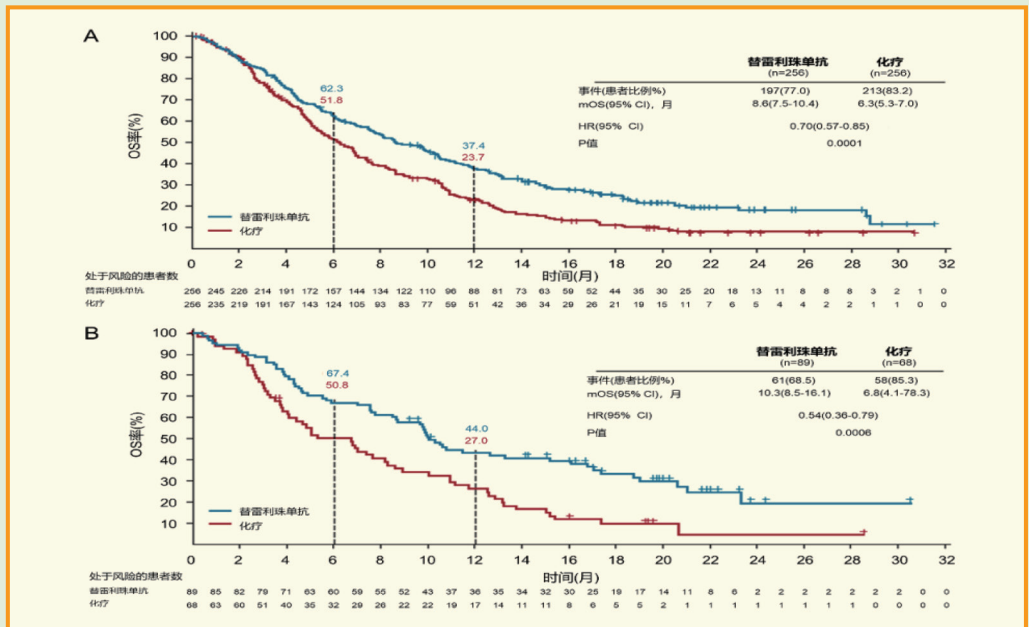


图1 OS Kaplan-Meier 曲线

A. 有治疗意向的患者；B.PD-L1 肿瘤阳性面积（TAP）≥ 10% 的患者

疗组（256例，200 mg，每3周1次）或化疗组（256例）。研究主要终点为所有患者的总生存（OS），次要终点为PD-L1肿瘤比例评分（TPS）≥10%患者的OS，患者无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、治疗效果持续时间（DoR）及治疗的安全性。所有患者的中位年龄为62岁，男性患者占84.4%。随机分组后，两组患者的基线资料无明显差异。487例患者（95.1%）入组时肿瘤已发生转移，157例患者（30.7%）肿瘤的PD-L1 TPS≥10%。截至2020年12月1日，中位随访时间分别为8.5个月和5.8个月。

与化疗组患者相比，替雷利珠单抗治疗组患者有显著更长的中位OS（8.6个月 vs 6.3个月；死亡 $HR=0.70$ ， $P=0.0001$ ）。两组12个月生存率分别为37.4%和23.7%。替雷利珠单抗组在研究结束后有更多的患者（55例 vs 11例）继续接受抗PD-1或抗PD-L1的治疗。另外，事后的校正分析表明PD-1的基线表达水平对于OS的影响极小。进一步的分析显示，在不同种族、地区及不同PD-L1表达水平的患者亚组中，均可观察到替雷利珠单抗的治疗优势。

在PD-L1 TPS≥10%的患者中，替雷利珠单抗治疗组患者中位OS相较于化疗组患者显著延长（10.3个月 vs 6.8个月；死亡 $HR=0.54$ ， $P=0.0006$ ）。在PD-L1 TPS<10%（ $HR=0.82$ ）及PD-L1 TPS未知（ $HR=0.67$ ）的患者中，也可观察到替雷利珠单抗治疗对生存的益处。

替雷利珠单抗治疗组与化疗组患者的中位PFS分别为1.6个月和2.1个月，PFS Kaplan-Meier曲线在治疗后3个月时两组开始分离，在6个月时PFS率分别为21.7%和14.9%，12个月时PFS率分别为12.7%和1.9%。替雷利珠单抗治疗组患者的ORR（20.3% vs 9.8%）和DoR（7.1个月 vs 4.0个月）也优于化疗组。替雷利珠单抗组较化疗组有更多的患者获得客观的治疗反应（52例，20.3% vs 25例9.8%）。另外，在ORR、中位DoR方面，替雷利珠单抗组也明显优于化疗组。

与化疗相比，替雷利珠单抗治疗相关不良反应（TRAE）发生率较低（73.3% vs 93.8%）。替雷利珠单抗治疗最常见的TRAE是谷草转氨酶升高（11.4%）、贫血（11.0%）和甲状腺功能减退（10.2%）。化疗最常见的TRAE是白细胞减少（40.8%）、中性粒细胞减少（39.2%）和贫血（34.6%）。

与化疗相比，替雷利珠单抗治疗的患者出现3级TRAE的患者较少（18.8% vs 55.8%）。两组患者严重TRAE发生率分别为14.1%（替雷利珠单抗治疗组）和19.6%（化疗组）。因TRAE而停止治疗的患者在化疗组中比例更高（6.7% vs 13.8%）。替雷利珠单抗治疗组有5例（2.0%）死于TRAE，而化疗组有7例（2.9%）。

虽然替雷利珠单抗组的中位PFS短于化疗组，但其PFS的HR在数值上更优，且3个月后Kaplan-Meier曲线分离度增加，表明PFS潜在的获益。其他抗PD-1抗体相似设计的研究中，也观察到PFS Kaplan-Meier曲线出现类似的分离，表面抗PD-1抗体优于化疗。针对这一观察结果提出的一个可能的假设是，与细胞毒性药物相比，免疫疗法产生抗肿瘤作用的时间更长。

总之，研究首次在亚洲、欧洲和北美的全球ESCC患者中证实使用抗PD-1抗体可显著提高患者存活率，相比于二线化疗，可使晚期或转移的ESCC患者中位OS延长2.3个月，死亡风险降低30%。与化疗相比，替雷利珠单抗可为一线全身治疗后疾病进展的晚期或转移性ESCC患者带来明确的OS改善，且安全性和耐受性良好。与化疗相比，PD-L1 TAP≥10%的患者使用替雷利珠单抗，表现出统计学显著的生存获益；在PD-L1 TPS<10%及PD-L1 TPS未知患者中，也可观察到替雷利珠单抗治疗相比化疗的生存益处，提示替雷利珠单抗可不局限在PD-L1表达阳性的患者中使用。因此，替雷利珠单抗作为二线治疗方案可显著延长晚期或转移的ESCC患者的总生存期，并具有可耐受的安全性特征。

值得注意的是，本研究中化疗组患者比替雷利珠单抗治疗组患者在研究结束后，额外接受研究外的抗PD-（L）1治疗的比例（21.5% vs 4.3%）要高得多，在此背景下仍能观察到替雷利珠单抗治疗对患者生存的明显益处。

尽管在RATIONALE 302研究前，也有多项食管癌Ⅲ期研究面世，但它们大都针对全类型食管癌患者，或者覆盖地区较为单一，始终存在一定的缺陷。而此次研究所纳入的全部为食管鳞癌患者，研究人群覆盖亚洲、欧洲和美国，且各地区和国家入组患者比例接近真实情况下全球食管鳞癌分布，因此意义重大。该研究也存在一些缺陷，比如开放标签的设计影响患者的依从性、缺少独立的治疗反应评估委员会；另外PD-L1 TAP在ESCC患者中的预测价值需要更多的研究证实。总之，Rationale-302为第一项在全球ESCC患者中证实使用抗PD-1抗体可显著提高晚期或转移的ESCC患者存活率的研究，为一线治疗后选择有限的这类患者提供了另一种良好的治疗选择。

（北京大学人民医院消化内科 杨丛艺 李中恕 编译）