

胃底腺型胃癌经内镜黏膜下剥离术后复发的危险因素分析及 Nomogram 模型构建

夏志强 黄勇亮 林欢 卢美兰 马曦 黄欢 蒋玉婷 易红梅 许永春

【摘要】目的 分析影响胃底腺型胃癌 (GA-FG) 经内镜黏膜下剥离术 (ESD) 后复发的危险因素, 并构建其 Nomogram 预测模型。**方法** 选择 2016 年 12 月至 2021 年 12 月于中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院接受 ESD 治疗的 110 例 GA-FG 患者作为研究对象, 按照 8 : 2 比例将患者随机分为训练集 (88 例) 和验证集 (22 例)。收集入组患者的人口学特征、临床病理特征、实验室检查数据和手术相关资料。采用门诊复查的方式对术后患者进行为期 2 年的随访, 根据复发情况将患者分为复发组和未复发组。采用 Cox 比例风险回归模型分析 GA-FG 术后复发的危险因素, 基于此构建 Nomogram 模型并验证。采用 ROC 曲线评估 Nomogram 模型预测 GA-FG 术后复发的效能。**结果** 88 例 GA-FG 患者中有 24 例复发, 复发率为 27.27%。与未复发组相比, 复发组中合并糖尿病者占比、低分化者占比, 以及二胺氧化酶 (DAO)、表皮生长因子 (EGF) 和凋亡抑制因子 Livin 水平均显著升高, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示, 合并糖尿病、低分化、DAO、EGF 和 Livin 均是影响 GA-FG 术后复发的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。ROC 曲线分析结果显示, Nomogram 模型预测 GA-FG 术后复发的曲线下面积 (AUC) 为 0.883 (95%CI: 0.824~0.936), 敏感度为 0.827 (95%CI: 0.736~0.914), 特异度为 0.832 (95%CI: 0.749~0.912)。模型验证结果显示, Nomogram 模型的区分度良好, 且校正曲线与理想曲线的拟合度良好。**结论** 合并糖尿病、低分化、DAO、EGF 和 Livin 均是影响 GA-FG 术后复发的独立危险因素, 基于这 5 项影响因素构建的 Nomogram 模型对于 GA-FG 术后复发的预测效能较高。

【关键词】 胃底腺型胃癌; 黏膜下层; 内镜黏膜下剥离术; 复发; Nomogram 模型

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 005

Analysis of risk factors for recurrence after endoscopic submucosal dissection in gastric adenocarcinoma of the fundic gland type and development of a Nomogram model

XIA Zhiqiang, HUANG Yongliang, LIN Huan, LU Meilan, MA Xi, HUANG Huan, JIANG Yuting, YI Hongmei, XU Yongchun. Department of Gastroenterology, 908th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Nanchang 330000, China

【Abstract】Objective This paper attempts to analyze the risk factors for recurrence of gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (GA-FG) after endoscopic submucosal dissection (ESD) and to develop a Nomogram prediction model. **Methods** A total of 110 patients with GA-FG who underwent ESD treatment at the 908th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army between December 2016 and December 2021 were selected as the research subjects. The patients were randomly divided into a training set (88 cases) and a validation set (22 cases) in a ratio of 8:2. Demographic,

clinical, and pathological characteristics, laboratory data, and surgical information were collected. A 2-year follow-up was conducted via outpatient visits, and patients were divided into recurrence and non-recurrence groups based on their recurrence status. The Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk factors for postoperative recurrence of GA-FG, and a Nomogram model was constructed and validated. The ROC curve was used to assess the performance of the Nomogram model in predicting postoperative recurrence. **Results** Among the 88 GA-FG patients in the training set, 24 experienced recurrence, with a recurrence rate of 27.27%. Compared to the non-recurrence group, the recurrence group has a higher proportion of patients with diabetes, poor differentiation, and elevated levels of diamine oxidase (DAO), epidermal growth factor (EGF), and the apoptosis inhibitor Livin, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis shows that the combination of diabetes, poor differentiation, DAO, EGF, and Livin are independent risk factors for postoperative recurrence of GA-FG ($P < 0.05$). The ROC curve analysis yields an area under the curve (AUC) of 0.883 (95%CI: 0.824–0.936), with a sensitivity of 0.827 (95%CI: 0.736–0.914) and a specificity of 0.832 (95%CI: 0.749–0.912). The model validation results show that the Nomogram model has good discriminability, and the calibration curve closely matches the ideal curve. **Conclusions** The combination of diabetes, poor differentiation, DAO, EGF, and Livin are independent risk factors for the postoperative recurrence of GA-FG. The Nomogram model, based on these five influencing factors, has a high predictive accuracy for postoperative recurrence of GA-FG.

【Keywords】 Gastric adenocarcinoma of fundic gland type; Submucosal layer; Endoscopic submucosal dissection; Recurrence; Nomogram model

胃底腺型胃癌 (GA-FG) 是一种主细胞标记的胃蛋白酶原 I (PG I) 或壁细胞标记的 H^+/K^+ -ATPase 呈阳性表达的胃肿瘤, 属于向胃底腺分化的分化型腺癌亚型^[1]。研究表明 GA-FG 发病率较低且不易转移, 其被认为是一种低度恶性肿瘤^[2]。然而, 近年来的研究表明, GA-FG 发病率逐年升高, 且以黏膜下层 (SM) 浸润为主, 如发生淋巴结转移、病情恶化等组织病理学变化, 患者的预后较差^[3]。内镜黏膜下剥离术 (ESD) 在早期胃癌治疗中的应用已逐渐成熟, 对于病灶局限于黏膜层 (M) 或 SM 的早期胃癌, 可实现一次性完整切除或治愈性切除, 有利于患者胃肠功能恢复, 从而提升生活质量^[4-6]。GA-FG 的组织病理学特征为肿瘤细胞与主细胞相似, 且同时在腺管和腺体结构中增殖, 并伴有不规则分支结构和腺管扩张, 病变自黏膜深层向全层浸润, 但肿瘤表面多覆盖有正常上皮细胞, 这提示 GA-FG 的侵袭及浸润风险均较高。因此, 准确评估 ESD 对 GA-FG 疗效的同时, 完善预后评估方案, 并筛查预后不良的危险因素, 有助于进一步提升 GA-FG 的整体治疗效果, 从而改善患者的预后。本研究回顾性分析了 110 例 GA-FG 患者经 ESD 术后复发的危险因素, 并据此构建 Nomogram 模型, 以期对 GA-FG 术后复发风险的评估提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 12 月至 2021 年 12 月于中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院接受 ESD 治疗的 110 例 GA-FG 患者作为研究对象, 按照 8 : 2 比例将患者随机分为训练集 (88 例) 和验证集 (22 例)。纳入标准: (1) 符合早期胃癌的临床诊断标准^[7] 及 ESD 手术指征, 且经术后病理检查确诊为 GA-FG; (2) 肿瘤浸润深度为 M 或 SM, 病理分期为 T1 期; (3) 原发性胃癌; (4) 健康状况 (卡氏) 评分 ≥ 70 分; (5) 年龄 > 18 岁且 < 80 岁; (6) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 合并免疫系统疾病; (3) 合并血液系统疾病; (4) 合并心脑血管危重症; (5) 合并肝肾功能衰竭; (6) 有严重的消化道活动性出血; (7) 哺乳期或妊娠期女性; (8) 合并脓毒症、败血症等严重感染; (9) 预计生存期 < 3 个月; (10) 术后 2 年的随访资料缺失。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及家属均知情同意。

1.2 临床资料收集

收集入组患者的临床资料, 具体如下: (1) 人口学特征资料, 包括性别、年龄、BMI、是否合并高血压、是否合并糖尿病、有无胃癌家族史。 (2) 手术相关资料, 包括是否完整性切除、是否治愈性切除、术后出血情况。 (3) 临床病理特征资料,

包括浸润深度 (M/SM)、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移情况。(4) 实验室检查数据, 包括血清白蛋白 (ALB)、D-乳酸、二胺氧化酶 (DAO)、表皮生长因子 (EGF)、凋亡抑制因子 Livin 水平。操作步骤: 于 ESD 术前采集患者的空腹外周血样本, 以 4 000 r/min 离心 12 min, 离心半径为 13.5 cm, 取上清液, 置于 -70 °C 冰箱保存待检。使用全自动生物化学分析仪 (购自瑞士 Roche Diagnostics 公司) 检测血清 ALB、D-乳酸水平, 采用 ELISA 法检测血清 DAO、EGF 及 Livin 水平。

1.3 ESD 的操作步骤及术后处理

患者取左侧卧位, 术中应用静脉全身麻醉。内镜下采用美兰染色法识别病灶边缘, 使用氩气刀沿病灶外缘 5 mm 的外圈间隔 2 mm 行点状电凝标记。由病灶外缘向中央部黏膜下多点注射甘油果糖+肾上腺素+氯化钠混合液, 使病灶充分抬起。使用 IT 刀沿病灶外缘切开黏膜, 钝性分离并完整切除黏膜层, 然后将切除组织送病理检查。使用氩气刀行电凝止血, 维持术中视野清晰。术后补液并禁食 24 h, 术后 24 h 至 1 周由少量流食逐渐向半流食过渡, 保持清淡饮食。术后 1 周内给予止痛、抗感染、抑酸、保护胃黏膜等常规处理。

1.4 随访

采用门诊复查的方式对术后患者进行为期 2 年的随访。嘱患者术后半年内每个月复查 1 次, 半年后每 3 个月复查 1 次, 随访截至 2023 年 12 月 1 日, 或以患者出现复发或死亡作为终点事件。复发的

判定标准: 经影像学或活体组织病理检查确诊原发病灶或切除部位边缘 2 cm 范围内出现肿瘤病灶。根据复发情况将患者分为复发组和未复发组。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 24.0 和 R 3.6.1 软件对数据进行统计学分析。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验。采用 Cox 比例风险回归模型分析 GA-FG 术后复发的危险因素。基于多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果构建 Nomogram 模型, 采用 Bootstrap 法行内部验证, 以一致性指数 (C-index) 评估模型的区分度; 绘制校正曲线, 采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估曲线的拟合度。采用 ROC 曲线评估 Nomogram 模型预测 GA-FG 术后复发的效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发组与未复发组的临床资料比较

随访结果显示, 88 例 GA-FG 患者中有 24 例复发 (设为复发组), 64 例未复发 (设为未复发组), 复发率为 27.27%。由表 1 可知, 2 组在性别、年龄、BMI、合并高血压、胃癌家族史、完整性切除、治愈性切除、术后出血、浸润深度、肿瘤最大径、淋巴结转移、ALB 水平及 D-乳酸水平方面的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。与未复发组相比, 复发组中合并糖尿病者占比、低分化者占比, 以及 DAO、EGF 和 Livin 水平均显著升高, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 1 复发组与未复发组的临床资料比较

项目	复发组 (n=24)	未复发组 (n=64)	统计值	P 值
性别 / 例 (%)			$\chi^2=0.008$	0.930
女性	11 (45.83)	30 (46.88)		
男性	13 (54.17)	34 (53.12)		
年龄 / 岁	52.06 \pm 7.91	51.72 \pm 8.14	$t=0.176$	0.861
BMI/kg \cdot m ⁻²	23.06 \pm 0.89	23.13 \pm 0.92	$t=0.321$	0.749
合并高血压 / 例 (%)			$\chi^2=0.157$	0.692
是	7 (29.17)	16 (25.00)		
否	17 (70.83)	48 (75.00)		
合并糖尿病 / 例 (%)			$\chi^2=8.279$	0.004
是	9 (37.50)	7 (10.94)		
否	15 (62.50)	57 (89.06)		
胃癌家族史 / 例 (%)			$\chi^2=0.006$	0.936
有	2 (8.33)	5 (7.81)		
否	22 (91.67)	59 (92.19)		
完整性切除 / 例 (%)			$\chi^2=0.464$	0.496
是	21 (87.50)	59 (92.19)		
否	3 (12.50)	5 (7.81)		

表 1 (续)

项目	复发组 (n=24)	未复发组 (n=64)	统计值	P 值
治愈性切除 / 例 (%)			$\chi^2=0.419$	0.517
是	18 (75.00)	52 (81.25)		
否	6 (25.00)	12 (18.75)		
术后出血 / 例 (%)			$\chi^2=0.119$	0.730
是	2 (8.33)	4 (6.25)		
否	22 (91.67)	60 (93.75)		
浸润深度 / 例 (%)			$\chi^2=0.023$	0.878
M	6 (25.00)	15 (23.44)		
SM	18 (75.00)	49 (76.56)		
肿瘤最大径 /mm	1.63±0.41	1.57±0.35	$t=0.683$	0.496
分化程度 / 例 (%)			$\chi^2=4.470$	0.006
低分化	21 (87.50)	36 (56.25)		
中 / 高分化	3 (12.50)	28 (43.75)		
淋巴结转移 / 例 (%)			$\chi^2=0.921$	0.337
是	4 (16.67)	6 (9.38)		
否	20 (83.33)	58 (90.62)		
ALB/g·L ⁻¹	32.55±4.91	33.64±5.02	$t=0.912$	0.364
D-乳酸 /mg·L ⁻¹	6.87±1.25	6.89±1.08	$t=0.074$	0.941
DAO/mg·L ⁻¹	4.51±0.56	3.38±0.72	$t=6.933$	0.001
EGF/ μ g·L ⁻¹	1.79±0.31	1.45±0.28	$t=4.927$	0.001
Livin/ μ mol·L ⁻¹	13.01±1.26	11.85±0.64	$t=5.693$	0.001

2.2 影响 GA-FG 术后复发的相关因素分析

以 GA-FG 术后是否复发作为因变量 (是=1, 否=0), 以表 1 中差异具有统计学意义的项目, 包括合并糖尿病 (是=1, 否=0)、低分化 (是=1, 否=0)、DAO (实测值)、EGF (实测值) 和 Livin (实

测值) 作为自变量, 纳入多因素 Cox 比例风险回归模型, 分析结果显示合并糖尿病、低分化、DAO、EGF 和 Livin 均是影响 GA-FG 术后复发的独立危险因素 (P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 影响 GA-FG 术后复发的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

项目	β 值	标准误	χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
合并糖尿病	1.302	0.651	3.999	0.012	3.677	1.275~10.196
低分化	1.671	0.739	5.113	0.009	5.317	1.869~15.122
DAO	1.291	0.641	4.056	0.012	3.636	1.278~10.341
EGF	1.403	0.685	4.195	0.012	4.067	1.430~11.567
Livin	1.602	0.782	4.197	0.012	4.963	1.745~14.114

2.3 Nomogram 模型构建

基于多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果, 构建 Nomogram 模型 (纳入合并糖尿病、低分化、DAO、EGF 和 Livin), 测算模型中每项独立危险因素的得分, 其中合并糖尿病项目计 80 分, 低分化项目计 84 分, DAO 项目计 85 分, EGF 项目计 86 分, Livin 项目计 100 分, 5 项总和为 435 分, 总分对应的风险率为 5%~80%, 总分越高提示 GA-FG 术后复发风险越高。见图 1。

2.4 Nomogram 模型的验证和评价

Bootstrap 法验证结果显示, C-index 为 0.481 (95%CI: 0.402~0.573), 提示模型的区分度良

好。由图 2 可知, 校正曲线与理想曲线的拟合度良好, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.508$, $P=0.491$)。ROC 曲线分析结果显示, Nomogram 模型预测 GA-FG 术后复发的曲线下面积 (AUC) 为 0.883 (95%CI: 0.824~0.936), 敏感度为 0.827 (95%CI: 0.736~0.914), 特异度为 0.832 (95%CI: 0.749~0.912), 见图 3A。另将 22 例验证集患者纳入 Nomogram 模型进行验证, 结果显示其 AUC 为 0.841 (95%CI: 0.782~0.896), 敏感度为 0.796 (95%CI: 0.715~0.873), 特异度为 0.729 (95%CI: 0.663~0.815), 见图 3B。

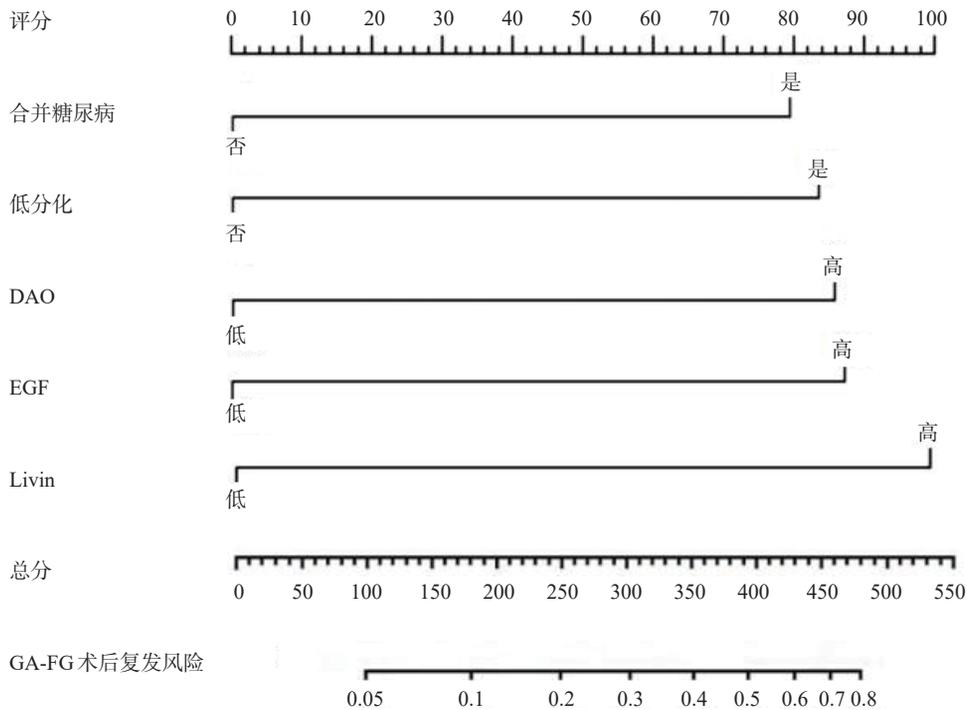


图 1 GA-FG 术后复发的 Nomogram 模型图

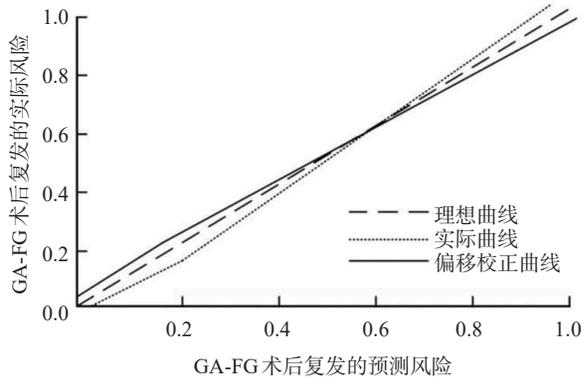


图 2 Nomogram 模型的验证曲线

3 讨论

近年来,随着医疗技术的不断发展,早期胃癌的内镜下检出率不断升高。GA-FG 是一种病变起源于黏膜深层的恶性肿瘤^[8]。研究表明,GA-FG 组织表面多由正常上皮覆盖,在边缘处以浸润黏膜深层为主,在中央部则浸润 SM 并全层发育,在内镜下肉眼可见病灶表面血管扩张和褪色调改变,诊断准确率较高^[9-10]。目前,治疗早期胃癌的手术方式已从传统的外科手术、腹腔镜手术逐渐过渡至内镜下手术,虽然在一定程度上延长了手术时间,但内镜下手术具有微创、出血量少及术后恢复快

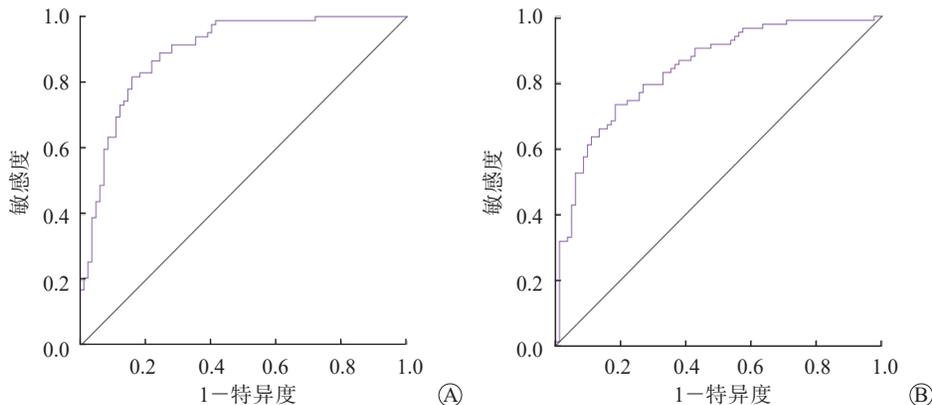


图 3 Nomogram 模型预测 GA-FG 术后复发的 ROC 曲线 A 训练集 B 验证集

等优势,有助于提高患者的依从性,降低术后并发症的发生率,使患者术后能够及早回归社会生活^[11-12]。内镜下黏膜切除术(EMR)和ESD均是目前治疗早期胃癌的常用术式,其中ESD是在EMR基础上革新的内镜下微创术式,其借助高频电刀及黏膜分离混合液可达到一次性剥离病变黏膜的目的,尤其对于肿瘤直径>2 cm的病灶,完整性切除率高于EMR^[13-14]。由于GA-FG的致病因素较多,术后复发监测是影响患者长期生存的关键。

随访结果显示,GA-FG患者术后2年的复发率为27.27%。璩辉等^[15]的研究表明,肿瘤浸润深度为SM的早期胃癌患者,经EMR术后2年的复发率为27.59%,与本研究结果相近。而北美的一项针对食管、胃、十二指肠及结直肠癌实施ESD的大型前瞻性多中心研究表明,患者总体复发率仅为5.8%(平均随访时间为13.3个月),远低于本研究结果;但该研究中的完整性切除率(91.5%)和治愈性切除率(78.3%)均与本研究结果相近^[16]。究其原因,可能与纳入患者的人口学特征、临床病理特征及医生的手术技术等方面存在差异有关。

本研究结果显示,合并糖尿病、低分化、DAO、EGF和Livin均是影响GA-FG术后复发的独立危险因素。糖尿病是一种全身性糖代谢障碍,患者机体长期处于高糖状态,为肿瘤细胞增殖提供了能量支持^[17]。Rojas等^[18]的研究表明,糖尿病可通过驱动miRNA网络、外泌体、细胞基质的代谢等分子机制促进胃癌微环境的重塑,从而促进肿瘤生长、侵袭和转移。因此,合并糖尿病的GA-FG患者的术后复发风险增高。低分化是GA-FG的重要病理特征,其特点是细胞形态不规则,细胞核的异型性明显增强,细胞分化程度较低^[19]。研究表明,低分化胃癌细胞的恶性程度较高,其增殖、浸润和迁移能力均较强;因此,低分化胃癌术后残留的微量胃癌细胞更易重新增殖和扩散,增高了复发风险^[20]。DAO是一种主要存在于小肠黏膜上的酶类物质,可促进组织内生物胺的代谢^[21]。胃黏膜中存在大量的组织胺等生物胺,在正常生理状态下可通过DAO代谢和清除而保持稳态^[22]。DAO表达上调与胃黏膜中组织胺等生物胺的负反馈调节有关,提示胃黏膜损伤可促进肿瘤生长和术后复发^[23]。Salvatori等^[24]的研究表明,胃黏膜损伤后,可导致幽门螺杆菌(*Hp*)感染风险增高,促进胃癌的发生和术后复发。EGF是一种能促进

肿瘤细胞增殖、新生血管形成的生长因子。研究表明,EGF与其受体结合后,可激活细胞内信号转导通路,促进胃癌细胞增殖^[25]。在患者术后恢复期,残留的微量胃癌细胞可能受到周围微环境中释放的EGF刺激,从而加速细胞增殖,刺激周围血管扩张及新生血管形成,为肿瘤提供更多的营养物质和氧气,从而增高复发风险。Livin是一种细胞凋亡抑制因子,具有阻断线粒体相关凋亡通路的生理作用。研究表明,胃癌患者行ESD术后,Livin有助于延长胃癌细胞的存活时间,并促进残留的微量胃癌细胞增殖^[26]。姜妹羽等^[27]的研究表明,Livin在胃黏膜病变中具有调节免疫的作用,可促进胃癌的发生和进展。本研究基于上述5项影响因素构建Nomogram模型并进行了验证,结果显示该模型的区分度良好,且校正曲线与理想曲线的拟合度良好,提示Nomogram模型可用于辅助性预测GA-FG患者的术后复发情况。

综上所述,合并糖尿病、低分化、DAO、EGF和Livin均是影响GA-FG术后复发的独立危险因素,基于这5项影响因素构建的Nomogram模型对于GA-FG术后复发的预测效能较高。

参考文献

- 1 商敬坤,孙浩,唐茂财,等.胃底腺型胃癌诊断与治疗进展[J].中国肿瘤外科杂志,2023,15(2):188-191.
- 2 李义,刘倩,李敏,等.胃底腺黏膜型胃癌2例(含视频)[J].中华消化内镜杂志,2023,40(8):652-656.
- 3 李文洁,夏培晨,陈哲,等.胃底腺型胃癌的研究进展[J].中华消化内镜杂志,2022,39(9):752-755.
- 4 Kamiya A, Katai H, Ishizu K, et al. Recurrence after ESD curative resection for early gastric cancer[J]. Surg Case Rep, 2021, 7(1): 5.
- 5 Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, et al. Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: BEST-J score[J]. Gut, 2021, 70(3): 476-484.
- 6 张恩宇,李泉,吴璇,等.内镜黏膜下剥离术治疗胃癌的临床疗效及对患者预后的影响[J].癌症进展,2022,20(12):1235-1238.
- 7 严仲瑜,万远廉.消化道肿瘤外科学[M].北京:北京大学医学出版社,2003:330-331.
- 8 刘晓,于剑锋,王燕斌,等.胃底腺型肿瘤内镜黏膜下剥离术治疗的临床效果评价及病理学特点分析[J].中华消化内镜杂志,2023,40(4):308-312.
- 9 孙雪,刘娜,刘洁,等.胃底腺型胃癌内镜诊治三例并文献复习[J].中华老年医学杂志,2023,42(1):80-85.
- 10 陆宏娜,凌亭生,张学松,等.主细胞型胃底腺型胃癌的内镜及临床病理特征分析[J].中华消化内镜杂志,2023,40(11):900-908.
- 11 Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic

- submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(6): 591-622.
- 12 Suzuki H, Nonaka S, Maetani I, et al. Clinical and endoscopic features of metachronous gastric cancer with possible lymph node metastasis after endoscopic submucosal dissection and *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(5): 743-754.
- 13 Kim GH, Jung HY. Endoscopic resection of gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2021, 31(3): 563-579.
- 14 Hirai Y, Abe S, Makiguchi ME, et al. Endoscopic resection of undifferentiated early gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2023, 23(1): 146-158.
- 15 璩辉, 丁云, 夏超. 内镜黏膜下剥离术治疗不同浸润深度早期胃癌的疗效及预后的影响 [J]. *河北医学*, 2022, 28(6): 918-924.
- 16 Draganov PV, Aihara H, Karasik MS, et al. Endoscopic submucosal dissection in North America: a large prospective multicenter study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2317-2327. e2.
- 17 Bae JM. Diabetes history and gastric cancer risk: different results by types of follow-up studies[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(5): 1523-1528.
- 18 Rojas A, Lindner C, Schneider I, et al. Diabetes mellitus contribution to the remodeling of the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(12): 1997-2012.
- 19 Tian HK, Zhang Z, Ning ZK, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric signet ring cell carcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(29): 10451-10466.
- 20 Sun J, Bai YK, Fan ZG. Clinicopathological and prognostic significance of SPARC expression in gastric cancer: A meta-analysis and bioinformatics analysis[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(6): 240.
- 21 Ma M, Zheng Z, Zeng Z, et al. Perioperative enteral immunonutrition support for the immune function and intestinal mucosal barrier in gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a prospective randomized controlled study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4566.
- 22 Wang YY, Fu HJ. Analgesic effect of ultrasound-guided bilateral transversus abdominis plane block in laparoscopic gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(10): 2171-2178.
- 23 李生利, 陈克河, 李士坤, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌的效果研究 [J]. *癌症进展*, 2021, 19(7): 703-705, 709.
- 24 Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: pathogenetic mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2895.
- 25 Takada H, Sasagawa Y, Yoshimura M, et al. Single-cell transcriptomics uncovers EGFR signaling-mediated gastric progenitor cell differentiation in stomach homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3750.
- 26 马艳梅, 张鹏, 吕晓兰, 等. 胃癌组织中高尔基体磷酸化蛋白 3 和 Livin 蛋白的表达及意义 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(11): 1354-1356.
- 27 姜艳羽, 任丽梅, 武金宝, 等. 不同胃黏膜病变中 livin、survivin、Pak-1 和 caspase-7 的表达及其意义 [J]. *胃肠病学*, 2021, 26(8): 481-485.

(收稿日期 : 2024-04-26)

(本文编辑 : 周骏)

(上接第 364 页)

- 31 Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1147-1159. e5.
- 32 ClinicalTrials.gov. Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of elafibranor versus placebo in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (RESOLVE-IT)[EB/OL]. (2022-03-23) [2024-03-27] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02704403?term=Elafibranor&cond=NAFLD&draw=2&rank=4>.
- 33 Watkins PB, Kleiner DE, Bedossa P. An independent blinded review of suspected drug-induced liver injury (DILI) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients by a panel of pathologists and hepatologists: lessons learned from the seladelpar hepatotoxicity review committee (SHRC)[EB/OL]. (2021-06-18) [2024-03-27] https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ILC2021/aula-PO_1504_ILC2021.pdf
- 34 Harrison SA, Gunn NT, Khazanchi A, et al. A 52-week multi-center double-blind randomized phase 2 study of seladelpar, a potent and selective peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR-delta) agonist, in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Hepatology*, 2020, 72(S1): 1042A-1043A.
- 35 范建高, 李小英. NAFLD 更名 MAFLD、MASLD : 背景、异同、对策 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(8): 789-792.
- 36 Rich NE, Oji S, Mufti AR, et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(2): 198-210. e2.
- 37 Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(4): 474-485.
- 38 国家药品监督管理局. 非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则 (试行) [EB/OL]. (2019-12-17) [2024-03-27] <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20191220141201879.html>
- 39 FDA. Regulatory perspectives for development of drugs for treatment of NASH[EB/OL]. (2021-01-29) [2024-03-27] <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/regulatory-perspectives-development-drugs-treatment-nash-01292021>.
- 40 Harrison SA, Allen AM, Dubourg J, et al. Challenges and opportunities in NASH drug development[J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 562-573.

(收稿日期 : 2024-03-27)

(本文编辑 : 严靖)