

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250329

经内镜逆行胰胆管造影术后消化道穿孔的危险因素及诊疗策略

赵文玉, 傅 燕, 段亚娇, 唐 娟, 倪 静

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 昆明 650101

通信作者: 傅燕, ky_fuyan@163.com (ORCID: 0000-0001-6955-0199)

摘要: 经过50年的发展, 内镜逆行胰胆管造影(ERCP)目前已经成为胆胰管疾病的首选诊疗手段, 但其术后发生胰腺炎、出血、穿孔等主要并发症仍是临床面临的一大难题, 其中术后消化道穿孔死亡风险极高。因此, 探究ERCP术后穿孔的相关危险因素, 及时诊断穿孔, 制订精准防治措施至关重要。本文总结了ERCP术后穿孔的相关危险因素及诊疗措施。

关键词: 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 危险因素; 诊断; 治疗学

Risk factors, diagnosis and treatment of perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

ZHAO Wenyu, FU Yan, DUAN Yajiao, TANG Juan, NI Jing

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: FU Yan, ky_fuyan@163.com (ORCID: 0000-0001-6955-0199)

Abstract: After 50 years of clinical development, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has become the preferred method for the clinical diagnosis and treatment of cholangio-pancreatic duct diseases; however, the major postoperative complications of ERCP, such as pancreatitis, hemorrhage, and perforation, are still a difficult issue faced by clinicians, and postoperative perforation is associated with an extremely high risk of death. Therefore, it is very important to explore the risk factors for perforation after ERCP, make a definite diagnosis of perforation in a timely manner, and formulate precise prevention and treatment measures. By reviewing a large number of articles, this article summarizes the influencing factors for perforation after ERCP and related diagnosis and treatment measures.

Key words: Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde; Risk Factors; Diagnosis; Therapeutics

近年来,随着经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)及其附属器械不断改进完善,ERCP技术被广泛运用于胰胆管疾病的诊断和治疗^[1],尽管创伤小、疗效佳、安全性高的优势给患者带来极大福音,但其术后穿孔、出血、胰腺炎及感染等主要并发症的发生率仍有5%~10%^[2],其中穿孔预后最差,发生率约为0.6%,病死率高达8%~23%^[3]。造成ERCP术后消化道穿孔的主要原因包括插管困难、内镜下括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)、憩室,发生率分别为85.7%、57.1%、28.6%^[2]。ERCP术后消化道穿孔通常采取内科保守治疗或内镜下夹闭,严重腹膜刺激征和腹膜后积液时需及时行外科手术治疗。据报道,若术后穿孔诊断延迟超过24 h引起败血症和多器官衰竭,患者病死率将增加到43%^[4-5]。因此,ERCP术后消化道穿孔

虽临床少见,但如果不及时充分治疗,可造成严重后果。本文旨在总结分析ERCP术后消化道穿孔的相关危险因素及诊断治疗措施,为临床医师制订ERCP相关穿孔的管理策略提供依据,降低穿孔患者因诊断和干预延迟导致的高病死率。

1 定义及分类

ERCP术后消化道穿孔是由多种原因导致ERCP术后腹腔内或腹膜后外漏的严重术后并发症,如十二指肠镜相关创伤、乳头括约肌切开、狭窄扩张、导丝操作或支架移位等,轻者无症状或轻微腹痛,重者出现严重腹膜炎、败血症,甚至感染性休克引发多器官衰竭。欧洲胃肠内窥镜学会认为括约肌切开术(56%)是ERCP术后消化道穿孔最

常见的原因,其次是导丝操作术(23%),狭窄扩张(约4%)和支架插入或移位(约3%)等^[6]。这些原因导致的ERCP术后消化道穿孔位置常见于十二指肠壁、壶腹周围、胰管或胆管、咽部、食管、胃和肝实质的穿孔也有少量文献报道^[7-10]。目前,关于ERCP术后消化道穿孔的分类,国际上最常用的是Stapfer分型^[11],Stapfer等根据损伤机制和穿孔位置将穿孔分为4种类型,I型:内窥镜镜身直接造成的十二指肠壁穿孔;II型:由胆道或胰腺括约肌切开术或预切开术引起十二指肠内侧壁的壶腹周围穿孔;III型:由器械(导丝)、取石和/或支架植入术引起的胆管或胰管损伤;IV型:由内镜操作期间过度充气引起微小腹膜后穿孔。其中I型穿孔最严重,发生率约为18%,一旦确诊必须立即手术;而II型穿孔发生率最高,约为58%,其余III型为13%,IV型为11%^[12]。Cotton等^[13]对ERCP术后穿孔严重程度进行了分级,轻度:液体或造影剂可能泄漏,或仅轻微泄漏,液体抽吸处理时间 ≤ 3 d;中度:药物治疗4~10 d的任何明确穿孔;重度:超过10 d的治疗或干预(经皮穿刺引流或手术)。

2 危险因素

2.1 患者相关因素 我国最新ERCP穿孔管理指南^[14]认为常见的患者相关穿孔危险因素包括女性、老龄患者、疑似Oddi括约肌功能障碍、局部解剖结构改变、憩室、困难结石等。关于ERCP不良事件发生危险因素的研究结果显示,女性与任何不良事件的风险增加相关^[15-16],在多项关于ERCP穿孔研究中,女性患者往往占大多数^[8,17-18]。年龄对穿孔的影响仍有争议,一项回顾性研究^[8]提出年龄越大,穿孔的风险越大;但Benson等^[19]却认为与75岁以下的患者(10.6%)相比,75岁以上的患者(10.0%)ERCP相关并发症的发生率并不会增加,研究对象的原发疾病或者基础疾病的严重程度不同可能是造成研究结果差异的原因。可以合理的认为,身体机能下降,同时合并恶性肿瘤、心血管疾病等基础疾病的高龄患者,ERCP手术穿孔更常见,甚至术后病死率增加。

多项研究认为,既往行Billroth II胃切除术、Roux-en-Y改道术、Whipple手术的患者ERCP术后穿孔风险明显增加,总体穿孔率达18%^[8,13,20],因严重的肠粘连、肠扭曲和过长的传入袢使得进镜过程异常艰难,内镜沿活动不良的传入袢进入乳头,牵拉镜身时产生过大剪切力造成肠壁穿孔^[21]。因此,在此类患者中ERCP操作与较高的失败率和并发症发生率相关,尤其是十二指肠穿孔这一严重并发症^[22]。目前,临床研究不断改进ERCP辅助技

术以及器械设备,以期获得良好的预后。传统ERCP一般使用十二指肠镜操作,Wu等^[23]认为球囊辅助肠造影可以提高解剖结构改变术后十二指肠镜到达乳头的总体成功率。在十二指肠镜无法到达乳头的情况下,则改用小肠镜或结肠镜来管理长的传入环路^[22],不良事件(如肠穿孔)发生率较低。Cheng等^[21]使用双气囊小肠镜克服及缩短曲折和长的传入袢成功到达乳头,随后操作外套管和肠镜改变乳头的位置,并使插管和胆管的轴线对齐,利用直导管和导丝顺利进入乳头插管。在全胃切除术患者ERCP术中,使用帽辅助结肠镜进行乳头插管均未发生穿孔、出血等严重不良事件^[24]。

憩室易导致十二指肠乳头插管困难,在内镜医师盲目进镜或无法识别乳头时,不仅降低了插管成功率还增加了穿孔的风险^[25]。Karaahmet等^[26]研究认为,壶腹周围憩室与较高的插管并发症(穿孔、出血和胰腺炎)发生率有很强的相关性。但也有部分研究描述了有或没有憩室的患者ERCP术后穿孔的发生率相似^[27-29]。此外,近期一项研究也发现壶腹周围憩室并不影响插管困难、穿孔、胰腺炎等并发症的发生,但建议当乳头位于憩室边缘低位或憩室深位时,术者应尽量避免穿孔^[30]。

2.2 操作相关因素 经验丰富的内镜中心认为困难插管是ERCP术后穿孔的独立危险因素^[2,18],腹部大手术后解剖结构改变、乳头或胰胆管严重狭窄的患者往往需要反复尝试插管,插管时间 > 5 min,即视为困难插管^[3],插管过程中因长时间接触乳头,导致组织水肿发生穿孔风险大大增加。面对上述困难病例的情况,ERCP手术操作时间会相应延长。Enns等^[8]将手术时间视为ERCP相关穿孔的独立预测因素,认为ERCP手术时间每超过平均手术时间10 min,穿孔风险将增加1.26倍,原因是长时间的手术需要更具侵入性的方法来获得所需的结果。

EST已被证实是ERCP术后穿孔的风险因素^[8,17]。EST乳头切开方向一般为11~12点钟方向,当操作时偏离标准的切开方向或者切开长度超过胆总管下端十二指肠壁内段(> 1.5 cm),可能会导致II型十二指肠穿孔。Billroth II胃切除术患者Vater乳头位置颠倒(5~6点钟方向)导致乳头可视化不佳,因此EST切开的尺寸减小,发生穿孔的风险极大^[22]。为此,临床研究人员不断探索Billroth II患者括约肌治疗的最佳辅助技术,以及附件的改进。现常用的技术包括在先前插入的支架上进行针刀乳头切开术,或利用可旋转或专用倒置乳头刀矫正切割轴线,成功进行乳头括约肌切开,尽可能降低穿孔风险^[22,31]。为避免Billroth II患者EST的技术问题,乳头球

囊扩张术也被建议为有效的替代技术,尤其适用于缺乏剥离器的前视内窥镜的ERCP中。此外,一些研究表明对于Billroth II胃切除术患者,单纯大球囊扩张术或联合EST取出难治结石是安全、有效的^[32-33]。

近些年,预切开术作为增加ERCP插管成功率的一门新辅助技术,广泛应用于临床胆管插管困难患者。Navaneethan等^[16,34]研究表明预切开术的总插管率为90.0%,而持续尝试插管为86.3% ($OR=1.98; 95\%CI:0.70 \sim 5.65$),并且成功的预切开与不良事件(包括术后胰腺炎、穿孔、出血等)风险增加无关。尽管预切开术能提高反复插管失败患者的插管成功率,但有研究认为预切开术会增加ERCP术后穿孔风险,原因可能是预切前对乳头插管反复尝试引起乳头水肿或者预切失败后继续尝试导管插管,造成乳头重复性创伤,大大增加穿孔风险^[6,16,18,35]。值得注意的是,预切开术并不是治疗性ERCP常规操作技术,只有反复插管失败后才进行预切开,并且建议由经验丰富的内镜医师操作可以有效预防穿孔不良事件发生。

内镜下乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)因术后穿孔、出血发生率低的特点而作为EST的替代措施,但EPBD术后穿孔仍时有发生。我国指南^[14]认为EPBD术后穿孔常见于以下4种情况:(1)扩张时球囊直径大于胆管下端直径;(2)球囊与胆管轴向不一致导致撕裂;(3)结石嵌顿在胆管壁和球囊之间;(4)难以扩开的狭窄继续加压扩张。通常,在理想胆道环境下,只要气囊充气不超过制造商建议的最大充气压力,穿孔基本少有发生,但如果遇到胆管远端狭窄、充气阻力大,仍持续充气就可能出现管壁穿孔的情况。多项研究结果认为胆管远端狭窄和球囊过度充气视为ERCP术后穿孔的危险因素^[36-39]。近年来,Kamada等^[40]开发了一项新技术,该技术通过限制球囊充气压力来防止球囊意外过度加压,从而显著降低ERCP术后穿孔的发生风险。

清除难治胆管结石时,置入的取石网篮意外嵌顿或断裂,或置入网篮与胆管轴向成角,会增加胆管壁的机械性损伤和穿孔风险。导丝在ERCP术中的作用毋庸置疑,但操作不当也会导致穿孔的发生,在一项关于壶腹周围内镜术后胰胆管和十二指肠穿孔的大数据分析中,12 427例术中出现穿孔75例,其中穿孔由导丝插入的有24例(32%),可能是推进导丝时插入假道,造成胆胰管穿孔^[41]。近些年有个报道^[42-43],因结石、壶腹周围肿瘤等疾病行ERCP支架置入术的患者术后出现支架移位导致十二指肠穿孔的情况,1例患者在紧急外科修复术后10 d顺利出院,而另1例患者术后死于多器官衰竭。

因此,对于这些罕见穿孔病例,早期诊断和治疗非常具有挑战性。

内镜医师的经验也是影响手术结果的因素之一,经验丰富的内镜医师能减少患者ERCP术后并发症和手术相关的危险因素^[15]。单变量Logistic回归分析结果指出,经验丰富的内镜中心和内镜医生行ERCP穿孔时,出现危及生命的情况较少^[17]。此外,尽管操作意外鲜有发生,但内镜医师仍不能大意。在1例极为罕见的病例报告中,内窥镜意外进入十二指肠空肠曲,机械性挫伤肠壁导致穿孔,在急诊剖腹手术行一期缝合并放置鼻空肠管治疗后患者得以好转出院^[44]。

3 诊断

ERCP术后消化道穿孔的早期诊断可显著改善ERCP术后穿孔患者的预后并降低病死率,许多研究强调早期识别ERCP穿孔的重要性,但对于早期和晚期诊断时间的确定目前尚缺乏共识。曾有研究将ERCP术中发现穿孔定义为早期诊断,晚期诊断为返回病房或出院后发现穿孔^[45]。在Borazan等^[46]最新研究中,早期诊断时间包括ERCP术开始后24 h内,根据诊断时间划分了早期诊断组和晚期诊断组,结果显示早期诊断穿孔的患者病死率明显低于晚期诊断组(7.5% vs 36.4%, $P=0.014$),并且早期诊断的患者(除了I型穿孔外)需要手术干预的较少,这表明早期诊断和治疗可显著降低ERCP术后穿孔的病死率和手术率。因此,要求内镜医师不仅有精湛的内镜技术还要有丰富的经验和敏锐的观察力,能及时诊断术中穿孔及其类型。通常术中穿孔能直接在内镜下观察到破损或在X线透视下观察到造影剂渗漏。术中诊断的穿孔,目前在大多数情况下可使用内镜夹闭合,但是较大的穿孔,应紧急外科会诊,同时评估内镜下闭合的可行性。关于ERCP术后穿孔的诊断,我国最新指南^[14]建议在患者离开手术室前密切关注患者生命体征,并且在其清醒状态下进行一次腹部查体,若患者出现发热、血氧饱和度下降、明显的腹部阳性体征或腹胸颈部皮下气肿,应警惕穿孔发生。ERCP术后穿孔4~6 h出现腹痛,放射或不放射到背部,同时伴有白细胞增多、发热和心跳过速,治疗不及时的患者可能在12 h后发展为全身性炎症反应综合征,需要及时手术治疗^[47-48]。

对于ERCP术中未发现穿孔或术后怀疑穿孔的患者,可以通过X线和CT等影像学检查观察到肠外积气和腹膜后或腹腔内局部积液以及造影剂泄漏来判断患

者的穿孔类型,从而制订相应的治疗方案。但需要强调的是,成像上的气体量与患者穿孔严重程度无关,因其与隐匿损伤后手术过程中内窥镜气体注入量有关^[49-50]。通常腹部CT诊断穿孔灵敏度和特异度较X线高,我国指南^[14]建议ERCP术后疑似穿孔的患者常规行急诊腹部CT,若急诊腹部CT检查不明确,但症状、体征明显的患者,建议术后12~24 h内再次复查腹部CT和实验室检查。当ERCP相关穿孔患者出现严重腹痛或腹膜刺激征伴有CT显示的腹膜内或腹膜后积液时,应通过紧急手术关闭穿孔部位并引流积液^[51]。

I型穿孔主要由内窥镜过度施压于十二指肠壁直接造成大面积穿孔,镜下可直接观察到黏膜撕裂或固有肌层暴露,伴出血、管腔收缩,而术后X线摄片或腹部CT可见大量造影剂渗透到腹腔,有时会观察到气胸或者皮下气肿^[11, 51]。尽管I型穿孔是Stapfer四类穿孔分型中最严重的,但操作中常可及时发现,快速诊断并制订治疗方案,内镜及外科治疗成功率高。II型穿孔可以通过ERCP术中造影剂外渗和镜下EST切口处直接观察腹膜后间隙诊断^[51],但有时发生的比较隐匿,术后游离空气通常聚集在十二指肠和胰头后方,右侧肾周、肾前旁间隙及下腔静脉周围也可见,但很少有气体聚集在膈下,X线检查时容易漏诊,一般首选腹部CT检查明确诊断。另外,II型穿孔患者会出现腹痛、发热和血清淀粉酶升高等临床症状,容易与ERCP术后胰腺炎混淆,建议结合辅助检查进行鉴别诊断。III型穿孔由金属导丝或支架、网篮等器械突破远端胆管或十二指肠所致,可以通过X线观察到器械偏离管道确定,也可以经口胆管镜的内镜发现非胆管黏膜的腔外结构诊断,另外,造影剂外渗也能证实III型穿孔^[51]。IV型穿孔是少见的不明原因穿孔,CT检查可显示后腹膜或腹腔积气,Genzlinger等^[52]认为腹膜后气体可能与使用压缩空气维持管腔通畅有关,通常无明显临床症状,不需要手术干预。

4 治疗措施

对于ERCP术后穿孔的患者而言,早期诊断穿孔后选择适合的治疗方案非常重要,有研究将ERCP诊断和治疗间隔的时间视为影响患者病死率的唯一因素^[53]。ERCP术后相关穿孔的治疗方式主要包括保守治疗、内镜治疗和外科治疗,其中保守治疗包括营养支持、鼻肠管肠内营养、抗感染治疗、胃肠减压,以及抑制胃酸和胰液分泌;内镜治疗包括内镜下专用缝合器械、金属夹缝合技术以及金属支架封闭缺损技术、鼻胆管引流等;外科治疗包

括Kocher手法缝合修复、胆道切开术+T管、胃肠造口术等^[3, 53-55]。对于选择手术治疗还是保守治疗,许多学者主张由临床表现和影像学检查提示的损伤机制、部位确定穿孔类型来指导^[56]。一项来自三级内镜中心的研究数据^[18]显示,CT检查结果可作为临床决策的重要参考依据,腹腔内游离气体或液体的存在应作为手术干预的评估指标,而大量造影剂外渗、腹膜炎、败血症的全身症状和I型穿孔的怀疑是手术的有力指征。选择合适的治疗方案和恰当的治疗时机不仅能减少患者的住院时间,还能降低患者病死率。最新研究结果表明,无症状和影像学特征患者、单纯腔外积气的无症状患者或仅轻微腹痛并腹膜后积液有限的患者无须额外治疗,定期随访腹痛症状、实验室检查和腹部CT即可顺利出院,而对于术中诊断或者术后出现腹腔积液、腹膜炎和/或败血症的患者手术治疗能明显改善预后^[51]。对于早期诊断和治疗的最佳时机,有研究认为在12 h内最有效,不迟于24 h,满足手术指征的穿孔患者早期手术对比晚期手术有较低的病死率,预后较好^[57]。

Stapfer I型穿孔最佳治疗措施是手术^[53, 58],根据Stapfer等^[11]研究报道,Stapfer I型穿孔主要是由十二指肠镜直接造成肠壁穿孔的,穿孔范围大约是镜身直径大小,需要立即手术修复缺损。近些年,内镜治疗因住院时间短、创伤小、费用低而被认为是外科手术的有效替代措施,目前内镜闭合穿孔方法和设备(包括经内镜钳道金属夹、外置内镜吻合夹、圈套器、套扎带、纤维蛋白密封胶)已成功应用于穿孔患者^[57, 59]。内镜闭合可作为治疗Stapfer I型穿孔早期的首选方法,对术中诊断的I型穿孔,可立即采用内镜闭合技术封闭创口,术后放置引流管或支架进行胆汁胰液引流再辅以保守治疗避免原发疾病加重^[14, 54, 60]。在Shi等^[61]研究中,7例I型穿孔采用多个止血夹成功处理,同时进行胃肠减压、禁食、使用广谱抗生素治疗,术后复查CT显示腹膜后空气较前明显减少,所有患者经治疗后均顺利康复出院。但美国胃肠病学学会建议对于较大的I型十二指肠穿孔(十二指肠外侧壁撕裂>3 cm),应紧急外科会诊,同时评估内镜下闭合的可行性,充分考虑内镜闭合的困难程度^[62],如果内镜闭合不可行,则考虑手术干预。一项长达15年的回顾性研究^[58]中,Jiménez等对21例I型穿孔患者进行分析,2例患者由于年龄和合并症不适合手术,接受了保守治疗,其余19例患者均在诊断穿孔后立即接受外科修复并放置引流管引流胆汁,最终顺利出院(除外2例高龄胆总管结石患者死于并发症和合并症)。

Stapfer II型和III型穿孔在没有显著并发症(腹腔积液、腹膜刺激和/或败血症)情况下推荐非手术治疗^[54,58,60,11],对穿孔患者进行抗感染、胃肠减压、抑制胃酸及胰液分泌以及鼻空肠管肠内营养治疗,期间严密观察患者腹部体征,定期复查腹部CT和血常规、生化、感染指标等评估患者病情。有研究认为,对于II型穿孔患者来说,主动内镜治疗可能优于被动保守治疗^[61]。若内镜医师在术中发现穿孔应该尝试封闭创口,置入鼻胆管引流胆汁,再于Treitz韧带以远10 cm放置鼻肠管,十二指肠放置胃管减压^[14,61]。现今,除了采用内镜下钛夹闭合技术外,内镜下全覆盖自膨胀金属支架(FC-SEMS)封闭穿孔技术越来越成熟,多项研究表明FC-SEMS对治疗II型和III型穿孔安全有效,FC-SEMS不仅能直接封闭缺损,还能引流胆汁胰液,有助于减轻疼痛、降低白细胞和缩短住院时间^[55,63-64]。在2022年对II型穿孔患者的回顾性分析中,放置FC-SEMS被证明对ERCP术中和术后诊断为II型穿孔的患者均安全,无患者需要外科手术或出现死亡^[65]。虽然II型穿孔不及I型穿孔严重,但因延迟诊断或保守治疗失败可导致大量腹膜后积液、严重的腹膜后脓肿、腹膜炎,在闭合创口后需进行腹腔及后腹膜引流,通常采用超声引导下经皮穿刺引流术^[66]或超声内镜引导下胆汁瘤腔内引流术^[67]。若内镜医师在术中诊断出Stapfer III型穿孔,可通过塑料支架、FC-SEMS和鼻胆道引流,采用临时胆道引流将胆汁从穿孔处转移,使创口能够快速愈合,在胆道引流和覆盖缺损方面,FC-SEMS是最有效的方式,其次是塑料支架^[68]。若Stapfer II型和III型穿孔在内镜或介入技术治疗效果不佳,出现腹痛严重、腹膜炎体征明显或全身感染症状加重,外科手术则是唯一的选择。

Stapfer IV型穿孔患者基本无明显临床症状,仅在CT检查中观察到后腹膜或腹腔积气,保守治疗后大多数能够顺利出院^[53,58,60],若出现腹腔积液合并腹腔感染,可在超声介入下经皮穿刺引流,再予抗生素、抑酸护胃、胃肠减压以及肠内营养治疗。也有研究建议对立即发现的IV型穿孔患者进行塑料支架置入治疗,8例Stapfer IV穿孔患者中有6例接受了内镜治疗,其中4例(44.4%)患者在识别出腹膜后积气后放置胆道支架,术后顺利出院^[45]。

5 小结

近些年,随着ERCP介入手术应用范围的扩大,术后穿孔病例的绝对数量也在增加,尽管它仍然是一个罕见的并发症,但ERCP术后相关穿孔可以证明是致命的。

一旦发生穿孔,立即诊断和早期处理是使病死率最小化的关键因素。我国最新指南^[14]建议:对于存在危险因素的患者,术前应全面评估手术风险、制订周密的手术方案,适当取舍,选择安全有效的操作;术中应谨慎操作,尤其在有腹部手术史、壶腹周围憩室的患者,在进镜、乳头切开、插管、取石时应注意动作轻柔,尽量缩短手术时间并采用简单有效的处理方法;术后密切观察,一旦出现腹痛、发热等异常表现,应及时诊断和处理,以免延误病情。美国胃肠病学会认为在进行侧视十二指肠镜检查之前,先使用标准的上消化道内窥镜来识别和标记胰胆管的入口,可能有助于降低消化道解剖结构改变的患者穿孔的风险。在行EST手术时要严格把握切开长度、力度及方向,切开长度不超过胆管肠腔内隆起段,逐步切开可控制电流能量的传输,使用具有可控脉冲混合电流的新一代发电机可以减少“拉链割伤”的发生率^[62]。此外,内窥镜医生严格掌握ERCP手术适应证,在管理患者时认真评估患者是否可以考虑其他辅助检查和治疗方案,如磁共振胰胆管造影(MRCP)或经皮穿刺引流。对于“高风险”和“低收益”的患者来说,在进行ERCP之前都必须考虑进行微创成像(如MRCP或内镜超声)^[8]。

目前国内外关于ERCP术后穿孔危险因素的研究普遍认为腹部大手术、壶腹憩室、EST、EPBD以及内镜医师经验不足会大大增加患者ERCP术后穿孔的风险。因此,对于存在相关危险因素的患者,内窥镜医师应当做到术前充分评估,术中谨慎操作和术后严密观察。另外,ERCP术后穿孔早诊断、早治疗对于减少患者发病率、病死率及住院时间至关重要,一般认为在术中及时诊断或术后24 h内诊断穿孔并立即采取适合的治疗措施,患者的病死率将会大大降低。目前关于ERCP术后穿孔的治疗方法包括手术治疗和非手术治疗,根据早期诊断损伤的大小、位置和类型,选择治疗方案和手术时机在ERCP术后穿孔管理中起着非常重要的作用。尽管保守治疗是ERCP术后穿孔的基础治疗方案,但近年研究表明单纯保守治疗亦可获得良好预后,目前由于ERCP术后穿孔病例数量少且患者群体异质性,尚未形成统一的治疗共识,未来还需要更多相关大数据研究。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 赵文玉负责课题设计,拟定写作思路,撰写论文;段亚娇、唐娟负责修改论文;倪静负责文献搜集及分析;傅燕负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] GUO SL, YANG X, HU HH, et al. Efficacy and safety of ERCP in minimally invasive treatment for biliary and pancreatic diseases[J/OL]. Chin J Hepatic Surg (Electronic Edition), 2023, 12(2): 216-220. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.02.018.
郭世龙, 杨潇, 胡欢欢, 等. ERCP在胆胰疾病微创治疗中的有效性及安全性[J/OL]. 中华肝胆外科手术学电子杂志, 2023, 12(2): 216-220. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2023.02.018.
- [2] AK C, AYKUT H, PALA EM, et al. Post-ERCP complication analysis of an experienced center[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2022, 32(6): 707-713. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001113.
- [3] ERCP Group, Chinese Society of Digestive Endoscopy; Biliopancreatic Group, Chinese Association of Gastroenterologist and Hepatologist; National Clinical Research Center for Digestive Diseases. Chinese guidelines for ERCP (2018) [J]. Chin J Int Med, 2018, 57(11): 772-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.002.
中华医学会消化内镜学分会ERCP学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国ERCP指南(2018版)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(11): 772-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.002.
- [4] MACHADO NO. Management of duodenal perforation post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography. When and whom to operate and what factors determine the outcome? A review article[J]. JOP, 2012, 13(1): 18-25.
- [5] ANDRIULLI A, LOPERFIDO S, NAPOLITANO G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: A systematic survey of prospective studies[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(8): 1781-1788. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
- [6] PASPATIS GA, DUMONCEAU JM, BARTHET M, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) position statement[J]. Endoscopy, 2014, 46(8): 693-711. DOI: 10.1055/s-0034-1377531.
- [7] POLITOVÁ P, DOUDA L, ŠTRINCL L, et al. Perforation of colon sigmoidum as a delayed complication of ERCP[J]. Gastroenterol Hepatol, 2022, 76(6): 504-507. DOI: 10.48095/ccgh2022504.
- [8] ENNS R, ELOUBEIDI MA, MERGENER K, et al. ERCP-related perforations: Risk factors and management[J]. Endoscopy, 2002, 34(4): 293-298. DOI: 10.1055/s-2002-23650.
- [9] KAYASHIMA H, IKEGAMI T, KASAGI Y, et al. Liver parenchyma perforation following endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Case Rep Gastroenterol, 2011, 5(2): 487-491. DOI: 10.1159/000331135.
- [10] NASIR UM, AHMED A, PANCHAL D, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography leading to pharyngeal perforation[J]. Case Rep Gastroenterol, 2020, 14(1): 80-86. DOI: 10.1159/000506182.
- [11] STAFFER M, SELBY RR, STAIN SC, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy[J]. Ann Surg, 2000, 232(2): 191-198. DOI: 10.1097/0000658-200008000-00007.
- [12] CIROCCHI R, KELLY MD, GRIFFITHS EA, et al. A systematic review of the management and outcome of ERCP related duodenal perforations using a standardized classification system[J]. Surgeon, 2017, 15(6): 379-387. DOI: 10.1016/j.surge.2017.05.004.
- [13] COTTON PB, GARROW DA, GALLAGHER J, et al. Risk factors for complications after ERCP: A multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(1): 80-88. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.039.
- [14] Endoscopic Surgery Group, Digestive Endoscopy Branch, Chinese Medical Association; Endoscopic Surgery Expert Working Group, Chinese College of Surgeons; Professional Committee of Pancreatic Disease, Chinese Medical Doctor Association. Guideline for the management of complications of duodenal perforation associated with ERCP in China (2023 edition) [J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(1): 1-9. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231025-00166.
中华医学会消化内镜学分会内镜外科学组, 中国医师协会外科医师分会内镜外科专家工作组, 中国医师协会胰腺病专业委员会. 中国ERCP致十二指肠穿孔并发症管理指南(2023版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(1): 1-9. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231025-00166.
- [15] KATSINELOS P, LAZARAKI G, CHATZIMAVROUDIS G, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: An analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist[J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(1): 65-72.
- [16] NAVANEETHAN U, KONJETI R, LOURDUSAMY V, et al. Precut sphincterotomy: Efficacy for ductal access and the risk of adverse events[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(4): 924-931. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.015.
- [17] LANGERTH A, ISAKSSON B, KARLSON BM, et al. ERCP-related perforations: A population-based study of incidence, mortality, and risk factors[J]. Surg Endosc, 2020, 34(5): 1939-1947. DOI: 10.1007/s00464-019-06966-w.
- [18] WEISER R, PENCOVICH N, MLYNARSKY L, et al. Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations: Experience of a tertiary center[J]. Surgery, 2017, 161(4): 920-929. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.029.
- [19] BENSON ME, BYRNE S, BRUST DJ, et al. EUS and ERCP complication rates are not increased in elderly patients[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(11): 3278-3283. DOI: 10.1007/s10620-010-1152-2.
- [20] TAKANO S, FUKASAWA M, SHINDO H, et al. Risk factors for perforation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in post-reconstruction intestinal tract[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(1): 10-18. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i1.10.
- [21] CHENG CL, LIU NJ, TANG JH, et al. Double-balloon enteroscopy for ERCP in patients with billroth II anatomy: Results of a large series of papillary large-balloon dilation for biliary stone removal[J]. Endosc Int Open, 2015, 3(3): E216-E222. DOI: 10.1055/s-0034-1391480.
- [22] LICHTENSTEIN DR. Post-surgical anatomy and ERCP[J]. Tech Gastrointest Endosc, 2007, 9(2): 114-124.
- [23] WU WG, ZHANG WJ, GU J, et al. Retrieval-balloon-assisted enterography for ERCP after Billroth II gastroenterostomy and Braun anastomosis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(31): 10921-10926. DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10921.
- [24] NI JB, ZHU MY, LI K, et al. The feasibility of cap-assisted routine adult colonoscope for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Roux-en-Y reconstruction after total gastrectomy[J]. J Dig Dis, 2021, 22(12): 721-726. DOI: 10.1111/1751-2980.13069.
- [25] MU PL, YUE P, LI FW, et al. Does periampullary diverticulum affect ERCP cannulation and post-procedure complications? An up-to-date meta-analysis[J]. Turk J Gastroenterol, 2020, 31(3): 193-204. DOI: 10.5152/tjg.2020.19058.
- [26] KARAAHMET F, KEKILLI M. The presence of periampullary diverticulum increased the complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(9): 1009-1012. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001172.
- [27] JAYARAJ M, MOHAN BP, DHINDSA BS, et al. Periampullary diverticula and ERCP outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(5): 1364-1376. DOI: 10.1007/s10620-018-5314-y.
- [28] SFARTI VC, BĂLAN G Jr, CHIRIAC AŞ, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with periampullary diverticula[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(3): 833-837.
- [29] YUE P, WANG ZY, ZHANG LD, et al. Clinical characteristics of choledocholithiasis combined with periampullary diverticulum and influencing factor analysis for difficult cannulation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a report of 1 920 cases[J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(1): 113-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221201-00723.
岳平, 王震宇, 张雷达, 等. 胆总管结石合并壶腹周围憩室临床特征及ERCP发生困难插管的影响因素分析(附1 920例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(1): 113-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221201-00723.
- [30] SHI HX, YE YQ, ZHAO HW, et al. A new classification of periampul-

- lary diverticulum: Cannulation of papilla on the inner margins of the diverticulum (type IIa) is more challenging[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 252. DOI: 10.1186/s12876-023-02862-9.
- [31] PARK TY, SONG TJ. Recent advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography in billroth II gastrectomy patients: A systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(24): 3091-3107. DOI: 10.3748/wjg.v25.i24.3091.
- [32] KIM GH, KANG DH, SONG GA, et al. Endoscopic removal of bile-duct stones by using a rotatable papillotome and a large-balloon dilator in patients with a Billroth II gastrectomy (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(7): 1134-1138. DOI: 10.1016/j.gie.2007.12.016.
- [33] JANG HW, LEE KJ, JUNG MJ, et al. Endoscopic papillary large balloon dilatation alone is safe and effective for the treatment of difficult choledocholithiasis in cases of billroth II gastrectomy: A single center experience [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6): 1737-1743. DOI: 10.1007/s10620-013-2580-6.
- [34] NAVANEETHAN U, KONJETI R, VENKATESH PG, et al. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangiopancreatography related complications: An updated meta-analysis[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2014, 6(5): 200-208. DOI: 10.4253/wjge.v6.i5.200.
- [35] MANES G, di GIORGIO P, REPICI A, et al. An analysis of the factors associated with the development of complications in patients undergoing precut sphincterotomy: A prospective, controlled, randomized, multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(10): 2412-2417. DOI: 10.1038/ajg.2009.345.
- [36] PARK SJ, KIM JH, HWANG JC, et al. Factors predictive of adverse events following endoscopic papillary large balloon dilation: Results from a multicenter series[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 1100-1109. DOI: 10.1007/s10620-012-2494-8.
- [37] DUMONCEAU JM, KAPRAL C, AABAKKEN L, et al. ERCP-related adverse events: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149. DOI: 10.1055/a-1075-4080.
- [38] SHIM CS, KIM JW, LEE TY, et al. Is endoscopic papillary large balloon dilation safe for treating large CBD stones?[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22(4): 251-259. DOI: 10.4103/1319-3767.187599.
- [39] YAMAUCHI H, IWAI T, OKUWAKI K, et al. Risk factors for perforation during endoscopic papillary large balloon dilation and bile duct stone removal[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(5): 1890-1900. DOI: 10.1007/s10620-021-06974-8.
- [40] KAMADA H, KOBARA H, YAMANA H, et al. Repeated balloon inflation under low pressure may reduce serious adverse events during endoscopic papillary large balloon dilation[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2022, 29(5): e33-e35. DOI: 10.1002/hbp.987.
- [41] FATIMA J, BARON TH, TOPAZIAN MD, et al. Pancreaticobiliary and duodenal perforations after perampullary endoscopic procedures: Diagnosis and management[J]. *Arch Surg*, 2007, 142(5): 448-454; discussion 454-455. DOI: 10.1001/archsurg.142.5.448.
- [42] IDA BB. A rare clinical presentation of third part duodenal perforation due to post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography stent migration on advanced stage peri-ampullary tumor[J]. *JGH Open*, 2021, 5(8): 968-970. DOI: 10.1002/jgh3.12608.
- [43] TIRELLI F, MIRCO P, FRANSVEA P, et al. Perforation due to biliary stent: Case report and review[J]. *Dig Dis Interv*, 2021, 5(4): 324-330. DOI: 10.1055/s-0041-1733777.
- [44] GANDHI JA, SHINDE PH, NAGUR BK, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography scope-induced duodenojejunal flexure perforation: The world's first case[J]. *J Dig Endosc*, 2017, 8(3): 145-147. DOI: 10.4103/jde.jde.87.16.
- [45] BILL JG, SMITH Z, BRANCHECK J, et al. The importance of early recognition in management of ERCP-related perforations[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(12): 4841-4849. DOI: 10.1007/s00464-018-6235-8.
- [46] BORAZAN E, KONDUK BT. Comparison of early and delayed diagnosis of mortality in ERCP perforations: A high-volume patient experience[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2020, 26(5): 746-753. DOI: 10.14744/tjtes.2020.61289.
- [47] CHANDRASEKHARA V, KHASHAB MA, MUTHUSAMY VR, et al. Adverse events associated with ERCP[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1): 32-47. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.051.
- [48] MANOHARAN D, SRIVASTAVA DN, GUPTA AK, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: An imaging review[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(6): 2205-2216. DOI: 10.1007/s00261-019-01953-0.
- [49] WU HM, DIXON E, MAY GR, et al. Management of perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): A population-based review[J]. *HPB (Oxford)*, 2006, 8(5): 393-399. DOI: 10.1080/13651820600700617.
- [50] AVGERINOS DV, LLAGUNA OH, LO AY, et al. Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Related duodenal perforations[J]. *Surg Endosc*, 2009, 23(4): 833-838. DOI: 10.1007/s00464-008-0157-9.
- [51] SHIMIZU T, YOSHIOKA M, MATSUSHITA A, et al. Causes and management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforation: A retrospective study[J]. *J Nippon Med Sch*, 2023, 90(4): 316-325. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2023_90-305.
- [52] GENZLINGER JL, MCPHEE MS, FISHER JK, et al. Significance of retroperitoneal air after endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(5): 1267-1270. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00996.x.
- [53] TASAR P, KILICTURGAY SA. Early results of conservative and surgical approach in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Perforations Single center experience[J]. *Ann Ital Chir*, 2023, 94: 367-374.
- [54] PASPATIS GA, ARVANITAKIS M, DUMONCEAU JM, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) position statement-update 2020[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(9): 792-810. DOI: 10.1055/a-1222-3191.
- [55] ODEMIS B, OZTAS E, KUZU UB, et al. Can a fully covered self-expandable metallic stent be used temporarily for the management of duodenal retroperitoneal perforation during ERCP as a part of conservative therapy?[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016, 26(1): e9-e17. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000240.
- [56] TAVUSBAY C, ALPER E, GÖKOVA M, et al. Management of perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2016, 22(5): 441-448. DOI: 10.5505/tjtes.2016.42247.
- [57] ZHU GY, HU FL, WANG CM. Recent advances in prevention and management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related duodenal perforation[J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2021, 16(1): 19-29. DOI: 10.5114/wiitm.2020.101025.
- [58] JIMÉNEZ CUBEDO E, LÓPEZ MONCLÚS J, LUCENA DE LA POZA JL, et al. Review of duodenal perforations after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Hospital Puerta de Hierro from 1999 to 2014[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018, 110(8): 515-519. DOI: 10.17235/reed.2018.5255/2017.
- [59] KIM K, KIM EB, CHOI YH, et al. Repair of an endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related large duodenal perforation using double endoscopic band ligation and endoclippling[J]. *Clin Endosc*, 2017, 50(2): 202-205. DOI: 10.5946/ce.2016.112.
- [60] MIAO YS, LI YY, CHENG BW, et al. Clinical analysis of 45 cases of perforation were identified during endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedure[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1039954. DOI: 10.3389/fmed.2022.1039954.
- [61] SHI D, YANG JF, LIU YP. Endoscopic treatment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related duodenal perforations[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2019, 29(3): 385-391. DOI: 10.1089/lap.2018.0617.
- [62] LEE JH, KEDIA P, STAVROPOULOS SN, et al. AGA clinical practice update on endoscopic management of perforations in gastrointestinal tract: Expert review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(11): 2252-2261. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.045.

- [63] TRINGALI A, CINTOLO M, HASSAN C, et al. Type II-III ERCP-related perforations treated with temporary Fully covered self-expandable stents [J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(10): 1169-1170. DOI: 10.1016/j.dld.2017.06.005.
- [64] TRINGALI A, PIZZICANNELLA M, ANDRISANI G, et al. Temporary FC-SEMS for type II ERCP-related perforations: A case series from two referral centers and review of the literature[J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53(6): 760-767. DOI: 10.1080/00365521.2018.1458894.
- [65] BOZBIYIK O, CETIN B, GUMUS T, et al. Fully covered self-expandable metal stent for intraprocedural or late-diagnosed Type-II endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 385. DOI: 10.1186/s12876-022-02466-9.
- [66] THEOPISTOS V, THEOCHARIS G, KONSTANTAKIS C, et al. Non-operative management of type 2 ERCP-related retroperitoneal duodenal perforations: A 9-year experience from a single center[J]. Gastroenterology Res, 2018, 11(3): 207-212. DOI: 10.14740/gr1007w.
- [67] SAKAMOTO J, OGURA T, UENO S, et al. Evaluation of exclusive internal endoscopic drainage for complex biloma with transluminal and transpapillary stenting[J]. Endosc Int Open, 2024, 12(2): e262-e268. DOI: 10.1055/a-2261-3137.
- [68] ŞENOCAK R, COŞKUN AK, KAYMAK Ş, et al. Successful conservative treatment of type 3 injury (ductal injury) developing after ERCP[J]. Arab J Gastroenterol, 2018, 19(2): 88-90. DOI: 10.1016/j.ajg.2018.02.005.

收稿日期: 2024-06-29; 录用日期: 2024-08-08

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHAO WY, FU Y, DUAN YJ, et al. Risk factors, diagnosis and treatment of perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(3): 580-587.

赵文玉, 傅燕, 段亚娇, 等. 经内镜逆行胰胆管造影术后消化道穿孔的危险因素及诊疗策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 580-587.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | TGM2介导的组蛋白血清素化通过MYC信号通路促进肝细胞癌进展

肝细胞癌(HCC)是一种侵袭性强、进展快且对现有治疗耐药的恶性肿瘤,患者长期生存率较低。因此,深入研究HCC进展的分子机制并寻找新的靶向治疗方法至关重要。5-羟色胺是一种由色氨酸产生的神经递质,研究表明,血小板分泌的5-羟色胺在肝癌细胞的免疫调节、血管生成、增殖和转移中起重要作用,但其具体分子机制尚不明确。此外,转谷氨酰胺酶2(TGM2)在肿瘤细胞的增殖、转移和耐药性中发挥重要作用,而TGM2介导的新型组蛋白修饰H3Q5ser在肝癌进展中的作用仍有待揭示。

2025年1月7日,华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心陈孝平院士、张必翔教授和张学武研究员等在*Journal of Hepatology*在线发表题为“TGM2-mediated histone serotonylation promotes HCC progression via MYC signalling pathway”的研究论文,研究发现,TGM2可作为预测肝癌患者预后的生物标志物,靶向其转谷氨酰胺酶活性可能是抑制肝癌进展的有效策略。通过对比肝癌患者与健康人的血清5-羟色胺浓度,发现5-羟色胺在肝癌组织中蓄积。临床病理分析显示,TGM2表达与较高的AFP水平、较差的肿瘤分化和晚期BCLC分期呈正相关,表明TGM2高表达预示较差预后。通过建立TGM2基因敲除和核特异性过表达的小鼠及肝癌细胞模型,结合体内外实验,证实TGM2,尤其是核定位的TGM2,促进肝癌的发生和发展。进一步研究发现,TGM2通过其转谷氨酰胺酶活性介导H3Q5Ser修饰,推动肝癌进展。

机制上,H3Q5ser修饰富集于MYC靶基因启动子区域,转录中介因子1 β (TIF1- β ,又称TRIM28)介导MYC转录因子对TGM2的募集,进而通过H3Q5ser修饰促进MYC靶基因转录,从而促进MYC信号通路的激活。最后,靶向TGM2转谷氨酰胺酶活性的抑制剂GK921显著抑制肝癌的进展,并在临床前模型中显示出与索拉非尼治疗的协同作用,且TGM2抑制剂未引起明显的骨髓抑制或组织损伤。

本研究揭示了核定位的TGM2通过介导H3Q5ser修饰在肝癌进展中的关键作用。TRIM28介导MYC招募TGM2,增强MYC靶基因启动子的H3Q5ser修饰,从而激活MYC信号通路。此外,抑制TGM2的转谷氨酰胺酶活性可有效抑制肝癌进展,并在临床前模型中与索拉非尼协同作用。因此,靶向TGM2有望为肝癌治疗提供新的策略。

摘译自 DONG R, WANG T, DONG W, et al. TGM2-mediated histone serotonylation promotes HCC progression via MYC signalling pathway[J]. J Hepatol, 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.038. [Epub ahead of print]

(同济医院肝脏外科中心 张学武 报道)