

临床营养与健康专辑

评述

代谢内镜在营养调控与肿瘤诊治中的现状 与未来

金添^①、周雨薇^①、孙培森^②、丁林平^③、许灵玲^④、季峰^①、金希^{①*}

① 浙江大学医学院附属第一医院消化内科, 杭州 310000;

② 浙江大学医学院, 杭州 310000;

③ 嘉善县第一人民医院消化内科, 嘉兴 314100;

④ 杭州市余杭区第二人民医院, 杭州 311100;

* 联系人, E-mail: jxf007@zju.edu.cn

国家自然科学基金(批准号: 82370570)资助

收稿日期: 2025-1-12; 接受日期: 2025-4-17

摘要 肥胖症及其相关代谢性疾病已成为全球性的健康挑战。生活方式干预、抗肥胖药物和减重代谢手术是传统的肥胖治疗方式。既往观点提出代谢内镜 (Metabolic endoscopy, MetEndo) 填补了药物和外科手术管理之间的空白, 在治疗肥胖及其代谢相关性疾病中具有良好的疗效和安全性。此外, 基于集成光声/超声双模态的内窥成像系统的研发, 将极大拓展代谢内镜的应用范围并更新其概念, 包括通过半定量测量血氧饱和度来检测肿瘤代谢并提升消化道早癌浸润深度判断的精准性; 以声-光动力 (Sono-photodynamic therapy, SPDT) 联合光敏/声敏剂的纳米改造来提升肿瘤的精准治疗能力。本文将对上述内容做一系统回顾与总结, 并首次提出更新代谢内镜的概念及具体内容。

关键词 代谢内镜, 肥胖, 光声成像, 光动力治疗, 肿瘤

1 引言

随着现代社会生活方式改变和饮食习惯变化, 肥胖及其相关代谢性疾病如 2 型糖尿病、心血

管疾病、非酒精性脂肪肝病（Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）等正在成为全球范围内最重要的公共卫生健康问题之一。因此，探索和开发有效的治疗方法已成为医学研究热点之一。代谢内镜（Metabolic endoscopy, MetEndo）作为一种新兴治疗手段，可通过内镜技术限制热量摄入及减重来治疗肥胖及其相关代谢性疾病。随着内镜技术进展，特别是作者团队所研发的胃转流支架及集成光声/超声双模态的内窥成像系统研发的深入开展，MetEndo 还可表现为通过内镜检测技术来探查肿瘤代谢状态，半定量测量血氧饱和度，为肿瘤的浸润深度提供判断依据，以及通过光声探头以声-光动力疗法（Sono-photodynamic therapy, SPDT）来治疗肿瘤，在消化道肿瘤诊治中显示出巨大潜力，为肿瘤的诊断和治疗提供新策略。

基于此，笔者在本综述中系统回顾 MetEndo 治疗肥胖及其合并症的进展、光声技术检测肿瘤代谢及 SPDT 治疗肿瘤的机制与最新应用，特别聚焦结合纳米材料改造光敏剂来提高治疗效果。笔者呼吁学术界可进一步拓展 MetEndo 的概念，以期其在营养调控与肿瘤诊治中发挥更大作用。

2 MetEndo 治疗肥胖及其相关代谢性疾病进展

肥胖及其相关代谢性疾病已成为当前重大的公共卫生问题。《柳叶刀》杂志发表研究数据显示 2022 年全球男性肥胖人数为 3.74 亿（3.58 亿~3.91 亿），女性肥胖人数为 5.04 亿（4.89 亿~5.20 亿）^[1]。我国肥胖人数高居全球第二，据不完全统计有 34.8% 的人群超重，14.1% 的人群肥胖^[2]。研究表明，肥胖与超过 200 种慢性疾病的发生风险显著增加相关，包括高血压、糖尿病、NAFLD，甚至与多种癌症风险呈正相关，增加死亡风险^[3]的同时可造成沉重的家庭和社会负担^[4]。国内有研究表明，在肥胖成年人中 NAFLD 患病率高达 81.8%，血脂异常患病率为 42.4%，糖尿病前期及高血压患病率为 36.9%。随着体重指数（Body Mass Index, BMI）升高，个体罹患多种并发症风险显著上升。特别是对于重度肥胖症患者而言，其合并症风险、致残及致死风险可显著增加数倍乃至数十倍，不仅严重威胁个体身心健康，还显著影响其生活质量及预期寿命^[2]。在全球范围内，肥胖及其相关并发症构成了重大公共卫生问题，预计到 2030 年，肥胖症人数将比 2010 年翻一番，达到超 10 亿成年人。因此，扩大肥胖及其代谢相关疾病的治疗方法成为当前研究热点。

传统肥胖治疗方式主要包括生活方式干预（Lifestyle intervention, LSI）、抗肥胖药物（Anti-obesity medications, AOMs）和减重代谢手术。首先，LSI 是肥胖管理的一线治疗和基石，包括饮食管理、运动干预、习惯养成和社会心理支持等^[5]。其不足主要在于往往初期有效^[6-8]，但减重效果有限，长期容易体重反弹，且 LSI 需贯穿体重管理的始终，难以坚持^[9,10]。

其次，随着药物研发进展，AOMs 已成为治疗肥胖的重要手段。对于对 LSI 反应不足的个体，指南推荐在肥胖或超重（BMI ≥ 27 kg/m²）且伴有体重相关并发症的非妊娠人群中启动 AOMs 治疗^[11]。我国目前批准的 AOMs 有奥利司他和营养刺激激素（Nutrient-stimulated hormone, NuSH）受体激动剂，单受体激动剂如利拉鲁肽、贝那鲁肽及司美格鲁肽，双受体激动剂替尔泊肽^[12,13]。经美国食品药品监督管理局批准的 AOMs 还有芬特明/托吡酯联合及纳曲酮/安非他酮联合^[14,15]。目前正在研发的 AOMs 有 NuSH 双重/三重受体激动剂等。AOMs 虽有确切疗效但仍存在许多需要解决的问题，如药物可及性、缺乏保险覆盖、治疗成本高、药物不耐受、潜在副作用（包括肠梗阻、胆结石、胃轻瘫等）及长期使用安全性、停药后体重反弹等^[13,16,17]。

最后，减重代谢手术是目前公认治疗 II、III 类肥胖（BMI ≥ 35 kg/m²）及其相关并发症最有效的方法，其通过外科手术缩减胃内容积、降低胃肠道吸收能力，并影响胃肠道激素分泌，以实现长期有效减轻体重和改善代谢紊乱的目的。2013 年由欧洲肥胖研究协会（EASO）和国际肥胖

和代谢紊乱外科联合会-欧洲分会（IFSO-EC）联合发布的《跨学科欧洲代谢和减重手术指南》推荐对于年龄 18~60 岁、BMI $\geq 40.0\text{kg/m}^2$ 或 BMI 在 $35.0\sim 39.9\text{kg/m}^2$ 且伴有合并症（高血糖、高血脂、血脂紊乱、呼吸暂停综合症等）的人群应考虑手术治疗^[18]。目前国际上主要减重代谢手术有三大类型：（1），限制性术式包括可调节胃束带术（Adjustable gastric banding, AGB）、腹腔镜袖状胃切除术（Laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG）以及胃大弯折叠术；（2），限制性结合吸收减少术式包括 Roux-en-Y 吻合（即胃旁路术，Roux-en-Y gastric bypass, RYGB）和胆胰分流手术（Biliopancreatic diversion, BPD）；（3），单纯吸收减少术式有十二指肠空肠旁路术（Duodenal-jejunal bypass, DJB）。

当前最具代表性且在我国主要实施的外科减重术式为 AGB、RYGB、LSG 以及针对糖尿病患者的 DJB，尤以 LSG 和 RYGB 居多^[19,20]。LSG 通过上腹部的多个小切口插入微型器械，切除大约 80% 的胃从而限制食物摄入量，并促进激素变化，达到减重目的。LSG 术后患者平均多余体重减少百分比为 43.5%，对合并 2 型糖尿病患者缓解率为 26%^[21]。LRYGB 先对胃进行切割形成一小胃囊后行胃囊-空肠 Roux-en-Y 吻合术，通过对消化道的重建旷置大部分胃和近段小肠，达到限制摄入和吸收不良的双重效果。RYGB 术后患者平均多余体重减少百分比为 50.7%，对合并 2 型糖尿病患者术后缓解率达到 33%。该术式因其良好的减重效果及较高的糖尿病缓解率，已成为减重代谢手术一大基石，尤其是糖尿病合并肥胖患者的首选术式。然而有研究发现，LSG 术后吻合口漏、胃食管反流病症状恶化以及体质量反弹的发生率较高；LRYGB 术后也存在边缘溃疡、内部疝气、吻合口渗漏、倾倒综合征和营养不良等风险^[21-24]。此外，减重代谢手术具有创伤大、风险大、费用高、不可逆的特点，且术后仍需患者长期跟踪治疗，保持饮食、运动等良好的生活习惯，否则长期减肥效果不稳定^[25,26]。

因此，内镜下减重代谢疗法（Endoscopic bariatric and metabolic therapy, EBMTs）/代谢内镜（MetEndo）应运而生，目前已被开发并不断完善，逐渐成为治疗肥胖及其相关疾病的新兴方法。MetEndo 主要包括两大类型：（1），限制摄入型，如胃内球囊术（Intragastric balloons, IGBs）、经口限制型系统置入术（Trans-oral endoscopic restrictive implant system, TERIS）、内镜下袖状胃成形术（Endoscopic sleeve gastropasty, ESG）、经口胃成形术（Transoral gastropasty, TOGA）、胃引流术；（2），吸收不良型，如十二指肠黏膜重建术（Duodenal mucosal resurfacing, DMR）、十二指肠-空肠旁路套管置入术（Duodenal-jejunal bypass sleeve, DJBS）（图 1）。

IGBs 是最早的内镜技术在肥胖治疗中的应用，始于 20 世纪 80 年代^[27]，也是目前应用最为广泛的。该术式通过在胃内置入球囊，机械性地限制胃内容积，减少食物摄入的同时改变胃动力、延缓胃排空，从而达到减重效果。2008 年的一项荟萃分析^[28]表明，总计 3068 名患者在术后 6 个月内，平均 BMI 减少 5.7kg/m^2 ，平均多余体重减少百分比为 32.1%，且 IGBs 对 2 型糖尿病、高血压和高脂血症等肥胖相关并发症有一定缓解作用。但 IGBs 也存在一些缺陷，由于球囊材质不佳或置入时间较长容易引起溃疡、梗阻、恶心、呕吐等不良反应^[29]。TERIS 于 2010 年由 Biertho 等^[30]首次提出，该术式在内镜下通过锚钉的方式将中心直径 10mm 圆孔的隔膜固定于胃贲门处，通过限制进食速度、减少食物摄入量达到减重效果。结果显示术后 6 个月患者体重减少百分比为 26%-37% 不等，术后不良反应主要表现为上腹疼痛、恶心、呕吐等。但该项研究由于样本量较小，其系统耐用程度、术后不良反应发生率需进一步观察。ESG 通过腔内缝合系统沿胃体进行全层缝合，形成限制性袖状胃，减少约 70% 胃容量，限制食物摄入、延迟胃排空并诱导早期饱腹感。该术式具有创伤小、住院时间短、术后并发症少等优点。2017 年一项多中心研究^[31]显示，248

名患者在术后 6 个月总体重下降率为 15.17%，24 个月后为 18.6%，减重效果显著。但其对设备和操作人员技术要求较高，且目前缺乏大样本长期随访研究，其长期安全性和有效性有待进一步研究明确。TOGA 与 ESG 类似，通过包含固定器和吻合器的内镜系统实现胃体积缩小，形成平行于胃小弯的袖装胃。其术后 6 个月患者平均 BMI 从 43.3kg/m^2 降低到 38.5kg/m^2 ，多余体重减少百分比为 26.5%-38.7%不等，并且糖尿病、高血压等合并症得到改善。但其吻合方式创伤较大，术后可能发生吻合口瘘、上腹部疼痛等不良反应^[32]。最后，2013 年 Sullivan 等^[33]首次提出通过胃引流术来降低体重。该术式在内镜引导下经皮胃造瘘术将一引流管置入胃内，于餐后 20 分钟利用引流管和吸引装置将约 600mL 胃内容物引流到体外。有研究显示术后 1 年患者多余体重减轻百分比为 49%，术后 2 年为 54.6%。然而与其他 MetEndo 相比，该术式患者需长期携带引流管，降低生活质量同时存在瘘口感染、营养不良等风险^[34]。

吸收不良型 MetEndo 中的 DMR 术是近年来新出现的一种内镜下治疗 2 型糖尿病的技术。该术式在内镜下将一导管置入十二指肠，对导管周围气囊进行充气后向导管内输送 86°C 热流体以消融十二指肠近端浅层黏膜，使黏膜重新上皮化，影响胃肠激素分泌和营养吸收，但术后可能会出现十二指肠肠腔狭窄等不良事件^[35]，且有研究表明 DMR 减重作用存在争议，其对血糖及体重有益作用的持续时间缺乏长期临床试验验证^[36]。DJBS 术于 2008 年首次由 Rodriguez-Grunert 等提出^[37]，该术式将一条 60cm 左右的生物袖状膜置入十二指肠，从十二指肠球部一直延伸到空肠上端，阻止食糜与十二指肠接触，影响正常消化和吸收。但是传统膜管存在以下几个弊端：（1），肝脓肿、胰腺炎风险增加；（2），支架易移位导致消化道穿孔、出血等；（3），置入手术操作困难；（4），需要在 X 光下，通过导丝和导管推送将套管输送到消化道远端，手术时间长。

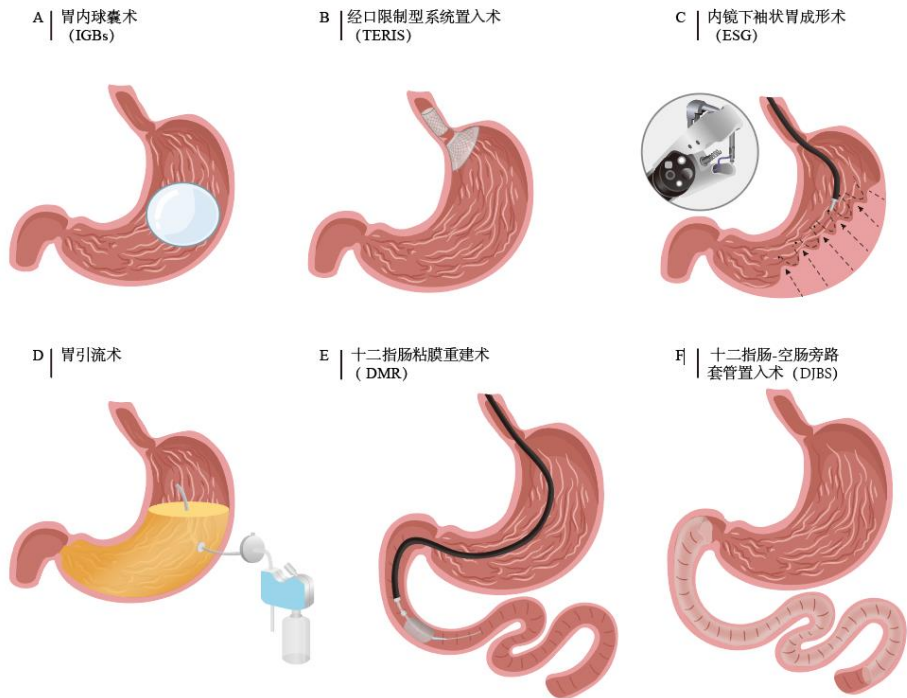


图 1 内镜下减重代谢疗法示意图. A: 胃内球囊术 (Intragastric balloons, IGBs) B: 经口限制型系统置入术 (Trans-oral endoscopic restrictive implant system, TERIS) C: 内镜下袖状胃成形术 (Endoscopic sleeve gastropasty, ESG) D: 胃引流术 E: 十二指肠黏膜重建术 (Duodenal mucosal resurfacing, DMR) F: 十二指肠-空肠旁路套管置入术 (Duodenal-jejunal bypass sleeve, DJBS)

Figure 1 Schematic diagram of endoscopic bariatrics. A, Intra-gastric balloons (IGBs). B, Trans-oral endoscopic restrictive implant system (TERIS). C, Endoscopic sleeve gastropasty (ESG). D, Aspiration therapy. E, Duodenal mucosal resurfacing (DMR). F, Duodenal-jejunal bypass sleeve (DJBS).

对此，我们提出了一种改进的胃转流支架置入术（图 2），主要借鉴外科减重收益最为显著的 RYGB 原理，以微创介入方式，通过胃镜将套管置入十二指肠及空肠上段，胃内的食糜不再与肠壁直接接触，而是经由套管腔进入空肠中段继续下行，胰液和胆汁分泌在套管外，最终在空肠中段与食糜混合，重塑食物在胃肠道的路径和消化吸收过程，实现减重和代谢调控。我们的研究具有以下几点优势：（1），改进输送器设计，在内镜直视下 5-10 分钟内即可完成支架置入或取出，操作简单方便；（2），使用网状覆膜设计，通过外层覆膜避免发生消化道撕裂、穿孔、出血等严重不良事件；（3），改进支架结构设计，顺应人体消化道结构，避免发生移位情况；（4），使用生物抑菌材料，减少细菌滋生，避免肝脓肿及胰腺炎发生风险；（5），对装置锚定系统的倒钩进行改造，减少十二指肠损伤。研究结果表明，在胃转流支架置入术后 3 个月，受试者平均总体重减少百分比为 8.4%，平均多余体重减少百分比为 45.8%，瞬时弹性成像及无创评分结果表明肝脏脂变程度和纤维化程度较显著改善，肝功能、糖化血红蛋白、空腹胰岛素和空腹 C 肽显著降低，胰岛素抵抗显著改善，血清甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白显著降低。支架取出后 6 个月，受试者肝脏纤维化程度及代谢指标无明显反弹。该研究最常见的不良事件为置入后 1 周内胃肠道反应，包括腹痛腹胀（42.3%）、恶心（30.8%）和呕吐（26.9%），但多数症状可自行消退。

胃转流支架置入术的减重作用机制可以从物理屏障、肠道激素、微生物群及胆汁酸代谢四个维度进行探讨。物理屏障是胃转流支架最直接的作用机制，主要通过机械性改变食物通过路径，减少食物与小肠黏膜的接触面积，从而有效降低营养物质消化与吸收，实现减重^[38,39]。

此外，我们的研究表明胃转流支架置入 3 个月后，血浆中胰高血糖素样肽-1（Glucagon-like peptide-1, GLP-1）和肠抑胃肽（Gastric inhibitory polypeptide, GIP）显著升高，增加饱腹感和胰岛素分泌，从而减少食物摄入、改善血糖控制。另有多项研究表明，胃转流支架置入后，GLP-1、餐后肽（Postprandial peptide YY, PYY）和餐后胃泌素水平均升高，而胆囊收缩素（Cholecystokinin, CCK）水平降低^[40-43]。

肠道微生物群在能量代谢和体重调控中同样起重要作用。胃转流支架可能通过改变微生物群的组成和功能，间接影响减重效果。我们研究发现，在门水平上，胃和十二指肠黏膜优势菌群在支架置入前后无明显改变，均为变形杆菌、厚壁菌、拟杆菌、放线菌、梭杆菌和蓝细菌；然而在属水平上，支架置入前胃和十二指肠黏膜中优势菌群为盐单胞菌、奈瑟菌、普氏菌、伯克氏菌、链球菌和卟啉单胞菌；而在支架取出后胃和十二指肠黏膜中优势菌群为埃希菌属、盐单胞菌、普氏菌、梭菌、乳酸菌和克雷伯杆菌。另有研究发现，在接受 6 个月胃转流支架置入后，典型小肠细菌（如变形杆菌、维氏菌和乳酸杆菌属）数量有所增加^[44]。

胃转流支架还可能通过改变胆汁酸代谢发挥减重作用。我们研究表明，在胃转流支架置入术后 3 月，受试者平均总胆汁酸水平以及 9 种胆汁酸均显著高于基线，而在支架取出后 6

个月基本恢复至基线水平。升高的胆汁酸水平（如脱氧胆酸）可以激活法尼醇 X 受体（Farnesoid X receptor, FXR）和 G 蛋白偶联胆汁酸受体（Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5），调节葡萄糖代谢、脂质代谢和能量消耗。此外，DJBL 植入 6 个月会显著增加餐后非结合胆汁酸，并破坏肠道法尼醇 X 受体成纤维细胞生长因子 19(FXRFGF19)轴进而影响代谢^[45]。

我国专家共识建议年龄为 18~60 岁且符合下列条件之一的患者可行 MetEndo：（1），BMI $\geq 27.5\text{kg/m}^2$ ，无论是否合并肥胖相关代谢性疾病；（2），BMI 在 25~27.5kg/m² 之间，经改变生活方式和内科治疗难以控制体重，且腰围 $\geq 90\text{cm}$ （男性）或 $\geq 85\text{cm}$ （女性）的腹型肥胖患者；（3）BMI 在 25~27.5kg/m² 之间，经改变生活方式和内科治疗难以控制体重，合并至少一项肥胖相关代谢性疾病，且预测减重可使肥胖相关代谢性疾病得到改善的患者。此外，应重视严格排除以下 MetEndo 手术禁忌症，包括不能听从临床医师及营养师随访建议者，有活动性消化性溃疡、食管胃底静脉曲张、进展期恶性肿瘤、非肥胖型 1 型糖尿病或胰岛功能基本丧失的 2 型糖尿病、难以控制的精神疾病或暴食症、药物滥用或酗酒、全身状况差而难以耐受全身麻醉或手术、严重凝血功能异常、无法保证营养摄入的患者、妊娠或哺乳期妇女或 1 年内有妊娠计划的女性、及其他经临床评估不适宜行 MetEndo 的情况^[46]。

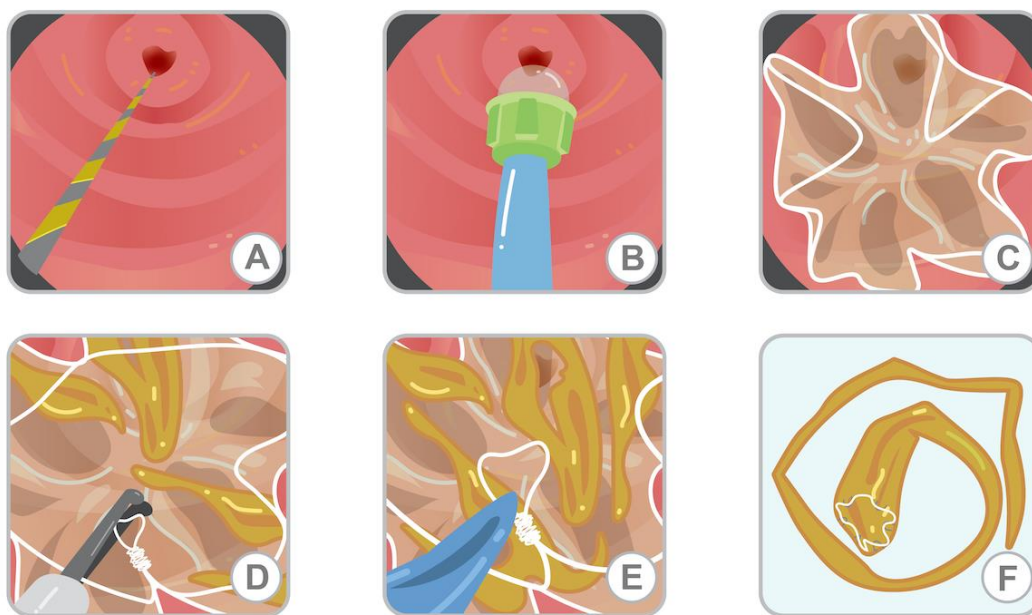


图 2 胃转流支架置入术置入及取出内镜示意图. A: 留置导丝 B: 推送手柄 C: 支架释放 D: 回收钩钩取回收环 E: 拉入回收帽 F: 取出支架

Figure 2 Schematic diagram of endoscopic implantation and explantation of gastric bypass stent system. A, Inserting a guidewire into the descending duodenum. B, Delivering the capsule containing the sleeve to the duodenal bulb. C, Releasing the sleeve. D, Using the retrieval hook to pull the retrieval loop attached to the anchors. E, Pulling collapsed device back into the transparent cap. F, The explanted device.

3 MetEndo 通过检测代谢扩展应用于早期胃癌精准评估

胃癌是目前最常见的消化系统恶性肿瘤，是世界上第四大癌症死亡原因^[47]，其早期发现与精准治疗至关重要。目前早期胃癌定义为局限于黏膜和黏膜下层肿瘤，无论是否有淋巴结转移^[48]，而浸润至黏膜下浅层之内（深度 $<500\mu\text{m}$ ）的早期胃癌可通过内镜下黏膜下剥离术（Endoscopic submucosal dissection, ESD）治愈性切除^[49]。因此准确的胃癌分期，尤其是 T 分期非常重要。内镜检查是筛查胃肠道肿瘤的重要临床手段，但目前内镜成像方法，如靛胭脂染色、窄带成像技术（Narrow band imaging, NBI）等，只能对病灶表面进行评估，对黏膜下浸润深度的识别度不够，且无法同时对周围淋巴结肿大情况做出准确判断^[50,51]。而尽管超声内镜（Endoscopic ultrasound, EUS）已被广泛研发并用于评估病变的浸润深度、边界、血流和良恶性等，但因其分辨率有限，目前研究对于 EUS 评估早癌浸润深度的精细分级效能存在争议，且对 EUS 评估早期胃癌淋巴结转移研究较少^[52-58]。

光声成像（Photoacoustic imaging, PAI）是一种结合光学和声学优势的混合成像技术，其核心原理是光声效应，当短脉冲激光照射生物组织时，组织中的吸光物质（如血红蛋白、黑色素或外源性造影剂）会吸收光能而转化为热能，导致局部组织瞬间升温并发生热弹性膨胀，从而产生超声波，并向周围传播，通过超声换能器接受检测这些超声波信号，并利用计算机算法重建出高分辨率的图像^[59]。血红蛋白作为一种优秀的内源性发色团，在可见光和近红外光范围内具有较强的光吸收度，其可与氧分子结合发生吸收光谱变化。PAI 可以利用含氧和脱氧血红蛋白的独特

光谱特征，高灵敏度地测定含氧血和脱氧血的比例、提取血氧饱和度和血管密度等信息^[60,61]。

肿瘤的发生、发展及转移与肿瘤滋养血管密切相关，肿瘤形成初期即会出现滋养血管形态学及功能学变化^[62,63]。PAI 能够清晰显示肿瘤周围新生血管网络及其氧含量，帮助评估肿瘤侵袭性和转移潜力。通过动态监测肿瘤血管变化，PAI 可以为治疗效果提供实时反馈。此外，肿瘤缺氧区域通常与不良预后和治疗抵抗相关^[64]，PAI 还可以通过检测缺氧相关标志物（如脱氧血红蛋白）的分布，精确识别肿瘤内缺氧区域，帮助理解肿瘤生物学行为，为个性化治疗提供重要参考。

总结而言，PAI 克服了传统超声成像分辨率不足、光学成像穿透力有限的瓶颈，通过光声效应将光学对比度与声学穿透率相结合，能够生成高分辨率的肿瘤微环境图像。其在血管生成和缺氧区域检测中的应用，为肿瘤诊断、治疗监测和生物学研究提供了强有力的工具。

进一步光声内镜（Photoacoustic endoscopy, PAE）概念于 2009 年提出，其运用超声/光声双模态内窥镜成像技术，有助于可视化新血管发展。研究表明，内窥镜功能性光声成像可作为肿瘤氧合的替代生物标志物，用于临床前和临床预测治疗反应，包括评估研究早期消化道肿瘤发展的组织病理学过程、血管靶向治疗的有效性，以及识别早期癌症预后等^[65,66]。此外，PAE 能够对血管中血红蛋白和脱氧血红蛋白吸收物进行空间定位，可无创量化血红蛋白依赖的组织灌注和氧合，这为评估炎症性肠病患者肠道炎症水平提供了可靠功能信息^[67,68]。然而目前该技术的应用受限于很少有研究开发出方便临床使用的光照和超声系统设备。因此申请人前期医工转化主要聚焦集成光声/超声双模态的内窥成像系统，在原有的超声内窥镜小探头功能基础上集成光声模块，能同时完成超声和光声两种模态成像，可在临床上从 PAI 视角揭示消化道早癌黏膜下层浸润的详细信息，提供组织分层、血管结构、血流灌注、血氧分布等丰富生理信息，并结合超声成像的组织结构定位信息，实现对组织表层及深层的高分辨率测量、人工智能辅助诊断功能及肿瘤实时检测等。

4 MetEndo 通过应用声-光动力助力肿瘤精准治疗

目前肿瘤的主要治疗方式包括手术、放化疗及分子靶向治疗等，然而这些传统治疗方法都具有一定局限性，手术会给患者带来巨大创伤，且具有较高复发率；放疗和化疗具有较大全身毒副作用，并且可能存在一定耐药性；分子靶向治疗作用范围有限，且经济负担较重。光动力治疗（Photodynamic therapy, PDT）是近年来发展起来的由光激发而产生的化学治疗肿瘤方法，其主要包括三大要素：光敏剂、激发光源和氧气（ O_2 ）^[69]。目前认为光敏剂在局部或全身应用后选择性聚积在病理组织中，在特定波长激发光照射下从基态被激发为单重态（ S_1 ），并在短时间内通过非辐射衰变或发出荧光回到基态，或者通过系间跨越（Intersystem crossing, ISC）形成激发三重态（ T_1 ），从而将能量转移给 O_2 ，产生具有细胞毒性的活性氧（Reactive oxygen species, ROS）（如单线态氧、自由基等）。ROS 主要通过以下三大途径发挥治疗肿瘤作用：（1），直接杀伤肿瘤细胞，PDT 通过诱导凋亡、坏死、自噬和铁死亡等对肿瘤细胞产生杀伤作用；（2），损伤肿瘤血管，PDT 破坏肿瘤组织周围微血管，引起肿瘤微血管收缩、新生血管血栓栓塞、肿瘤组织缺血缺氧坏死等效应；（3），激活抗肿瘤免疫，即诱导免疫原性细胞死亡，促进大量肿瘤相关抗原释放，激活肿瘤特异性细胞免疫^[69]。

PDT 产生 ROS 有两种常见机制^[70]：I 型反应利用主要来自激发态光敏剂（ T_1 ）的电子转移直接同底物或溶剂反应形成自由基或自由基离子，进而与氧气生成 ROS，如超氧化物自由基（ $O_2^{\cdot-}$ ）、羟基自由基（ $OH^{\cdot}$ ）或过氧化物（ H_2O_2 ）等，后者再继发性破坏各种生物分子如蛋白、酶或核酸等对细胞起到杀伤的作用。II 型反应中激发态光敏剂（ T_1 ）与三重态氧（ 3O_2 ）之间的电子自旋交

换驱动，产生三重态-三重态湮没，最终产生高活性单线态氧（ $^1\text{O}_2$ ）和基态光敏剂（ S_0 ），与周围临近组织发生氧化反应，从而损伤生物组织。大多数光敏剂主要通过 II 型反应发挥作用。与其他 ROS 不同， $^1\text{O}_2$ 寿命短，在细胞、组织中弥散迁移能力弱，因此活化光敏剂存在部位决定了 PDT 产生直接组织损伤作用区域^[71]。上述两型反应均有赖于 O_2 作为中间体生成 ROS，然而大多肿瘤存在于乏氧环境中，极大程度影响光敏剂对肿瘤细胞的杀伤作用。另外一种少见机制（III 型反应）不依赖于 O_2 或 ROS 中间体，III 型光敏剂本身对细胞中的蛋白质、核酸和其他生物大分子具有特定靶向性，两者直接结合后，光激发光敏剂形成激发态可以直接有效破坏生物靶标分子。III 型机制可避免 PDT 在氧浓度上的瓶颈，特别发生在部分肿瘤所处的低氧环境中，可彻底解决深部肿瘤光疗和抑瘤效果差的问题（图 3）。然而目前具有固有靶向性的光敏剂极为罕见，针对 III 型机制光敏剂的研究也相对较少，这在一定程度上限制了其在临床中广泛应用。因此，III 型反应在生物医学领域的应用潜力尚待进一步探索。

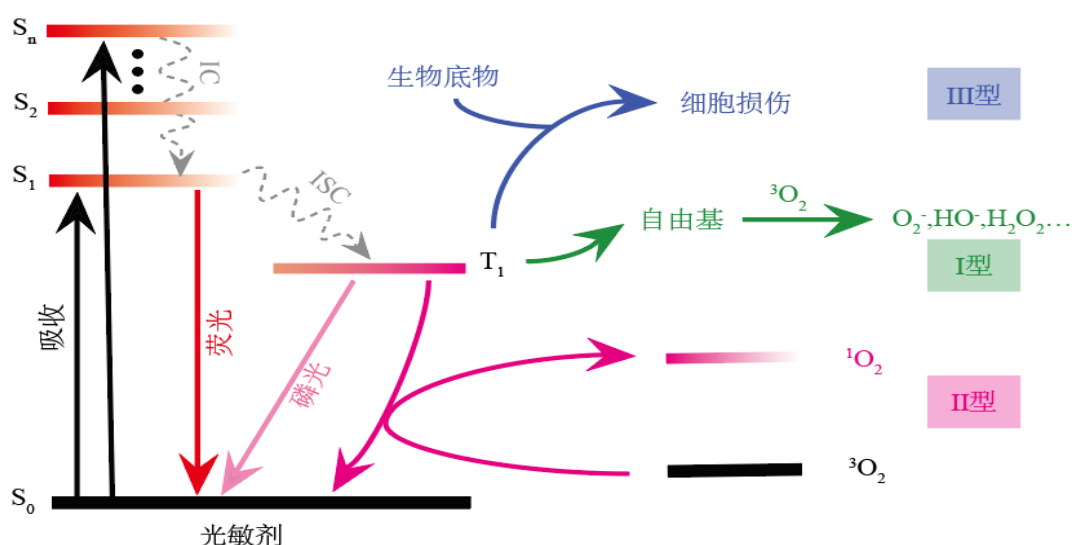


图 3 光动力治疗中光敏剂的作用机制

Figure 3 Mechanism of photosensitizer in photodynamic therapy

PDT 在早期食管癌中显示出显著治疗效果。一项针对早期食管癌 II 期临床试验显示，PDT 的完全缓解率（Complete response, CR）达到 80%以上，仅少数患者（<10%）发生不良反应^[72]。PDT 也是治疗 Barrett 食管最常用的消融术之一。有研究发现，5-氨基乙酰丙酸（5-Aminolaevulinic acid, 5-ALA）和卟啉钠分别作为光敏剂治疗 Barrett 食管和食管非典型增生患者时，有 47%和 40% 患者实现完全非典型增生消退^[73]。对于晚期食管癌，美国 FDA 接受 PDT 作为有症状的梗阻性食管癌患者的姑息性治疗。研究表明，PDT 能够改善梗阻性食管癌的吞咽困难症状且穿孔率相对较低^[74,75]。

PDT 在胃癌中的应用主要集中在早期胃癌。一项 386 例数据分析结果显示 PDT 治疗早期胃癌 CR 达 73.7%，无穿孔等严重并发症^[76]。另有多项研究提示 PDT 治疗早期胃癌不仅可以达到 CR 疗效，且不良反应轻微、远期预后良好，可抑制肿瘤复发^[77,78]。早在 20 世纪 90 年代，日本就将 PDT 纳入早期胃癌诊疗指南，指出其优先适用于无淋巴结转移、不能行内镜下黏膜切除术（Endoscopic mucosal resection, EMR）患者^[76]。此外，PDT 在晚期胃癌中也显示出一定姑息性治疗效果，能够缓解患者的症状并延长生存期。一项单独接受 PDT 治疗的 20 例晚期 GC 研究中，总缓解率(Objective response rate, ORR)达到 85%，并且无明显不良反应^[79]。另一项 PDT 治疗 129

例晚期胃癌（III-IV 期）患者分析报告显示，治疗后 6、12、18、24、30 个月的总生存率分别为 93.8%、84.3%、72.5%、61.3%、48.5%，ORR 为 96.1%。所有患者均未发生严重不良事件^[80]。

PDT 在结直肠癌中的应用主要集中在治疗局部晚期肿瘤。一项针对晚期结直肠癌 PDT 临床研究显示，PDT 联合化疗能够显著提高治疗有效率（69.57% vs 40%， $P=0.035$ ）、延长生存时间（ 6.23 ± 1.65 个月 vs 3.01 ± 1.12 个月， $P=0.013$ ）和缩短住院时间（ 13.47 ± 4.46 天 vs 19.72 ± 5.21 天， $P=0.036$ ），同时 PDT 在结直肠癌的姑息性治疗中能够缓解患者疼痛、便血、排便习惯改变、肠道刺激和不完全肠梗阻等临床症状，并降低不良反应率^[81]。

PDT 应用于癌症治疗具有较传统治疗无法比拟的优势，包括创伤小、选择性高、可消灭微小病灶、保留重要器官功能、不易耐药、可重复性及联合使用等，但在临床应用上也存在许多局限：（1），目前大多数临床使用的有机光敏剂如卟啉、二氢卟吩、酞菁衍生物等合成和纯化困难，水溶性差，选择性低，肿瘤靶向性差，无法进行肿瘤内深部递送，具有皮肤光毒性，并且在溶液中容易形成聚集体导致 $^1\text{O}_2$ 产生淬灭等^[82]。（2），光敏剂常与结构中心的过渡金属配位，以提高其三态产率。然而其在没有光照的情况下具有较高细胞毒性，且成本高、合成困难^[83]。（3），在 PDT 中，光的能量和组织穿透深度限制了对深层组织的治疗效果^[84]。（4），PDT 产生 ROS 过程涉及大量 O_2 消耗，然而实体瘤迅猛增长、血液供应不足，容易导致肿瘤部位形成乏氧环境^[85,86]，ROS 的产生可导致组织氧水平进一步下降，两者集合严重影响 PDT 治疗肿瘤效果^[87,88]。此外，乏氧环境能够激活低氧诱导转录因子表达多种蛋白，后者可提高肿瘤细胞糖酵解、促进新生血管形成和增加肿瘤细胞迁移，不利于 PDT 疗效。（5），产生的 ROS 通常具有较短的寿命（ $<40\text{ns}$ ）和较窄的扩散半径（大约 10nm ）^[89,90]。

因此，目前 PDT 研发主要围绕以下几个方面：（1），改善光敏剂性质，如使用纳米材料提高其水溶性和生物利用度，提高光敏性，利用纳米粒的渗透与滞留的效应（EPR 效应）提高靶向性和体内安全性。（2），提高组织穿透深度，如利用纳米药物的光能放大作用、光能转换作用、基于生物发光能量转移系统的自发光作用等^[91-94]。（3），改善组织缺氧环境，如研发基于全氟化碳、过氧化氢酶、血红蛋白的原位自供氧纳米药物、构建缺氧-常氧循环响应基团和 I 型光敏剂结合的新型光敏剂等^[95]。（4），集成声动力治疗（Sonodynamic therapy, SDT）提升抗癌效果。与 PDT 类似，SDT 也需要 3 个基本条件，包括超声、 O_2 和声敏剂。其主要机理为在超声和 O_2 同时存在情况下，通过激发声敏剂和超声空化效应产生的 ROS 可以诱导细胞凋亡、坏死和自噬，从而促进肿瘤破坏^[96,97]。因此，将 SDT 和 PDT 联合的声-光动力疗法（Sono-photodynamic therapy, SPDT）能够在减少超声/光能和敏化剂剂量的同时产生更多 ROS^[98]，抗肿瘤效果更佳且毒副作用更低。此外，由于超声较强的组织穿透性，SPDT 可引起肿瘤从表面到基底的坏死^[99]（图 4）。（5），构建诊疗一体化策略，利用纳米材料整合包裹具有 PDT、化疗协同治疗、PAI 等多功能集成纳米胶束，达到多种治疗手段联合多模态成像目的，实现对耐药肿瘤的高效诊断和治疗。

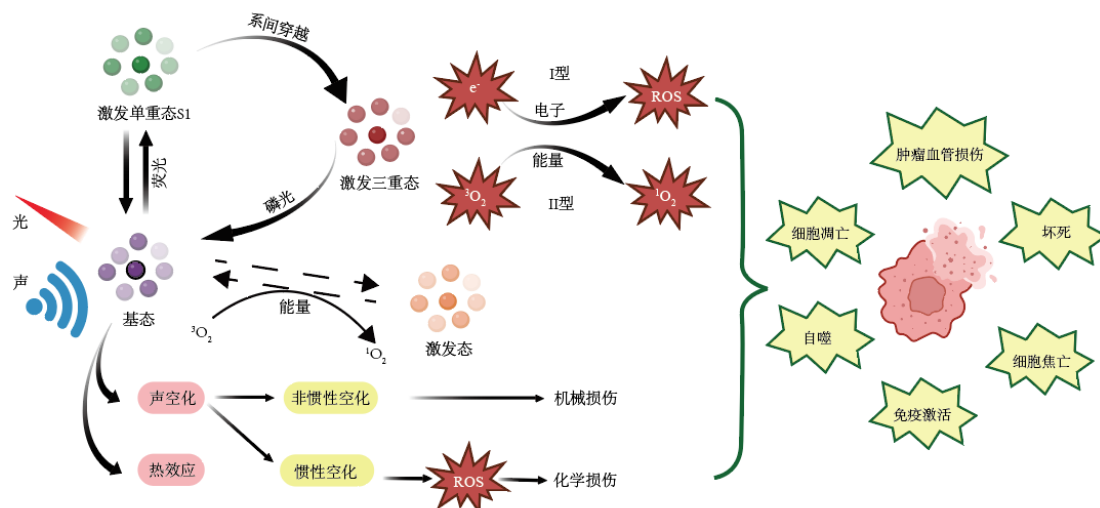


图 4 声-光动力疗法治疗肿瘤的可能机制

Figure 4 Possible mechanisms of sono-photodynamic therapy in the treatment of tumors

目前，SPDT 在临床应用中面临诸多挑战，包括缺乏合适的器械或载具，以及存在光动力的光纤与声动力的超声探头难以同时兼容进行工作等问题。尽管如此，消化内镜技术的发展为其应用初步扫除障碍。对于消化道管腔病变，只要内镜能够到达的部位，理论上都可以通过内镜钳道插入 SPDT 器械进行治疗。因此，研发能够进行 SPDT 的器械成为解决问题的关键。而作者团队前期研发的集成光声/超声双模态内窥成像系统，同时具备激光发射、超声发射与接收的多功能性(图 5)。随着类似器械研发的不断成熟，同时结合光敏/声敏纳米改造材料的持续创新，以 SPDT 为核心应用的 MetEndo 新领域有望为消化道肿瘤的精准治疗开辟新的途径。

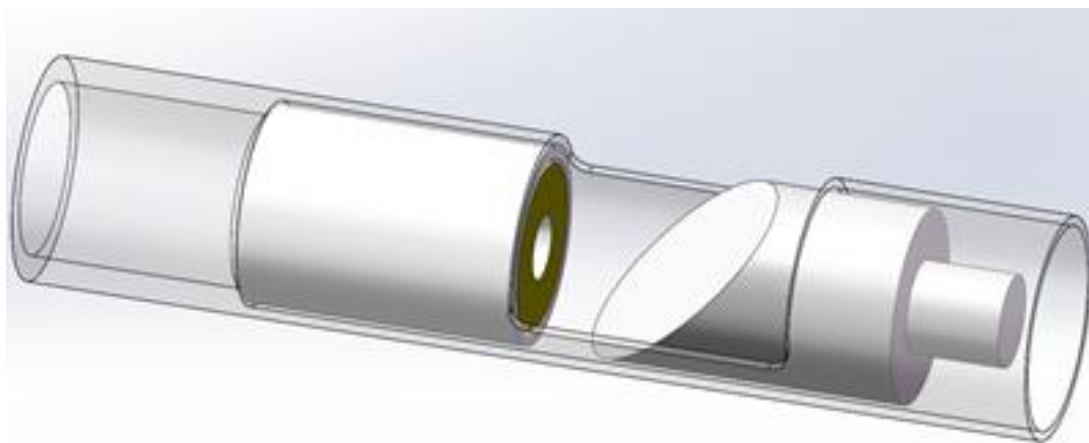


图 5 光声内镜小探头初步结构模式图（作者团队设计）

Figure 5 Schematic diagram of the preliminary structural design of the photoacoustic endoscopic microprobe (designed by our team)

5 总结与展望

本文全面探讨了肥胖及代谢相关性疾病的流行现状，传统减重方法包括 LSI、AOMs、代谢外科手术进展与局限，以及 MetEndo 尤其是胃转流支架植入术在其治疗中的创新应用。此外本文还首次拓展了 MetEndo 的概念，强调其在消化道肿瘤代谢检测与治疗中的潜力，重点聚焦于作者团队研发的集成光声/超声双模态内窥成像系统。该系统可半定量测定血氧饱和度，且在临

床上可更精准地揭示消化道早癌黏膜下层浸润情况，包括组织分层、血管结构、血流灌注、血氧分布等，并结合超声组织结构定位信息，实现对组织表层及深层的高分辨率测量、人工智能辅助诊断功能及肿瘤实时检测等，这对于评估肿瘤浸润深度和指导临床治疗具有显著意义。同时该系统为 SPDT 治疗消化道肿瘤提供有力武器，成为 MetEndo 治疗肿瘤新领域。

综上，MetEndo 技术在肥胖及代谢相关性疾病的治疗和消化道肿瘤的诊治中展现出巨大应用前景。随着该技术发展及光声内镜转化落地，MetEndo 的应用将继续拓展并推动其在营养调控与肿瘤诊治中的运用迈向新阶段。

参考文献

- 1 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 2024, 403(10431): 1027~1050
- 2 Chen K, Shen Z, Gu W, et al. Prevalence of obesity and associated complications in China: A cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(11): 3390~3399
- 3 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 2 million participants. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1377~1396
- 4 Jensen M D, Ryan D H, Apovian C M, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S102~138
- 5 Ryan D H, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am*, 2018, 102(1): 49~63
- 6 Ahern A L, Wheeler G M, Aveyard P, et al. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, 389(10085): 2214~2225
- 7 Lean M E, Leslie W S, Barnes A C, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2018, 391(10120): 541~551
- 8 Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 2007, 30(6): 1374~1383
- 9 Look AHEAD Research Group, Wing R R. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*, 2010, 170(17): 1566~1575
- 10 Look AHEAD Research Group, Chao A M, Wadden T A, et al. Weight Change 2 Years After Termination of the Intensive Lifestyle Intervention in the Look AHEAD Study. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(5): 893~901
- 11 Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1198~1225
- 12 Hankosky E R, Wang H, Neff L M, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(1): 319~328
- 13 Torgerson J S, Hauptman J, Boldrin M N, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 155~161
- 14 Apovian C M, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(5): 935~943
- 15 Greenway F L, Fujioka K, Plodkowski R A, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, 376(9741): 595~605
- 16 Gadde K M, Allison D B, Ryan D H, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011, 377(9774): 1341~1352
- 17 Allison D B, Gadde K M, Garvey W T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(2): 330~342
- 18 Fried M, Yumuk V, Oppert J M, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*, 2014, 24(1): 42~55
- 19 Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on

- Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients With Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 2022, 157(8): 656~666
- 20 Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg*, 2017, 27(9): 2279~2289
 - 21 Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients With Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 2022, 157(8): 656~666
 - 22 Iossa A, Abdelgawad M, Watkins B M, et al. Leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy: overview of pathogenesis and risk factors. *Langenbecks Arch Surg*, 2016, 401(6): 757~766
 - 23 Popescu A L, Ionița-Radu F, Jinga M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *Rom J Intern Med*, 2018, 56(4): 227~232
 - 24 Liu S Y W, Wong S K H, Lam C C H, et al. Long-term Results on Weight Loss and Diabetes Remission after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for A Morbidly Obese Chinese Population. *Obes Surg*, 2015, 25(10): 1901~1908
 - 25 Clapp B, Wynn M, Martyn C, et al. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*, 2018, 14(6): 741~747
 - 26 Courcoulas AP, Daigle CR, Arterburn DE. Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults. *BMJ*. 2023 Dec 18;383:e071027
 - 27 Gleysteen J J. A history of intragastric balloons. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(2): 430~435
 - 28 Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Alvarez E E, et al. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg*, 2008, 18(7): 841~846
 - 29 Courcoulas A, Abu Dayyeh B K, Eaton L, et al. Intragastric balloon as an adjunct to lifestyle intervention: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(3): 427~433
 - 30 Biertho L, Hould F S, Lebel S, et al. Transoral endoscopic restrictive implant system: a new endoscopic technique for the treatment of obesity. *Surg Obes Relat Dis*, 2010, 6(2): 203~205
 - 31 Lopez-Nava G, Sharaiha R Z, Vargas E J, et al. Endoscopic Sleeve Gastroplasty for Obesity: a Multicenter Study of 248 Patients with 24 Months Follow-Up. *Obes Surg*, 2017, 27(10): 2649~2655
 - 32 Sullivan S, Stein R, Jonnalagadda S, et al. Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: a pilot study. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1245~1252
 - 33 Familiari P, Costamagna G, Bléro D, et al. Transoral gastroplasty for morbid obesity: a multicenter trial with a 1-year outcome. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6): 1248~1258
 - 34 Thompson C C, Abu Dayyeh B K, Kushner R, et al. Percutaneous Gastrostomy Device for the Treatment of Class II and Class III Obesity: Results of a Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(3): 447~457
 - 35 Rajagopalan H, Cherrington A D, Thompson C C, et al. Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing for the Treatment of Type 2 Diabetes: 6-Month Interim Analysis From the First-in-Human Proof-of-Concept Study. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): 2254~2261
 - 36 Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto M P, Alamo M, et al. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis*, 2008, 4(1): 55~59
 - 37 de Oliveira G H P, de Moura D T H, Funari M P, et al. Metabolic Effects of Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*, 2021, 31(3): 1304~1312
 - 38 Ren M, Zhou X, Yu M, et al. Prospective study of a new endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (with video). *Dig Endosc*, 2023, 35(1): 58~66
 - 39 Ren M, Ji F. Small intestine-targeted endoscopic bariatrics: Current status and future perspectives. *Dig Endosc*, 2023, 35(6): 684~697
 - 40 de Jonge C, Rensen SS, Verdam FJ, et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves type 2 diabetes. *Obes Surg* 2013; 23(9): 1354~1360
 - 41 Shuang J, Zhang Y, Ma L, et al. Relief of diabetes by duodenal-jejunal bypass sleeve implantation in the high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rat model is associated with an increase in GLP-1 levels and the number of GLP-1-positive cells. *Exp Ther Med* 2015; 10(4): 1355~1363
 - 42 Rohde U, Federspiel CA, Vilmann P, et al. The impact of EndoBarrier gastrointestinal liner in obese patients with normal glucose tolerance and in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(2): 189~199
 - 43 de Jonge C, Rensen SS, Verdam FJ, et al. Impact of Duodenal-Jejunal Exclusion on Satiety Hormones. *Obes Surg* 2016; 26(3): 672~678
 - 44 de Jonge C, Fuentes S, Zoetendal EG, et al. Metabolic improvement in obese patients after duodenal-jejunal exclusion is associated with intestinal microbiota composition changes. *Int J Obes (Lond)*. 2019 Dec; 43(12): 2509~2517
 - 45 van Nierop FS, de Jonge C, Kulik W, et al. Duodenal-jejunal lining increases postprandial unconjugated bile acid responses and disrupts the bile acid-FXR-FGF19 axis in humans. *Metabolism* 2019; 93: 25~32
 - 46 Minimally Invasive Weight Loss Treatment Collaboration Group, Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association; Weight Loss Professional Committee, Gastroenterology Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association;

- National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Beijing). Expert consensus on digestive endoscopic treatment for obesity in China (in Chinese). *Chin J Dig Endosc*, 2024, 41(1): 1~10 [中华医学会消化内镜学分会微创减重治疗协作组, 中国医师协会消化医师分会减重专业委员会, 国家消化系统疾病临床医学研究中心 (北京). 中国肥胖症消化内镜治疗专家共识. *中华消化内镜杂志*, 2024, 41(1): 1~10]
- 47 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209~249
 - 48 Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association. Consensus on the endoscopic diagnosis and treatment for early gastric cancer in China (2023, Taiyuan) (in Chinese). *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2024, 41(6): 421~442 [中华医学会消化内镜学分会. 中国早期胃癌内镜诊治共识 (2023, 太原). *中华消化内镜杂志*, 2024, 41(6): 421~442]
 - 49 Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc*, 2021, 33(1): 4~20
 - 50 Emura F, Saito Y, Ikematsu H. Narrow-band imaging optical chromocolonoscopy: advantages and limitations. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(31): 4867~4872
 - 51 He Z, Wang P, Ye X. Novel endoscopic optical diagnostic technologies in medical trial research: recent advancements and future prospects. *Biomed Eng Online*, 2021, 20(1): 5
 - 52 Ahmad R, Setia N, Schmidt B H, et al. Predictors of Lymph Node Metastasis in Western Early Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(3): 531~538
 - 53 Hamada K, Itoh T, Kawaura K, et al. Examination of Endoscopic Ultrasonographic Diagnosis for the Depth of Early Gastric Cancer. *J Clin Med Res*, 2021, 13(4): 222~229
 - 54 Park J S, Kim H, Bang B, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography for diagnosing ulcerative early gastric cancers. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e3955
 - 55 Seo S W, Hong S J, Han J P, et al. Accuracy of a scoring system for the differential diagnosis of common gastric subepithelial tumors based on endoscopic ultrasonography. *J Dig Dis*, 2013, 14(12): 647~653
 - 56 Li X, Zhu M, Wang Y, et al. Diagnostic Efficacy and Decision-Making Role of Preoperative Endoscopic Ultrasonography in Early Gastric Cancer. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 761295
 - 57 Lee J Y, Choi I J, Kim C G, et al. Therapeutic Decision-Making Using Endoscopic Ultrasonography in Endoscopic Treatment of Early Gastric Cancer. *Gut Liver*, 2016, 10(1): 42~50
 - 58 Kuroki K, Oka S, Tanaka S, et al. Clinical significance of endoscopic ultrasonography in diagnosing invasion depth of early gastric cancer prior to endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 145~155
 - 59 Park, J., Choi, S., Knieling, F. et al. Clinical translation of photoacoustic imaging. *Nat Rev Bioeng*, 2024
 - 60 Menozzi L, Yao J. Deep tissue photoacoustic imaging with light and sound. *npj Imaging*, 2024, 2(1): 1~12
 - 61 Wang Y, Hu S, Maslov K, et al. In vivo integrated photoacoustic and confocal microscopy of hemoglobin oxygen saturation and oxygen partial pressure. *Opt Lett*, 2011, 36(7): 1029~1031
 - 62 Fass L. Imaging and cancer: a review. *Mol Oncol*. 2008 Aug; 2(2): 115~52
 - 63 Ariztia EV, Lee CJ, Gogoi R, et al. The tumor microenvironment: key to early detection. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2006; 43(5~6): 393~425
 - 64 Chen Z, Han F, Du Y, Shi H, Zhou W. Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 17; 8(1): 70
 - 65 Li C, Yang J M, Chen R, et al. Urogenital photoacoustic endoscope. *Opt Lett*, 2014, 39(6): 1473~1476
 - 66 Yuan Y, Yang S, Xing D. Preclinical photoacoustic imaging endoscope based on acousto-optic coaxial system using ring transducer array. *Opt Lett*, 2010, 35(13): 2266~2268
 - 67 Wang L V, Hu S. Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs. *Science*, 2012, 335(6075): 1458~1462
 - 68 S J, S H, M B, et al. Niche preclinical and clinical applications of photoacoustic imaging with endogenous contrast. *Photoacoustics*, 2023, 32
 - 69 Agostinis P, Berg K, Cengel K A, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 250~281
 - 70 Lucky S S, Soo K C, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev*, 2015, 115(4): 1990~2042
 - 71 Filatov M A. Heavy-atom-free BODIPY photosensitizers with intersystem crossing mediated by intramolecular photoinduced electron transfer. *Org Biomol Chem*, 2019, 18(1): 10~27
 - 72 Yano T, Muto M, Minashi K, et al. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer*. 2012 Sep 1; 131(5): 1228~34
 - 73 Dunn JM, Mackenzie GD, Banks MR, et al. A randomised controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus. *Lasers Med Sci*. 2013 May; 28(3): 707~15
 - 74 Kato H, Furukawa K, Sato M, et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2003 Oct; 42(1): 103~11
 - 75 Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 1995 Dec; 42(6):

507~12

- 76 Oinuma T, Nakamura T, Nishiwaki Y. Report on the National Survey of Photodynamic Therapy (PDT) for Gastric Cancer in Japan (a secondary publication). *Laser Ther.* 2016 Jun 29; 25(2): 87~98
- 77 Murata Y, Yoshida K, Isono K, et al. Cooperative Clinical Trial of Photodynamic Therapy for Early Gastric Cancer With Photofrin Injection and YAG-OPO Laser. *Diagn Ther Endosc*, 1998, 4(4): 165~171.
- 78 Mimura S, Ito Y, Nagayo T, et al. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer. *Lasers Surg Med.* 1996; 19(2): 168~72
- 79 Duan Q L, Hui L L, Ya H J. Clinical study of gold vapor laser in photodynamic therapy for upper gastrointestinal tract carcinomas (in Chinese). *Chinese Clinical Oncology*, 2007, 12(1): 27~29 [刘端祺, 刘慧龙, 介雅慧. 金蒸气激光光动力学疗法治疗上消化道恶性肿瘤的临床研究. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(1): 27~29]
- 80 Yu S H, Wang P X, Zhang F X, et al. Study on the correlation between the clinical efficacy of laser photodynamic treatment of advanced gastric cancer and histopathologic type and grade of the cancer (in Chinese). *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2008, 15(3): 201~203 [于晓辉, 王普选, 张方信, 等. 激光光动力治疗晚期胃癌临床疗效与胃癌组织病理分型和分级的相关性研究. *中国肿瘤临床与康复*, 2008, 15(3): 201~203]
- 81 Sun BO, Li W, Liu N. Curative effect of the recent photofrin photodynamic adjuvant treatment on young patients with advanced colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2016 Mar; 11(3): 2071~2074
- 82 Hu F, Xu S, Liu B. Photosensitizers with Aggregation-Induced Emission: Materials and Biomedical Applications. *Adv Mater*, 2018, 30(45): e1801350
- 83 Ortiz-Rodríguez L A, Crespo-Hernández C E. Thionated organic compounds as emerging heavy-atom-free photodynamic therapy agents. *Chem Sci*, 2020, 11(41): 11113~11123
- 84 Celli J P, Spring B Q, Rizvi I, et al. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization. *Chem Rev*, 2010, 110(5): 2795~2838
- 85 Li H, Fan X, Houghton J. Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. *J Cell Biochem*, 2007, 101(4): 805~815
- 86 Quail D F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423~1437
- 87 Chapman J D, Stobbe C C, Armfield M R, et al. Oxygen dependency of tumor cell killing in vitro by light-activated Photofrin II. *Radiat Res*, 1991, 126(1): 73~79
- 88 Henderson B W, Fingar V H. Relationship of tumor hypoxia and response to photodynamic treatment in an experimental mouse tumor. *Cancer Res*, 1987, 47(12): 3110~3114
- 89 Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2000, 1: 212~219
- 90 Jiang L, Gan C R R, Gao J, et al. A Perspective on the Trends and Challenges Facing Porphyrin-Based Anti-Microbial Materials. *Small*, 2016, 12(27): 3609~3644
- 91 Wolfbeis O S. An overview of nanoparticles commonly used in fluorescent bioimaging. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(14): 4743~4768
- 92 Chen G, Qiu H, Prasad P N, et al. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics. *Chem Rev*, 2014, 114(10): 5161~5214
- 93 Chan E M, Levy E S, Cohen B E. Rationally Designed Energy Transfer in Upconverting Nanoparticles. *Adv Mater*, 2015, 27(38): 5753~5761
- 94 Park Y I, Lee K T, Suh Y D, et al. Upconverting nanoparticles: a versatile platform for wide-field two-photon microscopy and multi-modal in vivo imaging. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(6): 1302~1317
- 95 Tian J, Li B, Zhang F, et al. Activatable Type I Photosensitizer with Quenched Photosensitization Pre and Post Photodynamic Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(46): e202307288
- 96 Pan X, Wang H, Wang S, et al. Sonodynamic therapy (SDT): a novel strategy for cancer nanotheranostics. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(4): 415~426
- 97 Rosenthal I, Sostaric J Z, Riesz P. Sonodynamic therapy--a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. *Ultrason Sonochem*, 2004, 11(6): 349~363
- 98 Kolářová H, Bajgar R, Tomáňková K, et al. In vitro study of reactive oxygen species production during photodynamic therapy in ultrasound-pretreated cancer cells. *Physiol Res*, 2007, 56 Suppl 1: S27~S32
- 99 Jin Z H, Miyoshi N, Ishiguro K, et al. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice. *J Dermatol*, 2000, 27(5): 294~306

Current status and future of metabolic endoscopy in

nutritional regulation, tumor diagnosis and treatment

JIN Tian¹, ZHOU YuWei¹, SUN PeiSen², DING LinPing³, XU LingLing⁴,

JI Feng¹ & JIN Xi¹

¹Department of Gastroenterology, Zhejiang University School of Medicine First Affiliated Hospital,
Hangzhou 310000, China;

²Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China;

³Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Jiashan, Jiaxin 314100, China;

⁴Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100,
China;

Obesity and its associated metabolic diseases have become a global health challenge. Lifestyle intervention, anti-obesity medications and bariatric metabolic surgery are the traditional modalities of obesity treatment. Previous research has proposed that metabolic endoscopy fills the gap between pharmacologic and surgical management with favorable efficacy and safety in the treatment of obesity and its metabolic-related diseases. In addition, the development of endoscopic imaging systems based on integrated photoacoustic/ultrasound dual-modality will greatly expand the application of metabolic endoscopy and update its concepts, including the detection of tumor metabolism and enhancement of precision in the infiltration depth of early gastrointestinal cancers, by semiquantitative measurement of blood oxygen saturation, and the enhancement of precise tumor treatment with the nano-modification of sono-photodynamic therapy (SPDT) in combination with photoacoustic/acoustic sensitizers. In this paper, we will make a systematic review and summary of the above, and propose for the first time to update the concept and specific content of metabolic endoscopy.

metabolic endoscopy, obesity, photoacoustic imaging, photodynamic therapy, tumor