

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2023年6月 第40卷 第6期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 6
June 2023



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



9 771007 523236

苏药广审(文)第251216-18726号
本广告仅供医学药学专业人士阅读



新一代肠道清洁剂 肠镜检查豁然开朗

国药准字H20223027



川倍清 硫酸镁钠钾口服用浓溶液

【适应症】 本品适用于成人，用于任何需要清洁肠道的操作前的肠道清洁（如需要肠道可视化的操作包括内镜、放射性检查、外科手术）。
本品不用于治疗便秘。

【用法用量】 分剂量（两日）用法

检查前或术前一天：

检查前或术前一天的傍晚（如下午18点），按照下文的说明用药：

- 将一瓶本品中的内容物倒入包装附带的杯子中，用水稀释至刻度线（即约为0.5升）。
- 患者饮用此稀释液后两小时内，再将水或澄清液体加入杯中，连饮两杯（即约为一升）。

检查或手术当天：

检查或手术当天早晨（夜间服药后10到12小时），重复前一天傍晚的服药方法：

- 将另一瓶本品中的内容物倒入包装附带的杯子中，用水稀释至刻度线（即约为0.5升）。
- 患者饮用此稀释液后两小时内，再将水或澄清液体加入杯中，连饮两杯（即约为一升）。

本品稀释溶液和随后的水或澄清液体的服用，在没有麻醉的情况下应在检查或手术前至少一小时之前完成。在麻醉的情况下，一般在检查或手术前至少两小时之前完成，同时遵照医生和麻醉师的指示。

检查或手术后：

为了补充在检查或手术准备阶段的液体流失，应鼓励患者随后饮用足够量的液体以保持充分的水合状态。

中华消化内镜杂志[®]

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

月刊 1996年8月改刊 第40卷 第6期 2023年6月20日出版



微信: xhnjsw



新浪微博

主管

中国科学技术协会

主办

中华医学会
100710, 北京市东四西大街42号

编辑

中华消化内镜杂志编辑委员会
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831, 83478997
传真: (025)83472821
Email: xhnj@xhnj.com
http://www.zhxnjzz.com
http://www.medjournals.cn

总编辑

张澍田

编辑部主任

唐涌进

出版

《中华医学杂志》社有限责任公司
100710, 北京市东四西大街42号
电话(传真): (010)51322059
Email: office@cmaph.org

广告发布登记号

广登32010000093号

印刷

江苏省地质测绘院

发行

范围: 公开
国内: 南京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易集团
有限公司
(北京399信箱, 100044)
代号 M4676

订购

全国各地邮政局
邮发代号 28-105

邮购

中华消化内镜杂志编辑部
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831
Email: xhnj@xhnj.com

定价

每期25.00元, 全年300.00元

中国标准连续出版物号

ISSN 1007-5232
CN 32-1463/R

2023年版版权归中华医学会所有

未经授权, 不得转载、摘编本刊
文章, 不得使用本刊的版式设计

除非特别声明, 本刊刊出的所有
文章不代表中华医学会和本刊
编委会的观点

本刊如有印装质量问题, 请向本刊
编辑部调换

目次

共识与指南

- 结肠镜检查肠道准备专家共识意见(2023, 广州)..... 421
中华医学会消化内镜学分会结直肠学组

论著

- 深在性囊性胃炎及并发肿瘤性病变的初步临床诊治特点 431
刘茉 程芮 刘思茂 周巧直 周艳华 宗晔 岳冰 李鹏
张澍田

- 内镜黏膜下剥离术与外科手术治疗残胃异时性早期癌的
临床效益对比 437
项英 郑畅 刘金燕 丁希伟 吕瑛 王雷 徐桂芳

- 内镜及黏膜组织学检查在婴儿消化道疾病中的诊疗价值 444
廖伟伟 钟雪梅 马昕 宫幼喆 宁慧娟 张艳玲 邹继珍

- 累及不同肠段的克罗恩病患者实验室指标、临床疾病活动度
与内镜评估结果间的相关性研究 449
王馨怡 谭燕 丁锋 方亮 吴继雄 陈敏 黄梅芳 肖军
叶梅 张亚飞 赵秋

- 胆胰管成像系统辅助内镜逆行阑尾炎治疗术在儿童急性阑尾炎
中的价值(含视频) 456
葛库库 孙丽娜 张含花 任晓侠 杨洪彬 刘欢宇 周平红 方莹

- 云南省县域医院消化内镜诊疗现状调查及建议 461
王敬斋 王金丽 张昱 郭强 唐晓丹

- 一氧化氮缓释二氧化硅纳米颗粒对内镜生物膜的清除效果及其
临床应用评价 467
徐海丽 蔡振寨 杨锦红 包其郁 林李森

- 肠内延伸型胆管支架置入前后实验猪胆道菌群多样性分析 472
徐晓芬 程卓 闫秀娥 常虹 张耀朋 郑炜 刘文正 王迎春
张阔 黄永辉

短篇论著

- 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道多发黏膜下肿瘤的疗效及安全性评价 478
王国祥 余光 项艳丽 汤斌斌 莫霏霏 徐美东

病例报道

- 超声内镜引导下细针穿刺活检术诊断腹膜后神经鞘瘤 1例(含视频) 482
周春华 张贤达 张本炎 高丽丽 张玲 张敏敏 王东 邹多武
- 内镜下荷包缝合法治疗内镜黏膜下剥离术后结肠迟发性穿孔 2例 484
周影 刘靖正 林东 姜琦 陈百胜 李娜珊 周平红
- 内镜黏膜下挖除术治疗直肠子宫内位异位症 1例 487
刘靓 代楠 焦文云 张婧文 郭长青 曹新广
- 内镜黏膜下剥离术治疗下咽部巨大纤维血管性息肉 1例 489
陈肖霖 赵巧素 邓茜 许丰

综 述

- 结直肠锯齿状病变的研究进展 491
孙文琦 陈敏 邹晓平 王雷
- 胃黏膜癌前状态及癌前病变的内镜下随访策略 497
董泽华 许祐铭 吴志丰 吴练练 李佳 于红刚
- 胆囊息肉的保胆微创治疗方法与展望 501
刘浩然 孙家宁 徐林宁 许青芄 薛沁菲 马亦凡 史冬涛 李锐

读者·作者·编者

- 中华医学会系列杂志论文作者署名规范 430
- 《中华消化内镜杂志》2023年可直接使用英文缩写的常用词汇 443
- 插页目次 481

本刊稿约见第 40 卷第 1 期第 82 页

本期责任编辑 周昊

本刊编辑部工作人员联系方式

唐涌进, Email: tang@xhnj.com

周昊, Email: zhou@xhnj.com

顾文景, Email: gwj@xhnj.com

本刊投稿方式

登录《中华消化内镜杂志》官方网站 <http://www.zhxnjzz.com> 进行在线投稿。

朱悦, Email: zhuyue@xhnj.com

钱程, Email: qian@xhnj.com

许文立, Email: xwl@xhnj.com



唐涌进



周昊



顾文景



朱悦



钱程



许文立

(扫码添加编辑企业微信)

一次性胰胆成像导管

清: 高亮光源, 清晰成像



灵: 四向转角

细: 9F 纤细管径

大: 器械通道直径 $\geq 1.8\text{mm}$

成像控制器



规格型号	导管直径	器械通道直径	有效工作长度	视野角度
CDS22001	9F	$\geq 1.0\text{ mm}$	2200 mm	120°
CDS11001	11F	$\geq 1.8\text{ mm}$		

广告

苏械广审(文)第250206-16195号
 苏械注准 20212061554 苏械注准 20212061309
 南微医学科技股份有限公司生产

禁忌内容或注意事项详见说明书 仅限专业医疗人员使用

400 025 3000
 全国服务电话
www.micro-tech.com.cn

南微医学科技股份有限公司
 南京高新开发区高科三路10号
 025 5874 4269
 info@micro-tech.com.cn

· 论著 ·

肠内延伸型胆管支架置入前后实验猪胆道菌群多样性分析

徐晓芬¹ 程卓¹ 闫秀娥¹ 常虹¹ 张耀朋¹ 郑炜¹ 刘文正¹ 王迎春¹ 张阔²
黄永辉¹

¹北京大学第三医院消化科, 北京 100191; ²北京大学医学部实验动物科学部, 北京 100191

通信作者: 黄永辉, Email: 13911765322@163.com

【摘要】 **目的** 通过动物实验对比肠内延伸型胆管支架(enteral extended biliary stent, EEBS)和传统塑料支架置入前后的胆道菌群变化,初步探索 EEBS 在预防支架堵塞中的可能机制。**方法** 12 只健康巴马小型猪采用简单随机方法分为传统塑料支架组($n=6$)和 EEBS 组($n=6$),在支架置入前及置入后 4 周拔除支架时采集胆汁标本进行 16S rRNA 基因测序,分析比较不同支架置入前后胆汁菌群结构及多样性。**结果** 12 只实验猪均未发生急性胆管炎、穿孔、出血、死亡等并发症,支架置入 8 d 后内镜复查两组支架均已脱落,于此时采集胆汁标本进行菌群分析。两组实验猪的胆道菌群在门水平主要是变形菌门、厚壁菌门和拟杆菌门。Alpha 多样性分析显示传统塑料支架组支架置入后 Shannon 指数($P=0.004$)和 Simpson 指数($P=0.008$)较前显著减小;Beta 多样性分析也提示传统塑料支架置入前后菌群结构发生显著变化(Anosim; $R=0.5148$, $P=0.011$)。EEBS 组支架置入前后 Observed species 指数($P=0.095$)、Chao1 指数($P=0.136$)、Shannon 指数($P=0.353$)和 Simpson 指数($P=0.227$)及 Beta 多样性(Anosim; $R=0.0593$, $P=0.187$)差异均无统计学意义。差异菌 LEfSe 分析显示,传统塑料支架组支架置入后脆弱拟杆菌、变形菌门- γ 变形菌纲-肠杆菌目-肠杆菌科-埃希志贺菌属-大肠埃希菌丰度显著升高,EEBS 组支架置入后脱硫菌门-脱硫菌纲-脱硫菌目-脱硫菌科-嗜胆菌属丰度显著升高。**结论** EEBS 短期置入后胆道菌群变化较小,可能通过延长反流路径达到了预防胆肠反流的效果。

【关键词】 胆道; 菌群; 胆肠反流; 肠内延伸型胆管支架; 塑料支架

基金项目: 国家自然科学基金(82070653);北京市自然科学基金(7222207)

Analysis of biliary microbiota in experimental pigs before and after enteral extended biliary stents implantation

Xu Xiaofen¹, Cheng Zhuo¹, Yan Xiu'e¹, Chang Hong¹, Zhang Yaopeng¹, Zheng Wei¹, Liu Wenzheng¹, Wang Yingchun¹, Zhang Kuo², Huang Yonghui¹

¹Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ²Department of Laboratory Animal Science, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: Huang Yonghui, Email: 13911765322@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare the changes of biliary microbiota after enteral extended biliary stents (EEBS) implantation with that of conventional plastic stents in animal experiment, and to preliminarily investigate its possible mechanism in preventing stents occlusion. **Methods** A total of 12 healthy Bama minipigs were randomly assigned to the conventional plastic stent group ($n=6$) and the EEBS group ($n=6$) using simple random method. The bile samples of all pigs were collected before stents implantation and 4 weeks after

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230104-00167

收稿日期 2023-01-04 本文编辑 钱程

引用本文: 徐晓芬, 程卓, 闫秀娥, 等. 肠内延伸型胆管支架置入前后实验猪胆道菌群多样性分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(6): 472-477. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230104-00167.



stents placement. The biliary microbiota composition and diversity before and after different stents implantation were analyzed by 16S rRNA gene sequencing and compared. **Results** No complications including acute cholangitis, perforation, bleeding, or death occurred in 12 pigs. Eight days after stents implantation, stents were out of bile duct in all pigs under endoscopy, while the bile samples were collected again for analysis. The main composition of biliary microbiota at the phylum level were *Proteobacteria*, *Firmicutes* and *Bacteroidota*. Alpha-diversities revealed the Shannon ($P=0.004$) and Simpson index ($P=0.008$) significantly decreased in the conventional stent group after stents placement, and Beta diversity analysis also showed a significant difference in microbial composition (Anosim: $R=0.5148$, $P=0.011$). There was no significant difference in Observed species index ($P=0.095$), Chao1 index ($P=0.136$), Shannon index ($P=0.353$), Simpson index ($P=0.227$) or Beta diversity (Anosim: $R=0.0593$, $P=0.187$) in the EEBS group before and after stents placement. LEfSe algorithm indicated *Bacteroides_fragilis* and *Proteobacteria - Gammaproteobacteria - Enterobacterales - Enterobacteriaceae - Shigella - Escherichia_coli* significantly increased in the conventional stent group, and *Desulfobacterota - Desulfovibrionia - Desulfovibrionales - Desulfovibrionaceae - Bilophila* significantly increased in the EEBS group after stents placement. **Conclusion** The biliary microbiota change slightly after EEBS implantation in the short-term, and EEBS may prevent duodenobiliary reflux by prolonging the reflux path.

【Key words】 Biliary tract; Microbiota; Enterobiliary reflux; Enteral extended biliary stent; Plastic stent

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070653); Beijing Natural Science Foundation (7222207)

内镜下胆管塑料支架置入广泛用于肝外胆管良恶性狭窄的治疗中^[1],但始终存在支架堵塞问题,中位通畅时间仅2~4个月^[2]。研究发现微生物的定植及生物膜的形成可能是引起支架堵塞的始发因素^[3],肠胆反流可能是支架堵塞过程中的关键因素^[4]。针对支架堵塞问题,既往有研究通过在支架远端增设抗反流装置设计出多种抗反流支架,在随机对照试验中显示出不同程度延长支架通畅时间的效果^[5-6]。但也有研究发现抗反流装置极易发生毁损导致支架早期堵塞^[7-8]。因此,我们研究团队从延长肠胆反流路径的角度出发,研发了肠内延伸型胆管支架(enteral extended biliary stent, EEBS)(专利号:ZL201620979681.5),拟通过延长支架在十二指肠内的长度预防肠胆反流,在前期回顾性研究中 EEBS 相较于传统塑料支架显著延长支架通畅时间^[9],但不同支架置入后胆道菌群的变化有待进一步探索。本研究拟通过动物实验对 EEBS 及传统塑料支架置入前后实验猪的胆道菌群变化进行对比分析,初步探索新型支架避免堵塞的可能机制。

材料与方法

一、EEBS 的设计

EEBS 由 8.5 Fr 鼻胆引流管(美国 Boston Scientific 公司生产)自头端截取 26 cm 长度改制而成(图 1),支架头端具有“猪尾状”弯曲弧度,可以使支架高位悬挂于肝内胆管避免移位,多侧孔结构利

于胆汁引流,而尾端则可以延伸至十二指肠腔远端,使肠胆反流路径明显延长减少肠内容物反流至胆道,预防支架堵塞。材质为聚氯乙烯,与传统塑料支架相同,比较柔软,可以长期安全地放置于体内。

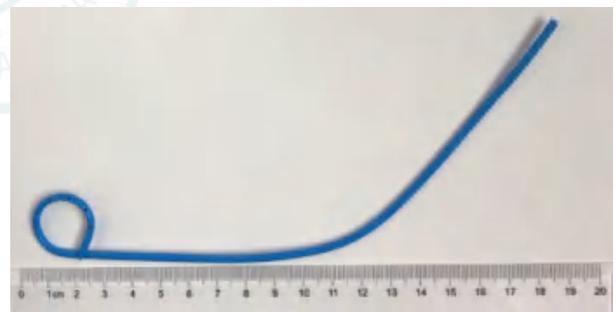


图 1 肠内延伸型胆管支架

二、实验动物与分组

健康 10 个月龄雌性巴马小型猪 12 只,体重 25~30 kg,由北京大学医学部动物实验中心提供,并通过北京大学第三医院实验动物伦理委员会审查(SA2021355)。采用简单随机的方法,通过计算机生成随机数字序列,将实验猪随机分为 2 组,每组 6 只,分别为传统塑料支架组和 EEBS 组,其中传统组使用的塑料支架为美国 Boston Scientific 公司的直型 8.5 Fr × 7 cm 胆管支架。

三、内镜下胆汁采集及支架置入

实验猪术前禁食 24 h,禁水 12 h,经麻醉后四肢外展仰卧固定于实验操作台上。肠镜(型号为日本 Fujinon EJ450)经食管、胃到达十二指肠球部,找

到十二指肠乳头,导丝引导下利用三腔括约肌切开刀(美国 Boston Scientific 公司生产)进行胆道插管并用无菌注射器分别抽取胆汁 3~5 mL,存储于-80℃冰箱用于菌群分析。

抽取胆汁后,在两组实验猪的胆管内分别置入传统塑料支架和 EEBS 支架。其中,传统塑料支架头端置入胆管后,肠腔外露部分约 2 cm。EEBS 支架头端置入胆管约 7 cm 后,将支架尾端置入胃腔内。最后在 X 线透视下确认支架位置良好并退出内镜。

四、内镜下支架拔除及胆汁采集

支架置入后 3 d 复查 X 线检查确认支架位置。计划 4 周后再次行内镜操作利用鼠齿钳将支架取出,并再次分别抽取胆汁 3~5 mL 用于菌群分析,方法同前。实验完成后对所有实验猪进行安乐死。

五、菌群分析方法

采用 16S rRNA 基因测序技术,对胆汁样本进行 DNA 提取和检测后,选用 16S rRNA 基因 V3~V4 片段并利用 NovaSeq6000 测序平台(美国 Illumina 公司)进行扩增、测序获得原始数据,之后进行拼接、过滤、去嵌合质控获得高质量有效数据,并以 97% 的一致性将有效序列聚类成为操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs),根据 OTU 结果进行物种注释并获得对应的物种分类信息及丰度分布情况。分别对两组支架置入前后胆道菌群的物种构成、Alpha 和 Beta 多样性进行分析,对比不同支架置入前后胆道菌群多样性变化。Alpha 多样性通过 Observed species、Chao1、Shannon 和 Simpson 指数进行评估:Observed species 指数和 Chao1 指数代表物种丰富度;Shannon 指数和 Simpson 指数代表物种多样性及均匀度。Beta 多样性采用主坐标分析 PCoA,并通过 Anosim 相似性分析进行差异显著性检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计

学意义,最后利用 LEfSe 分析进行组间物种差异显著性分析,寻找每组支架置入前后具有显著差异的物种。

结 果

一、实验猪一般情况

两组实验猪均未发生急性胆管炎、出血、穿孔、死亡等并发症,支架置入后 3 d 复查 X 线检查支架位置良好。支架置入后 7 d 传统塑料支架组有 2 只实验猪支架随粪便排出,X 线检查发现两组剩余 10 只实验猪的其他支架均移位或脱出。于支架置入后 8 d 复查肠镜显示实验猪的支架均已脱出胆管,于此时抽取胆汁进行分析。

二、胆道菌群测序数据质量评估

所有 24 份胆汁标本经测序共获得 2 240 444 条原始序列,经质控共有 1 814 401 条有效序列用于后续分析,质控有效率达 80.98%,经聚类后得到 9 233 个 OTUs。基于 OTUs 的稀释性曲线显示,测序数量的增加曲线趋于平坦,说明测序数据量较合理,后续分析结果可以较好反映样品中菌群的实际情况。

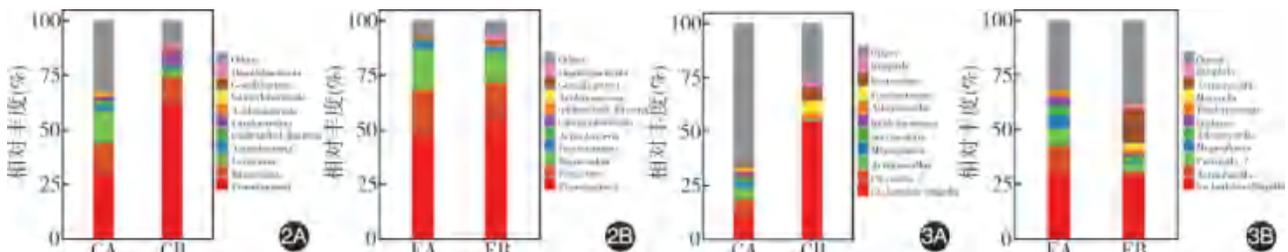
三、两组支架置入前后胆道菌群的分类组成

两组支架置入前后在门水平上最大丰度占前 10 的物种以变形菌门(*Proteobacteria*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)和拟杆菌门(*Bacteroidota*)为主(图 2)。

两组支架置入前后在属水平上最大丰度占前 10 的物种,以埃希-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)、普氏菌属 7 (*Prevotella_7*)和放线菌属(*Actinobacillus*)为主(图 3)。

四、两组支架置入前后胆道菌群的 Alpha 多样性分析

Alpha 多样性结果如图 4 所示,传统塑料支架



注:CA 指传统塑料支架置入前;CB 指传统塑料支架置入后;EA 指肠内延伸型胆管支架置入前;EB 指肠内延伸型胆管支架置入后

图 2 门水平物种分布丰度柱状图 2A:传统塑料支架组;2B:肠内延伸型胆管支架组 图 3 属水平物种分布丰度柱状图 3A:传统塑料支架组;3B:肠内延伸型胆管支架组

组支架置入后 Shannon 指数 ($P=0.004$) 和 Simpson 指数 ($P=0.008$) 较前显著减小, 而 Observed species 指数 ($P=0.219$) 和 Chao1 指数 ($P=0.484$) 差异无统计学意义, 说明支架置入后菌群多样性及均匀度减少但物种丰富度无明显变化, 可能存在某些优势菌显著增多。但 EEBS 组支架置入前后 Observed species 指数 ($P=0.095$)、Chao1 指数 ($P=0.136$)、Shannon 指数 ($P=0.353$) 和 Simpson 指数 ($P=0.227$) 差异均无统计学意义。

五、两组支架置入前后胆道菌群的 Beta 多样性分析

主坐标分析 PCoA 显示, 传统塑料支架组支架置入前后样本有明显聚集现象且分布距离较远(图 5A), Anosim 相似性分析显示支架置入前后微生物群落结构差异有统计学意义 ($R=0.5148$, $P=0.011$, 图 5B)。而 EEBS 组中, 主坐标分析 PCoA 显示支架置入前后样本虽有聚集但分布距离较近(图 6A), Anosim 相似性分析也显示支架置入前后微生物群落结构差异无统计学意义 ($R=0.0593$, $P=0.187$, 图 6B)。

六、两组支架置入前后胆道菌群的差异物种分析

LEfSe 分析显示, 传统塑料支架组支架置入后脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、变形菌门 (*Proteobacteria*)- γ 变形菌纲 (*Gammaproteobacteria*)-肠杆菌目 (*Enterobacteriales*)-肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*)-埃希志贺菌属 (*Escherichia Shigella*)-大肠埃希菌 (*Escherichia coli*) 丰度显著升高(图 7)。

而在 EEBS 组, 支架置入后脱硫菌门 (*Desulfobacterota*)-脱硫菌纲 (*Desulfovibrionia*)-脱硫菌目 (*Desulfovibrionales*)-脱硫菌科 (*Desulfovibrionaceae*)-嗜胆菌属 (*Bilophila*) 丰度显著升高(图 8)。

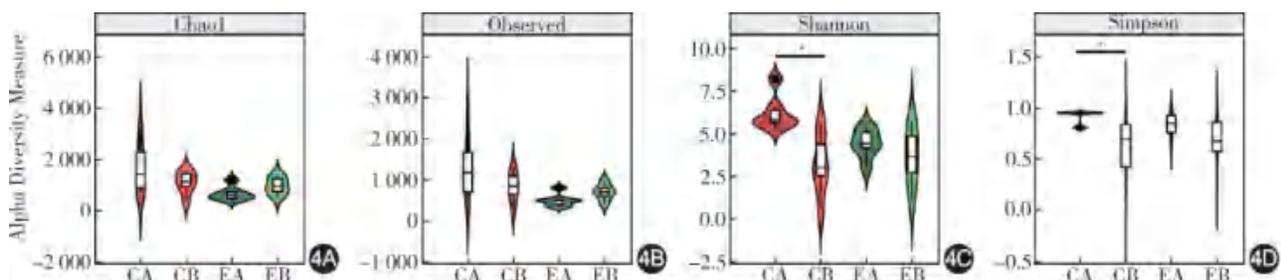
讨 论

正常生理状态下, Oddi 括约肌可以维持一定的压力状态防止肠胆反流的发生^[10], 胆管塑料支架置入后其抗反流屏障功能消失, 十二指肠内容物极易反流至胆管, 并可能引起支架堵塞。既往研究通过扫描电镜对堵塞支架进行分析, 发现支架内表面有生物膜形成, 堵塞物中也含有大量细菌等微生物及其代谢产物^[4], 有研究通过对堵塞物中微生物的种类进行分析, 发现在门水平主要包括变形菌门、厚壁菌门, 还有放线菌门、梭杆菌门和拟杆菌门等^[11], 与肠道菌群尤其小肠菌群具有相似性^[12-13], 因此肠道菌群可能是堵塞物中微生物的主要来源, 支架堵塞物中膳食纤维的发现也证实了肠胆反流的存在^[14-15], 因此肠胆反流可能是引起支架堵塞的关键因素。

本研究团队设计的 EEBS 支架是拟通过延长肠胆反流路径减少肠道反流物对胆道微生态的影响, 预防支架内堵塞物的形成, 并通过动物实验对不同类型塑料支架置入后胆道菌群的变化进行初步探索, 为以后进一步评估新型支架预防肠胆反流的效果及机制奠定实验基础。

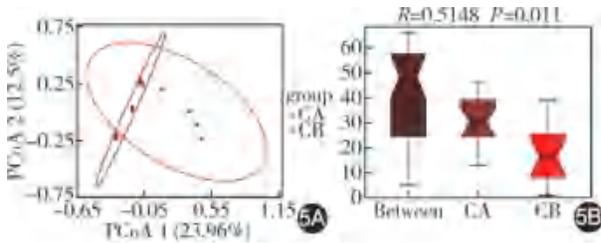
本研究发现两组支架置入前猪的胆汁菌群以变形菌门、厚壁菌门和拟杆菌门为主, 推测健康猪的胆汁中可能是含菌的, 这与 Jiménez 等^[16]的研究结果相一致。在胆道菌群的多样性分析中, 传统塑料支架组支架置入后胆道菌群的 Alpha 及 Beta 多样性均发生了显著变化, 说明传统支架短期置入对胆道菌群的影响较大。而 EEBS 组支架置入前后 Alpha 及 Beta 多样性均差异无统计学意义, 说明 EEBS 相较于传统塑料支架对胆道菌群的影响较小, 提示可能通过延长反流路径达到了预防肠胆反流的效果, 这可能是其预防支架堵塞的主要机制。

在组间差异显著性分析中, 本研究也发现传统塑料支架组支架置入前后差异菌的种类较多, 其中



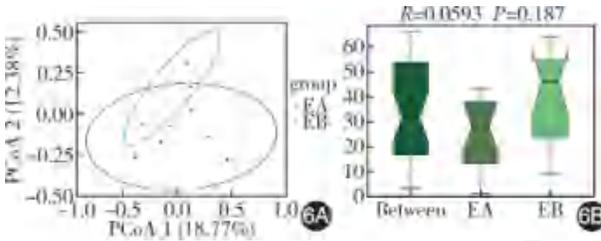
注: CA 指传统塑料支架置入前; CB 指传统塑料支架置入后; EA 指肠内延伸型胆管支架置入前; EB 指肠内延伸型胆管支架置入后; * $P<0.01$

图 4 两组支架置入前后 Alpha 多样性分析 4A: Chao1 指数; 4B: Observed 指数; 4C: Shannon 指数; 4D: Simpson 指数



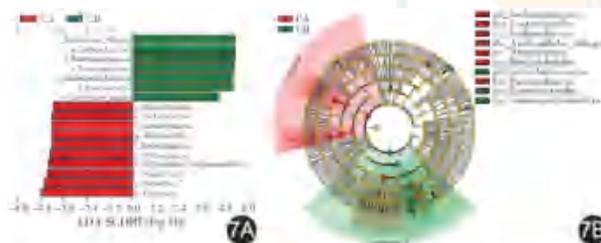
注:CA 指传统塑料支架置入前;CB 指传统塑料支架置入后

图 5 传统塑料支架置入前后胆道菌群 Beta 多样性分析 5A: PCoA 分析;5B: Anosim 相似性分析



注:EA 指肠内延伸型胆管支架置入前;EB 指肠内延伸型胆管支架置入后

图 6 肠内延伸型胆管支架置入前后胆道菌群 Beta 多样性分析 6A:PCoA 分析;6B: Anosim 相似性分析



注:CA 指传统塑料支架置入前;CB 指传统塑料支架置入后

图 7 传统塑料支架组支架置入前后胆道菌群的差异显著性分析 7A:LDA 值分布柱状图;7B:进化分支图



注:EA 指肠内延伸型胆管支架置入前;EB 指肠内延伸型胆管支架置入后

图 8 肠内延伸型胆管支架组支架置入前后胆道菌群的差异显著性分析 8A:LDA 值分布柱状图;8B:进化分支图

支架置入后变形菌门-肠杆菌科-埃希_志贺菌属-大肠埃希菌的丰度显著升高,一定程度上验证了胆肠反流的存在。此外,研究表明大肠埃希菌具有鞭毛结构和糖萼产生能力,可以早期黏附定植于支架表面形成生物膜^[17],其具有的 β-葡萄糖醛酸酶活性^[18-19],可以水解结合胆红素与钙离子结合形成胆

红素钙,参与支架堵塞物中胆泥的形成^[18,20],也是胆色素结石形成的主要机制^[21-22]。而在 EEBS 组,本研究也发现支架置入后嗜胆菌属丰度显著升高,嗜胆菌属是一种专性厌氧革兰阴性杆菌,对胆盐具有极强耐受性,既往曾在多种感染性疾病的临床标本中培养出来^[23],也有研究显示嗜胆菌属可能参与胆色素结石的形成^[24],但在支架堵塞物中的报道却较少见,支架置入后其丰度升高的原因及机制有待进一步探讨。

本研究也存在一定的局限性。第一,两组支架均存在早期脱落问题,原因可能为此次实验猪为健康猪模型,胆管无狭窄段,且猪的胆管较短直,因此支架不易固定。第二,本研究中将 EEBS 支架尾端置入胃腔可能与正常情况下置入十二指肠远端的菌群环境不同,这是由于猪的胆管较短直^[25-26],且开口位于十二指肠球部紧邻幽门处,在推送导管将 EEBS 支架尾端置入十二指肠腔远端时导丝极易脱出,无法良好固定于胆管原位置,因此无法将支架尾端置入十二指肠腔内,但由于猪的胆管开口邻近幽门,传统支架置入后远端开口距离胃腔较近,两组支架开口均位于上消化道,文献报道人的胃体、胃窦及十二指肠黏膜的菌群结构具有相似性^[27],因此理论上两组菌群仍具有可比性。第三,未进行胆道菌群的功能预测及胆汁酸代谢分析,胆道菌群变化与支架堵塞物及胆汁酸代谢的关系有待进一步探索。

综上所述,本研究通过动物实验菌群分析显示,相较于传统塑料支架,EEBS 置入后胆道菌群的变化较小,提示可能通过延长反流路径达到了预防胆肠反流的效果,这可能是其预防支架堵塞的主要机制。将来有待临床研究探索不同支架对人体胆道菌群及胆汁酸代谢的影响及其参与支架堵塞的发生发展过程和机制。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐晓芬:实施研究、数据整理、菌群分析、论文撰写;程卓:数据整理、菌群分析、论文修改;闫秀娥、张耀朋、郑炜、刘文正、张阔:实验设计、动物实验操作、解释数据;常虹、王迎春:菌群分析、解释数据、论文修改;黄永辉:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline - updated October 2017[J].

- Endoscopy, 2018,50(9):910-930. DOI: 10.1055/a-0659-9864.
- [2] Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of Meta-analyses[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 260-273. DOI: 10.1038/ajg.2016.512.
- [3] Kwon CI, Lehman GA. Mechanisms of biliary plastic stent occlusion and efforts at prevention[J]. *Clin Endosc*, 2016,49(2): 139-146. DOI: 10.5946/ce.2016.024.
- [4] Donelli G, Guaglianone E, Di Rosa R, et al. Plastic biliary stent occlusion: factors involved and possible preventive approaches[J]. *Clin Med Res*, 2007,5(1):53-60. DOI: 10.3121/cmr.2007.683.
- [5] Dua KS, Reddy ND, Rao VG, et al. Impact of reducing duodenobiliary reflux on biliary stent patency: an in vitro evaluation and a prospective randomized clinical trial that used a biliary stent with an antireflux valve[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007,65(6):819-828. DOI: 10.1016/j.gie.2006.09.011.
- [6] Yuan XL, Wei B, Ye LS, et al. New antireflux plastic stent for patients with distal malignant biliary obstruction[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(19):2373-2382. DOI: 10.3748/wjg.v25.i19.2373.
- [7] Leong QW, Shen ML, Au KW, et al. A prospective, randomized study of the patency period of the plastic antireflux biliary stent: an interim analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016,83(2):387-393. DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.027.
- [8] Vihervaara H, Grönroos JM, Hurme S, et al. Antireflux versus conventional plastic stent in malignant biliary obstruction: a prospective randomized study[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2017,27(1):53-57. DOI: 10.1089/lap.2016.0178.
- [9] Yan X, Huang Y, Chang H, et al. Suspended over length biliary stents versus conventional plastic biliary stents for the treatment of biliary stricture: a retrospective single-center study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(47): e13312. DOI: 10.1097/MD.00000000000013312.
- [10] Toouli J. Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24 Suppl 3: S57-62. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06072.x.
- [11] Scheithauer BK, Wos-Oxley ML, Ferslev B, et al. Characterization of the complex bacterial communities colonizing biliary stents reveals a host-dependent diversity[J]. *ISME J*, 2009,3(7):797-807. DOI: 10.1038/ismej.2009.36.
- [12] Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(1): 20-32. DOI: 10.1038/nrmicro3552.
- [13] Leite G, Weitsman S, Parodi G, et al. Mapping the segmental microbiomes in the human small bowel in comparison with stool: a REIMAGINE study[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(9): 2595-2604. DOI: 10.1007/s10620-020-06173-x.
- [14] van Berkel AM, van Marle J, Groen AK, et al. Mechanisms of biliary stent clogging: confocal laser scanning and scanning electron microscopy[J]. *Endoscopy*, 2005,37(8):729-734. DOI: 10.1055/s-2005-870131.
- [15] Weickert U, Venzke T, König J, et al. Why do bilioduodenal plastic stents become occluded? A clinical and pathological investigation on 100 consecutive patients[J]. *Endoscopy*, 2001, 33(9):786-790. DOI: 10.1055/s-2001-16519.
- [16] Jiménez E, Sánchez B, Farina A, et al. Characterization of the bile and gall bladder microbiota of healthy pigs[J]. *Microbiologyopen*, 2014, 3(6): 937-949. DOI: 10.1002/mbo3.218.
- [17] Leung JW, Liu YL, Desta T, et al. Is there a synergistic effect between mixed bacterial infection in biofilm formation on biliary stents? [J]. *Gastrointest Endosc*, 1998, 48(3): 250-257. DOI: 10.1016/s0016-5107(98)70186-5.
- [18] Leung JW, Liu YL, Leung PS, et al. Expression of bacterial beta-glucuronidase in human bile: an in vitro study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54(3): 346-350. DOI: 10.1067/mge.2001.117546.
- [19] Leung JW, Liu Y, Chan RC, et al. Early attachment of anaerobic bacteria may play an important role in biliary stent blockage[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 52(6): 725-729. DOI: 10.1067/mge.2000.108964.
- [20] Vaishnavi C, Samanta J, Kochhar R. Characterization of biofilms in biliary stents and potential factors involved in occlusion[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(1):112-123. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.112.
- [21] Han J, Wu S, Fan Y, et al. Biliary microbiota in choledocholithiasis and correlation with duodenal microbiota [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625589. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625589.
- [22] Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(2): 122-129. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.08.010.
- [23] Baron EJ. *Bilophila wadsworthia*: a unique Gram-negative anaerobic rod[J]. *Anaerobe*, 1997,3(2-3):83-86. DOI: 10.1006/anae.1997.0075.
- [24] Liang T, Su W, Zhang Q, et al. Roles of sphincter of Oddi laxity in bile duct microenvironment in patients with cholangiolithiasis: from the perspective of the microbiome and metabolome[J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 222(3): 269-280. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.009.
- [25] 陈嘉绩. 猪肝内管道研究[J]. *畜牧兽医学报*, 1994,25(6): 560-565. DOI:10.3321/j.issn:0366-6964.1994.06.014.
- [26] 黄辉煌,杨列,陈卫军,等. 中国版纳小型猪近交系肝脏的应用解剖[J]. *第三军医大学学报*, 2004,26(3):217-219. DOI: 10.3321/j.issn:1000-5404.2004.03.010.
- [27] Vasapolli R, Schütte K, Schulz C, et al. Analysis of transcriptionally active bacteria throughout the gastrointestinal tract of healthy individuals[J]. *Gastroenterology*, 2019,157(4):1081-1092.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.068.

广告



一次性内窥镜超声吸引活检针
NA-U200H系列



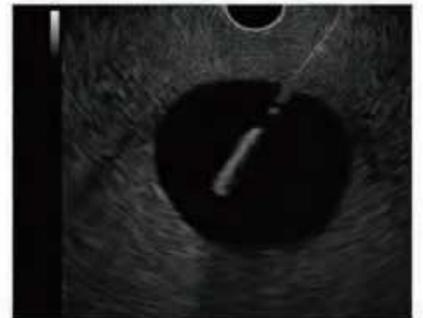
穿刺针不易变形

穿刺针采用了高弹性材质，具有出色的形状保持力。即使通过弯曲部后针也不易变形，耐久性强。



全角度顺畅插入

采用柔软的线圈型鞘管针，内镜位于最大弯曲角度时也可顺畅穿刺。易于位于胰头等困难部位病变的穿刺。



针尖可视性提升

通过增加针尖表面的半球形凹槽的密度，提高了穿刺针在超声图像下的可视性。

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司
北京总部：
北京市朝阳区新源南路1-3号平安国际金融中心A座8层
代表电话：010-58199000

本资料仅供医学专业人士阅读。
禁忌内容或注意事项详见说明书。
所有类比均基于本公司产品，特此说明。
规格、设计及附件如有变更，请以产品注册信息为准。
一次性内窥镜超声吸引活检针 国械注准20202020038
沪械广审(文)第250116-02511号

OLYMPUS

GE090SV V01-2007

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

邮发代号：28-105

国内定价：25.00元