

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.029

网络首发 http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190121.1146.004.html(2019-01-22)

# Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及相关因子与大肠侧向发育型肿瘤发病机制的研究进展

张 泉,朱 蓉综述,赵 遼<sup>△</sup>审校

(遵义医学院附属医院消化内科,贵州遵义 563000)

**【摘要】** 结直肠普通腺瘤(PA)从 1 cm 发展为进展期肿瘤需要 7~10 年甚至更长时间,其癌变率为 50%~70%;而大肠侧向发育型肿瘤(LST)可在 3 年内发展成进展期结直肠癌,且 LST 合并结直肠癌的发病率占其本身的 8.4%~52.5%。虽然 LST 较 PA 具有独特的病变形态、生长方式、生物学行为和癌变时间短、进展快、恶变可能性大等特点,但国内外关于该疾病发病机制的研究较局限,主要集中在 Wnt 和整合素信号通路。现选择与 LST 发病最为密切的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,就其通路中的相关分子糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )、 $\beta$ -catenin、C-myc 和 Ki-67 等方面进行综述。

**【关键词】** 大肠侧向发育型肿瘤;Wnt 信号通路; $\beta$ -catenin;糖原合成酶激酶-3 $\beta$

**【中图分类号】** R3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-8348(2019)05-0841-04

大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)是一种直径大于 1 cm,沿肠黏膜侧向生长或环肠壁生长,而非非向肠腔深部垂直发展的特殊平坦型病变,最初由日本学者 KUDO<sup>[1]</sup>报道。LST 是一种特殊类型的大肠腺瘤,与结直肠普通腺瘤(PA)相比具有独特的病变形态、生长方式、生物学行为<sup>[2]</sup>。LST 依据内镜形态学分为颗粒型(LST-G)和非颗粒型(LST-NG),颗粒型包括颗粒均一型(LST-G-H)和结节混合型(LST-G-M),非颗粒型又分成扁平隆起型(LST-NG-FE)和假凹陷型(LST-NG-PD)<sup>[3]</sup>。LST 在组织学上大多数为腺瘤,但较传统的腺瘤具恶变时间短,恶变可能性大等特点,虽然大部分是原位癌,但也有少数经鉴定为早期浸润癌。LST 的检出率为 0.5%~2.0%,好发于右半结肠和直肠,且右半结肠的恶性程度较直肠更高<sup>[4-5]</sup>。内镜随访观察发现,LST 可在 3 年内发展为进展期结直肠癌<sup>[6]</sup>。随着内镜检查技术的逐渐成熟,LST 的检出率也在逐渐上升。但是目前国内外对 LST 的研究主要集中在诊断与治疗,而对其侧向生长特点及恶变为结直肠癌的机制尚未明确。近年来,有研究发现,Wnt 信号通路的活化在 LST 的发病中起了一定作用,本文就现阶段关于 Wnt 信号通路在 LST 发病中的作用进行综述,旨在为 LST 的发病机制及临床诊疗提供一定的理论参考依据。

## 1 Wnt 信号通路

Wnt 通路是细胞发育和调节生长的关键途径。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路是最经典的一条 Wnt 信号通路,该通路的异常激活在恶性肿瘤的形成中起着举足轻

重的作用。该通路的传导过程是:当 Wnt 配体结合七次跨膜卷曲蛋白(Frezzled)受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5、6 后,Wnt 信号途径被激活,且活化胞质内的 Dsh 蛋白,该蛋白能抑制降解复合物(由 APC 蛋白、GSK-3 $\beta$ 、Axin、 $\beta$ -catenin)的关键成分 GSK-3 $\beta$  的活性,使关键成分磷酸化受抑制,而在胞质中逐渐聚集并移向细胞核与 TCF/LEFs 形成复合物,进一步激活 Wnt 靶基因(如 C-myc、CyclinD1、P53、Ki-67、Bcl-2)的表达<sup>[7]</sup>。既往较多报道发现,这些因子的激活与结直肠癌、胃癌等恶性肿瘤的形成有一定的联系。

**1.1 糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )与 LST** GSK-3 $\beta$  在一些疾病中参与细胞坏死及器官衰竭,是 Wnt 信号通路中重要的负向调节因子。恶性肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病等多种疾病的发生都与 GSK-3 $\beta$  的活性调节异常有关,且在多种肿瘤组织中呈高表达<sup>[8]</sup>。然而,GSK-3 $\beta$  对肿瘤的作用是双向的,既可抑制皮肤癌等肿瘤的形成,又可促进胰腺癌和结肠癌等肿瘤的形成。此外,GSK-3 $\beta$  可经 Axin 使 APC 磷酸化,后者会增加其与  $\beta$ -catenin 的结合,继而降解  $\beta$ -catenin,从而使 Wnt 信号通路保持沉默<sup>[9]</sup>。有学者使用免疫组织化学法观察到,在正常黏膜、PA 及结直肠癌中,GSK-3 $\beta$  的阳性表达率逐渐升高<sup>[9]</sup>。此外,有研究<sup>[3]</sup>指出,尽管磷酸化的 GSK-3 $\beta$  在 LST 总体中的表达与在 PA 中表达相比无显著差异,但其在 LST-NG-PD 中的表达与在 PA 中表达相比显著升高,并且磷酸化的 GSK-3 $\beta$  在 4 种不同 LST 内镜分型中的分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此推测,磷酸化的 GSK-3 $\beta$  表达增加可能是 LST 癌变潜在因素之一。

**1.2  $\beta$ -catenin 与 LST**  $\beta$ -catenin 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的关键分子。 $\beta$ -catenin 被认为是原癌基因。一般状态下, $\beta$ -catenin 主要表达于细胞膜表面,大多参与同型细胞间的黏附,少数  $\beta$ -catenin 位于细胞质中,不能进入细胞核。当发生  $\beta$ -catenin 致癌性突变等情况时,可导致  $\beta$ -catenin 在胞质中积聚,并进入细胞核内与 Tcf/Lef 结合引起靶基因的转录,引起肿瘤的形成<sup>[10]</sup>。 $\beta$ -catenin 在结直肠肿瘤中的表达分为以下 3 个亚类<sup>[11]</sup>:(1)保存型,位于细胞膜表面的染色;(2)细胞质型,弥漫性细胞质染色;(3)核型,核染色。段天英等<sup>[12]</sup>发现, $\beta$ -catenin 在炎性息肉的表达主要呈阴性,而 PA 的表达弱于 LST。此外,在 55 例 LST 中发现有 5 例 LST 中  $\beta$ -catenin 的胞核表达,在 PA 中则无此发现。一般认为, $\beta$ -catenin 的异常表达主要包括胞膜表达减弱、胞质与胞核的异位表达,并且胞核异位表达常标志着 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的进一步活化<sup>[13]</sup>。

### 1.3 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的靶基因与 LST

**1.3.1 C-myc** Myc 基因是公认的调控多种基因表达的癌症驱动基因,Myc 基因家族属于核蛋白调控基因,在细胞周期变化、生长、分化和凋亡中起重要作用。C-myc 的主要功能是及时捕捉濒临坏死的细胞,调节各细胞间相关信号,C-myc 还可在细胞有丝分裂阶段或通过染色体两端的端粒酶来延长细胞的生存期从而裂解凋亡信号。BOCKELMAN 等<sup>[14]</sup>指出,结直肠癌中 70%~90% 的 C-myc 呈过表达,在 PA 中 30%~60% 呈过表达,说明 C-myc 是结直肠癌早期阶段的重要标记之一。有学者发现,C-myc 的阳性率在 LST、PA 及腺癌中逐渐升高,并且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )<sup>[15]</sup>。然而,有学者使用 RT-PCR 和免疫印迹法测定 C-myc mRNA 和蛋白质相对表达水平发现,结直肠癌中 C-myc RNA 和蛋白质表达量高于 LST,而在 PA 中表达最低<sup>[16]</sup>。此外,有学者检测 42 例 LST-G、16 例 LST-NG 和 62 例 PA 中 C-myc 表达情况发现,C-myc 在 LST-G 和 PA 中的阳性表达高于 LST-NG,提示 LST-G 和 PA 的癌变途径与 LST-NG 有区别,并由此推测 LST 中或许存在 2 种不同的分子发生途径<sup>[17]</sup>。国外有研究指出,LST 的发生、发展中可能有 2 个分子途径参与,中间甲基化和 KRAS 突变与 LST-G 的形成有关,低甲基化和  $\beta$ -catenin 激活和 LST-NG 发生有关<sup>[18]</sup>。有学者指出,Myc 的过表达可通过拷贝数改变、染色体易位、活性增强或者通过异常信号转导导致 Myc 转录增加或 Myc mRNA 和蛋白质稳定性的异常基因增加来实现的<sup>[19]</sup>。关于 LST 中 C-myc 表达异同的详细机制尚需进一步探索。

**1.3.2 Ki-67** Ki-67 基因位于第 10 号染色体,该基因调控生成 Ki-67 抗原,多数大量表达于增殖期细胞,且该基因可能与多种肿瘤的出现及发展相关。有学者发现,结肠癌中 Ki-67 的表达是上调的<sup>[20]</sup>。有学者认为,Ki-67 是准确评估生长分数的可靠指标,Ki-67 随着增生区向 LST 上层的转变逐渐增加<sup>[21]</sup>。并且,在 LST-G 和 LST-NG 中也检测到上述类似的向上移动。此外,LST-G 中下部有更高、更明显的增殖,这可能解释了 LST 形态变异的原因。然而,有学者却发现现在所检测的 LST-G、LST-NG 和 PA 中 Ki-67 阳性表达率无统计学差异<sup>[17]</sup>。这可能与样本量的大小、不同的检测方法及人种间的差异有关。笔者认为,关于 Ki-67 与 LST 的研究需要聚合酶链反应和蛋白质印迹等更进一步、更精确地检测方法来明确。

目前报道 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 LST 的基础研究虽然较少,但也发现在该信号通路中的靶基因,如 MMP-7、P53、cyclin D1、Bcl-2 等在 LST、结直肠癌和 PA 中的表达存在不同程度的区别,推测 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 LST 的发生、发展有一定的联系,具体机制尚需进一步研究。

## 2 其他与 LST 发病有关的基因或蛋白

**2.1 Ras 基因与 LST** 有学者认为,大约三分之二的散发性结直肠癌发生于 PA,且结直肠癌变的过程往往是始于 APC/ $\beta$ -catenin 信号通路失活,然后是 K-ras 和 TP53 突变<sup>[22]</sup>。Ras 基因家族有 3 个成员,它们是定位于人类的第 12 号染色体上的 H-ras、N-ras 和 K-ras 基因。点突变是 K-ras 基因最常见的激活方式。K-ras 基因发生异常时,GTPase 活性降低,K-ras 不被水解,处于持续激活状态,从而刺激细胞生长、发育、增殖,引起细胞癌变,结直肠癌由此产生。尽管国内外关于 K-ras 基因发生突变的概率报道有差异,但基本在 30%~60%。K-ras 突变被认为与低级别 PA 转化为高级别 PA 有关<sup>[23]</sup>。有学者观察到,在 50 例结直肠癌中有 22 例存在 K-ras 基因突变(占 44%),而 K-ras 基因突变在正常组织中未被检测出<sup>[24]</sup>。有学者通过直接测序检测了 101 例 LST(包括 68 例 LST-G 和 33 例 LST-NG)中 K-ras 突变情况,发现在 59 例(58%)LST 中观察到 K-ras 突变,且右侧结肠的 LST-G 形态与 K-ras 突变存在显著相关<sup>[25]</sup>。此外,在该项实验中发现,与 PA 或晚期结直肠癌相比,LST 中 K-ras 突变的频率尤其显著(LST 与 PA,  $P < 0.01$ ; LST 与晚期结直肠癌,  $P = 0.002$ )。值得一提的是,既往有文献报道,LST-G 中 K-ras 突变率(18/23, 78%)显著高于 PA(18/73, 25%),位于近端结肠的 LST-G 中 K-ras 突变的发生率更高(12/13, 92%)<sup>[26]</sup>。另一项研究中发现,K-ras 突变的发生率在 LST-G 为

76.5%, LST-NG 为 26.3%, 这表明 LST-G 可能具有独特的致癌途径<sup>[27]</sup>。K-ras 基因发生突变的概率在 LST、PA、结直肠癌中的异同, 以及 LST 不同部位上 K-ras 突变率的区别, 表明了 K-ras 突变在一定程度上参与了 LST 的形成, 但具体机制仍需投入更多的时间、精力及更大的样本量和不同人种间的研究。

**2.2 脂质运载蛋白-2(LCN-2)与 LST** LCN-2 是相对分子质量为  $25 \times 10^3$  的分泌型糖蛋白, 也称嗜中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白, 是脂质运载蛋白家族成员之一。该基因家族在细胞调控、增殖、分化等多种生物学过程中与配体结合后发挥多种功能<sup>[28]</sup>。尽管 LCN-2 在胃肠道恶性肿瘤中的表达研究较少, 但是在卵巢癌、胰腺癌等恶性肿瘤中 LCN-2 表达增加。有研究者使用基于 iTRAQ 的蛋白质组学方法来比较 LST 中的蛋白表达情况, 鉴定了 55 种差异表达的蛋白质, 与 PA 相比, LST 中有 14 种蛋白上调, 41 种蛋白下调<sup>[29]</sup>。值得一提的是, 他们发现与其他组相比 LCN-2 是 LST 中与上调最多的蛋白质, 并认为血清 LCN-2 表达与 LST 病变形成有关, 构成 LST 病变继续进展的潜在生物标记物, 并且可能是 LST 中的新型治疗靶标, 可以用作未来监测 LST 患者治疗情况生物标志物。

目前关于 LST 的研究大多数是集中在诊断与治疗方式, 其中, 手术是最有效的治疗方法。有学者指出, 内镜黏膜下剥离术(ESD)比内镜黏膜切除术(EMR)获得更高的整体和治愈性切除率, 特别是对于大于 3 cm 且年龄较大的 LST 患者, ESD 可能是一种有效且安全的方法<sup>[30]</sup>。本文就 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的相关分子与 LST 发病的相关研究进展进行了综述, 希望能为 LST 的发病机制及临床诊疗提供一定的理论依据, 但是关于 LST 的高危因素是什么? LST 是如何形成? 除了上诉提到的这些相关分子、靶基因之外, Wnt 通路中的其他靶基因如 Lgr-5 等是否与 LST 的形成有关? LST 如何演变成癌? LST 形成及癌变的关键途径及采取怎样的方式进行干预能使患者获益更大? LST 如何预防? LST 术后如何护理及怎样预防复发? 这些问题仍需进一步研究与探索。尽管目前已有报道认为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 LST 的形成有一定关联, 是否存其他信号通路在 LST 的形成中起到作用? 什么因素会加强或减弱这些通路对 LST 的作用? 这些问题亟待解决。

## 参考文献

[1] KUDO S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer[J]. *Endoscopy*, 1993, 25(7): 455-461.

[2] 余剑波, 秦艳芳, 林进方, 等. 大肠侧向发育型肿瘤的结肠镜下诊治研究[J]. *结直肠肛门外科*, 2017, 23(2): 17-21.

[3] 吴杰, 霍继荣, 王东, 等. Wnt 及整合素信号通路在大肠侧向发育型肿瘤中的表达及与其内镜形态学之间的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(9): 98-105.

[4] KAWANO K, KAWANO R, HARADA T, et al. Successful endoscopic submucosal dissection of a rectal laterally spreading tumor causing intussusception. [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(3): 682-683.

[5] 钟选芳, 张晓慧, 甘爱华, 等. 大肠侧向发育型肿瘤的临床和病理特征回顾性研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(9): 624-625.

[6] KUDO S, KASHIDA H, TAMURA S, et al. The problem of "flat" colonic adenoma. [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 1997, 7(1): 87-98.

[7] 胡优, 何宋兵, 朱新国. MicroRNA 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在大肠癌发生发展中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(2): 187-189.

[8] YOSHINO Y, ISHIOKA C. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 beta induces apoptosis and mitotic catastrophe by disrupting centrosome regulation in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 13249.

[9] 吴红霞, 郑绘霞, 梁建芳, 等. Wnt 信号通路中 GSK-3 $\beta$  和 CD44v6 在人结肠肿瘤组织中的表达及意义[J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(12): 1203-1207.

[10] 吴雪芳, 刘坤平, 罗枫, 等. CD133  $\beta$ -catenin 和 APC 在结肠直肠癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(23): 1899-1903.

[11] ICHIKAWA Y, NAGASHIMA Y I, MORIOKA K, et al. Colorectal laterally spreading tumors show characteristic expression of cell polarity factors, including atypical protein kinase C  $\lambda/\iota$ , E-cadherin,  $\beta$ -catenin and basement membrane component [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 977-984.

[12] 段天英, 周峻峰, 谭玉勇, 等.  $\beta$ -catenin, VEGF, CD105 在大肠侧向发育型肿瘤中的表达及临床意义[J/CD]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2016, 3(1): 20-26.

[13] KOGA Y, YAO T, HIRAHASHI M, et al. Flat adenoma-carcinoma sequence with high-malignancy potential as demonstrated by CD10 and  $\beta$ -catenin expression; a different pathway from the polypoid adenoma-carcinoma sequence [J]. *Histopathology*, 2008, 52(5): 569-577.

[14] BOCKELMAN C, KOSKENSALO S, HAGSTR? M J, et al. CIP2A overexpression is associated with c-Myc expression in colorectal cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(5): 289-295.

[15] 彭晓峰, 余志金, 钟选芳, 等. 大肠侧向发育型肿瘤 p53、C-myc 和 Ki-67 的表达研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(9): 519-521.

[16] SHI L, WU Y X, YU J H, et al. Research of the relation-

ship between beta-catenin and c-myc-mediated Wnt pathway and laterally spreading tumors occurrence[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(2): 252-257.

- [17] 钟选芳, 张晓慧, 甘爱华, 等. C-Myc, p53 和 Ki-67 在不同形态的大肠侧向发育型肿瘤中的意义[J]. *江苏医药*, 2017, 43(3): 171-173.
- [18] SAKAI E, OHATA K, CHIBA H, et al. Methylation epigenotypes and genetic features in colorectal laterally spreading tumors[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(7): 1586-1595.
- [19] KALKAT M, DE MELO J, HICKMAN K A, et al. MYC deregulation in primary human cancers[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(6): 151.
- [20] 宋辉, 杨志伟. 结肠癌组织中 IGF-1 亚型和 Ki-67 表达水平探讨[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(36): 13-15.
- [21] NAKAE K, MITOMI H, SAITO T, et al. MUC5AC/ $\beta$ -catenin expression and KRAS gene alteration in laterally spreading colorectal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(39): 5551-5559.
- [22] KONDA K, KONISHI K, YAMUCHI T, et al. Distinct molecular features of different macroscopic subtypes of colorectal neoplasms[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103822.
- [23] MIYAMOTO H, OONO Y, FU K I, et al. Morphological change of a laterally spreading rectal tumor over a short period[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1): 1-5.
- [24] 刘珊, 程波, 钟善传, 等. 结直肠癌 K-ras 基因突变与 Ras, EGFR, p53 蛋白表达的相关性[J]. *诊断病理学杂志*,

2014, 21(2): 90-93.

- [25] KAJI E, KATO J, SUZUKI H, et al. Analysis of K-ras, BRAF, and PIK3CA mutations in laterally-spreading tumors of the colorectum[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 599-607.
- [26] HIRAOKA S, KATO J, TATSUKAWA M, et al. Laterally spreading type of colorectal adenoma exhibits a unique methylation phenotype and K-ras mutations[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(2): 379-389.
- [27] MUKAWA K, FUJII S, TAKEDA J, et al. Analysis of K-ras mutations and expression of cyclooxygenase-2 and gastrin protein in laterally spreading tumors[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(10): 1584-1590.
- [28] 李刚, 胡亚梅, 刘建锋, 等. OSAHS 患者血清 LCN-2、Lipin1 水平和胰岛素抵抗的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(13): 19-22.
- [29] WANG X F, LI A M, GUO Y B, et al. iTRAQ-Based proteomics screen identifies LIPOCALIN-2 (LCN-2) as a potential biomarker for colonic lateral-spreading tumors[J]. *Sci Rep*, 2016, 24(6): 28600.
- [30] IACOPINI F, SAITO Y, BELLA A, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: predictors and neoplasm-related gradients of difficulty[J]. *Endosc Int Open*, 2017, 5(9): 839-846.

(收稿日期: 2018-08-22 修回日期: 2018-12-21)

(上接第 840 页)

- [18] FERNANDEZ-VIVAS M, CATURLA-SUCH J, GONZALEZ D J, et al. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(7): 1126-1133.
- [19] BRUSASCO C, CORRADI F, DE FERRARI A, et al. CPAP devices for emergency prehospital use: a bench study[J]. *Respir Care*, 2015, 60(12): 1777-1785.
- [20] KELLY J L, JAYE J, PICKERSGILL R E, et al. Randomized trial of 'intelligent' autotitrating ventilation versus standard pressure support non-invasive ventilation: impact on adherence and physiological outcomes[J]. *Respirology*, 2014, 19(4): 596-603.
- [21] BRIONES K H, BRIONES C M, CHUNG S M, et al. Noninvasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy[J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13(1): 12.

- [22] KATO T, SUDA S, KASAI T. Positive airway pressure therapy for heart failure[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(11): 1175-1191.
- [23] SHIRAKABE A, HATA N, YOKOYAMA S, et al. Predicting the success of noninvasive positive pressure ventilation in emergency room for patients with acute heart failure[J]. *J Cardiol*, 2011, 57(1): 107-114.
- [24] LUO Z, HAN F, LI Y, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in patients with acute cardiogenic pulmonary edema: A prospective, observational cohort study[J]. *J Crit Care*, 2017, 39(2): 238-247.
- [25] CABRINI L, LANDONI G, ORIANI A, et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(4): 880-888.

(收稿日期: 2018-07-18 修回日期: 2018-09-21)