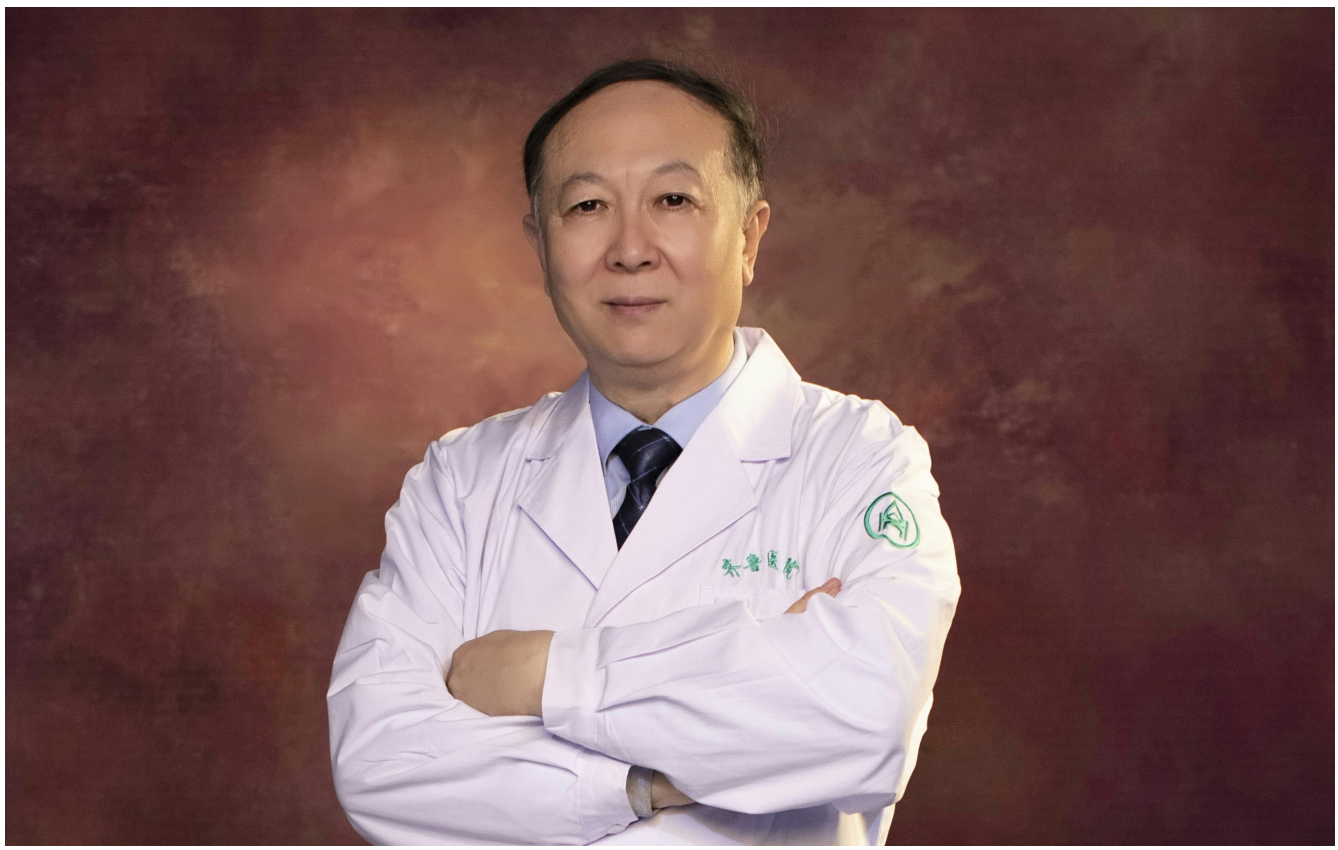
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 10 月 8 日　　第 31 卷　　第 19 期　　(Volume 31 Number 19)



19/2023

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079



世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年十月八日 第三十一卷 第十九期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年10月8日 第31卷 第19期 (总第735期)

文献综述

797 FXR调控胆汁酸与糖脂代谢改善NAFLD的机制
黄之, 周蓉蓉

基础研究

808 尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值
龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李熳, 江勇

临床研究

816 利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的前瞻性随机对照研究
吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣

临床实践

822 基于超声心动图、全身免疫炎症指数构建急性胰腺炎病情程度的列线图预测模型
沈海萍, 朱书渊

病例报告

830 溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎1例
任璐, 刘娜, 刘广阔, 张晓伟

消　　息

807　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
821　《世界华人消化杂志》修回稿须知
829　《世界华人消化杂志》正文要求
836　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

本刊编委王凯, 医学博士, 博士后, 主任医师, 博士生导师, 山东大学齐鲁医院肝病科. 山东大学肝病研究所所长, 山东大学齐鲁医院肝病科创建人、学科带头人, 国家感染性疾病临床医学研究中心山东省分中心负责人. 兼任山东省流行病传染病防控和应急处置中医药专家委员会成员, 中华医学会医学病毒学分会委员, 中国医师协会感染科医师分会常务委员等. 长期从事肝病和感染性疾病的医疗、教学和科研工作. 以课题负责人身份承担国家科技重大专项任务、国家重点研发计划、国家自然科学基金等多项课题. 以通讯作者在国内外核心期刊发表论文130余篇, 其中SCI收录106篇. 主编《中西医结合肝胆病治疗学》、《肝胆病学》、《临床肝病治疗学》、《简明临床肝病学》等专著.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-10-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 19 October 8, 2023

REVIEW

797 Mechanism for FXR to regulate bile acid and glycolipid metabolism to improve NAFLD
Huang Z, Zhou RR

BASIC RESEARCH

808 Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis
Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y

CLINICAL RESEARCH

816 Linaclotide combined with polyethylene glycol regimen for bowel preparation in patients with chronic constipation: A prospective randomized controlled study
Wu LM, Xu CL, Xia XP. Lu GR

CLINICAL PRACTICE

822 Development of a nomogram prediction model for severity of acute pancreatitis based on echocardiography parameters and systemic immunoinflammatory index
Shen HP, Zhu SY

CASE REPORT

830 Ulcerative colitis complicated with Listeria meningitis: A case report
Ren L, Liu N, Liu GK, Zhang XW

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai Wang, MD, Postdoctoral, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University, No. 107 Wenhuaxi Road, Jinan 250012, Shandong Province, China. wangdoc876@126.com

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 8, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月8日; 31(19): 797-807

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.797

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

FXR调控胆汁酸与糖脂代谢改善NAFLD的机制

黄 之, 周蓉蓉

黄之, 周蓉蓉, 中南大学湘雅医院感染病科 湖南省长沙市 410000

黄之, 硕士研究生, 研究方向为肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用.

基金项目: 自然科学基金, No. 2020JJ4932.

作者贡献分布: 本综述由黄之完成; 周蓉蓉审校.

通讯作者: 周蓉蓉, 副教授, 副主任医师, 410000, 湖南省长沙市湘雅路87号, 中南大学湘雅医院感染病科病毒性肝炎湖南省重点实验室. rr-xy1234@csu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-04
修回日期: 2023-09-16
接受日期: 2023-09-21
在线出版日期: 2023-10-08

Mechanism for FXR to regulate bile acid and glycolipid metabolism to improve NAFLD

Zhi Huang, Rong-Rong Zhou

Zhi Huang, Rong-Rong Zhou, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Provincial Natural Science Foundation, No. 2020JJ4932.

Corresponding author: Rong-Rong Zhou, Associate Professor, Deputy Chief Physician, Hunan Provincial Key Laboratory of Viral Hepatitis, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, No. 87 Xiangya Road, Changsha 410000, Hunan Province, China. rr-xy1234@csu.edu.cn

Received: 2023-08-04
Revised: 2023-09-16
Accepted: 2023-09-21
Published online: 2023-10-08

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of chronic liver disease, with liver metabolic disorders as major pathological changes, manifested as abnormal lipid accumulation, liver cell oxidative stress, *etc.*, but its etiology is still unclear. The farnesol X receptor (FXR) is a major bile acid receptor in the "gut-liver axis", *via* which FXR regulates metabolism and affects the pathophysiological status of various substances through different pathways, thus contributing to the occurrence and development of NAFLD. Therefore, FXR has become a potential therapeutic target for NAFLD. This article reviews the relationship between FXR regulation of bile acid, glucose, and lipid metabolism through the "gut-liver axis" and the occurrence and development of NAFLD, to provide new insights and clues for further research about FXR-based pharmaceutical treatments.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: NAFLD; Bile acid; Glucose/lipid metabolism; Cholesterol; FXR

Citation: Huang Z, Zhou RR. Mechanism for FXR to regulate bile acid and glycolipid metabolism to improve NAFLD. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(19): 797-807
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/797.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.797

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝病的主要病因, 以肝脏代谢紊乱为主要改变, 体现为脂质异常蓄积、肝细胞氧化应激等, 其病因尚不明确. "肠肝轴"中法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种主要的胆汁酸受体, 在"肠-肝轴"的基础上, 通过不同通路调节体内多种物质代谢和病理生理状态, 进而影响NAFLD的发生发展, 是一个具有潜力的治疗靶点. 本文主要对FXR通过"肠-肝轴"调控体内胆汁酸与糖脂代谢进而改善NAFLD的机制进行综述, 以为后续关于FXR靶

点药物的研究提供思路.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 胆汁酸; 糖脂代谢; 胆固醇; 法尼醇X受体

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)病变机制复杂, 涉及胆汁酸紊乱、胰岛素抵抗、脂质堆积、胆固醇代谢紊乱等多种因素, 而“肠肝轴”中法尼醇X受体则可通过多种机制调控这些物质的代谢稳态, 其效应可对NAFLD起到改善作用.

文献来源: 黄之, 周蓉蓉. FXR调控胆汁酸与糖脂代谢改善NAFLD的机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(19): 797-807
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/797.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.797

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)区分于酒精导致的肝病谱, 是一组以细胞代谢紊乱、脂质在肝脏内过多沉积(>5%)为主要病理特征的慢性疾病, 根据肝脏病变程度及临床症状, NAFLD疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化, 最终发展为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)[1]. 据估计, 在2018年, 世界上约有25%左右的人群患有NAFLD; 亚洲地区患病率略高于全球均值, 为27.37%[2]. 我国目前尚无全国性的NAFLD流行病学研究, 但根据各地区的大样本调查, 我国NAFLD的发病率正逐年上升, 较富裕地区如北京、上海等地的发病率甚至达到40%左右[3]. 近年研究揭示, NAFLD与血脂异常、中心性肥胖、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)、胰岛素抵抗、2型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、遗传易感性、肠道菌群、免疫介导等诸多代谢相关的病理生理学变化密切相关[4], 因此, 2020年国际专家小组建议将NAFLD更名为代谢相关性脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 并更新了诊断标准, 对NAFLD的后续研究有重要意义[5]. 然而, 相关研究仍有很多谜团待解开, 人们尚未明确其具体起病机制, 亦未完全理解其病程如何进展, 欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局也尚未批准实有疗效的药物.

早期Day和James提出的“二次打击”学说[6]是阐述NAFLD发病机制的主流理论, 其将胰岛素抵抗为使动因素导致的肝内脂肪堆积视作NAFLD发病的“第一次打击”, 进而触发的一系列炎症反应、游离自由基的释放、氧化应激等即为“第二次打击”[7]. 随着研究深入, 研究者们愈发重视遗传易感性、表观遗传学、个人生活方式、肠道菌群、脂肪组织激素分泌等因素在NAFLD发生发展中的作用, 进而, “多重打击”学说[8]逐渐形成, 取代了“二次打击”理论的地位[9]; 其亦揭示了NAFLD发病机制中的多个关键靶点, 为疾病的诊断和靶向治疗的进一步研究提供了更全面的指导与参考[10].

脂肪代谢障碍是NAFLD最直观的病变之一, 而调控肝脏脂肪累积的受体主要有二: 法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和肝X受体(liver X receptor, LXR)[11]. 近年来, FXR作为多种代谢疾病的药物靶点成为了热门研究方向, 大批具有潜在临床应用前景的FXR靶向药物相继出现, 有些已进入临床试验阶段[12]. FXR可介导多种信号通路, 在NAFLD的发生发展中起到关键作用, 本文就对其调控的胆汁酸和糖、脂质代谢进行综述, 以阐明FXR如何作用于这些代谢通路并进一步对NAFLD起到改善作用.

1 FXR基于“肠-肝轴”调节NAFLD发生发展中参与的多种物质代谢

1.1 肠肝循环的胆汁酸-“肠-肝轴”中的关键媒介 在肝脏与肠道通过肠-肝轴的上下沟通中, 胆汁酸(bile acids, BAs)是发挥主要作用的角色. 胆固醇在肝脏通过关键酶7α-羟化酶(cholesterol 7-alpha-hydroxylase, CYP7A1)[或在替代途径通过27α-羟化酶(cholesterol 27-alpha-hydroxylase, CYP27A1)]生成初级胆汁酸, 形成胆汁通过胆道泌入肠道, 介导脂质的消化吸收; 同时, 各种初级胆汁酸又在肠道菌群的催化下生成次级胆汁酸. 肠道中这些初级和次级胆汁酸约有5%通过粪便排出体外, 其余的则被重吸收.

胆汁酸在肠道由肠上皮细胞游离面的顶端膜钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)吸收入肠上皮细胞, 在回肠胆汁酸结合蛋白(ileal bile acid binding protein, IBABP)的帮助下转运, 再由基底面的异二聚体有机溶质转运蛋白α/β(organic solute transporters α/β, OST α/β)将胞内胆汁酸送入肠系膜静脉, 从而经门静脉系统重回肝脏.

回到肝血窦的胆汁酸, 经由肝细胞基底膜上钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(Na^+-Taurocholate Co-transporting Polypeptide, NTCP)或有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATP)进入肝细胞, 随肝脏新合成的初级胆汁酸一起泌入肠道, 进入下一轮肠肝循环.

肠道菌群的改变会影响胆汁酸代谢, 不同的次级胆

汁酸, 以及各种初级和次级胆汁酸的不同组成比例, 会通过胆汁酸受体对机体、尤其是肝脏产生不同的生物学作用; 而肝脏排出的胆汁酸也可以反过来作用于肠道菌群[13]-如此, 以不断循环的胆汁酸为媒介, 将肠道菌群和肝脏紧密关联, 形成了肠-肝轴中上下沟通的关系[14].

1.2 胆汁酸受体FXR-胆汁酸通过“肠-肝轴”调节诸多通路的作用位点 在肠肝循环过程中, 胆汁酸除了发挥消化吸收作用外, 还体现了信号转导作用. FXR是核受体超家族成员(nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4, NR1H4)[15], 主要分布在肝脏和肠道, 在肾脏、肾上腺和卵巢等组织中也有少量表达. 胆汁酸是FXR的天然配体[16], 在胆汁酸和糖、脂质等物质的代谢过程中发挥了重要作用. FXR与配体结合后, 可作为单体或继续与类视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体形式与下游靶基因的FXR反应元件(FXR response element, FXRE)结合, 进而调控各靶基因的表达[15].

胆汁酸在肠道与肝脏之间循环, 与表达在肠道和肝脏的FXR结合后, 在肝脏和肠道激活多种的通路, 进而对诸多生理生化环节发挥调控作用.

2 胆汁酸介导FXR改善NAFLD的机制

2.1 FXR调控胆汁酸循环改善NAFLD FXR最典型的作用就是其在肝脏和肠道的多个通路减少胆汁酸合成、促进胆汁酸排泄. 加速胆汁酸的肠肝循环, 对胆汁酸代谢实现负反馈调节. 主要涉及如下过程.

肝脏中胆汁酸增多时, 肝FXR激活, 启动下游小分子异源二聚体(small heterodimer partner, SHP), 其一, 抑制CYP7A1(替代途径CYP27A1), 降低肝内胆固醇向初级胆汁酸的转化[17]; 其二, 激活肝细胞中的胆盐输出泵[(bile salt export pump, BSEP), 或称ATP结合盒转运蛋白B11(ATP-binding cassette transporter B11, ABCB11)]并上调其表达, 加快肝细胞内的胆汁酸向胆小管排出[18]; 其三, 抑制肝细胞基底膜上NTCP的功能, 减少其从门静脉摄取胆汁酸[18]. 此外, 2019年一项研究显示, 肝脏胆汁酸增多激活FXR抑制长链脂酰辅酶A合成酶1(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSL1)的表达(见后文2.3.1), 还可通过一些更为复杂的机制减少内源性胆固醇的合成, 从原料上抑制胆汁酸的生成, 而以往的研究则未涉及ACSL参与胆汁酸代谢的证据[19].

肠道中胆汁酸增多时, 肠FXR激活, 其一, 诱导成纤维细胞生长因子19[(fibroblast growth factor 19, FGF19); 在啮齿动物为FGF15]的表达与分泌, 通过SHP-CYP7A1(CYP27A1)途径, 抑制胆汁酸合成[20]; 其二, 下调回肠上皮细胞ASBT的表达, 减少其对肠腔内胆汁酸的摄取; 其三, 促进IBABP的表达, 促进其在肠上皮细胞内协助ASBT参与胆汁酸的转运; 其四, 增强OST α/β的表达, 加快肠上皮细胞内胆汁酸向静脉系统排出[21], 以减弱因过量胆汁酸蓄积对肠上皮细胞产生的毒性作用[22]. 见图1.

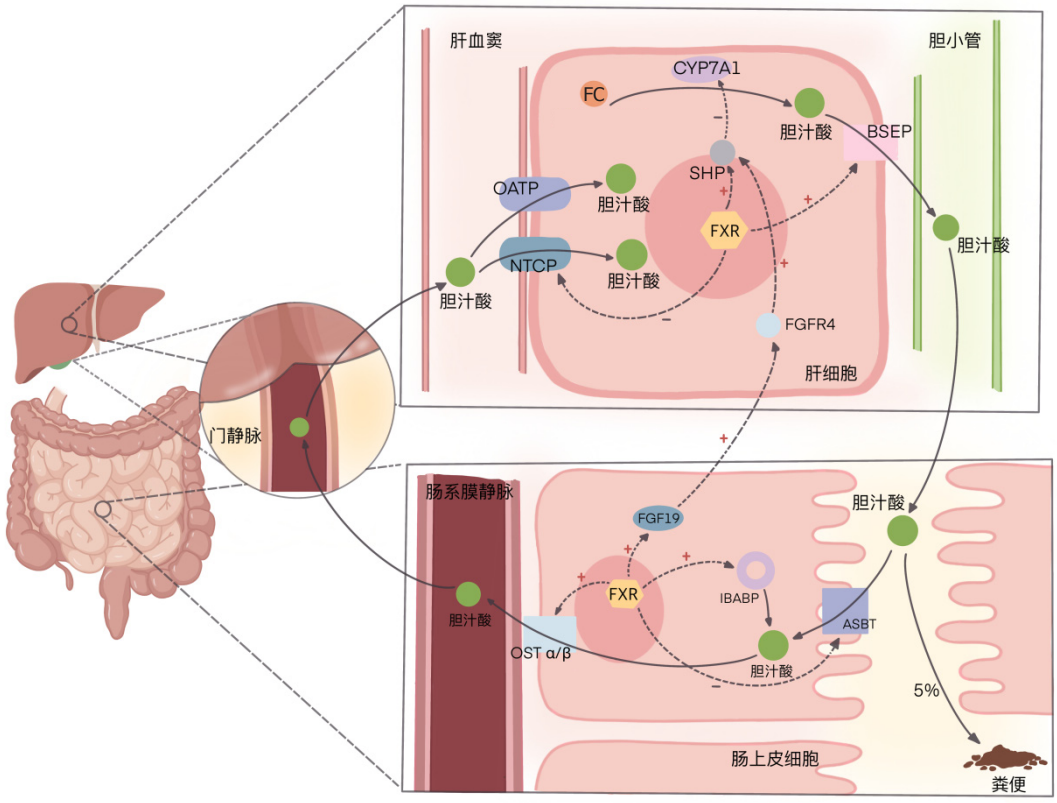
除此之外, 还包括抑制肠肝循环中关键的肝脏受体类似物1(liver receptor homolog-1, LRH-1)[23]等多个环节复杂的作用, 最终达成对“肠-肝轴”中胆汁酸代谢的调节.

当前大量研究证实了NAFLD与胆汁酸代谢之间的关系, 但具体机制及二者的相互作用关系还有待进一步探究. 在高脂饮食喂养的NAFLD造模大鼠中, 以及NAFLD患者体内, 都能检测到总胆汁酸浓度升高, 以次级胆汁酸浓度升高尤为显著, 且初级胆汁酸和次级胆汁酸也不再维持原有平衡的比例关系[24]. 在NAFLD患者, 可拮抗FXR的次级胆汁酸-去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)含量增加, 而对FXR有激动作用的初级胆汁酸-鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)含量相对下降[24]; 在NASH患者, 血清和尿液中以CDCA为主要的初级胆汁酸和以DCA、UDCA为主要的次级胆汁酸都检测出含量上升, 且与健康受试者相比, 高脂膳食引起的胆汁酸谱变化在NASH患者中更为显著[25], 这很可能是由于FXR等调控胆汁酸代谢的关键通路功能障碍, 进而引起了胆汁酸稳态失衡. 一项研究发现, 在NAFL和NASH患者, 次级胆汁酸含量的减少与肝纤维化的进展及分期存在反变关系[26], 再结合奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)作为FXR激动剂所具有的抗肝纤维化作用[27], 这也进一步印证了FXR在NAFLD疾病进展中的重要作用, 也进而使得通过激活FXR来干扰BA合成、促进BA代谢以治疗NAFLD成为可能.

生理浓度的胆汁酸可发挥消化及信号传导作用, 当体内胆汁酸浓度升高时, 则将表现出细胞毒性[28]. 高浓度胆汁酸将激活炎症反应和氧化应激介导的细胞死亡途径[29], 且在FXR敲除小鼠, 喂食胆汁酸后发生了显著的肝细胞凋亡及肝损伤[30]. 因此, 当FXR激活后, 其在肝脏和肠道内发挥降胆汁酸作用, 从而对抗了NAFLD病变带来的胆汁酸升高, 对MAFLD病变状态起到改善作用.

2.2 FXR改善NAFLD中糖代谢紊乱和胰岛素抵抗 NAFLD的另一大特点是胰岛素抵抗, 即机体对胰岛素敏感性减弱, 体细胞糖代谢功能严重失调, 对糖的摄取减弱, 进而导致3-磷酸甘油的耗竭; 激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL)失去抑制, 为能量代谢的需要, 脂肪组织向血中释放大量脂肪酸, 这些脂肪酸在肝内逐渐堆积, 促进肝脏脂肪从头生成的进行, 并诱导脂肪因子和促炎因子的释放, 进而引发NAFLD[31].

近80%的NAFLD患者都存在胰岛素抵抗, 这表明在



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.797 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　肠肝循环中FXR主导的胆汁酸代谢调节作用. FXR: 法尼醇X受体; SHP: 小分子异源二聚体; FC: 游离胆固醇; BSEP: 胆盐输出泵; IBABP: 回肠胆汁酸结合蛋白; ASBT: 顶端膜钠离子依赖性胆盐转运蛋白; OST α/β: 有机溶质转运蛋白α/β; FGF19: 成纤维细胞生长因子19; FGFR4: 成纤维细胞生长因子受体4; CYP7A1: 7α-羟化酶; CYP27A1: 27α-羟化酶.

研究NAFLD的治疗方案时, 不仅追求减少肝脏中的脂肪, 更重要的是了解是否存在胰岛素抵抗, 从根本上解决脂肪蓄积. 已有文献表明FXR激动剂能改善NASH患者的胰岛素敏感性[32].

当前已有大量研究阐述FXR对糖代谢的作用. 研究发现[33], 糖尿病动物模型中肝脏FXR的表达降低, 而FXR缺陷的小鼠则表现为葡萄糖不耐受及胰岛素抵抗[34]. 胆汁酸活化FXR后, 其一方面通过SHP途径抑制肝脏糖异生[35], 另一方面通过FGF19途径促进肝脏糖原合成[36], 从而降低血糖、改善胰岛素敏感性. FXR基因敲除(FXR-/-)小鼠注射表达FXR的腺病毒后, 小鼠血糖明显下降; 2型糖尿病造模的db/db小鼠[瘦素受体(Lepr)基因纯合突变小鼠]在常规饮食喂养后, 血浆中葡萄糖、β-羟丁酸、甘油三酯、游离脂肪酸、胆固醇等均有明显升高, 但口服FXR激动剂GW4064后, 血浆中上述代谢物的含量则显著下降[34]. 这些发现证明了FXR在调控血糖水平中的作用.

碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)调控的靶基因主要是肝脏糖酵解和脂质生成过程中各种酶类, 是促使葡萄糖酵解并向脂质转化的关键转录因子之一[37], 其表达具有促进肝脏脂肪合成的作用. ChREBP基因敲除小鼠在正常饮食时, 丙酮酸生成减少、糖酵解受到抑制, 肝糖原增多, 肝脏中脂质含量增加; 给予高糖饮食时, 糖酵解和糖异生显著下调, 肝脏中由葡萄糖转化的脂质成分明显减少; 而ob/ob小鼠敲除ChREBP基因后, 小鼠体质量明显下降, 同时胰岛素抵抗、脂肪肝及葡萄糖耐受不良等都得到明显改善[38]. 使用GW4064(一种FXR激动剂)激活FXR后, 在野生型小鼠或体外培养的肝细胞中可诱导磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)mRNA的表达, 该酶在糖异生过程中起着重要作用; 但在db/db小鼠, 则在不对葡萄糖转运蛋白2(glucose transporters 2, Glut2)产生影响的情况下抑制了PEPCK的表达和功能, 导致肝细胞糖原合成增加, 进而降低血糖[34]. 这些研究从另一个角度说明了FXR通过ChREBP等通路对糖代谢的调控作用, 往往对胰岛素抵抗有改善作用, 因而对NAFLD的治疗也是有益的.

Fexaramine(FEX)是当前研究较多的肠道FXR激动剂, 与健康人体餐后胆汁酸释放选择性激活肠道FXR的效应类似. 研究发现FEX激活FXR后, 能够改善饮食引起的肥胖和炎症, 抑制肝脏葡萄糖生成[32]; 血清中胰高血糖素样肽1、FGF21水平均增加, 胰岛素抵抗与葡萄糖耐量改善[39], 对NAFLD等代谢紊乱疾病有显著的改善作用.

2.3 FXR改善NAFLD中甘油三酯和脂肪酸代谢 体内脂质(包括甘油三酯、脂肪酸、胆固醇等物质)代谢的平衡主要由脂质的吸收、生成、氧化、清除等环节共同维持, 这些环节涉及到大量酶促反应, 其中有诸多关键通路受到FXR的调控. FXR-/-小鼠相比野生型小鼠, 可从肠道摄取更多外源性胆固醇, 并可自发形成高脂血症[40], 表明了FXR在维持脂质代谢平衡中的重要作用.

NAFLD最直接的原因是肝脂质代谢紊乱, 肝细胞发生脂质过氧化, 全肝甘油三酯(triglyceride, TG)异常蓄积[41]; 并且, 堆积的脂质还会损伤肝细胞的胰岛素信号转导通路, 导致肝细胞的胰岛素抵抗; 这种效应可通过抑制肝细胞的脂质堆积得到改善[42]. 这表明, 减少肝脏中的脂质蓄积可以作为改善NAFLD的治疗手段, 而FXR作为调控脂质代谢的重要关节点, 也可以借以此成为对抗NAFLD病变的靶点.

2.3.1 FXR激活后抑制脂肪酸和甘油三酯的合成: 研究表明[43], FXR能通过减少脂肪酸合成和吸收来维持肝脏脂含量, 这对于改善NAFLD肝脂质蓄积有着积极作用. 脂肪酸是人体合成甘油三酯的基本原料, 而体内的脂肪酸则主要有两种来源: 其一, 外源性脂肪酸在胆汁酸的介导下由肠道消化食物吸收而来, 其二, 内源性脂肪酸则利用糖代谢的中间产物乙酰辅酶A合成.

催化脂肪酸合成的酶体系通常称为脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)复合体, 主要存在于细胞质中, 在肝、肾、脑、乳腺、脂肪等不同组织均有表达, 以肝中活性最高. 葡萄糖在线粒体内氧化分解产生乙酰辅酶A后, 通过柠檬酸-丙酮酸循环进入胞质, 由乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)转化为丙二酸单酰辅酶A, 继而进入一系列以缩合-加氢-脱水-加氢为基本反应的循环中, 进而合成脂肪酸. FAS体系中, ACC是催化脂肪合成多个步骤中的首个限速酶.

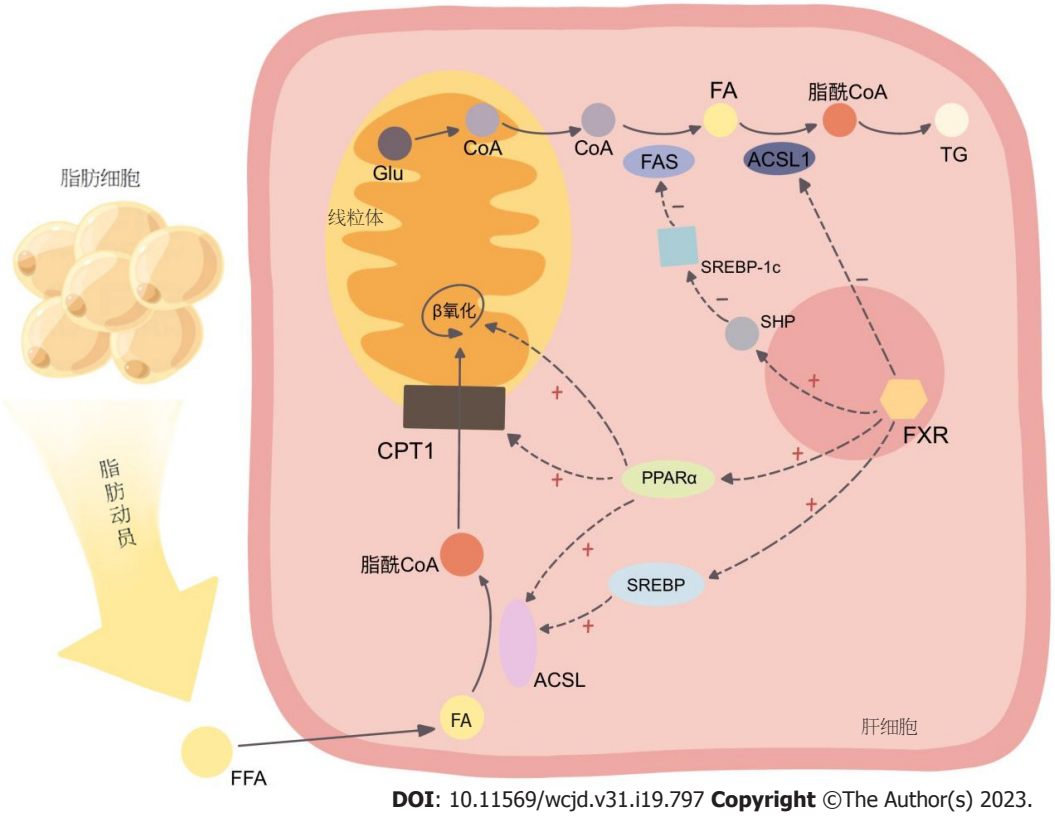
FAS是已知的FXR靶基因, FXR激活后可下调FAS的表达, 以促进脂肪分解过程[44]. 肝脏内的胆汁酸激活FXR后, 通过SHP(在LXR/RXR/LRH-1的协同下)抑制固醇元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c), 降低脂肪酸合酶体系中关键酶的表达, 如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC), 以及催化饱和脂肪酸转化为不饱和脂肪酸的关键酶硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)[45], 降低脂肪酸的合成, 减少了甘油三酯合成的原料. 但这种作用对于FXR来说可能为间接的, 因而, 也可将ACC和SCD1作为独立的靶点开展研究, 针对此两个酶的抑制剂在改善脂质代谢方面或也具有较好前景[46]. 此外值得一提的是, 研究发现[47], FXR与LXR、PPARα(见下文2.3.2)、SREBP-1c、ChREBP之间存在大量相互重叠的结合位点, 使得其间几种转录因子的激活也会串扰另几种转录因子, 形成了颇为复杂的激活关系网, 这种网络结构可以对物质代谢实现更为精细的调控, 同时, 对其的靶向干预则有可能牵一发而动全身, 更深入的机制还需进一步深入研究去厘清.

脂肪酸需要经过脂酰辅酶A合成酶(acyl-CoA synthase, ACS)活化为脂酰辅酶A, 才能进入各种代谢途径, 如甘油三酯、胆固醇酯、磷脂的合成, 以及脂肪酸β氧化等. 长链脂酰辅酶A合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSL)家族的5个成员(ACSL1、3、4、5和6)中, 已知ACSL1可被PPARα和SREBP-2激活[48], ACSL4可被PPARδ激活[49], ACSL5可被PPARα激活[50], 2019年一项研究显示, ACSL1或为胆汁酸激活FXR后的新作用靶点: OCA作用于野生型小鼠激活FXR后可下调ACSL1的表达, 而FXR敲除小鼠中则无此效应; ACSL家族其它亚型也不会受到FXR激活的影响; 这一调控效应与SHP无关, ACSL1启动子中也并无FXR反应元件(FXRE), 因此这一效应或为转录后机制(如mRNA)的作用[19], 具体仍待进一步研究. FXR将ACSL1抑制后, 脂肪酸活化参与甘油三酯合成的反应就会受阻, 表明了FXR激活对脂质合成的抑制, 起到对抗NAFLD脂质堆积的作用.

然而, 有趣的是, 不仅TG合成需要ACS活化脂肪酸, 脂肪酸的氧化分解同样需要ACS的作用, 而除了FXR通过上述未探明的机制抑制ACSL1(抑制脂肪酸合成)外, FXR还可间接地通过PPARα和SREBP促进ACSL家族部分成员酶的表达(促进脂肪酸分解, 见下文2.3.2), 这两种作用似乎是相互矛盾的, 但其整体上对脂质代谢的调控形成的平衡在FXR激活后改善NAFLD病变的作用依然占据重要地位.

2.3.2 FXR激活后促进甘油三酯的分解与氧化: 甘油三酯的分解从脂肪动员起始, 逐步分解为甘油和游离脂肪酸, 后者与血浆中的清蛋白结合, 从脂肪组织运送至全身, 经ACS活化后, 通过关键酶-肉碱脂酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase Ⅰ, CPT1)即肉碱棕榈酰转移酶1, 介导的限速步骤进入线粒体进行β氧化. 包括CPT1[51]在内的多个参与脂肪酸氧化的酶, 如ACS[48]、脂酰辅酶A脱氢酶1[即脂酰辅酶A氧化酶1(acyl coenzyme a oxidase 1, ACOX1)]等, 均受到过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)的调控.

PPAR家族包含三个亚型(α、β/δ、γ), 是一类配体依赖性的转录调节因子, 当其与配体结合激活后, PPARs与RXR异二聚化, 结合至靶基因特定位点的PPAR反应元件(PPARE), 启动目的基因的转录[52]. 脂肪酸是PPARα的内源性配体, 当前已有充分证据表明, PPARα的激活可以促进脂肪酸的β氧化, 其主要涉及PPARα对ACSL1的



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.797 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　FXR通过多种通路抑制FA与TG的合成、促进FA的氧化分解, 发挥降脂作用. FXR: 法尼醇X受体; SHP: 小分子异源二聚体; FA: 脂肪酸; FFA: 游离脂肪酸; Glu: 葡萄糖; CoA: 辅酶A; TG: 甘油三酯; ACSL: 长链脂酰CoA合成酶; FAS: 脂肪酸合酶; CPT1: 肉碱棕榈酰转移酶1; SREBP-1c: 固醇元件结合蛋白-1c; PPARα: 过氧化物酶体增殖物激活受体α.

上调[53]. 研究发现, PPARα[54]和PPARγ[55]启动子区的同向/反向重复序列是FXR的直接结合位点, FXR的启动子中也包含PPARE[56], 因而FXR激活后可在转录水平上诱导PPARα和PPARγ的表达, 进而提高脂肪酸氧化过程中多环节的酶的表达[57], 间接地促进脂肪酸进入线粒体β氧化[58].

此外, ACSL1的表达也可通过SREBP-2的激活而上调[59], 先前研究也表明, SREBP-1c也可在糖尿病小鼠促进肝脏ACSL5的表达[60]; 这两点都是通过促进脂肪酸活化作为脂肪酸氧化前置反应的进行, 以实现对脂肪酸代谢的调控.

另有研究发现, 禁食可诱导肝脏FXR和PPARγ共激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1α, PGC-1α)的表达, 而后者对于FXR发挥其调控糖、脂、胆汁酸物质代谢功能也有着重要作用-PGC-1α可以在cAMP的作用下, 作为协同激活因子[61]显著地分别诱导FXR和SHP的表达, 这种诱导在PPARγ和肝细胞核因子4α(hepatocyte nuclear factor 4alpha, HNF4α)的存在下作用更强, 且诱导后, 可进一步促进FXR靶基因如IBABP、BSEP等的表达, 亦可通过FXR-SHP途径降低SREBP-1c的表达, 发挥降脂作用[60]. 见图2.

总地来说, FXR激活后, 可抑制内源性脂肪酸及甘油三酯的合成, 促进脂肪酸的氧化分解, 从而起到改善脂质代谢的作用, 该作用能够对抗NAFLD发生发展中典型的脂质沉积, 对NAFLD机体的病理变化起到改善作用.

2.4 FXR通过多种途径调控胆固醇稳态 新的研究表明, 与NAFLD发生发展相关的因素中, 除了常常讨论的胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱等, 肝脏游离胆固醇的聚积和肝脏胆固醇稳态的破坏也是重要的一环[62]: 其可导致肝Kupffer细胞氧化应激[63], 通过toll样受体4(TLR4)依赖性信号通路诱导肝脏星状细胞的活化, 促进肝纤维化的发展[64], 还可在肝细胞内引发内质网应激、线粒体功能障碍, 导致细胞凋亡[65].

ATP结合盒转运蛋白A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)在体内广泛分布, 主要介导胞内胆固醇外流; 其也是肝细胞基底膜上重要的游离胆固醇外排蛋白, 低表达会导致肝胆固醇流出受阻, 使NAFLD病情恶化[66]; 研究发现NAFLD患者肝ABCA1的表达则显著低于正常人[67], 证实了上述观点; ABCA1过表达则可增加肝内胆固醇的流出, 减少肝内脂质蓄积, 对高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的NAFLD有改善作用[68,69]; 他汀类和依折麦布等降脂药也是通过降低肝脏胆固醇

水平从而展现出潜在的对NAFLD防治效果[70,71]. 因而, 对肝脏胆固醇代谢的调节, 也可对NAFLD产生一定的有益作用, 或可成为新的治疗靶点, FXR在调节胆固醇代谢方面的作用也成为了其改善NAFLD并发挥潜在治疗作用的重要一环.

2.4.1 FXR通过多个通路调节肝脏胆固醇向胆汁酸的转化: 胆固醇或经肝生化合成向胆汁酸转化, 或直接经胆道肠道通过粪便排出体外, 此为体内胆固醇的两个主要去路.

如前文所述, FXR的激活可由SHP通路减小胆汁酸池, 并改变胆汁酸的组成-其中一条调控途径是以胆汁酸合成的关键酶, 7α-羟化酶(CYP7A1)和/或替代途径的27α-羟化酶(CYP27A1)为靶点的-FXR激活后, 该酶的表达降低, 胆汁酸合成减少; 而胆固醇正是这一系列酶催化生成胆汁酸的合成原料. 从这一方面讲, 是减弱了胆固醇向胆汁酸的转化. 但是另一方面, 胆汁酸在合成后排入肠道, 又可激活肠道FXR, 进而通过RXR-SR-BI通路, 抑制肝细胞对胆固醇的重摄取. 因而, FXR激活后, 可通过多种通路对胆固醇的去向加以调节, 但整体结果是降低肝内胆固醇含量的.

2.4.2 FXR通过上调ABCG5/ABCG8的表达促进肝脏胆固醇排泄: 肝细胞的胆小管面, ATP结合盒转运蛋白G亚家族(ATP-binding cassette, subfamily G, ABCG)的两个半转运蛋白成员ABCG5和ABCG8以异二聚体的形式将肝细胞中的胆固醇泵入胆道[72], 其功能占据了胆汁胆固醇分泌的70%到90%[73].

在肥胖小鼠模型中, 若敲除ABCG5/ABCG8, 会导致胆汁胆固醇排泄减少, 可加剧NAFLD发展[74]; 而ABCG5/ABCG8过表达, 则能改善肝脏的脂肪变性和胰岛素抵抗, 对NAFLD有改善作用[75]. ABCG5/ABCG8是肝细胞X受体(LXR)α和β的直接转录靶点[76], LXR激活可显著提高其表达[77]; 而FXR则可与LXRα共同作用, 调节肝脏ABCG5/ABCG8的表达-由肠道中胆汁酸含量升高引起的肝脏ABCG5/ABCG8的mRNA水平增加似乎是由FXR介导的, 但具体机制目前尚不清楚[78].

2.4.3 FRX与LXR协同诱导SR-BI的表达促进肝对血浆胆固醇的摄取: 通过食物摄入的外源性胆固醇随乳糜微粒(chylomicron, CM)、体内合成的内源性胆固醇随低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL), 经血液运送至除肝以外的全身组织加以利用, 多余的胆固醇则由高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)接收并酯化, 运送回肝脏, 此即胆固醇由体细胞向肝内的逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT). 在此运送过程中, HDL中的胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)又可在血浆胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)的作用下传递至VLDL, 后者又进而转变为LDL. 最后, HDL和LDL中的CE由肝脏B类Ⅰ型清道夫受体[(scavenger receptor class B type I, SR-BI), 也称为高密度脂蛋白受体(high density lipoprotein receptor, HDLR)]和低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)介导, 转运入肝细胞.

SR-BI广泛分布于人体众多组织, 但以肝脏中表达最为丰富, 主要存在于肝细胞血窦面和胆小管面[79]; 肝外主要存在于类固醇合成组织如肾上腺、睾丸、卵巢等, 其负责摄取HDL中的CE, 供肝细胞转化为胆汁酸, 或供上述组织合成类固醇激素.

有研究发现, 上调SR-BI表达可改善NAFLD[80]. 使用FXR激动剂治疗NASH仓鼠模型后, 可观察到仓鼠体重减轻, CYP7A1表达降低, SR-BI表达升高, 同时使得NASH的炎症指标也有所好转[81]. 在FXR缺陷小鼠能观察到SR-BI表达减少、血脂水平升高[82], 表明了FXR在调节脂代谢、改善NAFLD方面的作用. 高脂饮食喂食小鼠后可检测到肝脏SR-BI的mRNA和蛋白水平显著升高[83], 可能与NAFLD发生发展起到拮抗作用; 但在血脂正常的仓鼠, 则未观察到SR-BI表达的改变[84], 说明这一机制并不单纯由FXR激活主导.

FXR对SR-BI的调节机制较为复杂, 有研究认为, 与通过SHP-CYP7A1通路抑制胆固醇向胆汁酸的转化类似, FXR同样通过FXR/RXR异二聚体形式诱导SHP表达, 与LRH-1结合, 进而抑制SR-BI的表达; 同时, 在SR-BI的启动子区域并没有发现FXR/RXR的反应元件[85]; 另一项研究发现, FXR的激活继而增加了HNF4α的蛋白质水平, 其可通过小鼠SR-BI启动子区和内含子序列上的HNF4α结合位点激活SR-BI的表达[86].

更多研究表明, SR-BI表达的调节可能与肝X受体/类视黄醇X受体(LXR/RXR)关系更为密切. 在血脂正常的仓鼠, 无论是单独使用FXR激动剂还是LXR激动剂, 都无法提高肝脏SR-BI的基因表达; 而二者联用则可显著提高; 该研究进而发现, FXR可与LXR协同, 促进肝脏SR-BI的转录, 从而诱导其表达、增加肝脏胆固醇外排, 且这种协同作用需在LXR激活状态下由FXR介导[87].

此外, SR-BI还接受肝受体同系物-1(LRH-1)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)、SREBP等的调节, 如HNF4α可上调PPARγ1和PPARγ2, 进而上调SR-BI[88]; 另外, 受SREBP-2调控的肝脏Niemann-Pick C1样1蛋白(Niemann-Pick C1 like 1, NPC1L1)也对胆固醇代谢有重要作用, 但相关研究并不充足[89]. 这些途径则似乎与FXR无关, 具体机制还有待进一步研究.

3 结论

肥胖和代谢疾病频发的背景下, 国内外的NAFLD发病率

都呈现逐年增高的趋势. NAFLD的治疗策略主要在于改善物质代谢、肝脏炎症、脂肪变性、肝纤维化等方面. 针对NAFLD暂未特效药物获批上市, 现临床上使用的药物大多是减轻症状, 并努力抑制病程进展, 但并未根除病因. FXR是一个非常有希望的治疗靶点, 在体内调控着胆汁酸和糖脂相关的重要代谢, 且这些生理生化过程直接或间接地参与了NAFLD的发生与发展. 以FXR为治疗靶点将会是一个行之有效的干预手段. 目前虽然FXR针对性药物层出不穷, 但大都还在临床试验阶段, 要真正应用于临床还需要进行更深入的探索.

4 参考文献

1 Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 63 [PMID: 35287643 DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1]

2 Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69: 2672-2682 [PMID: 30179269 DOI: 10.1002/hep.30251]

3 吴挺丰, 廖献花, 钟碧慧. 中国部分地区非酒精性脂肪肝病的流行情况. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 13701373 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.039]

4 Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014.e1 [PMID: 32044314 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312]

5 Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbæk H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-209 [PMID: 32278004 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039]

6 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2]

7 董姝, 刘平, 孙明瑜. 非酒精性脂肪肝发病机制-"二次打击"学说研究进展. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 551-555

8 Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]

9 Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2974-2983 [PMID: 30038464 DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974]

10 刘勤, 牛春燕. 由"二次打击"到"多重打击": 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1171-1178 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i19.1171]

11 Khairnar R, Islam MA, Fleishman J, Kumar S. Shedding light on non-alcoholic fatty liver disease: Pathogenesis, molecular mechanisms, models, and emerging therapeutics. *Life Sci* 2023; 312: 121185 [PMID: 36375569 DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121185]

12 Wang H, He Q, Wang G, Xu X, Hao H. FXR modulators for enterohepatic and metabolic diseases. *Expert Opin Ther Pat* 2018; 28: 765-782 [PMID: 30259754 DOI: 10.1080/13543776.2018.1527906]

13 Zheng X, Huang F, Zhao A, Lei S, Zhang Y, Xie G, Chen T, Qu C, Rajani C, Dong B, Li D, Jia W. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice. *BMC Biol* 2017; 15: 120 [PMID: 29241453 DOI: 10.1186/s12915-017-0462-7]

14 贾昊宇, 杨长青. 胆汁酸在肠-肝轴中的作用. 肝脏 2018; 23: 574-575 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.07.006]

15 Forman BM, Goode E, Chen J, Oro AE, Bradley DJ, Perlmann T, Noonan DJ, Burka LT, McMorris T, Lamph WW, Evans RM, Weinberger C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-693 [PMID: 7774010 DOI: 10.1016/0092-8674(95)90530-8]

16 Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, Chandra G, Consler TG, Kliewer SA, Stimmel JB, Willson TM, Zavacki AM, Moore DD, Lehmann JM. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999; 284: 1365-1368 [PMID: 10334993 DOI: 10.1126/science.284.5418.1365]

17 Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology. *Gene Expr* 2018; 18: 71-87 [PMID: 29325602 DOI: 10.3727/105221618X15156018385515]

18 Shin DJ, Wang L. Bile Acid-Activated Receptors: A Review on FXR and Other Nuclear Receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 256: 51-72 [PMID: 31230143 DOI: 10.1007/164_2019_236]

19 Singh AB, Dong B, Xu Y, Zhang Y, Liu J. Identification of a novel function of hepatic long-chain acyl-CoA synthetase-1 (ACSL1) in bile acid synthesis and its regulation by bile acid-activated farnesoid X receptor. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019; 1864: 358-371 [PMID: 30580099 DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.12.012]

20 Kir S, Zhang Y, Gerard RD, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors HNF4α and LRH-1 cooperate in regulating Cyp7a1 in vivo. *J Biol Chem* 2012; 287: 41334-41341 [PMID: 23038264 DOI: 10.1074/jbc.M112.421834]

21 Kim YC, Byun S, Zhang Y, Seok S, Kemper B, Ma J, Kemper JK. Liver ChIP-seq analysis in FGF19-treated mice reveals SHP as a global transcriptional partner of SREBP-2. *Genome Biol* 2015; 16: 268 [PMID: 26634251 DOI: 10.1186/s13059-015-0835-6]

22 Shin DJ, Osborne TF. FGF15/FGFR4 integrates growth factor signaling with hepatic bile acid metabolism and insulin action. *J Biol Chem* 2009; 284: 11110-11120 [PMID: 19237543 DOI: 10.1074/jbc.M808747200]

23 Moscovitz JE, Kong B, Buckley K, Buckley B, Guo GL, Aleksunes LM. Restoration of enterohepatic bile acid pathways in pregnant mice following short term activation of Fxr by GW4064. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 310: 60-67 [PMID: 27609522 DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.021]

24 Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodriguez A, Liu W, Nugent CA, Tsompana M, Mastrandrea L, Buck MJ, Baker RD, Genco RJ, Zhu R, Zhu L. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD. *Gut* 2018; 67: 1881-1891 [PMID: 28774887 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314307]

25 Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, Su M, Stewart PW, Jia W, Brouwer KL, Barritt AS 4th. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3318-3328 [PMID: 26138654 DOI: 10.1007/s10620-015-3776-8]

26 Puri P, Daita K, Joyce A, Mirshahi F, Santhekadur PK, Cazanave S, Luketic VA, Siddiqui MS, Boyett S, Min HK, Kumar DP, Kohli R, Zhou H, Hylemon PB, Contos MJ, Idowu M, Sanyal AJ. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology* 2018; 67: 534-548 [PMID: 28696585 DOI: 10.1002/hep.29359]

27 Roy PP, Mahtab MA, Rahim MA, Yesmin SS, Islam SB, Akbar SMF. Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis by Obeticholic

Acid: Current Status. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2022; 12: S46-S50 [PMID: 36466097 DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1360]
28 Zhu S, Yang K, Yang S, Zhang L, Xiong M, Zhang J, Chen B. A high bile acid environment promotes apoptosis and inhibits migration in pancreatic cancer. *Bioengineered* 2022; 13: 6719-6728 [PMID: 35245979 DOI: 10.1080/21655979.2022.2045823]
29 Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, Roberts PJ, Svingen PA, Kaufmann SH, Gores GJ. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *J Clin Invest* 1999; 103: 137-145 [PMID: 9884343 DOI: 10.1172/JCI4765]
30 Guicciardi ME, Gores GJ. Bile acid-mediated hepatocyte apoptosis and cholestatic liver disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 387-392 [PMID: 12132783 DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80033-0]
31 Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, Okunade AL, Patterson BW, Nyangau E, Field T, Sirlin CB, Talukdar S, Hellerstein MK, Klein S. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2020; 130: 1453-1460 [PMID: 31805015 DOI: 10.1172/JCI134165]
32 Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, Yoshihara E, Perino A, Jacinto S, Lukasheva Y, Atkins AR, Khvat A, Schnabl B, Yu RT, Brenner DA, Coulter S, Liddle C, Schoonjans K, Olefsky JM, Saltiel AR, Downes M, Evans RM. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015; 21: 159-165 [PMID: 25559344 DOI: 10.1038/nm.3760]
33 Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]
34 Bellafante E, McIlvride S, Nikolova V, Fan HM, Manna LB, Chambers J, Machirori M, Banerjee A, Murphy K, Martineau M, Schoonjans K, Marschall HU, Jones P, Williamson C. Maternal glucose homeostasis is impaired in mouse models of gestational cholestasis. *Sci Rep* 2020; 10: 11523 [PMID: 32661285 DOI: 10.1038/s41598-020-67968-6]
35 Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, Matsuzaki H, Hirota K, Ishida J, Fukamizu A. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1. *J Biol Chem* 2004; 279: 23158-23165 [PMID: 15047713 DOI: 10.1074/jbc.M314322200]
36 Kir S, Beddow SA, Samuel VT, Miller P, Previs SF, Suino-Powell K, Xu HE, Shulman GI, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science* 2011; 331: 1621-1624 [PMID: 21436455 DOI: 10.1126/science.1198363]
37 冉慧, 苏青. 碳水化合物反应元件结合蛋白在肝脏和脂肪组织中的作用及其调节脂质生成的机制研究进展. 上海医学 2018; 41: 760-763
38 Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7281-7286 [PMID: 15118080 DOI: 10.1073/pnas.0401516101]
39 Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-1588 [PMID: 29486523 DOI: 10.1002/hep.29857]
40 Kim KH, Choi S, Zhou Y, Kim EY, Lee JM, Saha PK, Anakk S, Moore DD. Hepatic FXR/SHP axis modulates systemic glucose and fatty acid homeostasis in aged mice. *Hepatology* 2017; 66: 498-509 [PMID: 28378930 DOI: 10.1002/hep.29199]
41 Xiong X, Wang X, Lu Y, Wang E, Zhang Z, Yang J, Zhang H, Li X. Hepatic steatosis exacerbated by endoplasmic reticulum stress-mediated downregulation of FXR in aging mice. *J Hepatol* 2014; 60: 847-854 [PMID: 24333182 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.003]
42 张明捷, 陈寒蓓. 转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白研究进展. 中国疗养医学2018; 27: 800-805 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2018.08.006]
43 Clifford BL, Sedgeman LR, Williams KJ, Morand P, Cheng A, Jarrett KE, Chan AP, Brearley-Sholto MC, Wahlström A, Ashby JW, Barshop W, Wohlschlegel J, Calkin AC, Liu Y, Thorell A, Meikle PJ, Drew BG, Mack JJ, Marschall HU, Tarling EJ, Edwards PA, de Aguiar Vallim TQ. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab* 2021; 33: 1671-1684.e4 [PMID: 34270928 DOI: 10.1016/j.cmet.2021.06.012]
44 Shen LL, Liu H, Peng J, Gan L, Lu L, Zhang Q, Li L, He F, Jiang Y. Effects of farnesoid X receptor on the expression of the fatty acid synthetase and hepatic lipase. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 553-559 [PMID: 20373033 DOI: 10.1007/s11033-010-0140-0]
45 Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Moore DD, Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004; 113: 1408-1418 [PMID: 15146238 DOI: 10.1172/JCI21025]
46 Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab* 2018; 27: 22-41 [PMID: 28867301 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.002]
47 Zhou S, You H, Qiu S, Yu D, Bai Y, He J, Cao H, Che Q, Guo J, Su Z. A new perspective on NAFLD: Focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) and farnesoid X receptor (FXR). *Biomed Pharmacother* 2022; 154: 113577 [PMID: 35988420 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113577]
48 Suzuki H, Watanabe M, Fujino T, Yamamoto T. Multiple promoters in rat acyl-CoA synthetase gene mediate differential expression of multiple transcripts with 5′-end heterogeneity. *J Biol Chem* 1995; 270: 9676-9682 [PMID: 7721900 DOI: 10.1074/jbc.270.16.9676]
49 Kan CF, Singh AB, Dong B, Shende VR, Liu J. PPARδ activation induces hepatic long-chain acyl-CoA synthetase 4 expression in vivo and in vitro. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 577-587 [PMID: 25645621 DOI: 10.1016/j.bbalip.2015.01.008]
50 Janssen AW, Betzel B, Stoopen G, Berends FJ, Janssen IM, Peijnenburg AA, Kersten S. The impact of PPARα activation on whole genome gene expression in human precision cut liver slices. *BMC Genomics* 2015; 16: 760 [PMID: 26449539 DOI: 10.1186/s12864-015-1969-3]
51 Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, Kosykh V, Fruchart JC, Staels B. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 259-272 [PMID: 12554753 DOI: 10.1210/me.2002-0120]
52 Montaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 809-823 [PMID: 34127848 DOI: 10.1038/s41569-021-00569-6]
53 Burri L, Thoresen GH, Berge RK. The Role of PPARα Activation in Liver and Muscle. *PPAR Res* 2010; 2010 [PMID: 20847941 DOI: 10.1155/2010/542359]
54 Preidis GA, Kim KH, Moore DD. Nutrient-sensing nuclear receptors PPARα and FXR control liver energy balance. *J Clin Invest* 2017; 127: 1193-1201 [PMID: 28287408 DOI: 10.1172/JCI88893]
55 Renga B, Mencarelli A, Migliorati M, Cipriani S, D'Amore C, Distrutti E, Fiorucci S. SHP-dependent and -independent induction of peroxisome proliferator-activated receptor-γ by the bile acid sensor farnesoid X receptor counter-regulates the pro-inflammatory phenotype of liver myofibroblasts. *Inflamm Res* 2011; 60: 577-587 [PMID: 21279417 DOI: 10.1007/s00011-010-0306-1]
56 Zhang Y, Castellani LW, Sinal CJ, Gonzalez FJ, Edwards PA.

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha) regulates triglyceride metabolism by activation of the nuclear receptor FXR. *Genes Dev* 2004; 18: 157-169 [PMID: 14729567 DOI: 10.1101/gad.1138104]
57 Xu S, Jia P, Fang Y, Jin J, Sun Z, Zhou W, Li J, Zhang Y, Wang X, Ren T, Zou Z, Ding X. Nuclear farnesoid X receptor attenuates acute kidney injury through fatty acid oxidation. *Kidney Int* 2022; 101: 987-1002 [PMID: 35227690 DOI: 10.1016/j.kint.2022.01.029]
58 Xu J, Li Y, Chen WD, Xu Y, Yin L, Ge X, Jadhav K, Adorini L, Zhang Y. Hepatic carboxylesterase 1 is essential for both normal and farnesoid X receptor-controlled lipid homeostasis. *Hepatology* 2014; 59: 1761-1771 [PMID: 24038130 DOI: 10.1002/hep.26714]
59 Singh AB, Kan CF, Dong B, Liu J. SREBP2 Activation Induces Hepatic Long-chain Acyl-CoA Synthetase 1 (ACSL1) Expression in Vivo and in Vitro through a Sterol Regulatory Element (SRE) Motif of the ACSL1 C-promoter. *J Biol Chem* 2016; 291: 5373-5384 [PMID: 26728456 DOI: 10.1074/jbc.M115.696872]
60 Achouri Y, Hegarty BD, Allanic D, Bécard D, Hainault I, Ferré P, Foufelle F. Long chain fatty acyl-CoA synthetase 5 expression is induced by insulin and glucose: involvement of sterol regulatory element-binding protein-1c. *Biochimie* 2005; 87: 1149-1155 [PMID: 16198472 DOI: 10.1016/j.biochi.2005.04.015]
61 Puigserver P, Adelmant G, Wu Z, Fan M, Xu J, O'Malley B, Spiegelman BM. Activation of PPARgamma coactivator-1 through transcription factor docking. *Science* 1999; 286: 1368-1371 [PMID: 10558993 DOI: 10.1126/science.286.5443.1368]
62 Li H, Yu XH, Ou X, Ouyang XP, Tang CK. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 2021; 83: 101109 [PMID: 34097928 DOI: 10.1016/j.plipres.2021.101109]
63 Kazankov K, Jørgensen SMD, Thomsen KL, Møller HJ, Vilstrup H, George J, Schuppan D, Grønbæk H. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 145-159 [PMID: 30482910 DOI: 10.1038/s41575-018-0082-x]
64 Teratani T, Tomita K, Suzuki T, Oshikawa T, Yokoyama H, Shimamura K, Tominaga S, Hiroi S, Irie R, Okada Y, Kurihara C, Ebinuma H, Saito H, Hokari R, Sugiyama K, Kanai T, Miura S, Hibi T. A high-cholesterol diet exacerbates liver fibrosis in mice via accumulation of free cholesterol in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2012; 142: 152-164.e10 [PMID: 21995947 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.049]
65 Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, Hwang JP, Barranco-Fragoso B, Cordova-Gallardo J. New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30011790 DOI: 10.3390/ijms19072034]
66 Chen Y, Chen Y, Zhao L, Chen Y, Mei M, Li Q, Huang A, Varghese Z, Moorhead JF, Ruan XZ. Inflammatory stress exacerbates hepatic cholesterol accumulation via disrupting cellular cholesterol export. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 974-984 [PMID: 22098164 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06986.x]
67 Vega-Badillo J, Gutiérrez-Vidal R, Hernández-Pérez HA, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, Sánchez-Muñoz F, Morán-Ramos S, Larrieta-Carrasco E, Fernández-Silva I, Méndez-Sánchez N, Tovar AR, Campos-Pérez F, Villarreal-Molina T, Hernández-Pando R, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. Hepatic miR-33a/miR-144 and their target gene ABCA1 are associated with steatohepatitis in morbidly obese subjects. *Liver Int* 2016; 36: 1383-1391 [PMID: 26945479 DOI: 10.1111/liv.13109]
68 Jung JH, Kim HS. The inhibitory effect of black soybean on hepatic cholesterol accumulation in high cholesterol and high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 404-412 [PMID: 23900008 DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.048]
69 Jeon BH, Lee YH, Yun MR, Kim SH, Lee BW, Kang ES, Lee HC, Cha BS. Increased expression of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) as a possible mechanism for the protective effect of cilostazol against hepatic steatosis. *Metabolism* 2015; 64: 1444-1453 [PMID: 26362727 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.07.014]
70 Averna M. The effect of ezetimibe on NAFLD. *Atheroscler Suppl* 2015; 17: 27-34 [PMID: 25659874 DOI: 10.1016/S1567-5688(15)50007-X]
71 Nascimbeni F, Pellegrini E, Lugari S, Mondelli A, Bursi S, Onfiani G, Carubbi F, Lonardo A. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis* 2019; 284: 66-74 [PMID: 30875495 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028]
72 Yu XH, Qian K, Jiang N, Zheng XL, Cayabyab FS, Tang CK. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2014; 428: 82-88 [PMID: 24252657 DOI: 10.1016/j.cca.2013.11.010]
73 Wang Y, Liu X, Pijut SS, Li J, Horn J, Bradford EM, Leggas M, Barrett TA, Graf GA. The combination of ezetimibe and ursodiol promotes fecal sterol excretion and reveals a G5G8-independent pathway for cholesterol elimination. *J Lipid Res* 2015; 56: 810-820 [PMID: 25635125 DOI: 10.1194/jlr.M053454]
74 Su K, Sabeva NS, Liu J, Wang Y, Bhatnagar S, van der Westhuyzen DR, Graf GA. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter opposes the development of fatty liver disease and loss of glycemic control independently of phytosterol accumulation. *J Biol Chem* 2012; 287: 28564-28575 [PMID: 22715101 DOI: 10.1074/jbc.M112.360081]
75 Su K, Sabeva NS, Wang Y, Liu X, Lester JD, Liu J, Liang S, Graf GA. Acceleration of biliary cholesterol secretion restores glycemic control and alleviates hypertriglyceridemia in obese db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 26-33 [PMID: 24202306 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302355]
76 Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs H, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 2002; 277: 18793-18800 [PMID: 11901146 DOI: 10.1074/jbc.M109927200]
77 Back SS, Kim J, Choi D, Lee ES, Choi SY, Han K. Cooperative transcriptional activation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 genes by nuclear receptors including Liver-X-Receptor. *BMB Rep* 2013; 46: 322-327 [PMID: 23790976 DOI: 10.5483/bmbrep.2013.46.6.246]
78 Wang J, Einarsson C, Murphy C, Parini P, Björkhem I, Gåfvels M, Eggertsen G. Studies on LXR- and FXR-mediated effects on cholesterol homeostasis in normal and cholic acid-depleted mice. *J Lipid Res* 2006; 47: 421-430 [PMID: 16264196 DOI: 10.1194/jlr.M500441-JLR200]
79 Fruhwürth S, Kovacs WJ, Bittman R, Messner S, Röhrl C, Stangl H. Differential basolateral-apical distribution of scavenger receptor, class B, type I in cultured cells and the liver. *Histochem Cell Biol* 2014; 142: 645-655 [PMID: 25059650 DOI: 10.1007/s00418-014-1251-9]
80 Xin P, Han H, Gao D, Cui W, Yang X, Ying C, Sun X, Hao L. Alleviative effects of resveratrol on nonalcoholic fatty liver disease are associated with up regulation of hepatic low density lipoprotein receptor and scavenger receptor class B type I gene expressions in rats. *Food Chem Toxicol* 2013; 52: 12-18 [PMID: 23127599 DOI: 10.1016/j.fct.2012.10.026]
81 Briand F, Brousseau E, Quinsat M, Burcelin R, Sulpice T. Obeticholic acid raises LDL-cholesterol and reduces HDL-cholesterol in the Diet-Induced NASH (DIN) hamster model. Eur *J Pharmacol* 2018; 818: 449-456 [PMID: 29155143 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.021]
82 Lambert G, Amar MJ, Guo G, Brewer HB Jr, Gonzalez FJ, Sinal CJ. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2563-2570 [PMID: 12421815 DOI: 10.1074/jbc.M209525200]
83 Gustafsen C, Olsen D, Vilstrup J, Lund S, Reinhardt A, Wellner N,

Larsen T, Andersen CBF, Weyer K, Li JP, Seeberger PH, Thirup S, Madsen P, Glerup S. Heparan sulfate proteoglycans present PCSK9 to the LDL receptor. *Nat Commun* 2017; 8: 503 [PMID: 28894089 DOI: 10.1038/s41467-017-00568-7]

84 Dong B, Young M, Liu X, Singh AB, Liu J. Regulation of lipid metabolism by obeticholic acid in hyperlipidemic hamsters. *J Lipid Res* 2017; 58: 350-363 [PMID: 27940481 DOI: 10.1194/jlr.M070888]

85 Malerød L, Sporstøl M, Juvet LK, Mousavi SA, Gjøen T, Berg T, Roos N, Eskild W. Bile acids reduce SR-BI expression in hepatocytes by a pathway involving FXR/RXR, SHP, and LRH-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 1096-1105 [PMID: 16168958 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.237]

86 Zhang Y, Yin L, Anderson J, Ma H, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Identification of novel pathways that control farnesoid X receptor-mediated hypocholesterolemia. *J Biol Chem* 2010; 285: 3035-3043 [PMID: 19996107 DOI: 10.1074/jbc.M109.083899]

87 Dong B, Singh AB, Guo GL, Young M, Liu J. Activation of FXR by obeticholic acid induces hepatic gene expression of SR-BI through a novel mechanism of transcriptional synergy with the nuclear receptor LXR. *Int J Mol Med* 2019; 43: 1927-1938 [PMID: 30896855 DOI: 10.3892/ijmm.2019.4136]

88 Zhang Y, Shen C, Ai D, Xie X, Zhu Y. Upregulation of Scavenger Receptor BI by Hepatic Nuclear Factor 4α through a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ-Dependent Mechanism in Liver. *PPAR Res* 2011; 2011: 164925 [PMID: 22190905 DOI: 10.1155/2011/164925]

89 Lee ES, Seo HJ, Back SS, Han SH, Jeong YJ, Lee JW, Choi SY, Han K. Transcriptional regulation of Niemann-Pick C1-like 1 gene by liver receptor homolog-1. *BMB Rep* 2015; 48: 513-518 [PMID: 25739390 DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.9.253]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月8日; 31(19): 808-815

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.808

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值

龚艳清, 赵 莹, 贾艳会, 李 熳, 江 勇

龚艳清, 赵莹, 李熳, 江勇, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

贾艳会, 天津市第三中心医院检验科 天津市 300100

龚艳清, 硕士, 主要从事消化系统疾病的临床工作.

作者贡献分布: 此课题由龚艳清、江勇设计; 研究过程由龚艳清、贾艳会操作完成; 数据分析由龚艳清完成; 论文写作由龚艳清、赵莹、李熳、江勇完成.

通讯作者: 江勇, 主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化内科. jiangyong-612@163.com

收稿日期: 2023-08-17
修回日期: 2023-09-04
接受日期: 2023-09-18
在线出版日期: 2023-10-08

Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Yan-Hui Jia, Man Li, Yong Jiang

Yan-Qing Gong, Ying Zhao, Man Li, Yong Jiang, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Yan-Hui Jia, Laboratory Department, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Yong Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. jiangyong-612@163.com

Received: 2023-08-17
Revised: 2023-09-04
Accepted: 2023-09-18

Published online: 2023-10-08

Abstract

BACKGROUND

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of decompensated cirrhosis with high clinical mortality and poor prognosis, of which acute tubular necrosis (ATN) has the worst prognosis. Timely and accurate identification of ATN is a difficult problem to solve clinically. Previous studies have shown that urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), trefoil factor 3 (TFF3), and kidney injury molecule-1 (KIM-1) have potential value in the differential diagnosis of ATN and other types of AKI in patients with liver cirrhosis, but they still cannot be applied in clinical practice due to the low diagnostic efficacy. It is necessary to further explore whether the combined detection of the indicators can improve their diagnostic efficacy for ATN associated with cirrhosis.

AIM

To analyze the value of urinary NGAL, KIM-1, and TFF3, either alone or in combination, in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI, and explore the cut-off values of urinary NGAL and other indicators in the differential diagnosis of ATN.

METHODS

A total of 190 patients with decompensated cirrhosis were selected, including 108 patients with AKI. They were divided into different subgroups according to the cause of AKI, including 33 cases of prerenal azotemia, 27 cases of acute renal injury with hepatorenal syndrome, and 48 cases of ATN. The value of urinary NGAL, TFF3, and KIM-1, either alone or in combination, in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI was then assessed.

RESULTS

Urinary NGAL was of great value in the differential diagnosis of ATN in patients with cirrhosis complicated with AKI. The area under the curve (AUC) was 0.902; when the diagnostic threshold was 271.8 μg/g Cr, the sensitivity was 81.3% and the specificity was 85.0%. The combination of two biomarkers could improve the efficacy of differential diagnosis, with the diagnostic perfomance of urinary NGAL combined with urinary TFF3 being the best (AUC = 0.933, sensitivity 85.4%, specificity 88.3%).

CONCLUSION

Urinary NGAL, KIM-1, and TFF3 are of great value in differentiating ATN from other types of AKI in patients with cirrhosis. The combined detection of any two of these biomarkers can further improve the diagnostic efficiency, which is worthy of further study and clinical promotion.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Acute kidney injury; NGAL; TFF3; KIM-1; Combined detection; Acute tubular necrosis

Citation: Gong YQ, Zhao Y, Jia YH, Li M, Jiang Y. Diagnostic value of combined detection of urine NGAL, KIM-1, and TFF3 in acute tubular necrosis associated with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(19): 808-815

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/808.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.808

摘要

背景

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化患者常见的并发症, 临床死亡率高且预后较差, 其中急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)预后最差, 及时准确地识别ATN是临床难以解决的问题, 既往研究显示, 尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)及肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)对于肝硬化中ATN与其他类型的AKI有潜在的鉴别诊断价值, 但诊断效能较低, 仍不能进入临床应用, 需进一步探究指标间联合检测能否提升生物标志物对于肝硬化合并ATN的诊断效能.

目的

分析尿NGAL、尿KIM-1、尿TFF3及两两指标间联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 同时对尿NGAL等指标对于ATN鉴别诊断的临界值行进一步研究.

方法

选取失代偿期肝硬化患者190例, 其中合并AKI患者108例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 27例肝肾综合征急性肾损伤型及48例ATN, 探究尿NGAL、尿TFF3、尿KIM-1及指标间两两联合在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值.

结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.902, 诊断临界值为271.8 ug/g Cr时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%. 指标联合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933, 敏感度为85.4%, 特异性为88.3%).

结论

尿NGAL、尿KIM-1、尿TFF3对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI有重要价值, 2项指标间的联合检测可进一步提升诊断效能, 值得进一步研究及临床推广.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 急性肾损伤; NGAL; TFF3; KIM-1; 联合检测; 急性肾小管坏死

核心提要: 既往研究显示, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、三叶因子3及肾损伤因子-1在肝硬化合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者中对于急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)与其他类型的AKI有潜在的鉴别诊断价值, 本试验对于以上三种尿液中生物标志物对于肝硬化合并AKI人群中ATN的诊断效能及诊断临界值行进一步研究, 并且发现2项不同指标的联合能增加对于ATN的鉴别诊断效能, 改善患者预后, 值得进一步探究及临床推广.

文献来源: 龚艳清, 赵莹, 贾艳会, 李熳, 江勇. 尿液NGAL、KIM-1、TFF3联合检测对肝硬化患者急性肾小管坏死的诊断价值. 世界华人消化杂志 2023; 31(19): 808-815

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/808.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.808

0 引言

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在住院的肝硬化患者发病率可达19%-20%, 与患者预后不良相关, 死亡率极高[1,2], 主要分为肾前性氮质血症(prerenal azotemia, PRA)、肝肾综合征急性肾损伤型(hepatorenal syndrome-AKI, HRS-AKI)和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)三种类型, 对于不同类型AKI的鉴别尤其对于结构性肾损伤ATN的鉴别仍是选择有效治疗方式及改善预后的重要因素, 也是临床亟待解决的问题, 因为ATN预后最差, 严重的ATN需肾脏代替治疗, 若在疾病早期错

误的判断为PRA及HRS-AKI, 可能错误的选择大量扩容或血管收缩剂的治疗, 对ATN无效, 容易错过治疗时机, 造成不可逆的肾功能损伤, 增加医疗负担提升死亡率, 因此, 早期鉴别ATN对于选择正确的治疗时机和措施十分重要.

然而, 目前尚无鉴别肝硬化患者ATN的无创诊断方法, 现有的无创手段是基于一些尿液生物标志物, 包括尿钠浓度、尿白蛋白(Albumin)或尿钠排泄分数(FeNa)[3]等, 准确性较低. 在国际腹水俱乐部2015年指南(revised consensus recommendations of the International Club of Ascites, ICA2015)[4]中, AKI仍然是根据血清肌酐的变化来诊断的. 然而, 血清肌酐受非肾脏因素的影响, 更不能确定肝硬化AKI的病因, ICA2015指南提出有望探索一些新的生物标记物来解决上述问题. 先前的实验研究证实, 尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在鉴别ATN与其他类型AKI中起重要作用[5], 肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)和三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)已被美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局定为高度敏感和特异性的尿液生物标志物, 在临床前研究和临床试验中监测药物性肾损伤[6], 既往研究表明尿KIM-1和TFF3在肝硬化合并AKI患者中ATN的识别中起重要作用[7], 但报道较少. 本研究旨在探讨尿液中NGAL、KIM-1、TFF3在肝硬化合并急性肾损伤患者急性肾小管坏死中的鉴别诊断价值.

以前对肝硬化AKI患者的这些生物标志物的研究只关注单一标志物的价值. 但单一指标的敏感性和特异性较低, 暂时无法进入临床应用. 许多研究表明[8], 两项或两项以上指标的联合检测可以提高诊断的敏感性和特异性. 然而, 指标联合对肝硬化患者ATN的诊断价值研究较少. 本研究旨在探讨两种生物标志物的结合在ATN与其他类型AKI的鉴别诊断中的价值. 报告内容如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 本试验纳入了2021-05/2023-01连续住院于天津市第三中心医院肝内科及天津医科大学第二医院的682例肝硬化患者, 根据排除标准排除492例患者, 其中因感染因素排除252例, 其次慢性肾脏病的患者共69例, 再次为无既往资料的62例, 其他有恶性占位的36例, 死亡的39例, 其他原因34例, 最终选取肝硬化失代偿期患者190例, 包括108例AKI患者及82例非AKI患者, AKI患者中包括33例PRA, 27例HRS-AKI及48例ATN.按照ICA2015指南[4]对肝硬化中AKI及PRA进行诊断, 按照2019年提出的对于ICA2015的补充更新共识[9]确诊HRS-AKI, AKI的鉴别诊断和治疗依据指南的规范给予治疗, 并个体化调整. ATN的诊断标准: 同前人研究[10], 结合了临床及实验室数据, 满足以下4个标准中的3个: (1)滤过钠排泄分数(fraction excretion of urine sodium, FeNa)>2%, (2)尿渗透压<400 mOsm/L, (3)尿钠>40 mEq/L, (4)存在休克或使用肾毒性药物.

纳入标准: (1)入院的失代偿期肝硬化病人; (2)签知情同意书, 通过伦理委员会的审核; (3)有3 mo内肌酐的基础资料;(4)年龄大于18岁.

排除标准: (1)有肝肾移植病史或透析治疗病史; (2)晚期慢性肾脏病(肌酐基础值≥4 mg/dL); (3)恶性肿瘤; (4)感染, 括泌尿系统感染、原肺炎、自发性腹膜炎、肠道感染等;(5)消化性溃疡或炎症性肠病的患者.

1.2 *方法* 患者资料收集记录: 基础疾病、肝硬化病因、并发症情况、年龄、性别、肝肾功能、凝血常规、Child-Pugh评分, MELD评分等. 详见表1.

标本采取与保存: AKI组患者在首次诊断为AKI后的24 h内及第3天, 非AKI组在入院后的24 h内健康体检者在体检当天, 取晨尿10 mL, 标本离心10 min(1000 rpm), 上清液在-80 ℃冰箱保存.

标本的检测: AKI组用发生AKI后第3天的尿标本检测NGAL, 用发生AKI后24 h内尿标本检测TFF3及KIM-1, NGAL的利用乳胶增强免疫透射比浊法在天津市第三中心医院及天津医科大学第二医院检验科生化室于8200全自动生化分析仪上进行测定. 采用ELISA法(R&D Systems, Minneapolis, USA)在天津医科大学第二医院临床检验科免疫科检测尿液中的KIM-1和TFF3.

统计学处理 所用数据通过SPSS 2.0分析. 满足或接近正态分布的计量用平均数±标准差(mean±SD)表示, 两组间比较采用t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布计量用中位数及四分位数表示, 两组间比较采用Wilcoxon秩和检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验, 分类变量以例(%)表示, 组间用卡方检验χ^2比较, 显著性用^aP<0.05或^bP<0.001(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用^cP<0.05和^dP<0.001; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.001等; 第四套为^gP<0.05和^hP<0.001等; 用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线探究诊断效能、诊断截断值, 曲线下面积(area under the curve, AUC)值越接近1, 诊断价值越高.

2 结果

2.1 *ATN组与其他类型AKI组间基本资料及生物标志物水平比较* ATN组与其他类型AKI组患者的年龄平均值、男性比率、基础疾病情况、肝硬化病因情况在两组间差异无统计学意义, ATN组有较差的生化(肝

肾功)指标, 腹水发生率明显高于其他类型AKI组. 通过Wilcoxon检验发现尿NGAL、尿KIM-1及尿TFF3在ATN组均高于其他类型AKI组, 两组间差异均具有统计学意义. 详见表1.

2.2 不同类型AKI组间生物标志物水平比较 本试验进一步分析不同病因AKI患者中生物标志物表达的情况, 并与未发生AKI的肝硬化患者(非AKI组)及健康体检者进行比较, 通过Kruskal-Wallis秩和检验发现, 尿NGAL、尿TFF3及尿KIM-1在健康体检者及非AKI组中无表达差异, 尿NGAL和尿TFF3在任何类型AKI组中浓度均明显大于非AKI组, 差异均有统计学意义, 但尿KIM-1在PRA及HRS-AKI组患者中表达水平与非AKI组相比, 差异无统计学意义. 进一步通过两两成对比较发现, 3个指标在HRS组与PRA组表达差异均无统计学意义, 且部分数值存在重叠, 而两个指标在ATN组中数值明显大于PRA组及HRS组, 差异均有统计学意义, 详见表2.

2.3 生物标志物对于ATN的诊断价值 本试验进一步利用ROC曲线评估生物指标对于肝硬化合并AKI患者中ATN的诊断价值, 探究其诊断截断值, 并与及临床现有的常有的评估肾功能指标(FeNa及尿Albumin)进行对比, 3个指标的总体诊断效能均高于FeNa及尿Albumin, 诊断价值最高的是尿NGAL, AUC是0.902, 诊断临界值为271.80 ug/g Cr时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%.其次, 指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933), 其次是uNGAL联合uKIM-1(AUC = 0.918), 均高于FeNa%及尿白蛋白, 详见表3, ROC曲线图见图1.

3 讨论

AKI是失代偿期肝硬化及慢加急性肝衰竭的常见并发症, 常提示死亡率高且临床预后差, 及时准确地鉴别AKI的类型, 对于指导治疗及改善预后十分重要, 尤其是如何早期识别结构性肾损伤ATN仍然是临床亟待解决的问题, 目前还没有一种广泛应用的无创诊断手段可以单独实现, 前期研究显示, 尿NGAL对于鉴别ATN有一定的临床价值, 但其诊断临界值仍需经过更多研究的验证, 且其诊断效能有限, 不能作为诊断ATN 的金标准, 如何进一步提高尿NGAL的临床诊断效能对于疾病的治疗有重大意义. 本研究发现, 尿NGAL对于ATN的诊断效能卓越, AUC为0.902. 截止值为271.8 ug/g Cr时, 敏感性为0.813, 特异性为0.85. 试验还显示, 其他指标如尿TFF3和尿KIM-1对ATN也具有较高的鉴别诊断价值, 令人兴奋的是其中指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933, 敏感性为0.854, 特异度为0.883).

Gambino和Piano等[11]2022年在意大利的单中心研究中证实尿NGAL可以区分ATN(1162 ng/mL)和非ATN(PRA、HRS-AKI和混合型AKI依次为87、111和109 ng/mL), P<0.001), 诊断最佳截断点为220 ng/mL(AUC = 0.854, 灵敏度为89%, 特异性为78%). 另外两项单中心研究也得出了类似的结果, 分别为Huelin[10]等人2019年在西班牙巴塞罗那对320名肝硬化合并AKI患者的研究, 研究证实发生AKI第3天的尿NGAL对ATN的鉴别诊断效能最佳, 诊断阈值为220 μg/g Cr [AUC = 0.87, (95%CI: 0.78-0.95)]. 另一项研究为2021年Allegretti等人[12]在马萨诸塞州波士顿的研究, 研究显示尿NGAL对ATN的诊断临界值为244 ug/g Cr[AUC = 0.762, (95%CI: 0.682-0.842)]. 本试验也表明尿NGAL区分ATN与其他类型的AKI(包括PRA和HRS-AKI)的能力优异, 临界值在271.8 ug/g Cr时, AUC为0.902, 敏感性为0.813, 特异性为0.85, 与近期的类似研究结果相比非常相似甚至诊断效能更佳, 结果优于以往的研究, 可能是由于总结了前人研究的经验及教训, 将尿NGAL用尿肌酐矫正后进行验证, 且选取了发生AKI后的第3天的尿标本进行试验, 同时排除了感染在试验中的干扰[13], 此外, 试验结果的不同可能与人群不同、样本量过小、检测方法不同相关, 但总而言之, 不同国家、人群及不同检测方法得出试验结果的一致性表明, NGAL在不同国家和不同肝硬化人群中对于ATN具有良好和可靠的诊断性能[14].

KIM-1是一种跨膜蛋白, 在正常肾组织中几乎不表达, 但在肾小管损伤时在近曲小管内皮细胞中明显表达, 前期研究证实其作为AKI早期诊断的新型生物标志物具有明显的优势[15], 而且KIM-1有很强的特异性, 在身体其他器官中很少表达, 同时又具有很高的稳定性, 使其易于在尿液中检测到, 因此其在肾脏中潜在的临床价值值得进一步探究[16], 既往研究显示, 尿KIM-1在ATN的识别中起重要作用, Belcher等[17]研究了尿KIM-1对于肝硬化合并AKI中ATN的有一定的鉴别作用, AUC = 0.639, Ariza等[18]研究发现尿KIM-1在肝硬化合并AKI患者中的ATN的有一定鉴别诊断作用, AUC为0.704, 敏感性为67%, 特异度为74%. 本试验中发现尿KIM-1对于ATN的鉴别诊断作用不容忽视, AUC = 0.821, 敏感性及特异度均大于80%, 有潜在的临床价值, 值得进一步研究.

自TFF3被发现以来, 其在临床中可能发挥的作用一直是研究者关注的焦点之一, 大量临床研究结果表明, TFF3在肿瘤的发生及发展中发挥重要意义[19], 随着人们对TFF3生物学效应的关注, 其在肾脏学领域的应用得到的关注越来越广泛[20,21], 前期研究表明[18], TFF3在肝硬化合并AKI中对于ATN有较好的诊断效能, AUC = 0.824, 敏感度为75%, 特异性为81%, 截断点为3040 ug/g Cr. 但

表 1 ATN组与其他类型AKI组间资料对比及生物标志物水平比较

生物标志物	ATN(n = 48)	其他类型AKI(n = 60)	P
年龄(岁)	62 ± 11	63 ± 10	0.060
男性比例n(%)	27(56.3)	34(56.7)	0.132
合并症n(%)			
高血压	13(27.1)	18(30.0)	0.842
糖尿病	13(27.1)	19(31.7)	0.810
冠心病	8(16.7)	11(18.3)	0.098
肝硬化病因n(%)			
病毒性肝炎	22(45.8)	27(45.0)	0.172
酒精性肝病	11(22.9)	12(20.0)	0.145
病毒合并酒精性肝病	5(10.4)	8(13.3)	0.390
非酒精性脂肪性肝病	5(10.4)	6(10.0)	0.270
自身免疫性肝病	4(8.3)	5(8.3)	0.472
其他	1(2.0)	2(3.3)	0.069
肝硬化并发症n(%)			
腹水	36(75.0)	24(40.0)	0.005
肝性脑病	5(10.4)	10(16.7)	0.155
胃肠道出血	20(41.7)	31(51.7)	0.093
肾脏指标			
肌酐(μmol/L)	214.23 ± 88.07	156.43 ± 39.41	<0.001
尿素氮(mmol/L)	23.81 ± 8.83	18.10 ± 6.09	<0.001
肾小球滤过率(mL/min)	69(60-102)	80(50-94)	0.090
尿钠排泄分数(%)	2.1(0.8-2.5)	0.5(0.3-2.1)	<0.001
尿白蛋白(mg/dL)	73(48-94)	26(23-60)	<0.001
肝脏指标			
白蛋白(g/L)	28.23 ± 4.10	30.02 ± 7.56	0.120
总胆红素(μmol/L)	107.10 ± 53.16	47.32 ± 169.31	0.182
国际标准化比值	1.554 ± 0.52	1.70 ± 0.79	0.352
凝血酶原活动度(%)	41 ± 17.87	58.40 ± 26.40	0.873
Child-Pugh评分	10.72 ± 3.32	9.80 ± 2.54	0.071
钠(mmol/L)	130.12 ± 4.12	130.32 ± 8.21	0.132
MELD评分	30 ± 8.5	25 ± 4.8	<0.001
尿NGAL(ug/g Cr)	371.8(227.8-821.7)	69.4(49.4-196.1)	<0.001
尿KIM-1(ug/g Cr)	1.69(1.23-2.64)	1.02(0.73-1.13)	<0.001
尿TFF3(ug/g Cr)	5421(4585-6338)	2377 (1652-3425)	<0.001

ATN组 *vs* 其他类型AKI组. 通过取平均值 ± 标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同资料或生物标志物的值. ATN: 急性肾小管坏死; AKI: 急性肾损伤; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3.

相关的研究较少, 其升高机制不仅与与肾小管损伤相关, 更可能与炎症及肾小管修复再生相关[21], 与NGAL及KIM-1的升高机制不尽相同, 值得临床进一步探究. 本研究中, 尿TFF3对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断有一定价值, AUC = 0.807, 特异度为85.0%, 敏感度为79.2%. TFF3可能成为AKI新的生物标志物, 其应用及作用机制仍需在多中心前瞻性临床研究中进一步探索.

考虑到单一实验室生物标志物的诊断效果有限, 仍不能作为临床鉴别ATN的金标准, 既往研究显示[17], 多项指标的联合能提高对于肝硬化合并AKI中ATN的诊断的准确性, 且考虑到临床医生的检查习惯及医疗成本, 本研究联合两项指标分析对ATN患者的诊断价值. 本试验结果显示, 两项指标联合能进一步提高单个指标对于肝硬化患者中ATN的诊断效能, 其中尿NGAL+尿TFF3诊断效能最高, AUC为0.933, 敏感度为85.4%, 特异度为88.3%, 明显提升了单个指标的诊断效能, 其原因可能为两项指标的升高机制不同, 不同机制的指标间联合可进一步提升诊断效能, 但需更多研究的验证, 且TFF3与肾小管上皮细胞修复相关[22], 其最佳的检测时限需进一步探究总之, TFF3在肝硬化合并AKI患者中的作用值得进

表 2　不同类AKI组间生物标志物水平比较

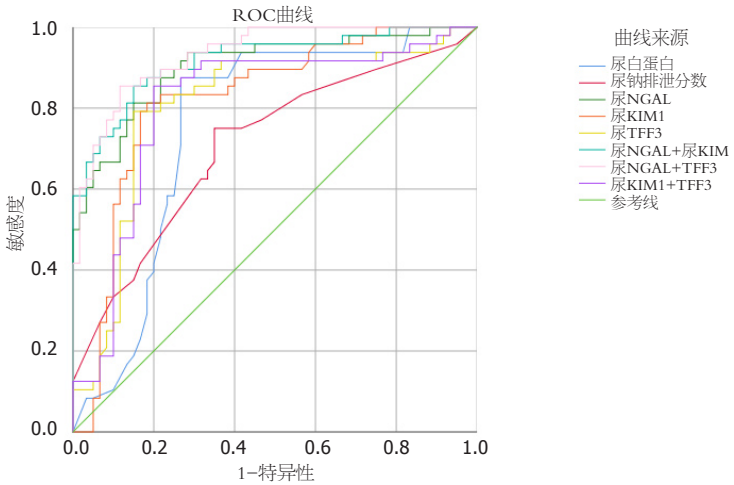
尿生物标志物	健康(n = 23)	非AKI(n = 82)	PRA(n = 33)	HRS-AKI(n = 27)	ATN(n = 48)
NGAL(ug/g Cr)	19.3(6.6-36.4)	23.4(9.9-40.9)	68.7(50.1-144.2)[b,d]	80.0(48.4-212.6)[b,d]	371.8(227.8-821.7)[b,d,f,h]
KIM-1(ug/g Cr)	0.72(0.13-1.36)	0.67(0.18-1.53)	1.02(0.64-1.10)	1.07(0.83-1.81)	1.69(1.23-2.64)[b,d,f,h]
TFF3(ug/g Cr)	323(183-429)	373(189-532)	2592(1794-3368)[b,d]	1993(1207-4289)[b,d]	5421(4585-6338)[b,d,f,h]
尿钠排泄分数%			0.5(0.3-2.1)	0.5(0.4-2.1)	2.1(0.8-2.5)[f,g]
白蛋白(mg/dL)			25(22-34)	29(24-89)	73(48-94)[e,g]

非AKI组 *vs* PRA组 *vs* HRS-AKI组 *vs* ATN组. 通过取平均值±标准差或中位数(四分位数)的方法得到不同生物标志物的值, [b]P<0.001, 相同指标与健康组比较; [d]P<0.001, 相同指标与非AKI组比较; [e]P<0.05, [f]P<0.001, 相同指标与PRA组比较; [g]P<0.05, [h]P<0.001, 相同指标与HRS组比较. NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AKI: 急性肾损伤; PRA: 肾前性氮质血症; HRS-AKI: 肝肾综合征急性肾损伤型; ATN: 急性肾小管坏死.

表 3　诊断ATN的ROC曲线

生物标志物	AUC	P	截断点	特异度	敏感性	约登
尿NGAL(ug/g Cr)	0.902	<0.001	217.8	85.0%	81.3%	0.663
尿KIM-1(ug/g Cr)	0.821	<0.001	1.19	81.7%	81.3%	0.630
尿TFF3(ug/g Cr)	0.807	<0.001	4428	85.0%	79.2%	0.642
尿NGAL+尿TFF3	0.933	<0.001		88.3%	85.4%	0.737
尿NGAL+尿KIM-1	0.918	<0.001		85.0%	85.4%	0.704
尿KIM-1+尿TFF3	0.810	<0.001		80.0%	85.4%	0.654
尿钠排泄分数(%)	0.708	<0.001	1.05	65.0%	75.0%	0.400
尿白蛋白(mg/dL)	0.756	<0.001	38.5	73.3%	87.5%	0.608

ATN: 急性肾小管坏死; ROC: 受试者工作特征曲线; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AUC: 曲线下面积.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.808 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　生物标志物的ROC曲线图. 尿NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, AUC: 曲线下面积 = 0.902; 尿KIM-1: 肾损伤因子-1, AUC = 0.821; 尿TFF3: 三叶因子3, AUC = 0.807; 尿NGAL+尿KIM-1, AUC = 0.918; 尿NGAL+尿TFF3, AUC = 0.933; 尿KIM-1+尿TFF3, AUC = 0.810; 尿白蛋白, AUC = 0.756; 尿钠排泄分数, AUC = 0.708. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; KIM-1: 肾损伤因子-1; TFF3: 三叶因子3; AUC: 曲线下面积.

一步研究.

本实验的创新之处在于: 采用不同指标的联合检测进行联合检测, 不同于以往研究中单纯血液或尿液中指标的检测, 进一步提升现在指标的诊断效能. 本实验的

局限性在于样本量过小, 且以血清肌酐等现有临床指标作为参考和诊断标准导致统计结果存在偏差.

近年来, 新型肾脏标志物在肝硬化合并AKI患者的诊断、鉴别诊断、预后及治疗应答预测方面显示出广阔的前景. 大量研究证实, 尿NGAL、尿KIM-1及尿TFF3等生物标志物能有效区分肝硬化人群中ATN与其他类型AKI, 其中尿NGAL研究最多且证实能进入临床应用的希望最大, 但尽管取得了一些成果, 仍需多中心、大样本的临床试验, 此外, 两项指标或多项指标联合检测对于肝硬化人群中ATN鉴别诊断的潜在价值不容忽视, 有待进一步研究. 总之, 新的肾脏生物标志物有望成为肝硬化患者中对于不同类型AKI, 尤其对于结构性肾损伤的鉴别手段, 对于改善疾病预后及节约医疗成本有望起到重要作用.

4 结论

总之, 亟需新的生物标记物用于肝硬化AKI的诊断及鉴别诊断, 尿NGAL、TFF3、KIM-1及指标间联合对于鉴别肝硬化中ATN与其他类型AKI有重要的临床价值, 值得进一步研究及临床推广.

文章亮点

实验背景

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是失代偿期肝硬化常见的并发症, 预后较差且死亡率高, 临床上早期识别结构性肾损伤急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)对于治疗方案的选择及改善预后十分重要, 前期研究显示, 尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)对于鉴别ATN有良好的效能, 但其诊断临界值仍需经过更多研究的验证, 此外, 三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)及肾损伤因子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是近年来在肝硬化合并AKI中较为关注的生物标志物, 对于ATN与其他类型的AKI也有潜在的鉴别诊断价值, 本试验进一步探究上述生物标志物及两项指标联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断效能.

实验动机

本试验在多项国内外研究的基础上, 探讨NGAL、TFF3、KIM-1及指标间两两联合检测成为早期鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN生物标志物.

实验目标

探讨NGAL、KIM-1、TFF3及2项指标间联合检测在肝硬化合并AKI患者中对于ATN的鉴别诊断价值, 为临床的早期诊断及治疗探究新型指标, 改善患者预后.

实验方法

选取失代偿期肝硬化患者190例, 其中合并AKI患者108例, 根据AKI病因分成不同亚组, 包括33例肾前性氮质血症, 27例肝肾综合征急性肾损伤型及48例ATN, 探讨血尿NGAL、TFF3、KIM-1及指标间联合检测对于ATN的鉴别作用.

实验结果

尿NGAL对于肝硬化合并AKI患者中ATN的鉴别诊断价值较高, 受试者工作曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.902, 诊断临界值为271.8 ng/mL时, 敏感度为81.3%, 特异性为85.0%. 指标组合可提高鉴别诊断能力, 其中尿NGAL联合尿TFF3的诊断能力最强(AUC = 0.933, 敏感度为85.4%, 特异性为88.3%).

实验结论

本试验发现NGAL对于鉴别肝硬化合并AKI患者中ATN与其他类型AKI也有重要价值, 且指标间联合检测可提高诊断能力, 为临床的诊治提供新的思路.

展望前景

本试验的为单中心研究, 样本量偏小, 且以血肌酐而非肾脏穿刺作为AKI的诊断标准, 存在与实际情况相悖的可能, 存在明显局限性, 未来需进一步增加样本量, 多中心研究, 探究生物标志物及指标间联合在临床中的应用价值.

5 参考文献

1 Desai AP, Knapp SM, Orman ES, Ghabril MS, Nephew LD, Anderson M, Ginès P, Chalasani NP, Patidar KR. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis - a US population-based study. *J Hepatol* 2020; 73: 1092-1099 [PMID: 32387698 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.043]

2 Francoz C. Acute kidney injury in cirrhosis: An immediate threat but also a ticking time bomb. *J Hepatol* 2020; 72: 1043-1045 [PMID: 32197803 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.015]

3 Gowda YHS, Jagtap N, Karyampudi A, Rao NP, Deepika G, Sharma M, Gupta R, Tandan M, Ramchandani M, John P, Kulkarni A, Kumar P, Bhaware B, Turpati MV, Reddy DN. Fractional Excretion of Sodium and Urea in Differentiating Acute Kidney Injury Phenotypes in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 899-907 [PMID: 35677524 DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.019]

4 Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015; 64: 531-537 [PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874]

5 Allegretti AS. NGAL in AKI and cirrhosis-Ready for prime time? *Hepatology* 2023; 77: 1472-1474 [PMID: 36169601 DOI: 10.1002/hep.32807]

6 Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 213-226 [PMID: 30883514 DOI: 10.1097/FTD.0000000000000589]
7 Lee HA, Seo YS. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28: 31-46 [PMID: 34333958 DOI: 10.3350/cmh.2021.0148]
8 Lei L, Li LP, Zeng Z, Mu JX, Yang X, Zhou C, Wang ZL, Zhang H. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2018; 8: 7962 [PMID: 29784944 DOI: 10.1038/s41598-018-26226-6]
9 Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71: 811-822 [PMID: 31302175 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002]
10 Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, Carol M, Fabrellas N, Bassegoda O, Juanola A, de Prada G, Albertos S, Piano S, Graupera I, Ariza X, Napoleone L, Pose E, Filella X, Morales-Ruiz M, Rios J, Fernández J, Jiménez W, Poch E, Torres F, Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019; 70: 319-333 [PMID: 30810244 DOI: 10.1002/hep.30592]
11 Gambino C, Piano S, Stenico M, Tonon M, Brocca A, Calvino V, Incicco S, Zeni N, Gagliardi R, Cosma C, Zaninotto M, Burra P, Cillo U, Basso D, Angeli P. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023; 77: 1630-1638 [PMID: 36125403 DOI: 10.1002/hep.32799]
12 Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, Kalim S, Nigwekar SU, Flood JG, Nixon A, Simonetto DA, Juncos LA, Karakala N, Wadei HM, Regner KR, Belcher JM, Nadim MK, Garcia-Tsao G, Velez JCQ, Parikh SM, Chung RT; HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00359 [PMID: 33979307 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000359]
13 Xu MJ, Feng D, Wu H, Wang H, Chan Y, Kolls J, Borregaard N, Porse B, Berger T, Mak TW, Cowland JB, Kong X, Gao B. Liver is the major source of elevated serum lipocalin-2 levels after bacterial infection or partial hepatectomy: a critical role for IL-6/STAT3. *Hepatology* 2015; 61: 692-702 [PMID: 25234944 DOI: 10.1002/hep.27447]
14 Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 710-719 [PMID: 32622560 DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016]
15 Xiao Z, Huang Q, Yang Y, Liu M, Chen Q, Huang J, Xiang Y, Long X, Zhao T, Wang X, Zhu X, Tu S, Ai K. Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury. *Theranostics* 2022; 12: 2963-2986 [PMID: 35401836 DOI: 10.7150/thno.71064]
16 Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol* 2022; 13: 960059 [PMID: 36091391]
17 Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60: 622-632 [PMID: 24375576 DOI: 10.1002/hep.26980]
18 Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, Graupera I, Rodríguez E, Huelin P, Solé C, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015; 10: e0128145 [PMID: 26042740 DOI: 10.1371/journal.pone.0128145]
19 周秀枝, 刘萍, 郭海荣, 裴志龙, 张丽娜. 三叶因子3在肿瘤中的研究进展. 中西医结合心血管病杂志 2018; 6: 19
20 Anand S, Bajpai M, Khanna T, Kumar A. Urinary biomarkers as point-of-care tests for predicting progressive deterioration of kidney function in congenital anomalies of kidney and urinary tract: trefoil family factors (TFFs) as the emerging biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1465-1472 [PMID: 33420628 DOI: 10.1007/s00467-020-04841-8]
21 Yamanari T, Sugiyama H, Tanaka K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Kano Y, Mise K, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3024698 [PMID: 29850501 DOI: 10.1155/2018/3024698]
22 Zwaini Z, Alammari D, Byrne S, Stover C. Mode of Proximal Tubule Damage: Differential Cause for the Release of TFF3? *Front Immunol* 2016; 7: 122 [PMID: 27066010 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00122]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月8日; 31(19): 816-821

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.816

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的前瞻性随机对照研究

吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣

吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣, 温州医科大学附属第二医院消化内科 浙江省温州市 325000

吴利敏, 主治医师, 研究方向为消化系统常见疾病及消化内镜诊疗.

基金项目: 浙江省自然科学基金项目, No. LY20H180010; 温州市基础性科研项目, No. Y2020284.

作者贡献分布: 课题设计和数据分析由卢光荣完成; 临床资料整理和文章起草由吴利敏完成; 病例选择、文章修改和审阅由徐昌隆和夏宣平完成.

通讯作者: 卢光荣, 副主任医师, 325000, 浙江省温州市龙湾区温州大道东段1111号, 温州医科大学附属第二医院消化内科. 290636246@qq.com

收稿日期: 2023-08-24
修回日期: 2023-09-11
接受日期: 2023-09-18
在线出版日期: 2023-10-08

Linaclotide combined with polyethylene glycol regimen for bowel preparation in patients with chronic constipation: A prospective randomized controlled study

Li-Min Wu, Chang-Long Xu, Xuan-Ping Xia, Guang-Rong Lu

Li-Min Wu, Chang-Long Xu, Xuan-Ping Xia, Guang-Rong Lu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LY20H180010; Basic Scientific Research Projects of Wenzhou City, No. Y2020284.

Corresponding author: Guang-Rong Lu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, No. 1111 East Section of Wenzhou Avenue, Longwan District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 290636246@qq.com

Received: 2023-08-24
Revised: 2023-09-11
Accepted: 2023-09-18
Published online: 2023-10-08

Abstract

BACKGROUND

The standard of bowel preparation sometimes is not met by using the 3 L polyethylene glycol electrolyte (PEG) method in patients with chronic constipation, which significantly impacts the diagnosis of colorectal diseases. Linaclotide can be utilized for the treatment of chronic idiopathic constipation. It is worth investigating whether linaclotide combined with 3 L PEG regimen can further optimize intestinal preparation in patients with chronic constipation.

AIM

To evaluate the efficacy and comfort of linaclotide combined with PEG for bowel preparation in patients with chronic constipation by comparing with PEG.

METHODS

From July 2021 to December 2022, 120 patients with chronic constipation who underwent colonoscopy at the Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University were selected as research subjects. Using the random number table method, the patients were randomly divided into either a control group or an observation group. Both groups were given 3 L PEG and methylene silicone oil, and the observation group was additionally given three linaclotide capsules. The score of Boston Bowel Preparation Scale (BBPS), colonoscopy entry time, the detection rate of polyps or adenomas, and the incidence of adverse reactions were compared between two groups. Independent sample t test and χ^2 test were used for statistical comparisons.

RESULTS

The BBPS scores of the right segment, the middle segment, and the left segment, as well as the BBPS score of the overall bowel were higher in the observation group ($P < 0.05$). The colonoscopy entry time was shorter in the observation group ($P < 0.05$). The detection rates of polyps and adenomas (22% [11/50] *vs* 46% [23/50]; 14% [7/50] *vs* 32% [16/50]) differed significantly between the control group and observation group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with the 3 L PEG method, linaclotide combined with 3 L PEG regimen can achieve better bowel preparation effect, reduce the incidence of adverse reactions, and has higher safety, which is worthy of further clinical promotion.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Linaclotide; Chronic constipation; Bowel preparation; Efficacy

Citation: Wu LM, Xu CL, Xia XP. Lu GR. Linaclotide combined with polyethylene glycol regimen for bowel preparation in patients with chronic constipation: A prospective randomized controlled study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(19): 816-821
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/816.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.816

摘要

背景

慢性便秘患者口服3 L聚乙二醇方案有时难以达到肠道准备的标准, 严重影响结直肠疾病的诊断. 利那洛肽可用于治疗慢性特发性便秘. 利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案是否可以进一步优化慢性便秘患者的肠道准备方案.

目的

探讨与常规聚乙二醇方案相比, 利那洛肽联合聚乙二醇方案, 在慢性便秘患者肠道准备中的有效性及舒适性.

方法

纳入2021-07/2022-12在温州医科大学附属第二医院消化内镜中心行结肠镜的120例慢性便秘患者, 将其随机平均分为对照组和观察组. 对照组采用3 L复方聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte, PEG)+西甲硅油方案, 观察组采用3粒利那洛肽+3 L PEG+西甲硅油. 比较两组患者的波士顿肠道准备量表(BBPS)评分、结肠镜进镜时间、肠息肉或腺瘤性息肉检出率及不良反应发生率. 统计学比较采用独立样本t检验和χ^2检验.

结果

观察组的右段、中段、左段评分及BBPS总评分更高, 结肠镜进镜时间更短($P<0.05$). 对照组和观察组肠息肉检出率22%(11/50)比46%(23/50), 腺瘤性息肉检出率14%(7/50)比32%(16/50), 差异有统计学意义($P<0.05$). 观察组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案在慢性便秘患者中能够取得更好的肠道准备效果, 可以降低不良反应发生率, 安全性较高, 值得临床进一步推广.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 利那洛肽; 慢性便秘; 肠道准备; 有效性

核心提要: 关于慢性便秘患者的肠道准备, 部分学者采用不同剂量利那洛肽进行干预,我们的研究采用结肠镜前连续3 d服用利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案, 能够获得较为满意的效果, 从患者的依从性和经济效益比来看也比较理想.

文献来源: 吴利敏, 徐昌隆, 夏宣平, 卢光荣. 利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的前瞻性随机对照研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(19): 816–821
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/816.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.816

0 引言

结肠镜是筛查和诊断结直肠疾病最重要的手段, 而结肠镜检查的质量很大程度上取决于充分的肠道准备. 研究提出, 慢性便秘是肠道准备不理想的重要危险因素[1,2]. 慢性便秘患者粪便干硬、排便困难、排便次数减少等, 常规口服3 L聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol electrolyte, PEG)有时难以达到肠道准备所要求的标准, 从而严重影响检查效果, 甚至导致检查失败. 利那洛肽是一种由14个氨基酸组成的鸟苷酸环化酶-C激动剂, 目前已在美国和其他30个国家用于治疗慢性特发性便秘和便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)[3-5]. 为进一步优化慢性便秘患者的肠道准备方案, 自2021-07/2022-12, 我科内镜中心采用3粒利那洛肽+3 L PEG+西甲硅油方案对慢性便秘门诊患者进行结肠镜前的肠道准备, 探讨其有效性及舒适性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准: (1)年龄在18岁-70岁之间, 且符合罗马

IV功能性便秘的诊断标准; (2)沟通、意识水平等正常, 能按照要求完成肠道准备及反馈的患者; (3)检查前3 d到检查结束前未服用其他导泻药.

1.1.2 排除标准: (1)已知的或可能的胃肠梗阻或狭窄、消化道穿孔、严重感染、中毒性巨结肠、炎症性肠病及结直肠癌患者; (2)出口梗阻型便秘或因药物、代谢、内分泌或神经性疾病所致的继发性便秘; (3)合并心、肝、肾、肺等重要脏器功能障碍及意识障碍、精神疾患者; (4)既往有腹部手术史(胆囊切除术、阑尾切除术、剖宫产术、结扎术除外); (5)对本研究用药过敏或不耐受的患者; (6)妊娠期、哺乳期、月经期妇女.

1.1.3 剔除与脱落标准: (1)未按方案进行肠道准备者; (2)数据不完整、不准确、严重不合理者; (3)要求退出研究的患者.

本研究通过温州医科大学附属第二医院伦理委员会审核批准(LCKY2020-400), 所有患者均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 样本量的估计: 预计观察组和对照组的肠道准备合格率分别为85%和60%, 设双侧检验水准$\alpha = 0.05$, 把握度为80%, 查询医学统计学附表得到样本量, 对照组和观察组各48例, 失访以及拒访的情况以20%计算, 总计至少纳入120例研究对象.

1.2.2 分组方法: 患者按照随机数字表以1:1的比例分成对照组和观察组. 所有研究者的检查均由同一位且操作1000例以上结肠镜检查的内镜医生完成. 内镜检查医生不知晓患者肠道准备方法.

对照组: 所有患者检查前一天少渣饮食, 检查当天禁食. 检查前4-6 h, 将PEG于3 L温水中溶开, 3 h内饮用完毕, 随后30 min内服用西甲硅油30 mL.

观察组: 所有患者检查前饮食要求同对照组. 检查前两天早餐前30 min服用利那洛肽胶囊290 ug, 检查当天先服用利那洛肽胶囊290 ug, 间隔1 h后, 复方聚乙二醇电解质散及西甲硅油服用方法同对照组. 利那洛肽胶囊(290 ug), 商品名: 令泽舒, 生厂商: 阿斯利康制药有限公司.

1.3 观测指标

1.3.1 肠道清洁程度: 将大肠分为右段(盲肠-升结肠)、中段(肝曲-脾曲)和左段(降结肠-直肠), 应用波士顿肠道准备量表(BBPS)评分依据不同清洁程度分为4级(0-3分, 表1).

1.3.2 结肠镜进镜时间及盲肠插管成功率: 观察两组患者结肠镜操作时间(结肠镜经肛门进镜至回盲部), 保证每例患者退镜时间>6 min. 结肠镜插入至回盲部的成功率.

1.3.3 肠息肉及腺瘤性息肉检出率比较: 肠息肉检出率指肠息肉检出者占全部镜检者的比例, 腺瘤性息肉检出率指腺瘤性息肉检出者占全部镜检者的比例.

1.3.4 不良反应发生率: 将患者肠道准备过程中出现的恶心、呕吐、腹胀、腹痛等不良反应记录并计算发生率. 为防止相关症状重复记录, 采取合并记录.

统计学处理 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据统计分析. 计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示,采用写t检验; 计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验. P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 20例患者因未按方案进行肠道准备, 或数据不完整, 或失访被剔除. 100例患者按要求完成肠道准备及结肠镜检查. 对照组男性23例, 女性27例, 平均年龄(48.9±9.8)岁; 观察组男性24例, 女性26例, 平均年龄(48.3±10.3)岁. 两组在年龄和性别构成上差异无统计学意义.

2.2 肠道清洁度比较 对照组在右段、中段、左段BBPS评分及其总评分均低于观察组(P<0.05), 见表2.

2.3 结肠镜进镜时间及盲肠插管成功率 对照组与观察组的结肠镜进镜时间为[(5.1±0.9) min比(4.2±0.7) min], 差异有统计学意义(P<0.05). 两组的盲肠插管成功率均为100%.

2.4 肠息肉及腺瘤性息肉检出率 见表3.

2.5 不良反应发生率比较 见表4.

3 讨论

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 是导致癌症相关死亡的第四大原因. 据估计, 近60%的结肠癌可以通过定期结肠镜检查预防. 结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)是CRC最主要的癌前疾病, 通常认为结直肠肿瘤主要包括CRC和CRA[6]. 结肠镜作为筛查和诊断结直肠疾病最重要的手段, 已被越来越多的患者所接受. 而随着国内各级医院消化内镜设备及技术的普及, 定期结肠镜检查也越来越普遍, 患者检查前的肠道准备亦备受重视.

PEG是目前应用最为广泛的一类肠道清洁剂[7]. 慢性便秘患者的肠道运动、排空能力差, 肠道粪便较多且硬, 导致肠道准备难度明显增加, 采用口服PEG进行肠道准备有时不达标, 难以保证结肠镜观察视野. 国内多项研究显示, 慢性便秘是肠道准备不充分的独立危险因素之一[1,2]. 国内有学者研究了咀嚼口香糖或口服橄榄油联合PEG在慢性便秘患者中的肠道准备效果, 但实际肠道清洁效果并不显著, 且不适宜在临床应用中推广[8,9]. 一

表 1 波士顿肠道准备量表

评分	描述
0分	无法清除的固体或液体粪便, 整段肠粘膜无法观察
1分	污斑、浑浊液体、残留粪便导致肠粘膜无法观察
2分	肠粘膜观察良好, 但残留少量污斑、浑浊液体、粪便
3分	肠粘膜观察良好, 基本无残留污斑、浑浊液体、粪便

表 2 两组患者的肠道清洁度比较

组别	*n*	右段BBPS评分	中段BBPS评分	左段BBPS评分	BBPS总评分
对照组	50	1.9±0.4	1.9±0.3	2.3±0.7	6.1±1.0
观察组	50	2.4±0.6	2.5±0.5	2.7±0.5	7.5±0.9
t		−4.427	−7.203	−2.970	−7.592
[a]*P*		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

[a]*P*<0.01, 与对照组比较. BBPS: 波士顿肠道准备量表.

表 3 两组患者息肉检出率比较

组别	肠息肉(*n*)	肠息肉检出率(%)	腺瘤性息肉(*n*)	腺瘤性息肉检出率(%)
对照组	11	22%(11/50)	7	14%(7/50)
观察组	23	46%(23/50)	16	32%(16/50)
[a]*P*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[a]*P*<0.05, 与对照组比较.

表 4 两组患者不良反应发生率的比较

不良反应	对照组	观察组	χ^2	[a]*P*
恶心、呕吐	10(50)	3(50)	4.332	0.037
腹胀、腹痛	8(50)	2(50)	4.000	0.046

[a]*P*<0.05, 与对照组比较.

些已发表的研究发现, 其他泻药包括渗透剂(如磷酸钠、硫酸钠), 兴奋剂(如番泻叶)和促动力剂(如莫沙必利、伊托必利), 与PEG联合使用可减少PEG溶液的体积, 增加患者的依从性, 但这些研究的价值受到了研究设计缺陷的限制[10].

利那洛肽是鸟苷酸环化酶C的激动剂, 可提高细胞内cGMP的浓度, 从而增加肠液分泌, 促进肠道蠕动, 降低疼痛神经敏感性, 缓解腹痛[11]. 多项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究指出, 利那洛肽可显著增加IBS-C患者自主排便频率, 缓解腹部不适症状[12,13]. 有国外报告指出[14], 在一个随机的病人群体中, 在视频胶囊内镜前1 h服用290 ug单剂量利那洛肽, 肠道准备质量有了临床上的显著提高, 与发布的标准相比传输时间缩短了20%. Stein等[15]亦报道, 与聚乙二醇用于肠道准备相比, 胶囊内镜检查前1 h给予单剂量利那洛肽, 在可视化和运输时间方面同样有效. Zhang等[16]比较了 3 种肠道准备方案的肠道清洁度和耐受性, 结果显示290 μg利那洛肽联合2 L PEG在肠道准备的效果与4 L PEG相似, 不良反应率更低. 然而临床上在慢性便秘患者中应用利那洛肽联合PEG方案进行肠道准备的报道较为少见.

本研究结果显示, 观察组的右段、中段、左段BBPS评分及其总评分更高, 结肠镜进镜耗时更短, 结肠息肉及腺瘤性息肉检出率更高(*P*<0.05). 表明利那洛肽联合3 L PEG能够取得更好的肠道准备效果, 从而缩短结肠镜检查时间, 并进一步提高腺瘤性息肉检出率. 考虑利那洛肽可增加肠酶-C液分泌, 加快肠道移行, 增加

自主排便频率, 与渗透性泻药PEG联合使用, 可能通过不同的机制发挥肠道清洁作用. 观察组中恶心呕吐, 腹痛腹胀不良反应率低于的对照组(P<0.05), 考虑利那洛肽利降低痛觉神经的敏感度, 从而提高慢性便秘患者肠道准备的舒适性. 与谈涛等[17]研究结果较为一致. 针对慢性便秘患者的肠道准备, 部分学者采用不同剂量的利那洛肽进行干预, 将我们的结果与既往研究进行比较, 结肠镜检查前连续3 d服用利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案, 能够获得较为满意的肠道准备, 且从患者的依从性和经济效益比来看, 该方案也是比较理想的.

4 结论

综上所述, 与3 L聚乙二醇方案相比, 利那洛肽联合3 L聚乙二醇方案能够取得更好的肠道准备效果, 降低恶心呕吐、腹痛腹泻等症状的发生率, 且安全性较高, 值得在临床上慢性便秘患者中进一步推广. 但本研究尚存在以下不足之处: 这是一项单中心研究, 且患者样本量较小, 未来需要多中心、大样本研究来深入评估这个新方案的使用效果.

文章亮点

实验背景

结肠镜是筛查和诊断结直肠疾病最重要的手段, 而结肠镜检查的质量很大程度上取决于充分的肠道准备. 慢性便秘患者常规口服3 L聚乙二醇电解质散有时难以达到肠道准备所要求的标准, 从而严重影响检查效果.

实验动机

优化慢性便秘患者的肠道准备方案, 进一步提高其结直肠病变的检出率.

实验目标

探讨利那洛肽联合聚乙二醇方案在慢性便秘患者肠道准备中的有效性及舒适性.

实验方法

纳入足够数量的慢性便秘患者, 按照随机数字表以1:1的比例分成对照组和观察组. 对照组采用3 L PEG +西甲硅油方案, 观察组采用3粒利那洛肽+3 L PEG+西甲硅油. 比较两组患者的BBPS评分、结肠镜进镜时间、肠息肉或腺瘤性息肉检出率及不良反应发生率. 统计学比较采用独立样本t检验和χ^2检验.

实验结果

观察组的右段、中段、左段评分及BBPS总评分更高, 结肠镜进镜时间更短. 对照组和观察组肠息肉检出率22%(11/50)比46%(23/50), 腺瘤性息肉检出率14%(7/50)比32%(16/50). 观察组不良反应发生率低于对照组. 差异均有统计学意义(P<0.05).

实验结论

利那洛肽联合3 L PEG方案在慢性便秘患者中能够取得更好的肠道准备效果, 可以降低不良反应发生率, 安全性较高, 值得临床进一步推广.

展望前景

与3 L PEG方案相比, 利那洛肽联合3 L PEG方案能够取得更好的肠道准备效果, 且安全性较高, 值得临床上在慢性便秘患者中进一步推广, 未来需要多中心、大样本研究来深入评估这个新方案的使用效果.

5 参考文献

1 Cheng CL, Liu NJ, Tang JH, Kuo YL, Hung HL, Tsui YN, Lee BP, Lin CH. Predictors of Suboptimal Bowel Preparation Using 3-l of Polyethylene Glycol for an Outpatient Colonoscopy: A Prospective Observational Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 345-351 [PMID: 27770378 DOI: 10.1007/s10620-016-4343-7]

2 Fang J, Fu HY, Ma D, Wang D, Liu YP, Wang YF, Zhu CP, Qian W, Bai Y, Li ZS. Constipation, fiber intake and non-compliance contribute to inadequate colonoscopy bowel preparation: a prospective cohort study. *J Dig Dis* 2016; 17: 458-463 [PMID: 27356275 DOI: 10.1111/1751-2980.12376]

3 邹多武. 利那洛肽: 慢性便秘和便秘型肠易激综合征的新选择. 中华消化杂志 2019; 4: 286-288 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.04.016]

4 Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, Sultan S; Amercian Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1146-1148 [PMID: 25224526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.001]

5 Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 17-44 [PMID: 33315591 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036]

6 房静远. 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(一). 中华消化杂志 2012; 1: 1-10

7 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019, 上海). 中华消化内镜杂志 2019; 36: 457-469 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.07.001]

8 王凯旭, 初秀红. 口香糖对便秘患者结肠镜检查前肠道准备效果的影响. 中国内镜杂志 2020; 1: 29-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2020.01.006]

9 席筱厚, 张明鑫, 崔丽, 林强, 窦维佳, 赵曙光, 刘震雄, 王旭霞, 王景杰, 秦明. 口服橄榄油联合聚乙二醇电解质散对慢性便秘患者肠道准备效果的影响. 中华消化内镜杂志 2019; 3193-3197 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.03.009]

10 Soh JS, Kim KJ. Combination could be another tool for bowel preparation? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2915-2921 [PMID: 26973388 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2915]

11 Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 Suppl 1: S2-26; quiz S27 [PMID: 25091148 DOI: 10.1038/ajg.2014.187]

12 Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG,

MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-1712 [PMID: 22986437 DOI: 10.1038/ajg.2012.254]

13 Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-24; quiz p.1725 [PMID: 22986440 DOI: 10.1038/ajg.2012.255]

14 Schmelkin IJ: Linaclotide Decreases Small Bowel Transit Time and Improves Visualization of Small Bowel Mucosa in Patients Undergoing Small Bowel Capsule Endoscopy. *American Journal of Gastroenterology* 2014; 109: S117-S118

15 Stein DJ, Copland A, McDaniel D, Hays RA. Single-Dose Linaclotide Is Equal in Efficacy to Polyethylene Glycol for Bowel Preparation Prior to Capsule Endoscopy. *Dig Dis* 2019; 37: 297-302 [PMID: 30731474 DOI: 10.1159/000496350]

16 Zhang M, Zou W, Xu C, Jia R, Liu K, Xu Q, Xu H. Polyethylene glycol combined with linaclotide is an effective and well-tolerated bowel preparation regimen for colonoscopy: an endoscopist-blinded, randomized, controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: e625-e633 [PMID: 34034273 DOI: 10.1097/MEG.0000000000002184]

17 谈涛, 顿珊珊, 熊利芬, 刘之枫, 吴娟, 吴惠娟, 刘春燕, 李蜀豫. 利那洛肽联合聚乙二醇方案对肠道准备效果的随机对照研究. 中华消化杂志 2022; 10: 681-685 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220509-00217]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月8日; 31(19): 822-829

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.822

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

基于超声心动图、全身免疫炎症指数构建急性胰腺炎病情程度的列线图预测模型

沈海萍, 朱书渊

沈海萍, 朱书渊, 浙江省丽水市第二人民医院消化内镜中心 浙江省丽水市 323000

沈海萍, 住院医师, 研究方向为消化系统疾病诊治工作及内镜下胃肠息肉、早癌诊治.

作者贡献分布: 沈海萍写文章和修改; 朱书渊负责资料收集和数据统计.

通讯作者: 沈海萍, 住院医师, 323000, 浙江省丽水市北环路69号, 丽水市第二人民医院消化内镜中心. zaifu02683@163.com

收稿日期: 2023-08-02
修回日期: 2023-08-30
接受日期: 2023-09-18
在线出版日期: 2023-10-08

Development of a nomogram prediction model for severity of acute pancreatitis based on echocardiography parameters and systemic immunoinflammatory index

Hai-Ping Shen, Shu-Yuan Zhu

Hai-Ping Shen, Shu-Yuan Zhu, Digestive Endoscopy Center, Second People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Ping Shen, Resident Physician, Digestive Endoscopy Center of Lishui Second People's Hospital, No. 69 Beihuan Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zaifu02683@163.com

Received: 2023-08-02
Revised: 2023-08-30
Accepted: 2023-09-18
Published online: 2023-10-08

Abstract

BACKGROUND

Early, rapid, and accurate prediction of the severity of acute pancreatitis (AP) and screening high-risk populations have significant practical significance in reversing the progression of the disease. This study developed a nomogram prediction model for AP severity based on echocardiography and the systemic immunoinflammatory index (SII), in order to provide new ideas for personalized disease assessment and treatment.

AIM

To investigate the ability of echocardiography combined with systemic immunoinflammatory index (SII) to predict the severity and stratify the risk of AP.

METHODS

Three hundred and fifty AP patients admitted to our hospital from January 2019 to December 2022 were randomly divided into either a modeling group (n = 245) or a verification group (n = 105) in a 7:3 ratio, and they were divided into a severe AP subgroup (SAP subgroup) and non-severe AP subgroup (NSAP subgroup) according to the severity of AP. General data, laboratory tests, SII score, and echocardiography parameters were statistically analyzed. The influencing factors of SAP morbidity were analyzed by Logistic regression, and regression equations were obtained according to the indicators with a statistical difference. A nomogram was obtained and verified by visual processing of the logistic regression model with R software.

RESULTS

After multiple linear exclusion of Th17 cells and Treg cells, logistic regression showed that SII, BISAP score, CXC chemokine ligand 13 (CXCL-13), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), and early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening (E/A) were

the factors influencing the development of SAP ($P < 0.05$). The C index of the prediction model in the modeling group and the verification group was 0.955 and 0.979, the net reclassification index (NRI) value was 0.590 and 0.572, and the integrated discrimination improvement (IDI) value was 0.091 and 0.089, respectively. The SAP calibration curve was close to the 45° reference line.

CONCLUSION

The nomogram prediction model for AP severity developed based on SⅡ, BISAP score, CXCL-13, NT-proBNP, LVEF, SV, and E/A has reliable predictive value, which can help to guide the clinical diagnosis and treatment and control the disease progression.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Echocardiography; Systemic immune inflammatory indexes; Severity; Nomogram

Citation: Shen HP, Zhu SY. Development of a nomogram prediction model for severity of acute pancreatitis based on echocardiography parameters and systemic immunoinflammatory index. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(19): 822-829
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/822.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.822

摘要

背景

早期快速准确预测急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情程度, 筛选高危人群对逆转病情进展具有显著现实意义, 本研究基于超声心动图、全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SⅡ)构建AP病情程度列线图预测模型, 以期为个体化病情评估和治疗提供新思路.

目的

探讨联合超声心动图、SⅡ对AP病情程度预测能力和危险分层能力.

方法

选取2019-01/2022-12我院收治的350例AP患者, 遵循7:3比例随机分为建模组(n = 245)和验证组(n = 105), 依据AP病情程度分为重症AP亚组[急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)亚组]和非重症AP亚组(NSAP亚组), 统计分析一般资料、实验室检查、SⅡ评分、超声心动图等, 采用Logistic回归方程分析SAP发病影响因素, 根据有统计学差异指标得出回归方程式, 采用R语言软件可视化处理逻辑回归模型获取列线图并验证.

结果

(1)经多重线性排除Th17细胞、Treg细胞后, Logistic回归方程显示SII、BISAP评分、CXC趋化因子配体13(CXC chemokine ligand 13, CXCL-13)、N端脑钠肽前体(n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、每搏输出量(stroke volume, SV)、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening, E/A)是SAP发病影响因素(P<0.05); (2)列线图预测模型在建模组、验证组中C指数分别为0.955、0.979, NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 且SAP校准曲线接近于45°参考线.

结论

基于SⅡ、BISAP评分、CXCL-13、NT-proBNP、LVEF、SV、E/A构建AP病情程度的列线图预测模型具有可靠预测价值, 有助于指导临床诊治, 控制病情进展.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 超声心动图; 全身免疫炎症指数; 病情程度; 列线图

核心提要: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急诊科常见疾病, 虽具有自愈倾向, 但仍有20%患者进展至重症AP, 因此需早期快速准确预测AP病情程度, 筛选高危人群; 本研究基于全身免疫炎症指数、BISAP评分、CXC趋化因子配体13、N端脑钠肽前体、左心室射血分数、每搏输出量、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速构建AP病情程度的列线图预测模型具有可靠预测价值.

文献来源: 沈海萍, 朱书渊. 基于超声心动图、全身免疫炎症指数构建急性胰腺炎病情程度的列线图预测模型. 世界华人消化杂志 2023; 31(19): 822-829
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/822.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.822

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急诊科常见疾病, 绝大多数患者病情较轻, 具有自愈倾向, 但仍有20%患者进展至重症AP, 病死率达36%-50%, 因此早期快速准确预测AP病情程度, 筛选高危人群对逆转病情进展具有显著现实意义[1-3]. 全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SⅡ)是一种基于淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、中性粒细胞(neutrophils, NEU)和血小板计数的综合性指标, 可客观、准确反映机体炎症状态, 其在AP病情程度及预后评估中价值已得到论证, 但仍需大量循证支持[4]. 另有研究表明[5], 心肌受损是

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)最为严重并发症, 两者相互影响, 相互作用, 形成恶性循环. 超声心动图利用彩超机器和探头回声技术, 明确心脏内结构变化, 定量评价心脏功能, 在心肌损害鉴别诊断中凸显独特优势, 但其参数在AP病情评估中是否具有提示作用尚不得知[6]. 本研究基于超声心动图、SⅡ构建AP病情程度列线图预测模型, 以期为个体化病情评估和治疗提供新思路. 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-01/2022-12我院收治的350例AP患者, 均符合AP诊断标准[7]: 典型腹痛、血清淀粉酶或脂肪酶升高超过3倍正常值上限, CT显示AP表现; 首次发病, 发病至入院时间不足48 h; 患者家属知晓并签署同意书. 排除免疫性疾病、肝肾异常、其他病因引起AP、造血系统异常、临床资料缺失、关键数据存在异常值和缺失值、近期接受激素及免疫抑制剂治疗者. 遵循7:3比例随机分为建模组(n = 245)和验证组(n = 105). 本研究经医院伦理委员会审核批准.

1.2 方法

1.2.1 一般资料: 采用自制一般资料调查问卷收集350例AP患者性别、年龄、发病至入院时间、病因、吸烟、饮酒、机械通气、使用血管活性药物、实验室检查、超声心动图相关参数. 采集入院当天4 mL外周肘静脉血, 离心取上清液, 以全自动血细胞分析仪(希森美康株式会社XN-10[B4])测定白细胞计数(white blood cell count, WBC)、NEU%、NEU、LYM、血小板计数, 酶联免疫吸附法测定C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、CXC趋化因子配体13(CXC chemokine ligand 13, CXCL-13)、N端脑钠肽前体(n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP), 流式细胞仪(深圳迈瑞生物BriCyte E6)测定Th17细胞、Treg细胞, 计算SⅡ, SⅡ = 血小板计数×NEU/LYM. 入院当天急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)评估标准[8]: 含血尿素氮、意识障碍、SIRS、年龄、胸膜渗出5个项目, 上述项目24 h内出现记1分, 总分5分, 分值越高病情越严重. 入院当天, 应用荷兰飞利浦Q7超声心动图测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣口舒张早期峰值流速/二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early peak diastolic velocity of mitral valve opening/late peak diastolic velocity of mitral valve opening, E/A)、每搏输出量(stroke volume, SV)、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening; E,/A,), 注意所有患者超声检查前均未应用血管活性药物.

1.2.2 AP病情程度: 根据2012年亚特兰大分类标准评价[9], 包含轻症(无局部或全身并发症, 无器官衰竭)、中度重症(器官衰竭时间不足48 h)、重症(器官衰竭时间持续48 h以上)3个等级, 轻症、中度重症纳入非重症AP亚组, 即NSAP组; 重症纳入重症AP亚组, 即SAP亚组. 建模组、验证组分别检出24例、11例SAP患者和221例、94例NSAP患者.

1.2.3 质量控制: 以统一指导语协助患者或家属填写问卷, 阅读或理解困难者, 采用中性语言耐心解释, 由患者或家属做出选择, 研究者记录, 现场核实问卷填写情况, 逐一检查, 检查无误后, 双人录入数据, 进行统计分析.

统计学处理 应用SPSS 22.0及R语言(4.0.3)处理数据, 计量资料、计数资料以mean±SD、[例(%)]表示, t、χ^2检验, Logistic回归方程筛选影响因素, rms程序包绘制列线图, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、校准曲线、净重新分类指数(net reclassification index, NRI)、综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)评估列线图模型预测效能, 检验水准a = 0.05.

2 结果

2.1 SAP发病单因素分析 两组SII、BISAP评分、CXCL-13、Th17细胞、Treg细胞、NT-proBNP、LVEF、SV、E,/A,比较差异有统计学意义(P<0.05). 见表1.

2.2 共线性诊断 对11个变量进行多重线性诊断, 显示Th17细胞与Treg细胞两变量的条件指数为32.900, 方差膨胀因子分别为4.090、4.011, 明显高于其他变量, 方差分解比例分别为92%、90%, 超过50%, 综合认为两者之间存在较强共线性, 给予剔除处理.

2.3 SAP发病多因素分析 以是否为SAP为自变量, 2.2共线性诊断结果为因变量纳入Logistic回归方程, 结果发现SⅡ、BISAP评分、CXCL-13、NT-proBNP、LVEF、SV、E,/A,是SAP发病影响因素(P<0.05). 见表2.

2.4 列线图预测模型的构建 基于2.3结果得出Logistic回归方程式: Y = 15.331+SⅡ×1.652 +BISAP评分×1.843+CXCL-13×1.607+NT-proBNP×2.016+LVEF×(-0.504)+SV×(-0.432)+E,/A,×(-0.517), 经R语言软件可视化处理得到SAP列线图, 见图1.

2.5 列线图预测模型的建立与评价

2.5.1 区分度: 列线图预测模型在建模组、验证组中C指数分别为0.955、0.979, 见图2.

2.5.2 校准度: 列线图预测模型在建模组、验证组中SAP校准曲线与45°参考线大致接近, 预测点分布均匀.

表 1 SAP发病单因素分析

项目	建模组			验证组		
	SAP亚组(n = 24)	NSAP亚组(n = 221)	t/χ^2, P	SAP亚组(n = 11)	NSAP亚组(n = 94)	t/χ^2, P
性别(男/女)	13/11	115/106		5/6	49/45	
年龄(岁)	53.22 ± 3.41	52.48 ± 4.67	0.751, 0.452	52.38 ± 4.42	50.99 ± 5.56	0.798, 0.426
发病至入院时间(h)	10.32 ± 1.48	9.96 ± 1.65	1.025, 0.307	10.28 ± 1.43	10.11 ± 1.57	0.342, 0.733
SⅡ	2293.66 ± 456.68	1105.56 ± 271.13	18.818, 0.000	2294.71 ± 455.86	1107.01 ± 269.34	12.733, 0.000
BISAP评分(分)	3.01 ± 0.34	2.12 ± 0.30	13.621, 0.000	3.05 ± 0.30	2.20 ± 0.33	8.152, 0.000
病因			0.221, 0.974			1.010, 0.798
特发性	2(8.33)	16(7.24)		1(9.10)	7(7.44)	
酒精性	1(4.17)	6(2.71)		0(0.00)	4(4.26)	
高脂血症	9(37.50)	83(37.56)		5(45.45)	32(34.04)	
胆源性	12(50.00)	116(52.49)		5(45.45)	51(54.26)	
吸烟	7(29.17)	68(30.77)	0.026, 0.872	4(36.36)	31(32.98)	0.013, 0.910
饮酒	6(25.00)	64(28.96)	0.166, 0.683	3(27.27)	25(26.59)	0.097, 0.755
机械通气	14(58.33)	130(58.82)	0.002, 0.963	6(54.55)	54(57.45)	0.020, 0.890
使用血管活性药物	4(16.67)	33(14.93)	0.005, 0.940	3(27.27)	22(23.40)	0.008, 0.930
实验室检查						
WBC(×10^9/L)	11.42 ± 1.03	10.96 ± 1.52	1.446, 0.150	11.56 ± 1.00	10.92 ± 1.16	1.753, 0.083
NEU(%)	8.30 ± 0.68	7.95 ± 0.90	1.847, 0.066	8.35 ± 0.70	8.01 ± 0.88	1.234, 0.220
CRP(mg/L)	12.12 ± 1.46	11.53 ± 2.23	1.266, 0.207	12.05 ± 1.53	10.98 ± 2.97	1.173, 0.243
Th17细胞(%)	4.88 ± 0.41	4.05 ± 0.34	11.122, 0.000	4.85 ± 0.43	4.10 ± 0.31	7.273, 0.000
Treg细胞(%)	5.71 ± 0.53	6.51 ± 0.70	5.428, 0.000	5.64 ± 0.55	6.43 ± 0.66	3.813, 0.000
CXCL-13(pg/mL)	104.24 ± 12.25	85.56 ± 8.47	9.770, 0.000	105.12 ± 10.87	86.13 ± 8.03	7.138, 0.000
NT-proBNP(pg/mL)	1035.33 ± 211.12	275.52 ± 89.89	32.918, 0.000	1040.11 ± 208.94	274.75 ± 90.13	22.326, 0.000
超声心动图相关参数						
LVEF(%)	45.45 ± 4.33	50.52 ± 4.16	5.648, 0.000	44.78 ± 4.56	50.37 ± 4.38	3.988, 0.000
SV(mL)	49.50 ± 4.56	55.58 ± 4.33	6.500, 0.000	50.12 ± 4.13	55.12 ± 4.56	3.471, 0.000
E/A	0.94 ± 0.33	1.01 ± 0.30	1.075, 0.283	0.96 ± 0.50	1.00 ± 0.28	0.407, 0.685
E,/A,	0.70 ± 0.34	0.91 ± 0.35	2.800, 0.006	0.68 ± 0.36	0.95 ± 0.31	2.688, 0.008

WBC: 白细胞计数; NEU: 中性粒细胞; CRP: C-反应蛋白; SⅡ: 全身免疫炎症指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; CXCL-13: CXCL-13: CXC趋化因子配体13; NT-proBNP: N端脑钠肽前体; LVEF: 左心室射血分数; SV: 每搏输出量; E/A: 二尖瓣口舒张早期峰值流速/二尖瓣口舒张晚期峰值流速; E,/A,: 侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速; SAP: 急性重症胰腺炎.

见图3.

2.5.3 NRI和IDI: 列线图预测模型在建模组、验证组中NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 提示列线图预测模型优秀预测性能.

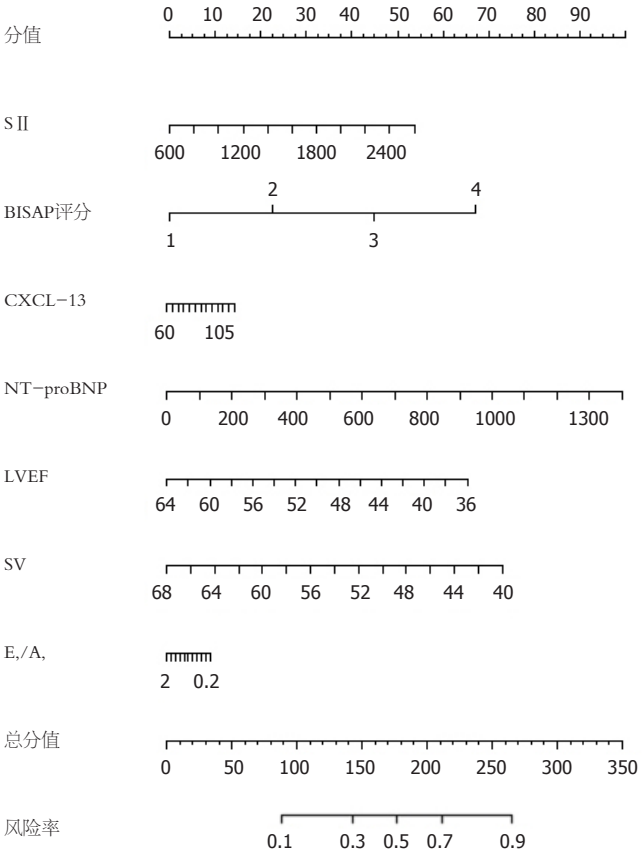
3 讨论

3.1 SAP发病影响因素 Logistic回归方程主张各变量间独立存在, 但研究过程中各变量间往往存在线性依存关系, 扩大估计参数标准误、均方误差, 导致部分重要变量无法进入模型[10,11]. 本研究针对有统计学意义单因素展开多重共线性诊断, 排除Th17细胞、Treg细胞后进行多因素分析, 发现SAP发病影响因素涉及8个变量: (1)BISAP是评价AP病情程度重要工具, 其分值越高, AP病情越严重. 相关研究表明, BISAP与AP患者住院时间呈正相关, 可在AP发病早期发现重症趋势, 该结果在本研究中得到证实[12]. 但需注意的是, BISAP量表涉及多项指标, 计算繁琐, 无法短时间内完成, 且存在假阴性情况; (2)诸多学者指出, 采用LYM、NEU、血小板计数等血清学分子预测AP病情程度, 随着AP病情程度进展, NEU可在趋化因子作用下聚集于胰腺局部, 黏附至内皮细胞, 形成血栓, 加重胰腺微循环障碍, 减少血小板数量, 而LYM呈现下降趋势, 但上述指标单独预测精准差异较大, 临床应用受限[13,14]. SⅡ指数囊括LYM、NEU、血小板计数, 相比于单项指标, 可全面反映炎症过程, 参与SAP发生发展[15]. 本研究数据显示, SⅡ指数是SAP发病独立预测因子, 可为临床学者早期识别病情程度变化提供科学依据; (3)CXCL-13在正常胰腺组织中呈低表达, AP发生后, 可合成过量炎性细胞因子, 诱发炎症反应瀑布效应,

表 2　SAP发病多因素分析

自变量	赋值	β	S.E.	Wald χ^2	*P*	OR	95%CI	
							下限	上限
SII	实测值	1.652	0.448	13.601	<0.001	5.218	1.688	16.132
BISAP评分	实测值	1.843	0.422	19.083	<0.001	6.318	1.951	20.463
CXCL-13	实测值	1.607	0.371	18.760	<0.001	4.987	1.513	16.440
NT-proBNP	实测值	2.016	0.546	13.631	<0.001	7.507	2.668	21.124
LVEF	实测值	−0.504	0.122	17.081	<0.001	0.604	0.489	0.746
SV	实测值	−0.432	0.097	19.845	<0.001	0.649	0.512	0.823
E,/A,	实测值	−0.517	0.101	26.214	<0.001	0.596	0.500	0.711
常量		15.331						

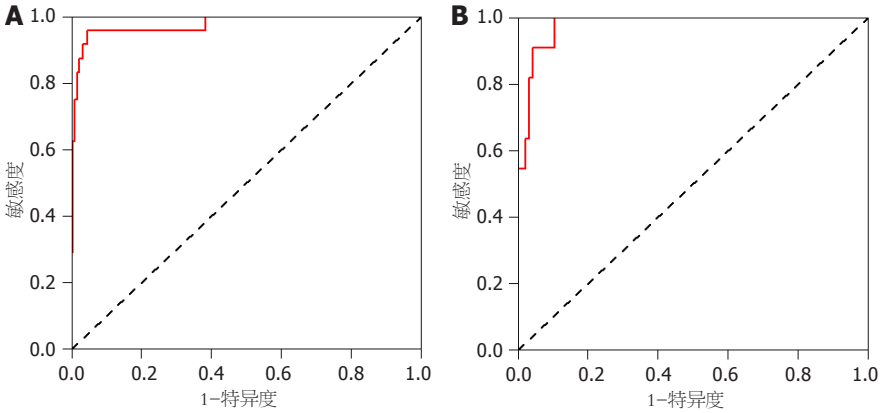
SII: 全身免疫炎症指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; CXCL-13: CXC趋化因子配体13; NT-proBNP: N端脑钠肽前体; LVEF: 左心室射血分数; SV: 每搏输出量; E,/A,: 侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速; SAP: 急性重症胰腺炎.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.822 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

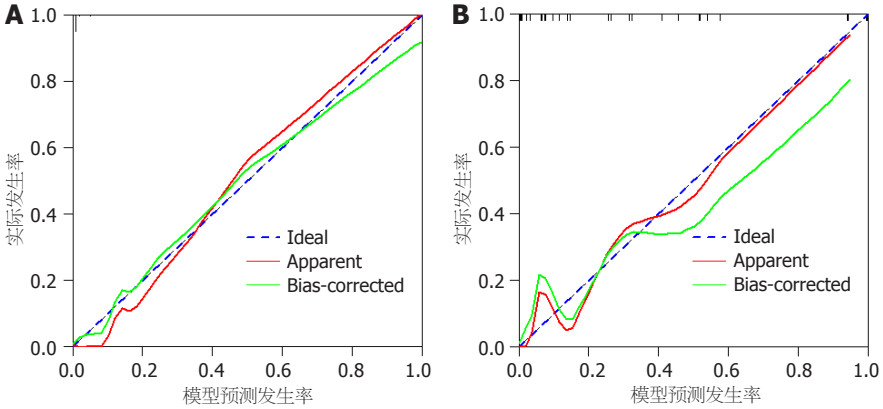
图 1　列线图预测模型. SII: 全身免疫炎症指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; CXCL-13: CXC趋化因子配体13; NT-proBNP: N端脑钠肽前体; LVEF: 左心室射血分数; SV: 每搏输出量; E,/A,: 侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速.

介导CXCL-13生成. 刘伟等[16]学者指出, 血清CXCL-13含量随着AP病情程度增加而升高, 但相关循证依据少. 本研究发现, 高CXCL-13是SAP发病高危因素, 考虑原因与高CXCL-13可促进胰腺上皮细胞及间质细胞损伤有关; (4)当患者病情程度进展至SAP后, 可合成过量细胞因子、氧衍生自由基等, 引起心肌细胞损伤、凋亡, 从而导致心肌受损[17]. 心肌标志物在心功能受损中具有高准确度, 如NT-proBNP, 其值越高说明心肌损伤越严重, 但该指标出现异常时间较晚, 易延误治疗时机. 超声心动图通过测定LVEF、SV、E,/A,等参数判断AP患者心脏功能, 上述参数越接近正常范围说明心脏功能越好. 统计分析发现LVEF、SV、E,/A,、NT-proBNP均是SAP发



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.822 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　列线图预测模型的ROC曲线. A: 建模组中, 列线图预测模型预测SAP的ROC曲线; B: 验证组中, 列线图预测模型预测SAP的ROC曲线. SAP: 急性重症胰腺炎; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.822 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　列线图预测模型的校准曲线. A: 建模组中, 列线图预测模型预测SAP的校准曲线; B: 验证组中, 列线图预测模型预测SAP的校准曲线. SAP: 急性重症胰腺炎.

病影响因素, 监测超声心动图及实验室指标有助于临床学者及早识别AP病情程度, 采取合理有效治疗措施, 延缓病情进展.

3.2 SAP发病影响因素的列线图预测模型 传统预测模型需将模型指标代入模型进行自然数幂次方计算, 计算过程复杂, 导致低年资护士无法准确评估、识别和处理疾病[18]. 列线图是新兴预测工具, 其优势在于简化复杂统计学计算过程, 根据各因素对终点事件影响程度赋分, 汇总各因素总分, 获取直观目标终点预测概率, 具有便携性、准确性、直观可视性等优点, 在多种实体肿瘤预后评估中凸显独特优势[19,20]. 目前用于AP病情程度的列线图预测模型研究较少, 本研究基于Logistic回归方程筛选影响因素构建列线图预测模型, 结果发现列线图预测模型在建模组、验证组中C指数分别为0.955、0.979, 且SAP校准曲线接近于45°参考线, 可为SAP个体化治疗提供新思路. 资料显示, NRI值>0提示新模型比旧模型预测能力提高[21]. IDI值越大说明新模型预测能力越好, 可弥补NRI、C指数缺陷, 更为全面、准确反映模型改善程度. 统计分析发现该模型在建模组、验证组中NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 说明基于SAP发病影响因素构建列线图预测模型具有良好预测效能. 相比于亚特兰标准, 列线图预测模型中涉及SⅡ、超声心动图指标具有方便快捷这一优势, 可快速有效识别病情程度, 采取诊治措施, 降低器官衰竭风险.

4 结论

综上, 基于SⅡ、BISAP评分、CXCL-13、NT-proBNP、LVEF、SV、E,/A,构建AP病情程度的列线图预测模型具有可靠预测价值, 有助于临床医生更好评估患者病情程度, 提高个体化治疗方案, 促进疾病转归. 本研究纳入研究对象均源于单中心, 无法避免潜在选择性偏倚, 未来需多中心多渠道选取样本, 纳入更多相关因素, 补充验证模型预测能力, 获取更为准确研究成果.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)虽具有自愈倾向, 但仍有20%患者进展至重症AP, 因此需早期快速准确预测AP病情程度, 筛选高危人群; 监测超声心动图及实验室指标有助于临床学者及早识别AP病情程度, 采取合理有效治疗措施, 延缓病情进展.

实验动机

本研究基于超声心动图、全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SⅡ)构建AP病情程度列线图预测模型, 以期为个体化病情评估和治疗提供新思路.

实验目标

探讨联合超声心动图、SⅡ对AP病情程度预测能力和危险分层能力.

实验方法

选取2019-01/2022-12我院收治的350例AP患者, 均符合AP诊断标准, 遵循7:3比例随机分为建模组(n = 245)和验证组(n = 105). 依据AP病情程度分为重症AP亚组[急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)亚组]和非重症AP亚组(NSAP亚组), 根据有统计学差异指标得出回归方程式, 采用R语言软件可视化处理逻辑回归模型获取列线图并验证.采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、校准曲线、净重新分类指数(net reclassification index, NRI)、综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)评估列线图模型预测效能, 检验水准a = 0.05.

实验结果

Logistic回归方程, 结果发现SⅡ、BISAP评分、CXC趋化因子配体13(CXC chemokine ligand 13, CXCL-13)、N端脑钠肽前体(n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、每搏输出量(stroke volume, SV)、侧壁二尖瓣口舒张早期峰值流速/侧壁二尖瓣口舒张晚期峰值流速(early diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening/late diastolic peak velocity of lateral mitral valve opening, E,/A,)是SAP发病影响因素(P<0.05). 基于回归方程结果得出Logistic回归方程式: Y = 15.331+SⅡ×1.652+BISAP评分×1.843+CXCL-13×1.607+NT-proBNP×2.016+LVEF×(-0.504)+SV×(-0.432)+E,/A,×(-0.517), 经R语言软件可视化处理得到SAP列线图, 列线图预测模型在建模组、验证组中C指数分别为0.955、0.979, NRI值分别为0.590、0.572, IDI值分别为0.091、0.089, 且SAP校准曲线接近于45°参考线.

实验结论

本研究基于超声心动图、SⅡ构建AP病情程度列线图预测模型具有可靠预测价值, 以期为个体化病情评估和治疗提供新思路.

展望前景

基于超声心动图、SⅡ构建AP病情程度列线图预测模型, 可快速有效识别病情程度, 采取诊治措施, 降低器官衰竭风险. 设计合理, 数据详实, 值得推广继承和研究, 对临床具有指导意义. 有助于临床医生更好评估AP患者病情程度及危险分层, 提高个体化治疗方案, 促进疾病转归.

5 参考文献

1 Tan JH, Cao RC, Zhou L, Zhou ZT, Chen HJ, Xu J, Chen XM, Jin YC, Lin JY, Zeng JL, Li SJ, Luo M, Hu GD, Yang XB, Jin J, Zhang GW. ATF6 aggravates acinar cell apoptosis and injury by regulating p53/AIFM2 transcription in Severe Acute Pancreatitis. *Theranostics* 2020; 10: 8298-8314 [PMID: 32724472 DOI: 10.7150/thno.46934]

2 Mei QX, Hu JH, Huang ZH, Fan JJ, Huang CL, Lu YY, Wang XP, Zeng Y. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 942-953 [PMID: 33495520 DOI: 10.1038/s41401-020-00581-5]

3 Eldaly AS, Fath AR, Mashaly SM, Elhadi M. Acute pancreatitis associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021; 15: 461 [PMID: 34503570 DOI: 10.1186/s13256-021-03026-7]

4 Bittoni A, Pecci F, Mentrasti G, Crocetti S, Lupi A, Lanese A, Pellei C, Ciotti C, Cantini L, Giampieri R, Lenci E, Giglio E, Bini F, Copparoni C, Meletani T, Baleani MG, Berardi R. Systemic immune-inflammation index: a prognostic tiebreaker among all in advanced pancreatic cancer. *Ann Transl Med* 2021; 9: 251 [PMID: 33708878 DOI: 10.21037/atm-20-3499]

5 Dams OC, Vijver MAT, van Veldhuisen CL, Verdonk RC, Besselink MG, van Veldhuisen DJ. Heart Failure and Pancreas Exocrine Insufficiency: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Point of View. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35887892 DOI: 10.3390/jcm11144128]

6 Wen Y, Sun HY, Tan Z, Liu RH, Huang SQ, Chen GY, Qi H, Tang LJ. Abdominal paracentesis drainage ameliorates myocardial injury in severe experimental pancreatitis rats through suppressing oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 35-54 [PMID: 31933513 DOI: 10.3748/wjg.v26.i1.35]

7 中华医学会外科学会分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021). 中华外科杂志 2021; 59: 578-587 [DOI: 10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2021.06.003]

8 宁晓详, 彭婕. 改良CT严重程度指数联合BISAP评分对早期急性胰腺炎预测价值. 临床放射学杂志 2022; 41: 659-663 [DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2022.04.035]

9 谢文秀, 常艳, 张春燕. 铁代谢标志物与急性胰腺炎病情严重程度的相关性研究. 中国医刊 2021; 56: 487-491 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.05.009]

10 Neetz B, Meis J, Herth FJF, Trudzinski FC. Role of total lung stress on the progression of early COVID-19 pneumonia: collinearity and potential confounders. *Intensive Care Med* 2022; 48: 249-250 [PMID: 34705080 DOI: 10.1007/s00134-021-06557-1]
11 Eledum H. Leverage and influential observations on the Liu type estimator in the linear regression model with the severe collinearity. *Heliyon* 2021; 7: e07792 [PMID: 34458624 DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07792]
12 宁莹, 沙粒. RTR,NLR和BISAP 评分判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义. 检验医学与临床 2021; 18: 2528-2532 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.019]
13 宋小静, 高伟波, 朱继红. 中性粒/淋巴细胞比率, 血小板/淋巴细胞比率联合BISAP评分对于重症高三酰甘油血症性胰腺炎早期预测分析. 中华急诊医学杂志 2022; 31: 1193-1199 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.09.007]
14 Biyik M, Biyik Z, Asil M, Keskin M. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis? *J Invest Surg* 2022; 35: 1613-1620 [PMID: 35855674 DOI: 10.1080/08941939.2022.2084187]
15 Lu L, Feng Y, Liu YH, Tan HY, Dai GH, Liu SQ, Li B, Feng HG. The Systemic Immune-Inflammation Index May Be a Novel and Strong Marker for the Accurate Early Prediction of Acute Kidney Injury in Severe Acute Pancreatitis Patients. *J Invest Surg* 2022; 35: 962-966 [PMID: 34468253 DOI: 10.1080/08941939.2021.1970864]
16 刘伟, 支媛, 高璐, 滕萱, 陆双. 急性胰腺炎患者血清微小RNA-340-3p,CXC趋化因子配体-13和CXC趋化因子配体-16的表达意义. 陕西医学杂志 2023; 52: 97-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.01.023]
17 Gao Y, Gao Y, Niu Z, Liu J, Feng H, Sun J, Wang L, Pan L. CCCTC-binding factor-mediated microRNA-340-5p suppression aggravates myocardial injury in rats with severe acute pancreatitis through activation of the HMGB1/TLR4 axis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022; 44: 306-315 [PMID: 35238277 DOI: 10.1080/08923973.2022.2043898]
18 Li Q, Kong F, Ma J, Wang Y, Wang C, Yang H, Li Y, Ma X. Nomograms Based on Fibrinogen, Albumin, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Carbohydrate Antigen 125 for Predicting Endometrial Cancer Prognosis. *Cancers (Basel)* 2022; 14 [PMID: 36428725 DOI: 10.3390/cancers14225632]
19 毛咪咪, 李海明, 石健, 邱钱赛, 冯峰. 基于多序列MRI影像组学列线图预测上皮性卵巢癌患者对铂类药物化疗的敏感性. 中华医学杂志 2022; 102: 201-208 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210816-01844]
20 Li C, Cao S, Sun X, Lu C, Guo M. Prognostic modeling of overall survival and analysis of K-M survival curves in patients with primary colon cancer: A SEER-based study. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e33902 [PMID: 37335675 DOI: 10.1097/MD.0000000000033902]
21 Hu Y, Qi Q, Zheng Y, Wang H, Zhou J, Hao Z, Meng J, Liang C. Nomogram for predicting the overall survival of patients with early-onset prostate cancer: A population-based retrospective study. *Cancer Med* 2022; 11: 3260-3271 [PMID: 35322943 DOI: 10.1002/cam4.4694]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月8日; 31(19): 830-836

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.830

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎1例

任璐, 刘娜, 刘广阔, 张晓伟

任璐, 河北医科大学研究生院 河北省石家庄市 050017

任璐, 刘娜, 刘广阔, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051

张晓伟, 河北省人民医院营养科 河北省石家庄市 050051

任璐, 在读硕士研究生, 研究方向为慢性肝病、炎症性肠病的基础和临床研究.

作者贡献分布: 任璐负责论文的数据整理与分析、撰写和修改; 刘广阔负责论文的研究指导和修改; 刘娜、张晓伟负责论文的资料收集和修改.

通讯作者: 刘娜, 副主任医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科. 1093961170@qq.com

收稿日期: 2023-08-25
修回日期: 2023-09-19
接受日期: 2023-09-26
在线出版日期: 2023-10-08

Ulcerative colitis complicated with Listeria meningitis: A case report

Lu Ren, Na Liu, Guang-Kuo Liu, Xiao-Wei Zhang

Lu Ren, Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Lu Ren, Na Liu, Guang-Kuo Liu, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Xiao-Wei Zhang, Department of Nutrition, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Corresponding author: Na Liu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, No. 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. 1093961170@qq.com.

Received: 2023-08-25
Revised: 2023-09-19
Accepted: 2023-09-26
Published online: 2023-10-08

Abstract

BACKGROUND

Listeria monocytogenes, as an intracellular Gram-positive rod bacterium, is usually transmitted by contaminated food, which mainly affects the central nervous system in immunocompromised patients. *Listeria monocytogenes* infection in a setting of an ulcerative colitis (UC) flare is clinically rare.

CASE SUMMARY

We report a 55-year-old man with UC flare-up complicated with Listeria meningitis. It was immunosuppression caused by high-dose steroid therapy that induced his infection.

CONCLUSION

Clinicians must remain vigilant with invasive Listeria infection in patients diagnosed with ulcerative colitis receiving high-dose steroid. Early recognition and prescription of specific antibiotics can decrease the risk of exacerbation.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colitis; Ulcerative; Listeria monocytogenes; Meningitis; Steroid

Citation: Ren L, Liu N, Liu GK, Zhang XW. Ulcerative colitis complicated with Listeria meningitis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(19): 830-836
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/830.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.830

摘要

背景

糖皮质激素在治疗重度溃疡性结肠炎时可抑制细胞免疫功能从而引发单核细胞增生李斯特菌机会性感染. 溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎在临床上少见, 易造成误诊.

病例简介

患者第一次主因“腹泻、粘液脓血便1个月, 间断发热20余天”入我院治疗, 确诊为溃疡性结肠炎, 给予糖皮质激素后病情逐渐缓解, 在院外口服激素过程中, 进食可疑污染食物, 造成病情反复, 并合并李斯特菌脑膜炎, 给予氨苄西林抗感染及脑室钻孔引流术后, 患者病情仍危重, 家属因经济原因签字离院, 后随访患者死亡.

结论

糖皮质激素被广泛用于重度溃疡性结肠炎的治疗, 同时也易造成细胞免疫抑制, 是引起机会性感染的高危因素之一. 而单核细胞增生李斯特菌通常在人类肠道中处于携带状态, 免疫功能低下可促进其通过受损的肠道黏膜入侵机体, 造成各个系统的感染, 由于李斯特菌主要侵袭中枢神经系统, 在应用大剂量糖皮质激素治疗溃疡性结肠炎过程中, 需要警惕李斯特菌感染, 及时发现头痛, 意识改变和脑膜炎体征, 完善血培养和脑脊液培养后尽早使用能通过血脑屏障, 对李斯特菌敏感的抗生素, 以降低死亡率.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠炎; 溃疡性; 单核细胞增生李斯特菌; 脑膜炎; 糖皮质激素

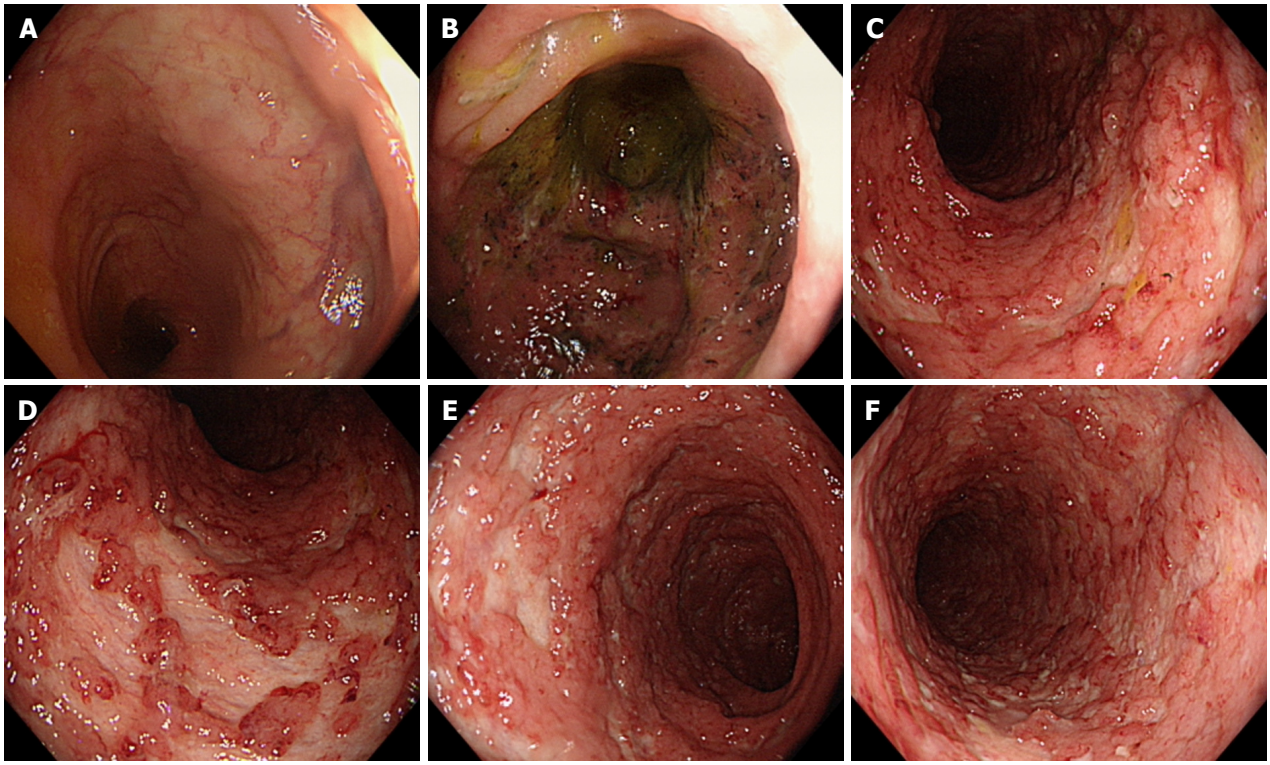
核心提要: 使用糖皮质激素治疗溃疡性结肠炎过程中易造成免疫功能抑制, 由此引起的单核细胞增生李斯特菌性脑膜炎易引起误诊, 因此在使用激素治疗过程中, 要警惕患者神经系统变化, 及时送检确诊, 尽早选择敏感抗生素抗感染治疗.

文献来源: 任璐, 刘娜, 刘广阔, 张晓伟. 溃疡性结肠炎合并李斯特菌脑膜炎1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(19): 830-836
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i19/830.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i19.830

0 引言

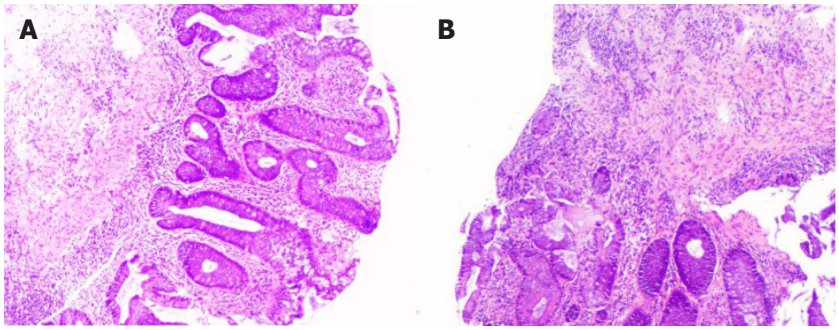
患者男, 55岁, 主因“粘液脓血便1个月, 间断发热20余天”于2022-09-09第一次来我科住院. 患者1 mo前无明显诱因出现粘液脓血便, 每日3-4次, 20 d前出现间断发热, 体温最高可达38.9 ℃, 无畏寒、寒战, 就诊于当地县医院, 查结肠镜示直肠至横结肠黏膜弥漫充血水肿, 考虑溃疡性结肠炎, 给予头孢他啶、美沙拉嗪等药物治疗8 d症状无明显缓解, 体重较前减少10 kg. 为求进一步诊治来我院. 既往吸烟30余年, 已戒烟1 mo; 无饮酒史. 婚育史、家族史无特殊. 入院查体: 体温37.9 ℃, 脉搏109次/分, 呼吸18次/分, 血压130/89 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa). 神志清, 精神差, 心肺查体无异常. 腹软, 无压痛、反跳痛、肌紧张, 肝脾未触及, 肠鸣音5次/分, 双下肢无水肿. 入院后辅助检查: 血常规白细胞: 19.30×10^9/L, 中性粒细胞76.70%, 血红蛋白97g/L, 血小板438×10^9/L; 便常规: 隐血阳性; C反应蛋白66.4 mg/L;血细胞沉降率25 mm/h;降钙素原0.153 ng/mL. 生化: 白蛋白24.4 g/L, 空腹血糖4.5 mmol/L, 钾2.9 mmol/L, 钙1.8 mmol/L; 凝血功能无异常, D二聚体2.32 mg/L; 癌胚抗原22.78 ng/mL; 术前八项阴性; 三次便培养未见致病菌生长, EB病毒及巨细胞病毒阴性; 艰难梭菌及毒素基因检测无明显异常. 腹部CT平扫+增强: 全结直肠肠壁弥漫增厚, 明显强化, 结肠带消失, 周围脂肪间隙模糊, 考虑炎性病变. 结肠镜(图1): 结肠、直肠黏膜水肿, 弥漫分布不规则浅溃疡, 黏膜质脆, 病变呈连续性分布, 结肠带消失(E3, Mayo 3分). 病理回报(图2): 直肠、结肠、回肠末端黏膜重度慢性活动性炎症, 可见隐窝炎及隐窝脓肿, 间质灶状淋巴组织增生. 诊断: 溃疡性结肠炎(初发型, E3, 活动期, 重度). 给予口服美沙拉嗪肠溶片1 g, 4次/d, 静脉滴注甲泼尼龙60 mg/d, 3 d后, 大便次数减少, 仍有发热, 体温最高可达37.8 ℃, 下午明显, 调整为氢化可的松早200 mg, 晚100 mg静点, 患者排便次数明显减少, 未再发热, 应用8 d后改为口服泼尼松早30 mg, 晚20 mg, 患者症状好转, 排便每日1-2次, 大便成形, 无腹痛发热. 共住院25 d, 于2022-10-04出院. 出院后规律口服美沙拉嗪肠溶片1 g, 4次/d, 泼尼松片40 mg早一次, 美沙拉嗪灌肠液60 mL(4 g)灌肠1/晚. 患者病情平稳, 无腹痛腹胀, 排便1-2次/日.

出院后第11天, 患者进食剩饭后出现发热(最高达40 ℃)、头痛、大便次数增多(每日4次)、脓血便来我院急诊科, 查白细胞10.4×10^9/L, 中性粒细胞65.2%, 血红蛋白108.63 g/L, C反应蛋白79.55 mg/L, 考虑溃疡性结肠炎活动期. 2022-10-15 T14:59第二次于我科住院, 查体: 体温37.9 ℃, 脉搏120次/分, 呼吸20次/分, 血压136/109 mmHg. 精神欠佳, 入院1.5 h后患者突然出现意识不清, 呼之不应, 心率140次/分, 呼吸30次/分, 血氧饱和度90%, 血压153/89 mmHg, 瞳孔对光反射灵敏, 病理征阴性. 急查头颅(图2)及胸腹部CT: 双侧基底节区腔隙性脑梗死, 右肺中下叶炎症, 结肠肠壁弥漫性增厚, 周围间隙脂肪模糊.考虑脓毒症休克, 紧急转至ICU, 应用哌拉西林他唑巴坦(4.5 g q8h)抗感染治疗, 23:00血压降至85/45 mmHg, 血红蛋白74 g/L, 乳酸4.27 mmol/L, 给予补液升压, 联合输血、免疫球蛋白提高免疫力. 入院第4天血培养结果回报单核细胞增多李斯特菌, 粪便产毒艰难梭菌及B毒素基因检测阳性, 巨细胞病毒PCR和EB病毒核酸定量检测均阴性, 在哌拉西林他唑巴坦基础上加用万古霉素(125 mg q6h)鼻饲和甲硝唑(0.5 g q8h)静点, 患者意识稍



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.830 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　患者结肠镜图片(2022-9-13). A: 黏膜光滑, 绒毛短小, 血管纹理清晰; B: 黏膜充血水肿, 可见粘液附着, 血管纹理不清; C: 黏膜充血水肿, 弥漫性溃疡形成, 血管纹理消失; D: 黏膜充血水肿, 弥漫分布不规则溃疡, 表面可见黏液; E: 黏膜充血水肿, 弥漫分布不规则溃疡, 表面可见黏液; F: 黏膜充血水肿, 弥漫分布不规则溃疡, 表面可见黏液.

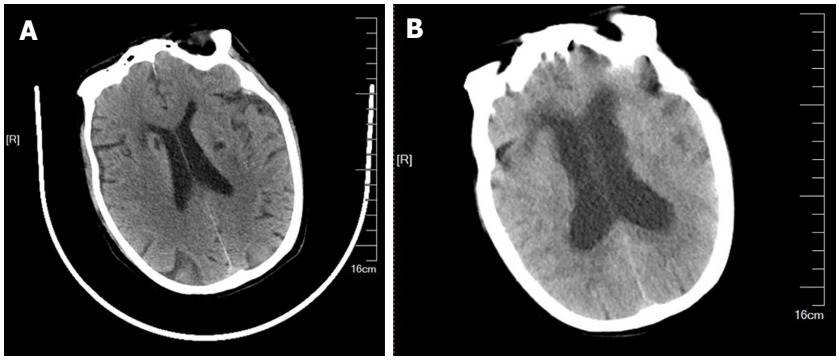


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.830 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　患者病理切片HE染色(×100). A: 黏膜重度慢性活动性炎症, 可见隐窝炎及隐窝脓肿, 间质灶性淋巴组织增生; B: 黏膜重度慢性活动性炎症, 间质灶性淋巴结增生, 可见炎性肉芽组织.

好转, 仍嗜睡, 可自主睁眼, 简单交流, 完成指令动作, 体温下降, 排便次数减少, 炎症指标较前好转.

住院第7天, 患者突然出现昏迷, 颈项强直, Babinski's征阳性, 腰椎穿刺示淡黄色液体, 脑脊液压力85 mmH_2O(1 mmH_2O = 0.00981 kPa), 脑脊液常规和生化: 白细胞544×10^6/L, 氯113 mmol/L, 总蛋白6.25 g/L, 葡萄糖6.25 mmol/L. 考虑颅内感染, 复查头颅(图3)和胸部CT: 幕上脑室扩张积水, 双肺炎症较前范围增大. 头颅磁共振弥散成像未见明显异常.继续给予上述抗生素抗感染、肠外营养、调节肠道菌群治疗, 并补充人血白蛋白减轻脑水肿、人免疫球蛋白(15 g×3 d)增强免疫力.再次行脑脊液检查并外送二代基因测序. 第10天患者意识障碍进行性加重, 双侧瞳孔直径约3.0 mm, 对光反射迟钝, 颈硬, 有抵抗, 四肢肌力肌张力查体不合作, 双侧Babinski's征阳性, 脑脊液宏基因组学检测提示单核细胞增生李斯特菌感染. 内科保守治疗效果不明显, 神经外科会诊考虑颅内感染, 交通性脑积水, 给予全麻下右侧脑室钻孔引流术, 并调整抗生素为氨苄西林(3 g q6h)抗感染治疗. 术后复查脑脊液示白细胞、总蛋白、糖明显均下降, 但患者仍呈昏迷状态, 家属因经济原因签字后办理出院, 后



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i19.830 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　头颅CT前后对比. A: 双侧基底节区可见多发小片低密度影, 边界清晰或欠清, 双侧侧脑室周围脑白质可见对称性密度减低, 无占位效应(2022-10-15); B: 幕上脑室系统扩张积水, 脑室周围见轮缘状低密度影. 双额深、双侧基底节区可见多发小点片低密度影, 边界清或欠清, 双侧侧脑室周围可见片状稍低密度影, 边界欠清(2022-10-22).

电话随访患者死亡.

1 病例简介

1.1 主诉 诊断溃疡性结肠炎36 d, 加重伴发热3 d.

1.2 现病史 患者主因“粘液脓血便1个月, 间断发热20余天”于2022-09-09第一次来我科住院, 入院完善结肠镜及病理活检, 结合症状、体征和实验室检查, 诊断为“溃疡性结肠炎”, 给予美沙拉嗪和糖皮质激素治疗后, 病情好转于2022-10-4出院. 出院后口服美沙拉嗪和激素维持(激素逐渐减量), 进食可疑污染食物后出现发热, 最高体温可达40 ℃, 伴畏寒、寒战, 为进一步治疗于2022-10-15入院.

1.3 既往史 车祸外伤史3月余, 保守治疗. 否认高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史, 否认肝炎、结核、伤寒等传染病史, 否认手术史、输血史, 预防接种史不详, 自诉对“左氧氟沙星”过敏.

1.4 个人史和家族史 吸烟30余年, 每日20支, 已戒烟1 mo; 无嗜酒史, 无冶游史, 无放射性物质、毒物接触史. 家族中无传染病及遗传病等病史.

1.5 查体 T38.1 ℃, P133次/分, R34次/分, BP151/86 mmHg, 神志模糊, 不能言语, 不能遵嘱完成指令动作, 持续蓄氧面罩吸氧, 双侧瞳孔正大等圆, 直径约3 mm, 双侧对光反射存在, 胸廓对称, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心律齐, 心音可, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹软, 肝脾未触及, 肝肾区叩痛查体不配合, 腹部查体可见痛苦表情, 无反跳痛及肌紧张, 肠鸣音弱. 双下肢无水肿, 病理征未引出.

1.6 实验室检查 血气分析: pH值: 7.49; 二氧化碳分压: 26.1 mmHg; 氧分压: 82.92 mmHg; 血氧饱和度97.47%; 钠离子浓度: 129.75 mmol/L;钾离子浓度: 3.59 mmol/L; 葡萄糖: 12.80 mmol/L; 实际碳酸氢盐19.20 mmol/L; 乳酸: 3.19 mmol/L; 氧合指数: 138.20; 血培养: 单核细胞增多李斯特菌; 粪便产毒艰难梭菌及B毒素基因检测阳性; 巨细胞病毒PCR和EB病毒核酸定量检测均阴性; 脑脊液常规及生化: 淡黄色, 清晰, 白细胞544×10^6/L, 氯113 mmol/L, 总蛋白6.25 g/L, 葡萄糖6.25 mmol/L脑脊液宏基因组学检测提示单核细胞增生李斯特菌感染.

1.7 影像学检查 头颅及胸腹部CT(2022-10-15): 双侧基底节区可见多发小片低密度影, 边界清晰或欠清, 双侧侧脑室周围脑白质可见对称性密度减低, 无占位效应. 右肺中下叶炎症. 结肠肠壁弥漫性增厚, 周围脂肪间隙模糊, 考虑炎性改变.

头颅及胸部CT(2022-10-22): 幕上脑室系统扩张积水, 脑室周围见轮缘状低密度影, 双额深、双侧基底节区多发腔隙性脑梗死、小软化灶. 双侧侧脑室周围可见片状稍低密度影, 边界欠清. 双肺炎症较前范围增大. (2022-10-22). 头颅磁共振弥散成像未见明显异常.

2 最终诊断

(1)溃疡性结肠炎(慢性复发型, E3, 活动期, 重度); (2)血流感染(单核细胞增生李斯特菌); (3)颅内感染; (4)脑积水; (5)肺部感染.

3 治疗

补液、升压、输血、肠外营养、调节肠道菌群.

补充人血白蛋白、输注免疫球蛋白.

哌拉西林他唑巴坦(4.5 g q8h)、万古霉素(125 mg q6h)鼻饲和甲硝唑(0.5 g q8h)、右侧脑室钻孔引流术、氨苄西林(3 g q6h).

4 结果和随访

患者昏迷, 意识状态较前无明显改善, 双侧瞳孔直径约2.5 mm, 对光反射未引出, 颈硬, 有抵抗, 四肢肌力肌张力查体不合作, 双侧巴氏征阳性. 家属要求出院, 后随访死亡.

表 1 溃疡性结肠炎合并李斯特菌感染患者资料

年龄	性别	溃疡性结肠炎病史	病变范围	本次发病是否行结肠镜检查	Mayo/Matts内镜评分	进食可疑食物	李斯特菌感染前使用药物	感染类型	治疗	预后
51	女	4年	直肠和结肠	有	3	–	糖皮质激素、英夫利昔单抗	化脓性脑膜炎	氨苄西林	痊愈
62	男	10年	直肠和乙状结肠	有	–	有	硫唑嘌呤、糖皮质激素	菌血症	氨苄西林	痊愈
78	男	–	直肠到回肠	有	4*	–	硫唑嘌呤、糖皮质激素	菌血症	氨苄西林	痊愈
53	男	11年	直肠和乙状结肠	有	2	有	泼尼松龙	细菌性脑膜炎、菌血症	氨苄西林	痊愈
80	男	–	–	有	3	–	泼尼松龙、硫唑嘌呤	败血症、脑膜炎	氨苄西林	痊愈
78	女	–	结肠	有	–	无	英夫利昔单抗、甲氨蝶呤	菌血症	氨苄西林	痊愈
51	女	3年	全结肠	–	–	–	泼尼松龙、英夫利昔单抗、阿达木单抗	菌血症	氨苄西林2 g/天	痊愈
54	女	30年	全结肠	–	–	–	泼尼松龙、6-巯基嘌呤、戈里木单抗	菌血症	氨苄西林1 g/天	痊愈
50	男	2年	回盲部、结肠•、直肠•	有	–	有	甲泼尼龙琥珀酸钠、甲泼尼龙片	脓毒血症、脑膜脑炎	美罗培南	痊愈
35	女	–	回肠和结肠	–	–	–	糖皮质激素、地夫可特、甲氨蝶呤、	脑膜炎	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
60	男	–	–	–	–	–	糖皮质激素、地夫可特、硫唑嘌呤	脑膜炎	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
40	女	–	–	有	–	–	糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子α制剂	菌血症	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
69	男	3年	直肠和乙状结肠	有	–	–	糖皮质激素、硫唑嘌呤、英夫利昔单抗	脑膜炎、菌血症	氨苄西林、庆大霉素	痊愈
46	女	–	–	–	–	–	泼尼松龙	菌血症、多发性幕上和脑干脓肿	氨苄西林8 g/d、庆大霉素300 mg/d	痊愈
37	男	2个月	–	有	–	–	氢化可的松、英夫利昔单抗	脑膜炎	阿莫西林1 g/日、庆大霉素80 mg/3次	痊愈
75	男	42年	–	无	–	无	泼尼松龙、氢化可的松、英夫利昔单抗	脓毒症、脑膜炎	美罗培南、利福平、庆大霉素	痊愈
51	男	32年	全结肠	有	2	–	维多珠单抗、泼尼松、甲泼尼龙	菌血症	庆大霉素425 mg/24 h、氨苄西林2 mg/4 h、阿莫西林1000 mg/8 h	痊愈
17	男	3年	–	–	–	无	强的松、6-巯基嘌呤、英夫利昔单抗、甲泼尼龙	菌血症、脑膜炎	美罗培南2000 mg q8h、庆大霉素100 mg q8h、利福平600 mg/d	痊愈
77	男	4年	–	–	–	–	糖皮质激素	菌血症	氨苄西林、庆大霉素、阿莫西林克拉维酸	痊愈
59	男	–	全结肠、直肠	有	–	–	泼尼松龙、倍他米松	爆发性结肠炎、菌血症	全结肠切除术、回肠造瘘术及乙状结肠黏膜造瘘术	痊愈

–: 文中未提到; *: Matts内镜评分.

5 讨论

单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)是一种革兰氏阳性杆菌, 是最常见的食源性胞内寄生菌之一. 它分布广泛, 常见于食物、环境、动物体内, 通常经受污染的食物如乳制品、未煮熟的肉类、冷藏的蔬菜传播致病, 患者大多数是老人、孕妇、新生儿和免疫低下的人群[1]. LM粪便携带状态很常见, 一项独立队列研究显示, 在900个健康的无症状捐赠者的人类粪便样本中, 有10%检测到LM[2]. 结肠镜检查可能加速细菌通过肠上皮细胞造成系统感染[3]. 李斯特菌感染的临床表现多种多样, 包括局部胃肠炎、心内膜炎、关节炎、肝炎等, 容易经循环系统造成中枢神经系统感染. LM是第三常

见的社区获得性细菌性脑膜炎致病菌, 即使接受合适的抗生素治疗, 仍有很高的死亡率[4]. Arslan报道称[5]免疫抑制和高龄是神经侵袭性李斯特菌病的重要易患因素. 健康人群接触这些危险因素很少患病, 但高危人群容易引起机会性感染.

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及结直肠的慢性复发性炎症性疾病.在活动期, 糖皮质激素被用于氨基水杨酸制剂无效者, 尤其是病变较广泛的轻中度患者. 对重度UC, 静脉使用糖皮质激素是首选治疗. 长期或大量使用激素可影响T淋巴细胞数量和活性, 引起细胞免疫功能抑制[6]. 其他治疗药物如免疫抑制剂和抗肿瘤坏死因子制剂也可从不同机制影响细胞免疫功能.而李斯特菌作为胞内寄生菌, 体液免疫抗体对其清除无效, 需要激活的巨噬细胞和T淋巴细胞协助[7], 这可能解释了细胞免疫功能抑制易患李斯特菌感染的原因.

据目前发表的报道, 我们检索到17篇文章, 包括20名溃疡性结肠炎患者合并李斯特菌感染[8-12]. 19名患者均使用了糖皮质激素, 15名患者合用一种或多种免疫抑制剂, 其中使用英夫利昔单抗7名, 硫唑嘌呤5名, 6-巯基嘌呤、地夫可特、甲氨蝶呤各2名, 阿达木单抗、戈利木单抗、维多珠单抗各1名. 75%的患者年龄≥50岁, 3名患者接触过可疑污染食物, 12名患者在疾病活动期接受了结肠镜检查(表1). 本例患者55岁, 有摄入可疑食物和肠道黏膜损害的病史, 接受过结肠镜检查, 在长期大量静脉滴注和口服糖皮质激素后出现李斯特菌性脑膜炎. 因此, 临床上使用糖皮质激素治疗溃疡性结肠炎时, 应建议患者避免食用冷藏冷冻食物, 并需要进行粪便菌群分析, 尽早发现李斯特菌或其他致病菌, 使用肠道清污和补充益生菌防止菌群移位造成系统感染.

本例患者第二次来我院就诊时, 临床医生根据既往病史和脓血便初步诊断为溃疡性结肠炎活动期, 未重视头痛症状, 回顾病历可发现此时已有细菌性脑膜炎征象. 因此当溃疡性结肠炎病人出现发热、头痛、意识障碍, 查体颈项强直、Brudzinski征等脑膜刺激征阳性时, 应警惕李斯特菌性脑膜炎, 并在血培养和脑脊液培养后尽快经验性应用抗生素治疗.由于和其他细菌性脑膜炎相比, 李斯特菌性脑膜炎脑脊液生化分析大多表现为白细胞数、总蛋白浓度不高, 糖含量较低[1,4,13], 早期需要和病毒性脑膜炎相鉴别, 且对头孢菌素不敏感, 目前推荐首选氨苄西林, 它能和李斯特菌的青霉素结合蛋白3(penicillin binding protein 3, PBP3)结合, 显著抑制李斯特菌的活性, 静脉应用能在脑脊液中达到较高的浓度[14]. 如患者超过50岁, 有慢性疾病, 或合并心血管和呼吸系统损害, 排除肾功能异常后可联合庆大霉素[15], 疗程为21 d. 有的案例使用美罗培南[8]、三甲氧嘧啶/磺胺甲噁唑[16]和利福平[17]作为替代治疗, 也取得不错的效果. 但氨苄西林联合庆大霉素疗法在不同的文献中出现矛盾的效果[18], 更规范的治疗方案还需进一步的研究. 此例患者联合哌拉西林他唑巴坦、万古霉素、甲硝唑治疗LM和艰难梭菌后, 意识好转, 脓血便次数减少, 但仅2 d后再次出现昏迷, 这可能和哌拉西林他唑巴坦脑脊液渗透不稳定有关, 而脓血便减少可能是治疗艰难梭菌有效, 掩盖了病情的真实进展. 后改用氨苄西林维持时间短, 患者病情未得到有效控制. 因此建议早期选用易通过血脑屏障, 脑脊液药物浓度高, 维持时间长的抗生素.

6 结论

综上所述, 在临床工作中, 对长期大量使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂治疗溃疡性结肠炎的患者, 要注意单核细胞增生李斯特菌机会性感染, 出现中枢神经系统症状和体征时, 立即行腰椎穿刺和血、脑脊液培养明确病原体, 尽早使用氨苄西林等敏感抗生素治疗以降低死亡率.

7 参考文献

1 Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of Listeria monocytogenes Infection. *Microbiol Spectr* 2019; 7 [PMID: 31837132 DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018]

2 Hafner L, Pichon M, Burucoa C, Nusser SHA, Moura A, Garcia-Garcera M, Lecuit M. Listeria monocytogenes faecal carriage is common and depends on the gut microbiota. *Nat Commun* 2021; 12: 6826 [PMID: 34819495 DOI: 10.1038/s41467-021-27069-y]

3 Minami M, Hasegawa T, Ando T, Maeda O, Ohkura T, Ohta M, Goto H. Post-colonoscopic Listeria septicemia in ulcerative colitis during immunosuppressive therapy. *Intern Med* 2007; 46: 2023-2027 [PMID: 18084128 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0303]

4 Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, Fernández-Viladrich P, Fontanals-Aymerich D, Catalán-Alonso P, Rodrigo-Gonzalo de Liria C, Coloma-Conde A, Grill-Díaz F, Guerrero-Espejo A, Pachón J, Prats-Pastor G. Three-year multicenter surveillance of community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 324 [PMID: 21067624 DOI: 10.1186/1471-2334-10-324]

5 Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, Inkaya AC, Pagliano P, Sengoz G, Batirel A, Kayaaslan B, Yıldız O, Güven T, Türker N, Midi I, Parlak E, Tosun S, Erol S, Inan A, Oztoprak N, Balkan I, Aksoy Y, Ceylan B, Yılmaz M, Mert A. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1213-1221 [PMID: 25698311 DOI: 10.1007/s10096-015-2346-5]

6 Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362: 1828-1838 [PMID: 14654323 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5]

7 Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Domínguez-Bernal G, Goebel W, González-Zorn B, Wehland J, Kreft J. Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 584-640 [PMID: 11432815 DOI: 10.1128/CMR.14.3.584-640.2001]

8 尹凤荣, 郭亚慧, 贾文秀, 贾雨欣, 弥丽丽, 赵静霞, 张晓岚. 溃疡性结肠炎合并李斯特菌感染及脑膜脑炎一例. 中华内科杂志 2020; 59: 550-552 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20191024-00705]

9 Asaeda K, Okuyama Y, Nakatsugawa Y, Doi T, Yamada S, Nishimura K, Fujii H, Tomatsuri N, Satoh H, Kimura H. [A case of Listeria meningitis with active ulcerative colitis and a review of literature in the Japanese cases]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2021; 118: 148-153 [PMID: 33563854 DOI: 10.11405/nisshoshi.118.148]
10 Parihar V, Maguire S, Shahin A, Ahmed Z, O'Sullivan M, Kennedy M, Smyth C, Farrell R. Listeria meningitis complicating a patient with ulcerative colitis on concomitant infliximab and hydrocortisone. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 965-967 [PMID: 26358724 DOI: 10.1007/s11845-015-1355-9]
11 Seraphin MJ, Isern R 3rd, Maclean AK, Heli CM, Shaw MB. Listeria Monocytogenes Septicemia in the Setting of an Ulcerative Colitis Flare. *Cureus* 2022; 14: e28638 [PMID: 36196320 DOI: 10.7759/cureus.28638]
12 Horigome R, Sato H, Honma T, Terai S. Septicemic listeriosis during adalimumab- and golimumab-based treatment for ulcerative colitis: case presentation and literature review. *Clin J Gastroenterol* 2020; 13: 22-25 [PMID: 31222454 DOI: 10.1007/s12328-019-01005-6]
13 Paciorek M, Bienkowski C, Bednarska A, Kowalczyk M, Krogulec D, Makowiecki M, Bursa D, Pula J, Raczynska J, Porowski D, Skrzat-Klapaczynska A, Zielenkiewicz M, Radkowski M, Laskus T, Horban A. The clinical course and outcome of Listeria monocytogenes meningitis: A retrospective single center study. *Neuro Endocrinol Lett* 2019; 40: 79-84 [PMID: 31785214]
14 Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 93-117 [PMID: 23529866 DOI: 10.1007/s40272-013-0017-5]
15 Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 656-661 [PMID: 10852095 DOI: 10.1345/aph.19315]
16 Willson KJ, Jacob A, Shetti MP, Bhatia R, Yee K, Osler W. Listeria monocytogenes infection in Crohn's disease treated with adalimumab. *Med J Aust* 2012; 197: 466-467 [PMID: 23072245 DOI: 10.5694/mja11.10521]
17 Chuang MH, Singh J, Ashouri N, Katz MH, Arrieta AC. Listeria meningitis after infliximab treatment of ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 337-339 [PMID: 19841597 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a70f3a]
18 Park M, Horn L, Lappi V, Boxrud D, Hedberg C, Jeon B. Antimicrobial Synergy between Aminoglycosides and Licorice Extract in Listeria monocytogenes. *Pathogens* 2022; 11 [PMID: 35456115 DOI: 10.3390/pathogens11040440]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年10月8日; 31(19): I-V

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任.

3 手稿全文中文格式

3.1 *题名* 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 *作者* 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 *单位* 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 *第一作者简介* 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 *基金资助项目* 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 *通讯作者* 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 *关键词* 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词. 必要时可采用惯用的自由词. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

3.10 *正文标题层次* 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ⋯; B: ⋯; C: ⋯; D: ⋯; E: ⋯; F: ⋯; G:⋯. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用[a]P<0.05或[b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用[c]P<0.05和[d]P<0.01; 第3套为[e]P<0.05和[f]P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告⋯⋯, 研究[2-5]认为⋯⋯; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 10 月 28 日　第 31 卷　第 20 期　(Volume 31 Number 20)



20/2023

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 20>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年十月二十八日 第三十一卷 第二十期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年10月28日 第31卷 第20期 (总第736期)

述评

837 乙肝临床治愈: 欣喜与期待

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁

基础研究

846 血清胃蛋白酶原PGⅠ/PGⅡ联合胃泌素-17预测胃溃疡继发癌变

俞巧燕, 张洪成, 金好

852 GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连-木香-肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制

朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋

临床研究

863 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的术前鉴别

傅天炜, 张成武, 方海星

临床实践

871 解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性研究

邱雷, 危贵君

消　　息

845　《世界华人消化杂志》参考文献要求
862　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

本刊编委夏时海, 武警特色医学中心消化内科兼内镜中心主任, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士研究生导师, 博士后合作导师. 主要从事胰腺疾病研究, 现任全国肝胆病防治技术示范基地、天津市肝胰纤维化与分子诊疗重点实验室、武警部队消化病重点专科、武警部队消化系统疾病研究所和住院医师规培基地内科学主任. 现任中国医师协会胰腺学会委员, 中国医师协会内镜分会委员, 天津市胰腺病专业委员会主任委员, 天津市医师协会消化学会常委, 国家自然科学基金委评审专家等社会职务. 目前担任《世界华人消化杂志》和《中华胰腺病杂志》等杂志编委. 先后主持3项国家自然科学基金、3项省部级(包括天津市重点课题1项)和1项科技部重大攻关课题子项目等十余项科研课题, 发表论文100余篇, 其中SCI收录30余篇, 培养硕士和博士研究生50余名.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-10-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 20 October 28, 2023

EDITORIAL

837 Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation
Li YP, Liu CR, Hao M, Lu R, Dang SS

BASIC RESEARCH

846 Prediction of canceration of gastric ulcer with serum pepsinogen Ⅰ/Ⅱ ratio and gastrin-17
Yu QY, Zhang HC, Jin H

852 Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking
Zhu WR, Wang TF, Xu HF

CLINICAL RESEARCH

863 Preoperative differential diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder carcinoma
Fu TW, Zhang CW, Fang HX

CLINICAL PRACTICE

871 Association of disintegrin-metalloproteinase 33 gene polymorphisms with cholangiocarcinoma and serum tumor marker levels
Qiu L, Wei GJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 20 October 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi-Hai Xia, Chief Physician, Professor, PhD Supervisor, Department and Endoscopy Center of Medical Center of CAPF, No. 220 Chenglin Road, Dongli District, Tianjin 300162, China. xshhcx@sina.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 28, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月28日; 31(20): 837-845

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.837

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

乙肝临床治愈: 欣喜与期待

李亚萍, 刘晨瑞, 郝 苗, 鲁 瑞, 党双锁

李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

李亚萍, 副研究员, 研究方向为病毒感染与免疫.

作者贡献分布: 本文由李亚萍、刘晨瑞、郝苗、鲁瑞、党双锁共同完成. 其中文章设计由党双锁指完成; 资料及数据查阅由李亚萍、刘晨瑞、鲁瑞、郝苗共同完成; 论文写作由李亚萍、刘晨瑞共同完成.

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市新城区西五路157号, 西安交通大学第二附属医院感染科. dang212@126.com

收稿日期: 2023-09-16
修回日期: 2023-10-05
接受日期: 2023-10-23
在线出版日期: 2023-10-28

Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation

Ya-Ping Li, Chen-Rui Liu, Miao Hao, Rui Lu, Shuang-Suo Dang

Ya-Ping Li, Chen-Rui Liu, Miao Hao, Rui Lu, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2023-09-16
Revised: 2023-10-05
Accepted: 2023-10-23
Published online: 2023-10-28

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) patients achieving clinical cure represent individuals who have attained persistent virological suppression and immunological control. This is the ideal treatment goal in both domestic and international CHB management guidelines. Clinical practice has demonstrated promising outcomes for certain patient populations treated with optimized regimens involving nucleos(t)ide analogs (NAs) or immunomodulators (such as pegylated interferon α) administered sequentially or in combination. However, despite the gratifying progress in the clinical management of hepatitis B, a significant number of patients still cannot achieve the goal of clinical cure. Many challenges remain to be overcome to achieve better treatment outcomes. This article provides a brief overview of the current research progress and existing issues in the pursuit of clinical cure of hepatitis B.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Clinical cure; Research progress

Citation: Li YP, Liu CR, Hao M, Lu R, Dang SS. Clinical cure of hepatitis B: Delight and anticipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(20): 837-845
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/837.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.837

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者实现临床治愈代表患者获得了持久的病毒学抑制和免疫学控制, 是目前国内外CHB防治指南的理想治疗目标. 临床实践证明, 以核苷(酸)类似物(nucleus(t)ide analogs, NAs)或免疫调节剂(如聚乙二醇干扰素α)序贯或联合治疗的优化方案针对部分优势人群取得了令人欣喜的结果, 但在临床上乙肝治愈欣喜的同时仍有相当多的患者还不能实现临床治愈的目标, 要达到较好的治疗效果诸多难题仍需要跨越. 本文就乙肝临床治愈目前的研究进展与存在问题做一简要述评.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 临床治愈; 研究进展

核心提要: 临床治愈已成为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者追求的全新目标. 为使更多患者达到这一目标, 免疫治疗靶点、靶向病毒生命周期药物研发、基因编辑技术等方法的应用将CHB的临床治愈变成现实, 而完全治愈仍需不断探索.

文献来源: 李亚萍, 刘晨瑞, 郝苗, 鲁瑞, 党双锁. 乙肝临床治愈: 欣喜与期待. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 837-845
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/837.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.837

0 引言

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是威胁人类健康的重要疾病. 据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计, 全球有近1/3的人感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 中国目前慢性HBV感染者超过8600万人, 感染人数仍位居全球首位[1,2]. 近年来更为我们值得关注的是, 全世界约50%-80%的肝癌病例源于慢性HBV感染, 且全球新发和死亡的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病例中超过一半来自中国[3]. 在我国, 更有超过84%的HCC是由HBV感染导致的[4], HBV感染者发生肝癌的风险是未感染人群的10-30倍[5]. 因此, 对于慢性乙肝的治疗与管理[6,7], 延缓肝硬化的进展, 减少肝癌的发生就是目前临床亟待解决的优先问题. 从2015年起中国慢性乙肝防治指南, 提出追求慢乙肝临床治愈设想, 国内外众多学者开启了积极探索, 到今天为止我们不难找到临床治愈相关研究项目报道, 成绩令人欣喜. 中国指南2019年版到2022年版也在乙肝临床治愈方面不断更新. 至此, 慢乙肝临床治愈已然从理想走向现实. 但在临床上乙肝治愈欣喜的同时仍有相当一部分的患者还不能实现治愈的目标, 要达到较好治疗效果仍有诸多难题需要跨越.

1 临床治愈概念的提出

乙肝的临床治愈探索, 必然要从乙肝的抗病毒谈起. 众所周知, 乙肝抗病毒治疗主要包括两类药物: 一是核苷(酸)类药物, 另一类是干扰素. 1997年随着核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs)的问世、上市, 为乙肝抗病毒带来翻天覆地的变化. 我们几乎可以说核苷类药物的使用开启了乙肝抗病毒治疗的新纪元, 从此CHB的治疗步入抗病毒治疗时代. 经过近30年的更新迭代, 如今的NAs具有疗效确切、耐药率低、长期不良反应少, 且价格可以接受等多种优势. 大部分CHB患者在服药期间都可以实现长期病毒学抑制, 以改善长期结局[8,9]. 然而总结大量应用NAs临床数据后发现, NAs对乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)的清除作用十分有限, 年清除率不足1%. 但即使如此, 这个不足1%的HBsAg的清除率给肝病的学者们燃起乙肝临床治愈的希望. 事实上[5], 如果真正在单用核苷类药物实现共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)清除需要至少30到40年[10], 换句话说也就是患者几乎要终生服用药物.

2013年Block等学者[11]展开了对CHB“治愈”概念的讨论, 然而人们发现即便是急性HBV感染后自发清除的人群, 其死于HCC的风险仍然高于未感染过HBV的人群. 显然单用“治愈”描述CHB的治疗结果有些局限. 因此该学者也率先提出了“功能性治愈(明显病毒学治愈)”概念, 即HBsAg的清除和HBV DNA的持续抑制. 至此, CHB治愈的类型也被划分为完全治愈(又称为病毒学治愈)和功能性治愈(又称为临床治愈或免疫学治愈)[12]. 而完全治愈是指血清HBsAg清除, 肝内和血清HBV DNA清除(包括肝内cccDNA和整合HBV DNA), 血清抗-HBc持续阳性, 伴或不伴抗-HBs出现, 而由于HBV感染后产生的cccDNA结构稳定且持续存在, 且HBV基因组可整合至宿主DNA中, 目前缺乏针对cccDNA及整合HBV DNA的特异性靶向药物, 所以完全治愈难以实现. 相比之下, 临床治愈则更容易实现, 目前用于临床的一线抗病毒药物NAs和干扰素均有达到临床治愈的可能, 因此临床治愈也逐渐成为CHB患者治疗的目标.

2 干扰素的使用助推慢乙肝临床治愈进程

干扰素是广谱抗病毒药物, 在乙肝抗病毒治疗中也不会缺席. 迄今为止干扰素治疗乙肝已有50余年历程. 随着干扰素生产工艺的不断更新, 干扰素治疗乙肝也经历了一条曲折的路径. 最初短效干扰素在使用时由于疗效有限, 副作用大, 价格不菲, 在尝试使用数年后人们对其疗效极其不满意. 直至NAs出现后, 大多数临床医生都放弃使用短效干扰素. 直到聚乙二醇化干扰素(peg-interferon, Peg-IFN)上市, 干扰素这才引起学者和临床医生的关注与使用. 2015年, Marcellin等[13]首次报道了以HBsAg清除或血清学转换为治疗目标的研究结果, 显示Peg-IFNα联合替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil, TDF)治疗48周HBsAg清除率可达9.1%. 这一结果远高于NAs药物临床使用效果, 立即在学术界引起轰动, 至此人们对乙肝临床治愈目标的追求变得可能. 后来的国内外学者开展一些的临床观察研究, 发现在某些特定条件下对某些优势人群采用干扰素与NAs联合可以使HBsAg清除率达到40%-55.6%. 由此有理由相信乙肝临床治愈已经向我们走来. 下表整理了近年来基于Peg-IFNα的不同治疗策略的一些代表性临床治愈研究(表1).

表 1 CHB患者基于Peg-IFNα治疗后实现临床治愈的相关研究

治疗方案	代表性研究	HBsAg转阴率
“NA初始联合Peg-IFNα”策略	Marcellin[14]	9.1%
	Satoru Hagiwara[15]	10.4%
	Cheng-Guang Hu[16]	11.5%
“NA换用Peg-IFNα”策略	OSST研究[17]	8.5%
	SWAP研究[18]	8.9%
	Endeavor研究[19]	9.3%
	NEW SWITCH研究[20]	14.4%
	OSST研究[21]	8.5%
“NA加用Peg-IFNα”策略	PEGAN研究[22]	7.8%
	SWAP研究[18]	9.0%
	Wen-Hong Zhang[23]	18.5%
	孙冬林[24]	32.5%
	Shuang-Suo Dang[25]	37.4%
“单用Peg-IFNα”策略(IHCs)	Seng Gee[26]	20%
	Lin-Lin Zhou[27]	24.7%
	Xin-Yue Chen[28]	29.8%
	Shuang-Suo Dang[29]	47.9%
	Xue-Bing Chen[30]	55.6%
“延长治疗”策略	NEW SWITCH研究[20]	20.7%
	Yao Xie[31]	21.7%
	Xin-Yue Chen[32]	29.0%
“间歇治疗”策略	Yao Xie[33]	19.4%

NA: 核苷类似物; Peg-IFNα: 聚乙二醇干扰素α; IHCs: 非活动性乙型肝炎病毒携带者.

3 乙肝临床治愈百花齐放, 各显神通

3.1 慢性乙肝临床治愈的实践: 不同人群的治愈现状

3.1.1 干扰素治疗的优势人群以及非优势人群的临床治愈难题: Peg-IFNα目前在CHB患者中的总体的临床治愈率仅接近10%, 虽然远高于NAs的1%, 但其结果仍然不甚理想. 研究发现在部分人群中, 患者使用Peg-IFNα治疗后的临床治愈率显著高于其他CHB患者. Peg-IFNα治疗的优势人群主要指经NAs治疗1年以上, HBsAg低水平(尤其≤1500 IU/mL)、HBeAg阴性且HBV DNA<2000 IU/mL的患者. 我国目前开展的“珠峰项目”、“乙肝脱帽项目”等研究都聚焦Peg-IFNα优势人群, 临床治愈率可达30%以上[25]. 对于非活动性HBsAg携带状态患者(inactive hepatitis B virus carrier, IHC), 亚太、欧美指南一致认为IHC患者不建议治疗[34-36]. 而近年来国内的研究发现, 国内IHC人群已经超过3000万[37], 且随着年龄的增长, IHC人群发生HBV再激活、肝硬化甚至肝癌的风险仍较高, 台湾一项研究纳入1965例IHC患者并平均随访11.5年, 其中16%出现HBV再激活, 且出现HBV再激活的患者在20年间肝硬化累积发生率高达46%, 所有受试者25年肝硬化累积发生率达15%[38]. 且还有研究发现IHC患者中14%-24%可能进展为HBeAg阴性CHB, 近20%可能逆转至HBeAg阳性, 25%-62%的IHC患者存在中重度肝脏纤维化改变, 3.3%-62%存在中重度肝脏炎症, 甚至有10%左右存在肝硬化[39]. 人种不同可能是造成中国和欧美国家研究结果大相径庭的主要原因. 因此近年来对IHC患者的治疗观点发生了明显变化. IHC人群的定义恰好符合Peg-IFNα优势人群的范畴, 因此多项研究尝试IHC患者使用Peg-IFNα治疗并成效显著, 我中心前期纳入的142例低HBsAg定量Peg-IFNα初治CHB患者中, 使用Peg-IFNα 72周后HBsAg清除率可达47.9%[29], 荟萃分析发现IHC人群48周总体HBsAg清除率可达47%, 结果令人欣喜和振奋. 这也说明选择合适的CHB患者进行含Peg-IFNα的治疗能将干扰素优势最大化.

干扰素非优势人群的临床治愈之路该何去何从? 当前众多研究者试图拓宽临床治愈人群的研究范围以追求CHB患者的临床治愈的最大化, 因此也开始着手非优势人群的临床治愈研究. 在非优势人群中的临床治愈项目如“启航项目”、“领航项目”、“绿洲项目”等也正在开展, 免疫耐受期患者接受Peg-IFNα治疗后有超过40%的患者可实现HBsAg降至3000 IU/mL以下, 这也说明免疫耐受的干扰素非优势人群也可以通过积极

治疗逐渐转换为优势人群, 有机会实现临床治愈这一更高目标[40]. 此外, HBeAg阳性初治慢乙肝患者采用基于PEG-IFNα治疗的临床治愈率虽然低于NAs经治优势患者, 但是结果却显著优于NAs单药治疗[41]. 也就是说临床中, 对于这些非优势患者, 是否有更佳的治疗策略来提升其治愈率, 目前也在积极的探索中, 如定目标不定疗程的策略、间歇治疗策略等.

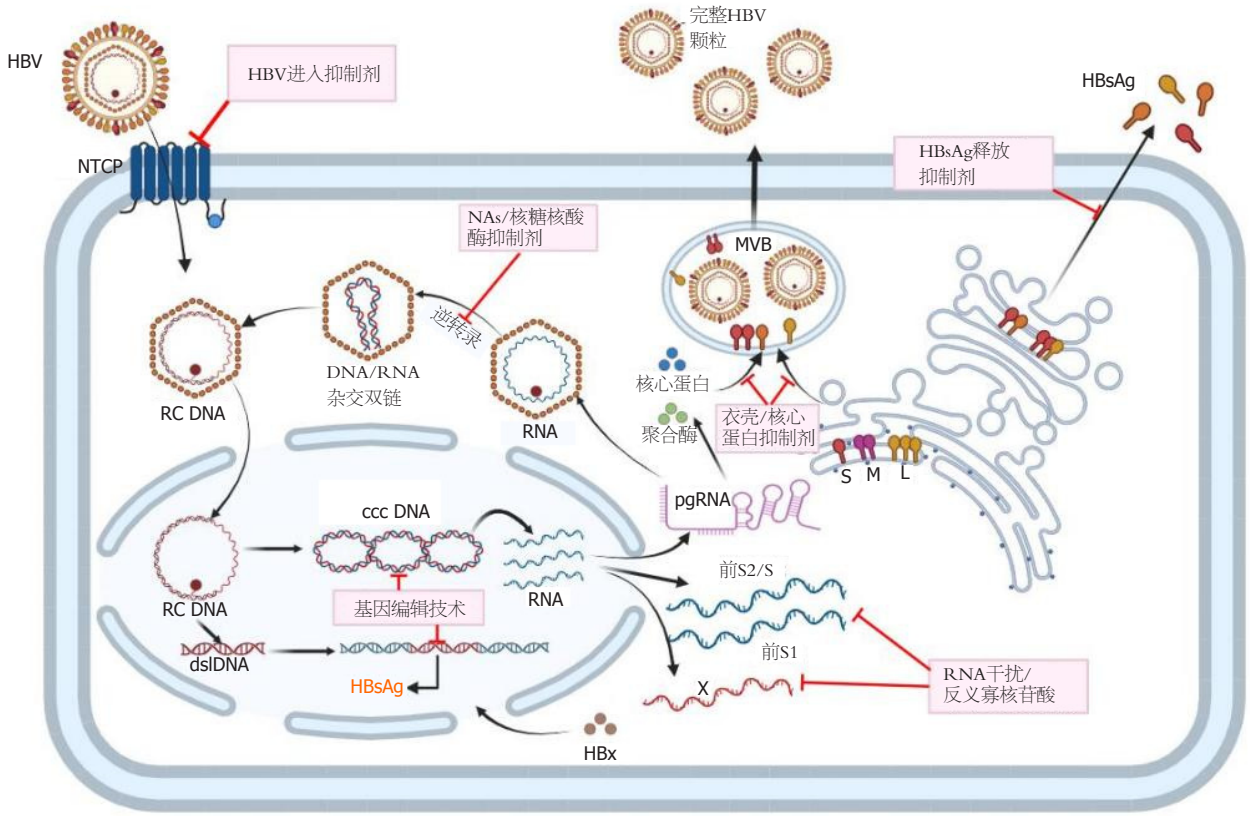
3.1.2 特殊人群的乙肝临床治愈: 儿童CHB患者的临床治愈研究也取得了突破性进展, 儿童CHB患者在经过抗病毒及Peg-IFNα治疗后HBsAg清除率显著提高, 开始治疗的年龄越小其临床治愈率越高[42,43], 且治疗过程中发现儿童对Peg-IFNα治疗过程中耐受性良好, 这一系列研究结果更加坚定了CHB临床治愈的信心. Kansu等[44]2006年的研究表明, 拉米夫定(Lamivudine, LAM)与IFN初始联合与LAM 2月后序贯联合IFN相比, HBsAg清除率分别为12.5%、4.6%(P>0.05), 关于儿童CHB患者抗病毒治疗获得高临床治愈率这一现象的机制迄今仍未阐明. 随后众多真实世界临床研究也显示, 儿童CHB抗病毒治疗应答率高, 特别是幼龄CHB患儿具有临床治愈的优势因素, 越早进行抗病毒治疗, 治愈率越高[45]. 儿童CHB抗病毒疗效和临床治愈率令人鼓舞, 为更多CHB临床治愈带来希望.

HBV感染的产妇在分娩后的机体往往处于特殊免疫激活状态, 对这部分患者的临床研究也越来越多: 国内一项研究纳入HBeAg阳性的产妇, 依据患者意愿在孕晚期予以抗病毒治疗, 并在产后立即停药, 结果发现孕期无论抗病毒与否, 产妇产后ALT水平显著升高, 且有40%出现肝脏急性炎症[46]; 还有研究纳入45例合并CHB的产妇, 结果发现, 24.4%出现ALT急性升高, 11.8%获得HBeAg清除, HBeAg阳性产妇产后可能出现免疫激活[47], 这或许可以解释产妇产后ALT升高及肝炎的发生. 随着胎儿的娩出, 产妇的免疫抑制状态被解除, 发生肝炎患者的CD8+T细胞及其记忆T细胞亚群和效应T细胞亚群激活, 穿孔素和颗粒酶B表达水平升高, 可能在破坏免疫耐受和导致肝炎发作中发挥重要作用[48], 由此可见产后这一阶段可能是CHB产妇实现临床治愈的良好时机, 配合Peg-IFNα治疗有望进一步提高临床治愈率.

3.1.3 临床治愈生物标志物的探索迫在眉睫: 随着各种多中心临床研究的开展, Peg-IFNα在CHB患者群体中的使用变得更加普遍, 但由于Peg-IFNα也存在一些不良反应, 亟需找到某些指标预测Peg-IFNα治疗的效果. 这样一方面能给CHB患者带来更多信心, 帮助寻找适合Peg-IFNα治疗的人群, 另一方面也能在疗效不佳时及时停药, 将患者的利益最大化. 而HBV DNA虽然可以作为抗病毒治疗的评价指标, 但并不能很好预测HBsAg的清除, 目前已经明确了3个早期预测指标: 基线低HBsAg水平、治疗12/24周HBsAg快速下降、治疗12周ALT升高2倍以上. 近年来, 多种新型的血清标志物也被用于HBV治疗的疗效预测. HBV RNA由cccDNA转录而来, 一定程度上可反映肝脏内cccDNA转录活性水平[49]. 国外研究发现HBV RNA在实现HBeAg清除的CHB患者中水平更低, 且12/24周时的HBV RNA水平可以有效预测HBeAg清除[50], HBV RNA和HBeAg之间存在强正相关性[51]. 目前在CHB的临床治愈研究中, 有研究表明HBV RNA可以作为Peg-IFNα治疗12周时临床应答效果的预测因子[52]. 一般在患者HBsAg清除时或巩固治疗24周后可考虑停药, 但少数患者在停药后可能会出现病毒学复发, 其原因可能是残存的cccDNA继续产生HBsAg, 因此HBV RNA或许还可作为预测接受Peg-IFNα治疗后停药时机的标志物.

3.2 乙肝临床治愈的前景与期待: 新药研究项目如火如荼

3.2.1 HBV感染的免疫发病机制或可作为扩大临床治愈的突破口: 随着研究的深入开展, Peg-IFNα抑制和清除HBV实现临床治愈与宿主的抗病毒免疫应答密切相关, 而能够预测治愈指标也越来越丰富, 概括为三个方面: 病毒学指标、生化学指标和免疫学指标. 目前病毒学预测指标有HBsAg水平及降幅, HBeAg、HBV DNA、HBcrAg水平及降幅, 基线HBV RNA水平等. 封波教授团队发表的一篇综述指出更高敏定量的HBsAg清除可能更接近于CHB患者的完全治愈, 使用高灵敏的HBsAg检测可能临床治愈持久性更佳, 可能作为完全治愈替代标志物[53], 但是这还需要更多的研究来探索和证实. 生化学预测指标主要是ALT升高. 免疫学预测指标有NK细胞、DC细胞、B细胞、滤泡辅助性T细胞、Treg细胞等. CHB是宿主免疫与病毒复制之间复杂的相互作用的结果, 先天免疫和适应性免疫细胞均参与其中, 机制复杂, 而Peg-IFNα已被证实具有激活宿主先天免疫和适应性免疫应答的作用, 有利于提高患者的HBsAg清除率. 近年学者们在Peg-IFNα联合其他免疫策略实现更好地免疫应答方面做了喜人的成绩. 有研究证实Peg-IFNα联合PD-1抑制剂可恢复甚至增强$CD8^+$ T细胞的细胞毒效应, 具有协同抗肿瘤作用[54], 胡鹏等[55]研究证实$PD\text{-}1^+$ $CXCR5^+$ $CD8^+$ T细胞不仅具有传统$CD8^+$ T细胞的功能, 而且能够激活B细胞. PD-1在$CXCR5^+$ $CD8^+$ T细胞中未表现出耗竭表型. 此外, $CXCR5^+$ $CD8^+$ T细胞对CHB患者病毒血症的控制发挥一定的作用, 上述免疫细胞亚群可能为乙肝治愈提供潜在的免疫治疗靶点, 相信随着免疫机制的不断



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.837 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 基于靶向病毒生命周期药物的研发. HBV: 乙型肝炎病毒; NTCP: 牛磺胆酸钠协同转运多肽; cccDNA: 共价、闭合、环状DNA; RC DNA: 松弛环状DNA; dslDNA: 双链线性DNA; pgRNA: 前基因组RNA; MVB: 多囊体; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBx: 乙型肝炎病毒x蛋白.

探索、新免疫靶点的不断被发现, 乙肝治愈的策略将更为丰富. 总之临床中诸多因素可影响Peg-IFNα的应答转归, 明确Peg-IFNα应答效果的影响因素, 尤其是宿主免疫机制的影响将对Peg-IFNα的临床应用具有重要指导意义.

2019年Gane等[56]首次尝试给HBeAg阴性的CHB患者使用PD-1抑制剂纳武单抗, 结果发现治疗12周时纳武单抗0.3 mg/kg患者无论是否加用HBV治疗性疫苗, 患者HBsAg较基线时平均下降0.3 log10 IU/mL, 治疗24周时, 纳武单抗0.3 mg/kg患者HBsAg较基线时平均下降0.48 log10 IU/mL. 该试点研究首次证明了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在非肿瘤慢性HBV感染者中的疗效及安全性, 也证明ICIs可以恢复慢性HBV感染患者的HBV特异性免疫反应. 有研究提出反复注射IFN也有可能诱导PD-L1的表达, 反而可能进一步抑制T细胞功能, IFN-α/γ可诱导肝癌细胞及肝细胞PD-L1的表达, IFN-α/γ-STATA1-PD-L1通路在介导肝脏微环境中介导T细胞低反应性和灭活肝脏浸润的T细胞方面发挥着重要作用[57,58], 这种效应被称之为“适应性抵抗”, 为机体的自我保护机制, 然而这种机制并不利于HBV的清除. 因此有学者提出将PD-1抑制剂与Peg-IFNα联用, 达到解除免疫抑制, 增强对HBsAg的清除作用. 国内有学者在小鼠中的研究发现抗-PDL1-IFNα异源二聚体能够增强树突状细胞(DCs)的功能, 打破免疫耐受, 与乙肝疫苗联合治疗可诱导CHB小鼠产生持久的抗-HBs免疫应答, 有望实现持久的HBsAg清除. 然而目前在CHB患者中, 尚无ICIs联合Peg-IFNα的临床研究, 但基于上述研究打下的基础, 相信ICIs联合Peg-IFNα或许会在Peg-IFNα的基础上实现更多CHB的临床治愈.

由于HBV的清除与T细胞功能密切相关, 近年来针对T细胞本身的改造和利用在HBV临床治愈领域也燃起了更多希望, 其中引人注意的是工程化T细胞过继回输技术. 该技术是指从患者血液中获得T细胞, 通过HBV特异性受体的基因转移技术, 对T细胞表面HBV特异性受体改造后进行体外扩增, 并将扩增后的工程化T细胞重新输注到患者体内发挥免疫效应的技术[59]. 目前用于HBV治疗的工程化T细胞主要有2种改造方式-即嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)和特异性T细胞受体(T cell receptor, TCR)改造的T细胞[60-62]. 有研究发现合并CHB的白血病患者在接受来自具有HBV特异性T细胞应答的捐献者(接种疫苗或HBV自发清除者)的骨髓移植后发生了HBV清除[63,64], 还

有类似的研究发现在具有HBV特异性适应性免疫的受试者中移植HBsAg阳性肝脏后亦出现HBV清除, 且HBV特异性细胞和体液免疫反应增加[65]. 上述研究均表明过继转移工程HBV特异性T细胞的免疫恢复治疗策略有望成为CHB患者实现临床治愈的新突破.

3.2.2 基于靶向病毒生命周期药物的研发加速乙肝临床治愈进程: 现有的药物尚无法彻底清除cccDNA和整合宿主基因的HBV DNA, 而目前已经在临床中使用的抗乙肝病毒药物的治疗方案疗效也有限. 因此, 关于HBV治疗的研究项目和新药也在如火如荼的进行着. 在对HBV的生命周期的认识越来越深刻后, 药物的研发也开始着手HBV复制的整个过程. 目前正在研发的抗HBV药物主要在HBV感染肝细胞并复制的过程中实施阻断抑制, 即靶向病毒生命周期发挥抗病毒作用. 主要从以下几类机制发挥作用: (1)HBV进入抑制剂: 阻断HBV进入肝细胞; (2)核酸聚合物NAPs: 抑制肝表面抗原HBsAg的产生; (3)NAs: 干扰HBV DNA复制所需的DNA聚合酶, 为常见抗病毒口服药物; (4)干扰转录后调控:干扰或抑制HBV的RNA, 阻止病毒翻译, 起到该机制的药物主要包括RNA干扰(RNA interference, RNAi)及反义寡核普酸(antisense oligonucleotide, ASO); (5)衣壳抑制剂: 干扰HBV的蛋白外壳, 阻止病毒组装; (6)HBsAg释放抑制剂(图1).

4 临床治愈到完全治愈, 还有多远?

Peg-IFNα可以从HBV复制的多个环节发挥抗病毒活性, 例如在HBV pgRNA逆转录生成HBV DNA的过程中, Peg-IFNα可增强APOBEC3胞苷脱氨酶和干扰素刺激基因的表达, 广泛诱导核酸G到A突变和cccDNA降解, 从而阻断HBV DNA复制[66,67], 消耗cccDNA库; 还可诱导下调HBV RNA的合成, 促进pgRNA的降解[68,69], 这些机制说明Peg-IFNα的使用一定程度上可以促进CHB的完全治愈. 然而HBV感染完全治愈的核心旨在清除包括肝内cccDNA和整合HBV DNA在内的所有HBV基因, Peg-IFNα对cccDNA虽然有一定作用, 但还是十分有限. 而近些年发展壮大的基因编辑技术带来了HBV的完全治愈的曙光. CRISPR(簇状规则间隔短回文重复序列)是原核生物基因组中的一个重复片段, 其主要作用是通过Cas9这种酶将整合在原核生物基因组中的病毒源性DNA片段切除, 最初在细菌中被发现, 是一种细菌为抵抗病毒入侵产生的特殊基因编辑方法. 很快, CRISPR-Cas9便成为一种突破性的基因编辑工具, 用于治疗多种疾病, 其中就包括HBV感染. 通过设计与靶DNA序列互补的向导RNA, CRISPR-Cas9系统便可以定向且特异性地切割目标DNA基因组, 导致DNA位点特异性的双链断裂, 断裂后的两个断端会诱导易错非同源末端连接, 且通常会导致移码突变, 因此所得基因产物往往是非功能性的截短蛋白, 最终结果就是靶DNA基因组的失活[70,71]. 然而CRISPR-Cas9技术在用于临床之前还需解决潜在挑战. 面对挑战, 目前也在对CRISPR-Cas9技术不断改进中, 用CRISPR介导的基因编辑技术彻底清除所有HBV基因组达到完全治愈, 可能也是征服慢性HBV感染的有力工具.

5 结论

总之, 不论是在CHB临床队列研究、基础研究、新药研发, 优势人群及非优势人群, 疗效预测和评估指标, 还是抗病毒与免疫调节联合治疗方案及个体化治疗等众多方面仍存在亟待解决的问题和挑战. 但CHB的临床治愈仍是值得我们欣喜的可实现的理想治疗目标, 未来乙肝完全治愈需要多种药物的组合, 相信随着基础与临床研究的不断深入, 消除HBV对人类健康的威胁将不再遥远, 期待更多的数据和结果.

6 参考文献

1 Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H, Hu J, Kramvis A, Lampertico P, Janssen HLA, Levrero M, Li W, Liang TJ, Lim SG, Lu F, Penicaud MC, Tavis JE, Thimme R; Members of the ICE-HBV Working Groups; ICE-HBV Stakeholders Group Chairs; ICE-HBV Senior Advisors, Zoulim F. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 545-558 [PMID: 30981686 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30119-0]

2 Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18035 [PMID: 29877316 DOI: 10.1038/nrdp.2018.35]

3 Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 5-13 [PMID: 21115576 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05]

4 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华肝脏病杂志 2022; 30: 367-388 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193]

5 Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crovatto M, Talamini R. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 683-689 [PMID: 16614109 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0702]

6 Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331 [PMID: 11836196 DOI: 10.1093/aje/155.4.323]

7 Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett* 2009; 286: 22-28 [PMID: 19345001 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.053]

8 Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference(‡). *J Hepatol* 2020; 72: 539-557 [PMID:

31730789 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.003]
9 Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019; 27: 938-961 [PMID: 31941257 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007]
10 Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013; 58: 676-683 [PMID: 23219442 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.039]
11 Block TM, Gish R, Guo H, Mehta A, Cuconati A, Thomas London W, Guo JT. Chronic hepatitis B: what should be the goal for new therapies? *Antiviral Res* 2013; 98: 27-34 [PMID: 23391846 DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.01.006]
12 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 1693-1701
13 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455 [PMID: 19052126 DOI: 10.1056/NEJMoa0802878]
14 Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, Chuang WL, Lim SG, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Foster GR, Lou L, Martins EB, Dinh P, Lin L, Corsa A, Charuworn P, Subramanian GM, Reiser H, Reesink HW, Fung S, Strasser SI, Trinh H, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HL; Study 149 Investigators. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 134-144.e10 [PMID: 26453773 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043]
15 Hagiwara S, Nishida N, Watanabe T, Ida H, Sakurai T, Ueshima K, Takita M, Komeda Y, Nishijima N, Osaki Y, Kudo M. Sustained antiviral effects and clearance of hepatitis surface antigen after combination therapy with entecavir and pegylated interferon in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2018; 23: 513-521 [PMID: 29438098 DOI: 10.3851/IMP3225]
16 Hu C, Song Y, Tang C, Li M, Liu J, Liu J, Liao M, Zhou F, Zhang YY, Zhou Y. Effect of Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination on Higher Hepatitis B Surface Antigen Loss in Treatment-naive Patients With Hepatitis B e Antigen -positive Chronic Hepatitis B: A Real-world Experience. *Clin Ther* 2021; 43: 572-581.e3 [PMID: 33516527 DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.022]
17 Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon-α2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016; 21: 337-344 [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
18 Lim SG, Yang WL, Chang JPE. Switch or add-on PEGINTEREERON to chronic hepatitis B patients already on nucleos(t)ide analogue (SWAP study): final results. *J Hepatol* 2019; AASLD2019. Abstracts (oral193)
19 Wu D, Wang P, Han M, Chen Y, Chen X, Xia Q, Yan W, Wan X, Zhu C, Xie Q, Jiang J, Wei L, Tan D, Dou X, Yu Y, Hou J, Luo X, Ning Q. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study. *Hepatol Int* 2019; 13: 573-586 [PMID: 31172415 DOI: 10.1007/s12072-019-09956-1]
20 Hu P, Shang J, Zhang W, Gong G, Li Y, Chen X, Jiang J, Xie Q, Dou X, Sun Y, Li Y, Liu Y, Liu G, Mao D, Chi X, Tang H, Li X, Xie Y, Chen X, Jiang J, Zhao P, Hou J, Gao Z, Fan H, Ding J, Zhang D, Ren H. HBsAg Loss with Peg-interferon Alfa-2a in Hepatitis B Patients with Partial Response to Nucleos(t)ide Analog: New Switch Study. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6: 25-34 [PMID: 29577029 DOI: 10.14218/JCTH.2017.00072]
21 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
22 Bourlière M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, Thabut D, Guyader D, Hezode C, Picon M, Causse X, Leroy V, Bronowicki JP, Carrieri P, Riachi G, Rosa I, Attali P, Molina JM, Bacq Y, Tran A, Grangé JD, Zoulim F, Fontaine H, Alric L, Bertucci I, Bouvier-Alias M, Carrat F; ANRS HB06 PEGAN Study Group. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 177-188 [PMID: 28404133 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30189-3]
23 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
24 史罗明, 周根法, 孙冬林. 聚乙二醇干扰素-α-2a治疗血清低水平HBsAg阳性的慢性乙型肝炎患者临床结局预测研究. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 565-568
25 Wu FP, Yang Y, Li M, Liu YX, Li YP, Wang WJ, Shi JJ, Zhang X, Jia XL, Dang SS. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen ≤ 1500 IU/mL: An observational study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1525-1539 [PMID: 32308352 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525]
26 Lim SG, Lee GH, Dan YY. HBsAg loss in inactive chronic hepatitis B carriers is dependent on level of qHBsAg and interferon response: a randomised control trial. *Hepatology* 2019; 70: 128
27 周淋淋, 秦波. 聚乙二醇干扰素治疗非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者疗效预测. 中国感染与化疗杂志 2020; 20: 374-378
28 Cao Z, Liu Y, Ma L, Lu J, Jin Y, Ren S, He Z, Shen C, Chen X. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha. *Hepatology* 2017; 66: 1058-1066 [PMID: 28407271 DOI: 10.1002/hep.29213]
29 Wu F, Lu R, Liu Y, Wang Y, Tian Y, Li Y, Li M, Wang W, Zhang X, Jia X, Dang S. Efficacy and safety of peginterferon alpha monotherapy in Chinese inactive chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* 2021; 41: 2032-2045 [PMID: 33896094 DOI: 10.1111/liv.14897]
30 Chen XB, Liu FF, Shu FL, Liu JY, Yang JH. Peginterferon alfa-2b combined with tenofovir disoproxil fumarate induced high clinical cure rate in inactive chronic hepatitis B virus carriers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101723 [PMID: 34091082 DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101723]
31 Li MH, Xie Y, Lu Y, Qiu GH, Liu F, Li XH, Zhao H, Song SJ, Guan XP, Cheng J, Xu DZ. [High rates of HBsAg loss and seroconversion result from prolonged course of pegasys treatment]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19: 182-185 [PMID: 21586235 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.03.008]
32 Yan YJ, Wang XX, Cao ZH, Lu JF, Jin Y, He ZM, Geng N, Ren

S, Ma LN, Chen XY. [Low-levels of HBsAg quantification at 48-week in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients are the advantageous population for HBsAg clearance]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2018; 26: 813-818 [PMID: 30616314 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.11.002]
33 Li M, Xie S, Bi X, Sun F, Zeng Z, Deng W, Jiang T, Lin Y, Yang L, Lu Y, Zhang L, Yi W, Xie Y. An optimized mode of interferon intermittent therapy help improve HBsAg disappearance in chronic hepatitis B patients. *Front Microbiol* 2022; 13: 960589 [PMID: 36110295 DOI: 10.3389/fmicb.2022.960589]
34 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]
35 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
36 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
37 Duan M, Chi X, Xiao H, Liu X, Zhuang H. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2021; 15: 318-327 [PMID: 33638049 DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2]
38 Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1693-1699 [PMID: 19455130 DOI: 10.1038/ajg.2009.187]
39 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55 [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]
40 Zhang QR, Sun F, Yu YQ, Sui SL, Zhao TT, Shang J, Geng JW, He YL, Zhang JM, Zhang WH . The functional cure strategies of patients with high HBsAg levels at baseline with interferon therapy (OASIS Project 1.5 Year Data). *APASL* 2023
41 Li J, Qu L, Sun X, Liu Y, Gong Q, Yu D, Zhang D, Jiang J, Chen J, Wei D, Han Y, Gao Y, Zhang Q, She W, Chen L, Zhang J, Zhang X. Peg-interferon alpha add-on Tenofovir disoproxil fumarate achieved more HBsAg loss in HBeAg-positive chronic hepatitis B naïve patients. *J Viral Hepat* 2021; 28: 1381-1391 [PMID: 34228855 DOI: 10.1111/jvh.13571]
42 朱世殊, 董漪, 徐志强, 王丽旻, 陈大为, 甘雨, 王福川, 闫建国, 曹丽丽. 1-7岁慢性乙型肝炎HBeAg阳性儿童经抗病毒治疗HBsAg清除率的回顾性研究. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 738-743 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005]
43 Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, Hierro L, Crivellaro C, Vergani GM, Iorio R, Pace M, Con P, Gatta A. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46: 715-718 [PMID: 10764718 DOI: 10.1136/gut.46.5.715]
44 Kansu A, Doğanci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, Dikici B, Dalgiç B, Selimoğlu A, Kasirga E, Ozkan TB, Kuloğlu Z, Aydoğdu S, Boşnak M, Ertekin V, Tanir G, Haspolat K, Girgin N, Yağci RV. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006; 11: 255-261 [PMID: 16640106]
45 张敏, 李静, 王福生. 儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗与临床治愈: 进展与挑战. 中华肝脏病杂志 2021; 29: 1218-1223
46 Wang F, Song M, Hu Y, Yang L, Bi X, Lin Y, Jiang T, Deng W, Wang S, Sun F, Zeng Z, Lu Y, Shen G, Liu R, Chang M, Wu S, Gao Y, Hao H, Xu M, Chen X, Hu L, Wan G, Zhang L, Li M, Xie Y. The relation of the frequency and functional molecules expression on plasmacytoid dendritic cells to postpartum hepatitis in women with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection. *Front Immunol* 2022; 13: 1062123 [PMID: 36439153 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1062123]
47 Tang Q, Wang CR, Liu XQ. Cytokine profiles of chronic HBV infected women during pregnancy and postpartum. *AASLD* 2022 Abstract 1217
48 Song A, Liu Y, Cao Z, Lu J, Ren S, Zheng S, Ma L, Hu Z, Lin X, Li H, Zheng Y, Chen X. Clinical Features and T Cell Immune Characteristics of Postpartum Hepatitis Flare in Pregnant Women With HBeAg-Positive Chronic HBV Infection. *Front Immunol* 2022; 13: 881321 [PMID: 35493501 DOI: 10.3389/fimmu.2022.881321]
49 Huang H, Wang J, Li W, Chen R, Chen X, Zhang F, Xu D, Lu F. Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naïve HBV-infected individuals. *J Clin Virol* 2018; 99-100: 71-78 [PMID: 29353073 DOI: 10.1016/j.jcv.2017.12.016]
50 van Bömmel F, van Bömmel A, Krauel A, Wat C, Pavlovic V, Yang L, Deichsel D, Berg T, Böhm S. Serum HBV RNA as a Predictor of Peginterferon Alfa-2a Response in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2018; 218: 1066-1074 [PMID: 29741634 DOI: 10.1093/infdis/jiy270]
51 Zhang Q, Huang H, Sun A, Liu C, Wang Z, Shi F, Duan W, Sun X, Wang Q, Sun P, Pu C, Zhang Y. Change of Cytokines in Chronic Hepatitis B Patients and HBeAg are Positively Correlated with HBV RNA, Based on Real-world Study. *J Clin Transl Hepatol* 2022; 10: 390-397 [PMID: 35836760 DOI: 10.14218/JCTH.2021.00160]
52 Farag MS, van Campenhout MJH, Pfefferkorn M, Fischer J, Deichsel D, Boonstra A, van Vuuren AJ, Ferenci P, Feld JJ, Berg T, Hansen BE, van Bömmel F, Janssen HLA. Hepatitis B Virus RNA as Early Predictor for Response to Pegylated Interferon Alpha in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 202-211 [PMID: 31912157 DOI: 10.1093/cid/ciaa013]
53 Wang ZL, Zheng JR, Yang RF, Huang LX, Chen HS, Feng B. An Ideal Hallmark Closest to Complete Cure of Chronic Hepatitis B Patients: High-sensitivity Quantitative HBsAg Loss. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 197-206 [PMID: 36406318 DOI: 10.14218/JCTH.2022.00289]
54 Zhu Y, Chen M, Xu D, Li TE, Zhang Z, Li JH, Wang XY, Yang X, Lu L, Jia HL, Dong QZ, Qin LX. The combination of PD-1 blockade with interferon-α has a synergistic effect on hepatocellular carcinoma. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 726-737 [PMID: 35459855 DOI: 10.1038/s41423-022-00848-3]
55 Chu F, Li HS, Liu X, Cao J, Ma W, Ma Y, Weng J, Zhu Z, Cheng X, Wang Z, Liu J, Jiang ZY, Luong AU, Peng W, Wang J, Balakrishnan K, Yee C, Dong C, Davis RE, Watowich SS, Neelapu SS. CXCR5(+)CD8(+) T cells are a distinct functional subset with an antitumor activity. *Leukemia* 2019; 33: 2640-2653 [PMID: 31028278 DOI: 10.1038/s41375-019-0464-2]
56 Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, Gaggar A, Nguyen AH, Subramanian GM, Schwabe C, Dunbar PR. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study. *J Hepatol* 2019; 71: 900-907 [PMID: 31306680 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.028]
57 Li N, Wang J, Zhang N, Zhuang M, Zong Z, Zou J, Li G, Wang X, Zhou H, Zhang L, Shi Y. Cross-talk between TNF-α and IFN-γ signaling in induction of B7-H1 expression in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 271-283 [PMID: 29090321 DOI: 10.1007/s00262-017-2086-8]
58 Liu L, Hou J, Xu Y, Qin L, Liu W, Zhang H, Li Y, Chen M, Deng

M, Zhao B, Hu J, Zheng H, Li C, Meng S. PD-L1 upregulation by IFN-α/γ-mediated Stat1 suppresses anti-HBV T cell response. *PLoS One* 2020; 15: e0228302 [PMID: 32628668 DOI: 10.1371/journal.pone.0228302]
59 Tan AT, Schreiber S. Adoptive T-cell therapy for HBV-associated HCC and HBV infection. *Antiviral Res* 2020; 176: 104748 [PMID: 32087191 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104748]
60 Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68 [PMID: 25838374 DOI: 10.1126/science.aaa4967]
61 June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* 2018; 379: 64-73 [PMID: 29972754 DOI: 10.1056/NEJMra1706169]
62 Labanieh L, Majzner RG, Mackall CL. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nat Biomed Eng* 2018; 2: 377-391 [PMID: 31011197 DOI: 10.1038/s41551-018-0235-9]
63 Ilan Y, Nagler A, Adler R, Naparstek E, Or R, Slavin S, Brautbar C, Shouval D. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 246-252 [PMID: 8340054]
64 Lau GK, Lok AS, Liang RH, Lai CL, Chiu EK, Lau YL, Lam SK. Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer. *Hepatology* 1997; 25: 1497-1501 [PMID: 9185774 DOI: 10.1002/hep.510250631]
65 Loggi E, Bihl F, Chisholm JV 3rd, Biselli M, Bontadini A, Vitale G, Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD, Bernardi M, Brander C, Andreone P. Anti-HBs re-seroconversion after liver transplantation in a patient with past HBV infection receiving a HBsAg positive graft. *J Hepatol* 2009; 50: 625-630 [PMID: 19157623 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.026]
66 Bonvin M, Achermann F, Greeve I, Stroka D, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Sommer P, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Greeve J. Interferon-inducible expression of APOBEC3 editing enzymes in human hepatocytes and inhibition of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 2006; 43: 1364-1374 [PMID: 16729314 DOI: 10.1002/hep.21187]
67 Stadler D, Kächele M, Jones AN, Hess J, Urban C, Schneider J, Xia Y, Oswald A, Nebioglu F, Bester R, Lasitschka F, Ringelhan M, Ko C, Chou WM, Geerlof A, van de Klundert MA, Wettengel JM, Schirmacher P, Heikenwälder M, Schreiner S, Bartenschlager R, Pichlmair A, Sattler M, Unger K, Protzer U. Interferon-induced degradation of the persistent hepatitis B virus cccDNA form depends on ISG20. *EMBO Rep* 2021; 22: e49568 [PMID: 33969602 DOI: 10.15252/embr.201949568]
68 Gordien E, Rosmorduc O, Peltekian C, Garreau F, Bréchot C, Kremsdorf D. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. *J Virol* 2001; 75: 2684-2691 [PMID: 11222692 DOI: 10.1128/JVI.75.6.2684-2691.2001]
69 Wang YX, Niklasch M, Liu T, Wang Y, Shi B, Yuan W, Baumert TF, Yuan Z, Tong S, Nassal M, Wen YM. Interferon-inducible MX2 is a host restriction factor of hepatitis B virus replication. *J Hepatol* 2020; 72: 865-876 [PMID: 31863794 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.009]
70 Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346: 1258096 [PMID: 25430774 DOI: 10.1126/science.1258096]
71 Kim H, Kim JS. A guide to genome engineering with programmable nucleases. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 321-334 [PMID: 24690881 DOI: 10.1038/nrg3686]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月28日; 31(20): 846-851

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.846

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

血清胃蛋白酶原PGI/PGII联合胃泌素-17预测胃溃疡继发癌变

俞巧燕, 张洪成, 金 好

俞巧燕, 张洪成, 金好, 金华广福肿瘤医院消化内科 浙江省金华市 321001

俞巧燕, 研究生, 主治医师, 研究方向为消化内科.

基金项目: 中国消化道早癌医师共同成长计划科研项目, No. GTCZ-2020-ZJ-33-007.

作者贡献分布: 此课题由俞巧燕设计; 研究过程由俞巧燕及张洪成操作完成; 研究所用试剂及分析工具由俞巧燕提供; 数据分析由俞巧燕及金好完成; 本论文写作由俞巧燕完成.

通讯作者: 俞巧燕, 研究生, 主治医师, 321001, 浙江省金华市婺城区城中街道新华街含笑巷30号, 金华广福肿瘤医院消化内科. yingliuyl@aliyun.com

收稿日期: 2023-09-01
修回日期: 2023-10-09
接受日期: 2023-10-23
在线出版日期: 2023-10-28

Prediction of canceration of gastric ulcer with serum pepsinogen Ⅰ/Ⅱ ratio and gastrin-17

Qiao-Yan Yu, Hong-Cheng Zhang, Hao Jin

Qiao-Yan Yu, Hong-Cheng Zhang, Hao Jin, Department of Gastroenterology, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Chinese Early Gastrointestinal Cancer Physicians' Growth Program, No. GTCZ-2020-ZJ-33-007.

Corresponding author: Qiao-Yan Yu, Graduate Degree, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jinhua Guangfu Cancer Hospital, No. 30 Hanxiao Lane, Xinhua Street, Wucheng District, Jinhua 321001, Zhejiang Province, China. yingliuyl@aliyun.com

Received: 2023-09-01
Revised: 2023-10-09
Accepted: 2023-10-23
Published online: 2023-10-28

Abstract

BACKGROUND

Screening sensitivity markers for canceration of gastric ulcer is of great significance for the prevention and treatment of gastric cancer. Previous studies have suggested that pepsinogen and gastrin-17 (G-17) may have appreciated value in the prediction of early gastric cancer, but there is still no definitive consensus on this.

AIM

To assess the clinical value of serum pepsinogen Ⅰ (PGⅠ)/pepsinogen Ⅱ (PGⅡ) ratio combined with G-17 in predicting canceration of gastric ulcer to provide sensitive biochemical markers for early diagnosis of gastric cancer.

METHODS

A retrospective analysis was conducted on 215 patients with gastric ulcer at our hospital from July 2020 to April 2023. According to the histopathological diagnosis by gastroscopy, the patients were divided into either a simple ulcer group (184 cases) or a gastric cancer group (31 cases). Serum PGⅠ, PGⅡ, G-17, and tumor markers [including carbohydrate antigen (CA)724, CA199, carcinoembryonic antigen (CEA), and ferritin] were detected on admission. The delta over baseline (DOB) value of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection was measured by the ^{13}C breath test.

RESULTS

There were no differences in gender, age, DOB value, or disease course between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the simple ulcer group, serum levels of PGⅡ, G-17, CA724, CA199, and CEA in the gastric cancer group were increased, while PGⅠ, ferritin, and PGⅠ/PGⅡ ratio were decreased ($P < 0.05$). Spearman test showed that PGⅠ/PGⅡ ratio was negatively correlated with G-17, CA724, CA199, and CEA, and positively correlated with ferritin ($P < 0.05$). G-17 was positively correlated with CA724, CA199,

and CEA, and negatively correlated with ferritin ($P < 0.05$). Receiver operating curve (ROC) analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of PGⅠ/PGⅡ ratio and G-17 for diagnosing canceration of gastric ulcer was 0.804 and 0.742, respectively. The AUC of PGⅠ/PGⅡ ratio combined with G-17 was 0.899, significantly higher than that of either indicator alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The decrease of serum PGⅠ/PGⅡ ratio and increase of G-17 are closely related to the canceration of gastric ulcer. The combination of PGⅠ/PGⅡ ratio and G-17 has good predictive performance for canceration of gastric ulcer. PGⅠ/PGⅡ ratio and G-17 can serve as sensitive biomarkers for the early diagnosis of gastric cancer.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pepsin; Gastrin-17; Gastric ulcer; Gastric cancer; Ferritin; *Helicobacter pylori*

Citation: Yu QY, Zhang HC, Jin H. Prediction of canceration of gastric ulcer with serum pepsinogen Ⅰ/Ⅱ ratio and gastrin-17. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(20): 846-851
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/846.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.846

摘要

背景

筛选胃溃疡继发癌变的敏感性标志物对胃癌的预防和治疗具有重要意义. 先前的研究提示胃蛋白酶原和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)可能在早期胃癌的预测方面有一定的参考价值, 但尚无确切统一的观点.

目的

探讨血清胃蛋白酶原Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PGⅠ)/胃蛋白酶原Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PGⅡ)联合G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值, 为胃癌的早期诊断提供敏感性生化标志物.

方法

回顾性总结2020-07/2023-04我院初诊为胃溃疡患者215例, 根据胃镜下组织病理学诊断分为单纯溃疡组184例和胃癌组31例. 入院检测血清PGⅠ、PGⅡ、G-17和肿瘤标志物[包括癌抗原(cancer antigen, CA)724、CA199、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和铁蛋白], ^{13}C呼气试验测定幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染超基准(delta over baseline, DOB)值.

结果

两组性别、年龄、DOB值和病程比较无明显差异($P>0.05$). 与单纯溃疡组相比, 胃癌组血清PGⅡ、G-17、CA724、CA199和CEA水平升高, 而PGⅠ、铁蛋白和PGI/PGII下降($P<0.05$). Spearman检验显示, PGⅠ/PGⅡ与G-17、CA724、CA199和CEA呈负相关, 与铁蛋白呈正相关($P<0.05$). G-17与CA724、CA199和CEA呈正相关, 与铁蛋白呈负相关($P<0.05$). 受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)显示, PGⅠ/PGⅡ和G-17诊断胃溃疡继发癌变的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.804和0.742, PGⅠ/PGⅡ和G-17联合诊断的AUC为0.899, 显著高于单一指标($P<0.05$).

结论

血清PGⅠ/PGⅡ下降和G-17升高与胃溃疡继发癌变紧密相关, PGⅠ/PGⅡ联合G-17对胃溃疡继发癌变的预测性能较好, PGⅠ/PGⅡ和G-17可作为早期诊断胃癌的敏感性标志物.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃蛋白酶原; 胃泌素-17; 胃溃疡; 胃癌; 铁蛋白; 幽门螺旋杆菌

核心提要: 血清胃蛋白酶原Ⅰ/胃蛋白酶原Ⅱ、胃泌素-17可作为早期诊断胃癌的敏感性标志物, 二者联用可为胃溃疡继发癌变的高危患者的早癌筛查提供检测手段.

文献来源: 俞巧燕, 张洪成, 金好. 血清胃蛋白酶原PGⅠ/PGⅡ联合胃泌素-17预测胃溃疡继发癌变. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 846-851
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/846.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.846

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染已经被证实与消化道相关疾病尤其是溃疡的发生密切相关, 是胃溃疡的强效预测因子[1]. 胃溃疡有一定的癌变率, 尤其是老年患者、长期难治性溃疡、继发穿孔或者出血, 癌变的几率显著升高[2,3]. 早期识别溃疡继发癌变的高危患者对降低胃癌的发生率, 提高胃癌手术根治率具有十分重要的临床意义. 通过筛选血清敏感性标志物是早期诊断肿瘤的重要途径. 早期研究认为[4], 肿瘤标志物如癌抗原(cancer antigen, CA)199、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)于消化道肿瘤的发生密切相关, 但是缺乏组织特异性. 胃蛋白酶原和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)是胃腺体细胞分泌的特异性组织蛋白, 不仅发挥消化酶的特性, 同时也能反映腺体细胞的生物学功能. 在溃疡和癌变的情况下对腺体细胞的损伤程度可能不一致, 从而导致胃蛋白酶原和G-17的分泌异常[5,6]. 我们推测, 胃蛋白酶原和G-17在预测胃溃疡继发癌变方面可能有一定

参考价值. 搜索国内外文献尚无确切且统一的观点阐述胃蛋白酶原和G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值. 基于此, 本研究重点分析血清胃蛋白酶原Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PGⅠ)/胃蛋白酶原Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PGⅡ)联合G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值, 以期为胃癌的早期诊断提供敏感性生化标志物.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性总结2020-07/2023-04我院初诊断胃溃疡患者215例. 纳入标准: (1)年龄大于18岁; (2)符合胃溃疡的诊断标准, 有完整的胃镜下组织病理学诊断结果; (3)临床资料完整. 排除标准: (1)既往进行手术或者放化疗; (2)已经确诊胃癌或者消化道其他部位肿瘤; (3)同时参与其他研究.

1.2 方法 根据胃镜下组织病理学诊断分为单纯溃疡组184例和胃癌组31例. 由我院经验丰富的胃镜室医师根据病变情况至少获取三个不同区域组织标本, 体积至少大于1 cm^3. 由经验丰富的2名病理科医师对组织标本的病理图像分别判读, 再对疑虑的组织标本讨论以及综合判断确定, 仍有疑虑的咨询额外1名病理科医师共同讨论确定, 有完整的病理报告.

入院24 h内检测血清PGⅠ、PGⅡ、G-17和肿瘤标志物, 包括CA724、CA199、CEA和铁蛋白, ELISA法检测对应指标, 试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司, 根据说明书步骤进行. ^{13}C呼气试验测定*H. pylori*感染超基准(delta over baseline, DOB)值, 试剂盒购自深圳市中核海得威生物科技有限公司, 国药准字H20000021.

统计学处理 以SPSS 20.0统计软件对计量资料(均数±标准差)比较采用*t*检验, 计数资料[例(%)]比较用χ^2检验; Spearman检验做相关分析, 受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)计算曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度和特异度, 获取最佳临界值, AUC比较采用*Z*检验. 取双侧检验水准$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 两组一般临床资料的比较 两组性别、年龄、DOB值、病程、溃疡出血、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)使用率以及溃疡的严重程度比较无明显差异. 见表1.

2.2 两组血生化的比较 与单纯溃疡组相比, 胃癌组血清PGⅡ、G-17、CA724、CA199和CEA水平升高, 而PGⅠ、铁蛋白和PGⅠ/PGⅡ下降(P<0.05). 见表2.

2.3 相关性分析 Spearman检验显示, PGⅠ/PGⅡ与G-17、CA724、CA199和CEA呈负相关, 与铁蛋白呈正相关(P<0.05). G-17与CA724、CA199和CEA呈正相关, 与铁蛋白呈负相关(P<0.05). 见表3.

2.4 PGⅠ/PGⅡ和G-17诊断胃溃疡继发癌变的ROC ROC显示, PGⅠ/PGⅡ和G-17诊断胃溃疡继发癌变的AUC分别为0.804和0.742, PGⅠ/PGⅡ和G-17联合诊断的AUC为0.899, 显著高于单一指标(Z = 4.021和4.998, P<0.05). 见表4和图1.

3 讨论

已经证实[7], 胃溃疡是胃癌的独立危险因素. *H. pylori*引起的慢性炎症与胃癌发生有关, 胃癌的风险与胃炎的炎症程度密切相关[8]. 虽然胃癌和胃溃疡都与*H. pylori*感染有关, 但它们的确切病因机制不同. 胃癌是由上皮细胞不受控制的增殖引起, 并伴有低酸分泌(或低氯血症); 而胃溃疡是由胃上皮层伤口愈合中断引起, 并与高氯血症有关[9]. 虽有研究探讨了胃溃疡继发癌变的临床特征和主要危险因素[10], 但尚未寻找到特异性用于胃溃疡继发癌变的确切的早期诊断生物标记物.本研究则探讨了血清PGⅠ/PGⅡ联合G-17预测胃溃疡继发癌变的临床价值, 具有一定的实践价值.

本研究显示, 两组性别、年龄、DOB值和病程比较无明显差异, 提示单纯根据*H. pylori*感染的定量DOB值不能作为评估癌变风险的主要依据. 尽管理论上*H. pylori*感染越严重, 溃疡的疾病程度可能也越严重, 溃疡相关并发症如出血和穿孔的几率越高, 癌变的风险也相应升高[11], 但DOB值尚不能作为鉴别溃疡与胃癌的客观依据. 胃癌组血清PGⅡ、G-17、CA724、CA199和CEA水平升高, 而PGⅠ、铁蛋白和PGⅠ/PGⅡ下降. CA724、CA199、CEA和铁蛋白是评估消化道恶性肿瘤的常用指标. 如张志伟[12]指出, 联合血清趋化因子(C-C基元)配体20、CEA和CA724可用于诊断*H. pylori*感染的慢性萎缩性胃炎患者发生癌前病变的风险. 陈丽丽等[13]研究显示, 联合血清胃蛋白酶原、CA724和CA199诊断早期胃癌的敏感度和特异度较好. 强金虎[14]发现, 血浆纤维蛋白原、前清蛋白和铁蛋白检测对老年胃癌具有较高的诊断性能. 但不同的研究往往选取不同的肿瘤标志物, 目前尚无敏感度和特异度满意的标志物用于胃癌的早期鉴别诊断.

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃黏膜细胞分泌的一种天冬氨酸蛋白酶, 是胃液中胃蛋白酶的非活性前体. 它由375个氨基酸组成, 分子量约42 kDa, PGⅠ和PGⅡ的基因表达位点不同, 分别位于11号和6号染色体上. PG合成后主要释放到胃里, 一小部分通过胃粘膜的毛细血管进入血液循环. PG可以反映胃黏膜的功能和状态, 与胃病变密切相关. 胃癌患者内镜治疗后PG含量高于手术前[15]. 胃溃疡患者血清PG含量较高[16]. PG血清

表 1　两组一般临床资料的比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	DOB值	病程(mo)	溃疡出血[例(%)]	PPI抑制剂[例(%)]	严重程度(轻/中/重度)
溃疡组	184	112/42	58.9±9.3	92.3±13.3	15.6±5.3	15(8.2)	89(48.4)	45/77/62
胃癌组	31	19/12	57.6±8.8	102.5±16.5	17.8±6.9	5(16.1)	15(48.4)	5/15/11
t/χ^2		1.633	0.659	1.124	0.432	2.001	0.000	1.081
P		0.201	0.452	0.102	0.724	0.157	0.999	0.582

DOB: 超基准; PPI: 质子泵抑制剂.

表 2　两组血生化的比较

组别	例数	PG Ⅰ(μg/L)	PG Ⅱ(μg/L)	PG Ⅰ/PG Ⅱ	G-17(pmol/L)	CA724(U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)	铁蛋白(ng/mL)
溃疡组	184	112.3±25.6	9.8±3.2	11.5±2.3	21.2±4.5	4.6±1.3	10.2±3.4	1.8±0.4	65.8±13.5
胃癌组	31	65.3±14.7	15.8±4.6	4.1±0.9	30.3±6.9	7.7±2.2	16.5±4.7	4.6±1.3	36.5±9.1
t		15.326	10.203	17.758	9.635	4.526	5.002	4.032	6.032
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ; G-17: 胃泌素-17; CA724: 癌抗原724; CA199: 癌抗原199; CEA: 癌胚抗原.

表 3　相关性分析

指标	PG Ⅰ/PG Ⅱ		G-17	
	r_s值	*P*	r_s值	*P*
G-17	-0.756	<0.001	–	–
CA724	-0.452	0.002	0.423	0.005
CA199	-0.469	0.001	0.467	0.001
CEA	-0.521	<0.001	0.498	<0.001
铁蛋白	0.369	0.012	-0.389	0.009

PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ; G-17: 胃泌素-17; CA724: 癌抗原724; CA199: 癌抗原199; CEA: 癌胚抗原.

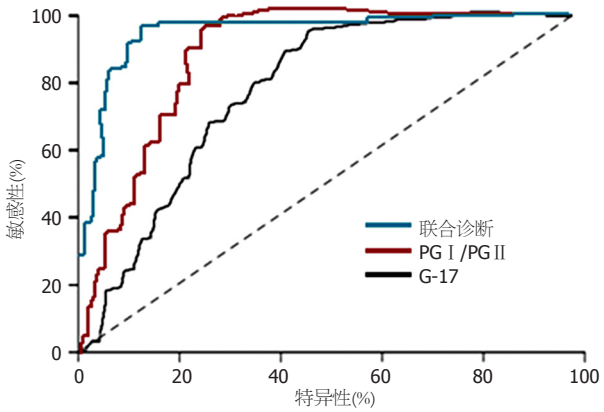
表 4　PG Ⅰ/PG Ⅱ和G-17诊断胃溃疡继发癌变的ROC

指标	AUC	95%CI	*P*	敏感度(%)	特异度(%)	临界值
PG Ⅰ/PG Ⅱ	0.804	0.745-0.866	<0.001	72.5	84.5	6.9
G-17	0.742	0.711-0.802	0.003	71.1	77.9	25.6 pmol/L
联合诊断	0.899	0.823-0.945	<0.001	83.3	95.8	–

PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ; G-17: 胃泌素-17; ROC: 受试者工作曲线; AUC: 曲线下面积; CI: 置信区间.

学检测具有无创性、价格低廉、便于动态监测等优点, 还具有与萎缩性胃炎和胃癌高发地区的大规模筛查相兼容的成本效益[17]. Han等[18]指出, PG Ⅰ、PG Ⅱ和PG Ⅰ/PG Ⅱ联合检测对胃癌的筛查、预防和诊断具有重要的临床价值. 陈少华[19]指出, PG Ⅰ/PG Ⅱ可作为青年胃癌的早期筛查指标. 赵茜等[20]研究显示, 胃癌前病变*H. pylori*感染与血清G-17、PG Ⅰ/PG Ⅱ和CA724的异常表达高度相关. 段才华等[21]也认为, 联合血清G-17、PG Ⅰ、PG Ⅱ和CA724检测可提高胃癌的筛查率, 反应胃癌组织的病理严重程度.

胃泌素由胃的内分泌G细胞合成, 并刺激顶叶细胞分泌胃酸. 胃酸可将无活性的胃蛋白酶原转化为活性胃蛋白酶. G-17和G-34是经典的胃泌素, G-17在胃窦粘膜中更普遍, G-34在十二指肠中占主导地位. 胃泌素病理条件下可促进胃上皮细胞增殖、抑制细胞凋亡并支持其迁移[22]. 基于这些生理学, 萎缩中胃腺体的损失会降低



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.846 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　PG Ⅰ/PG Ⅱ和G-17诊断胃溃疡继发癌变的ROC. PG Ⅰ: 胃蛋白酶原Ⅰ; PG Ⅱ: 胃蛋白酶原Ⅱ; G-17: 胃泌素-17; ROC: 受试者工作曲线.

PG和G-17水平[23]. 健康人群中, 高水平的血清G-17(>15 pmol/L)与萎缩性胃炎的患病风险增加显著相关. 但随着胃病的进展, 血清G-17对萎缩性胃炎的诊断强度逐渐下降, 尤其是进展为胃癌时[24]. 建议将G-17纳入胃癌前病变的筛查和预测模型中, 以实现对胃癌的准确风险分层. Cai等[25]对中国人群进行了一项全国性的多中心横断面研究, 共筛选出7个胃癌的风险预测变量(年龄、性别、PG Ⅰ/Ⅱ、G-17、*H. pylori*感染、腌制食品和油炸食品), 构建的量化模型对预测胃癌的发生具有较好的准确性.

本研究显示, PG Ⅰ/PG Ⅱ与G-17、CA724、CA199和CEA呈负相关, 与铁蛋白呈正相关. G-17与CA724、CA199和CEA呈正相关, 与铁蛋白呈负相关. 提示, PG Ⅰ/PG Ⅱ和G-17异常表达与肿瘤标志物可能存在内在联系. 进一步采用ROC显示, PG Ⅰ/PG Ⅱ和G-17联合诊断胃溃疡继发癌变的AUC最高, 提示PG Ⅰ/PG Ⅱ联合G-17对筛查胃溃疡继发癌变的高危患者具有一定的应用潜力.

4 结论

综上所述, 血清PG Ⅰ/PG Ⅱ下降和G-17升高与胃溃疡继发癌变紧密相关, PG Ⅰ/PG Ⅱ联合G-17对胃溃疡继发癌变的预测性能较好, PG Ⅰ/PG Ⅱ和G-17可作为诊断胃癌早期的敏感性标志物.

文章亮点

实验背景

筛选胃溃疡继发癌变的生物标志物对胃癌的及早预防、诊断和治疗具有重要的临床应用价值.

实验动机

胃蛋白酶原和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)可能是鉴别胃癌高危人群的标志物.

实验目标

探讨血清(pepsinogen Ⅰ, PG Ⅰ)/胃蛋白酶原Ⅱ(pepsinogen Ⅱ, PG Ⅱ)联合G-17在胃溃疡继发癌变的高危患者用于胃癌风险筛查的临床应用价值.

实验方法

纳入184例胃溃疡患者和31例胃癌患者, 比较两组患者的血清PG Ⅰ/PG Ⅱ及G-17和肿瘤标志物的含量差异. Spearman检验分析PG Ⅰ/PG Ⅱ及G-17与肿瘤标志物的相关性, 受试者工作曲线分析PG Ⅰ/PG Ⅱ和G-17诊断胃溃疡继发癌变临床价值.

实验结果

胃癌组血清PG Ⅱ、G-17水平升高, 而PG Ⅰ和PG Ⅰ/PG Ⅱ降低. PG Ⅰ/PG Ⅱ与癌抗原724、199和癌胚抗原呈负相关, 与铁蛋白呈正相关; 而G-17反之. PG Ⅰ/PG Ⅱ、G-17及二者联用诊断胃溃疡继发癌变的曲线下面积分别为0.804、0.742和0.899, 其中PG Ⅰ/PG Ⅱ、G-17的最佳临界值分别为6.9 pmol/L和25.6 pmol/L.

实验结论

血清PG Ⅰ/PG Ⅱ降低和G-17升高与胃溃疡继发癌变有关, 其区分癌变可能性的PG Ⅰ/PG Ⅱ、G-17的最佳临界值分别为6.9 pmol/L和25.6 pmol/L.

展望前景

PG Ⅰ/PG Ⅱ联合G-17可用于胃溃疡继发癌变的高危患者的早癌风险筛查.

5 参考文献

1　Yu C, Qiu J, Xiong M, Ou C, Zeng M, Song H. Trends in Helicobacter pylori-related gastric ulcer research from 2012 to 2022: A bibliometric and visual analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;

9: 1027534 [PMID: 36507534 DOI: 10.3389/fmed.2022.1027534]
2 候聪颖. 血清胃泌素与胃蛋白酶原对胃溃疡和胃癌的诊断价值. 广州医科大学学报 2021; 49: 88-96 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2021.05.19]
3 陈绪阳, 吉茂礼, 刘雪花, 魏铁军, 张恒, 郭艺静, 张永利, 姜萌. 外周血MPV, PDW与血清CEA联合检测对胃癌和胃溃疡的鉴别诊断作用. 现代检验医学杂志 2019; 34: 107-110+141 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.028]
4 Abd Temur A, Aqeel Rashid F. Irisin and Carcinoembryonic Antigen (CEA) as Potential Diagnostic Biomarkers in Gastric and Colorectal Cancers. *Rep Biochem Mol Biol* 2021; 10: 488-494 [PMID: 34981027 DOI: 10.52547/rbmb.10.3.488]
5 Dong Z, Zhang X, Chen X, Zhang J. Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: an Observational Study. *Clin Lab* 2019; 65 [PMID: 31414587 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190433]
6 Lin Z, Bian H, Chen C, Chen W, Li Q. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 1042-1048 [PMID: 34295555 DOI: 10.21037/jgo-21-254]
7 Zhang R, Li H, Li N, Shi JF, Li J, Chen HD, Yu YW, Qin C, Ren JS, Chen WQ, He J. Risk factors for gastric cancer: a large-scale, population-based case-control study. *Chin Med J (Engl)* 2021; 134: 1952-1958 [PMID: 34310399 DOI: 10.1097/CM9.0000000000001652]
8 Li B, Cheung KS, Wong IY, Leung WK, Law S. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastric cancer risk after Helicobacter pylori eradication: A territory-wide study. *Cancer* 2021; 127: 1805-1815 [PMID: 33471380 DOI: 10.1002/cncr.33412]
9 Wang J, Yao Y, Zhang Q, Li S, Tang L. Inflammatory responses induced by Helicobacter pylori on the carcinogenesis of gastric epithelial GES-1 cells. *Int J Oncol* 2019; 54: 2200-2210 [PMID: 31081048 DOI: 10.3892/ijo.2019.4775]
10 王云溪. 慢性胃溃疡癌变的临床特点及潜在预测因子分析. 实用癌症杂志 2017; 32: 623-626 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.04.029]
11 Liatsos C, Papaefthymiou A, Kyriakos N, Galanopoulos M, Doulberis M, Giakoumis M, Petridou E, Mavrogiannis C, Rokkas T, Kountouras J. Helicobacter pylori, gastric microbiota and gastric cancer relationship: Unrolling the tangle. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14: 959-972 [PMID: 35646287 DOI: 10.4251/wjgo.v14.i5.959]
12 张志伟, 高春艳, 王岚. CCL20与CEA和CA724对幽门螺杆菌感染相关胃癌前病变的诊断价值. 中华医院感染学杂志 2023; 33: 364-367 [DOI: 10.11816/cn.ni.2023-213463]
13 陈丽丽, 王鑫鑫, 马丽娜, 顾黎梦. 血清胃蛋白酶原、CA724及CA199联合检测在早期胃癌诊断中的应用价值. 吉林医学 2023; 44: 924-927 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2023.04.017]
14 强金虎. 血浆前清蛋白、纤维蛋白原和铁蛋白在老年胃癌实验诊断中的价值分析. 国际检验医学杂志 2019; 40: 3045-3049 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.025]
15 Trivanovic D, Plestina S, Honovic L, Dobrila-Dintinjana R, Vlasic Tanaskovic J, Vrbanec D. Gastric cancer detection using the serum pepsinogen test method. *Tumori* 2022; 108: 386-391 [PMID: 33993805 DOI: 10.1177/03008916211014961]
16 谢元元, 张宁, 李清峰, 高晓霞, 李飞飞. 血清胃蛋白酶原与老年胃溃疡患者溃疡愈合质量的相关性. 临床消化病杂志 2021; 33: 317-321 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2021.05.03]
17 石振旺, 方东, 鲍德明, 王黎明, 许勤, 赵敏, 陈正. 胃癌高发地区慢性萎缩性胃炎血清幽门螺杆菌抗体分型情况以及癌变风险的差异. 安徽医药 2023; 27:332-336 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.027]
18 Han XL, Yi CL, Ma JD, He Y, Wu LM, Wang YF, Yang HJ, Liang DY, Shi JF. Clinical Value of Pepsinogen in the Screening, Prevention, and Diagnosis of Gastric Cancer. *Lab Med* 2022; 53: 71-77 [PMID: 34508270 DOI: 10.1093/labmed/lmab035]
19 陈少华, 张倩, 孙永梅, 李明. PGI/PGII比值在青年胃癌患者诊断价值研究. 安徽理工大学学报(自然科学版) 2022; 42:103-108
20 赵茜, 彭辉. 胃癌前病变患者幽门螺杆菌感染及与血清G-17、PGI/PGII、CA72-4水平的相关性. 公共卫生与预防医学 2022; 33:128-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2022.06.030]
21 段才华, 刘九思, 王全根, 丁萍, 王延庆. 血清G-17、PGI、PGII及CA724联合外周血RDW、PDW检测在胃癌筛查中的意义分析. 现代诊断与治疗 2021; 32:3959-3960
22 Shen H, Xiong K, Wu X, Cheng S, Lou Q, Jin H, Zhang X. The Diagnostic Value of Serum Gastrin-17 and Pepsinogen for Gastric Cancer Screening in Eastern China. *Gastroenterol Res Pract* 2021; 2021: 6894248 [PMID: 33936196 DOI: 10.1155/2021/6894248]
23 Li X, Feng M, Yuan G. Clinical efficacy of Weisu granule combined with Weifuchun tablet in the treatment of chronic atrophic gastritis and its effect on serum G-17, PG I and PG II levels. *Am J Transl Res* 2022; 14: 275-284 [PMID: 35173844]
24 Wang R, Chen XZ. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES). *Sci Rep* 2020; 10: 4523 [PMID: 32161305 DOI: 10.1038/s41598-020-61472-7]
25 Cai Q, Zhu C, Yuan Y, Feng Q, Feng Y, Hao Y, Li J, Zhang K, Ye G, Ye L, Lv N, Zhang S, Liu C, Li M, Liu Q, Li R, Pan J, Yang X, Zhu X, Li Y, Lao B, Ling A, Chen H, Li X, Xu P, Zhou J, Liu B, Du Z, Du Y, Li Z; Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China (GECA). Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut* 2019; 68: 1576-1587 [PMID: 30926654 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317556]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月28日; 31(20): 852-862

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连–木香–肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制

朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋

朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋, 绍兴市中医院中药剂科 浙江省绍兴市 312000

朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 主要从事中药药理、临床中药学研究.

基金项目: 全国名老中医药经验专家传承工作室建设项目, No. [2022]75; 浙江省中医药科技计划项目, No. 2023ZL728和2023ZF174; 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目, No. 2019ZYY09.

作者贡献分布: 此课题由朱文瑞、王铁烽、徐洪锋设计; 研究过程及文章初稿写作由朱文瑞完成; 文章修订由朱文瑞完成.

通讯作者: 朱文瑞, 硕士, 主管中药师, 312000, 浙江省绍兴市越城区人民中路641号, 绍兴市中医院中药剂科. zwrtg920@163.com

收稿日期: 2023–09–07
修回日期: 2023–10–03
接受日期: 2023–10–23
在线出版日期: 2023–10–28

Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking

Wen-Rui Zhu, Tie-Feng Wang, Hong-Feng Xu

Wen-Rui Zhu, Tie-Feng Wang, Hong-Feng Xu, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Supported by: National Famous Traditional Chinese Medicine Experts Inheritance Studio Project, No. [2022]75; Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project, No. 2023ZL728 and No. 2023ZF174; Zhejiang Pharmaceutical Association Foundation for Hospital Pharmacy, No. 2019ZYY09.

Corresponding author: Wen-Rui Zhu, Master, Traditional Chinese Pharmacist, Department of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 641 Renmin Middle Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. zwrtg920@163.com

Received: 2023-09-07
Revised: 2023-10-03
Accepted: 2023-10-23
Published online: 2023-10-28

Abstract

BACKGROUND

Huanglian-Muxiang-Roudoukou (HMR) formula was recorded in the book of “Pediatric Medicine Prescription”. It can improve the clinical symptoms of ulcerative colitis (UC). Using network pharmacology and other methods to study its biological mechanism is helpful to better explore the resources of traditional Chinese medicine and promote the modern development and application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of UC.

AIM

To explore the potential molecular mechanism of HMR in the treatment of UC based on gene expression omnibus (GEO) chip data mining, network pharmacology, and molecular docking technology.

METHODS

The GEO database was used to obtain UC gene expression data. Then, differentially expressed genes were identified using R software. The active components of Myristicae Semen (Roudoukou), Aucklandiae Radix (Muxiang), and Coptidis Rhizoma (Huanglian) were searched by using the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) database, and the corresponding targets were identified. The intersections of HMR and ulcerative colitis disease targets were obtained. The “drug-active ingredients-disease-target” network and

protein-protein interaction (PPI) network were constructed to screen out the core components and targets using Cytoscape 3.9.1 software. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were performed for the intersection targets by Metascapes database. Molecular docking between main active components and core targets was performed using AutoDock vina software.

RESULTS

A total of 967 differential genes were identified, and there were 29 active components and 163 active targets in UC. There were 24 active components in the “drug-active ingredients-disease-target” network, including quercetin, stigmasterol, berberine, beta-sitosterol, palmatine, and so on. There were 26 proteins in the PPI network, including interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), C-C motif chemokine 2 (CCL2), tumor necrosis factor (TNF), matrix metallopeptidase 9 (MMP9), and so on. GO enrichment analysis demonstrated that the intersection targets were mainly concentrated in biological processes such as lipopolysaccharide response, in cellular components such as external side of plasma membrane, and in molecular functions such as cytokine activity. KEGG analysis demonstrated that the intersection targets mainly involved the TNF signal pathway, nuclear factor kappa-B (NF-κB) pathway, Toll-like receptor (TLR) signal pathway, and so on. The results of molecular docking showed that the top five main active components had strong binding ability with the core targets IL-1β, IL-6, CCL2, TNF, and MMP9.

CONCLUSION

HMR may act on the expression of IL-1β, IL-6, CCL2, and other proteins through quercetin, stigmasterol, berberine, and other active components, regulate the TNF signaling pathway, and play a role in the treatment of UC *via* many mechanisms such as anti-inflammatory and intestinal immunity regulation.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Network pharmacology; Huanglian-Muxiang-Roudoukou; Molecular docking; Ulcerative colitis; Mechanism

Citation: Zhu WR, Wang TF, Xu HF. Exploration of molecular mechanism of Huanglian-Muxiang-Roudoukou formula in treating ulcerative colitis based on gene expression omnibus chip data mining combined with network pharmacology and molecular docking. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(20): 852-862
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/852.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.852

摘要

背景

“黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)组方出自《小儿药证直诀》, 能改善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)临床症状, 采用网络药理学等方法研究其具体的生物学作用机制有助于更好地挖掘中医药资源, 促进中药防治UC的现代化开发与应用.

目的

通过基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的基因芯片分析结合网络药理学及分子对接方法探究HMR治疗UC的潜在分子机制.

方法

采用GEO数据库获取UC芯片数据, 运用R语言综合分析筛选出疾病差异表达基因, 获得UC的疾病靶标数据库; 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别检索HMR的活性成分及其作用靶点; 取疾病差异表达基因与药物作用靶点间的交集基因, 通过Cytoscape 3.9.1软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络和蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络并进行拓扑分析, 以此筛选出主要活性成分及核心靶点; 同时利用Metascapes数据库进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书通路(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析; 最后使用AutoDock vina软件对主要活性成分和核心靶点进行分子对接.

结果

共筛选得到UC差异表达基因967个, HMR活性成分29种, 对应的靶点163个. “中药-活性成分-疾病-靶点”网络中有活性成分24个, 主要活性成分涉及槲皮素、豆甾醇、小檗碱、β-谷甾醇、巴马汀等; PPI网络中有蛋白26个, 核心靶点涉及白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶9(matrix metallopeptidase 9, MMP9)等; GO富集分析主要涉及脂多糖刺激变化等生物过程, 质膜外侧面等细胞成分, 细胞因子活性等分子功能; KEGG通路分析主要涉及TNF信号通路、核转录因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等; 运用分子对接模拟证实排名前5的主要活性成分与核心靶点之间均具有较强的结合活性.

结论

HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分, 作用于IL-1β、IL-6、CCL2等多靶点, 调节TNF信号通路、NF-κB信号通路、TLR信号通路等多条信号通路, 从抗炎和调节肠道免疫等方面发挥对UC的治疗作用.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 网络药理学; 黄连-木香-肉豆蔻; 分子对接; 溃疡性结肠炎; 作用机制

核心提要: 本研究基于生物信息学与网络药理学方法研究中医经典组方“黄连-木香-肉豆蔻”治疗溃疡性结肠炎的分子机制, 结果显示该组方治疗溃疡性结肠炎的作用机制可能与抑制炎症反应和调节肠道免疫功能有关.

文献来源: 朱文瑞, 王铁烽, 徐洪锋. GEO基因芯片分析结合网络药理学及分子对接技术探析“黄连–木香–肉豆蔻”组方治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 852–862
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/852.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.852

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以腹痛、腹泻、脓血便等肠道症状为主要临床表现的慢性非特异性肠道炎症性疾病[1]. 目前, UC的西药治疗以5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制和生物制剂为主, 但长期应用易出现药物不良反应、药物依赖及停药后易复发等问题[2,3], 而类似粪菌移植[4]、干细胞移植[5]等治疗手段多仅在临床起步阶段, 价格昂贵且疗效欠稳定. 中医药治疗UC有其特有的优势[6], 从中医药宝库中挖掘安全有效的UC治疗手段迫在眉睫. “黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)组方出自经典名方豆蔻香连丸, 据记载可用于“治泄泻, 腹痛, 不拘寒热赤白.”, 其治疗症状与UC的临床表现大体相符. 进一步通过数据挖掘分析姚乃礼等[7-9]全国名老中医在治疗UC方面的用药规律, 结果发现黄连、木香、肉豆蔻是临证治疗中的高频药物. 姚乃礼教授[10]、谢晶日教授[11]在治疗UC的经验方中, 用HMR以清肠燥湿, 涩肠止泻. 综上所述, HMR是中医药治疗UC的常用药物组合, 但其治疗UC的主要成分及潜在作用机制尚不明确, 导致其在临床中的使用受到限制. 中药复方成分多, 靶点复杂, 既往逐一靶点验证的研究方式太过于繁琐, 需要消耗大量的人力及物力, 无法全面性地探索药物机制. 基因表达谱、网络药理学等技术的出现, 使系统全面分析探索中药治疗疾病的机制实现了可能. 因此, 本文利用基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的芯片数据挖掘与UC发病相关的特异性表达基因, 获取健康人群和UC患者的核心差异表达基因, 再运用网络药理学和分子对接技术预测HMR治疗UC的可能作用机制, 以期为该组方的进一步研究与临床应用提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 UC差异表达基因分析: 在GEO数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)中以“ulcerative colitis”为关键词检索与UC相关的基因表达谱数据, 选取人类正常样本及UC患者样本均大于10的GEO数据芯片, 下载其对应的结果矩阵(Matrix)与平台注释文件(Platforms), 数据整理分组后导入R软件, 利用Limma包以|lgFC|>1(FC表示差异倍数)、P<0.05为条件筛选出差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 并分别绘制差异基因火山图和排名前40位差异基因的热图.

1.2 方法

1.2.1 HMR中活性成分及靶点筛选: 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别以“肉豆蔻”、“黄连”及“木香”为关键词搜集HMR中各个中药的化学成分, 设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药性指数(drug-likeness, DL)≥0.18为条件, 筛选出符合条件的活性成分和其所对应的靶点信息. 借助UniProt数据库(https://www.uniprot.org/), 限定物种为“Homo sapiens”, 进行基因名匹配及标准化处理.

1.2.2 “中药-活性成分-疾病-靶点”网络的建立: 将筛选得到的药物靶点基因与疾病差异基因相互映射, 得到交集基因, 并查找与之相对应的有效成分, 将搜集到的中药、活性成分、疾病、靶标蛋白中的基因依次输入, 利用Cytoscape 3.9.1软件进行可视化处理, 构建“药物-活性成分-靶点”网络.

1.2.3 蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)的建立: 将“1.2.2”项得到的交集基因导入STRING(https://string-db.org/)数据库, 物种选择人类, 设置相互作用阈值为“medium confidence(置信度>0.400)”, 隐藏没有相互联系的节点, 将蛋白互作关系结果通过Cytoscape3.9.1软件中进行可视化处理, 构建PPI网络, 借助cytoCNA插件进行拓扑结构分析, 计算节点的度值(Degree)、介度中心性(betweenness centrality, BC)和紧密中心性(closeness centrality, CC)值, 并以Degree、BC和CC的中位数值作为节点重要性的量化参考[12,13], 筛选核心靶点.

1.2.4 生物学功能富集分析: 将“1.2.2”项得到的交集基因数据导入Metascape数据库(http://metascape.org/), 设置P<0.01, 限定物种为“Homo sapiens”, 进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and gnomes, KEGG)富集分析.

1.2.5 分子对接验证: 从PDB数据库(https://www.rcsb.org/)中下载核心靶点蛋白质结构, 利用PyMOL 2.2软件除去水分子, 分离原配体, 保存后导入Autodock Tools 1.5.6软件中加氢、计算总电荷、设置原子类型, 保存为“pdbqt”格式. 从TCMSP数据库中下载上述筛选得到的核心成分(配体)的mol2结构, 利用Autodock Tools 1.5.6软件设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式文件, 最后利用Autodock-vina 1.1.2软件进行分子对接, 在PyMOL下实现对接结果可视化, 绘制对接相互作用模式图.

统计学处理 采用R4.1.2软件进行数据统计分析, 采用单因素方差分析组间差异, 组间两两比较用最小显著性差异法, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 UC差异基因分析 从GEO数据库中选择编号为GSE87473基因表达谱数据. 该芯片数据所采用的平台为GPL13158[HT_HG-U133_Plus_PM] Affymetrix HT HG-U133+PM Array Plate, 包含了21例健康受试者和87例成人UC患者的结肠黏膜组织样本, 以|lgFC|>1、$P<0.05$为条件共筛选出差异表达基因967个, 其中上调基因619个下调基因348个. 筛选所得差异基因即为UC相关的基因差异基因, UC差异基因的火山图及热图见图1.

2.2 活性成分筛选及其作用靶点预测 根据限定条件, 从TCMSP数据库收集到肉豆蔻主要活性成分9个、木香主要活性成分6个、黄连主要活性成分14个, 共得到HMR的主要活性成分29个, 见表1. 根据筛选所得的活性成分, 获得其所对应的靶点输入UniProt数据库, 删除重复靶点后共得到163个有效靶点基因.

2.3 “中药-活性成分-疾病-靶点”网络的建立 将药物靶点基因与疾病差异基因相互映射, 共得到28个交集基因, 并查找与之对应的有效成分, 共得到24个有效成分, 其中黄连10个、木香6个、肉豆蔻8个. 运用Cytoscape软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络, 见图2. 图中共有54个节点和111条边线, 运用网络拓扑结构分析得到各节点Degree值, 其值越大意味着该节点在网络中发挥越重要的作用. 通过计算结果可知: Degree值排名前5位的活性成分为槲皮素(quercetin)、豆甾醇(stigmasterol)、berberine(小檗碱) 、beta-sitosterol(β-谷甾醇)、palmatine(巴马汀).

2.4 PPI网络的建立 基于STRING数据库(https://www.string-db.org/)分析HMR治疗UC的靶点蛋白之间的相互作用, 得到的PPI网络, 见图3. 通过Cytoscape软件及内置的Cyto NCA模块进行可视化呈现及网络拓扑分析. 图中节点表示靶点蛋白, 边表示蛋白之间的关联, Degree值越大, 则对应的节点越大和颜色越浓. 该PPI网络图中共涉及26个节点、224条边, 经拓扑学分析结果后, 以Degree、BC和CC的均大于其相应的中位数值为条件[12-14], 并按照Degree值由大到小排序, 筛选出白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及基质金属蛋白酶9(matrix metallopeptidase 9, MMP9)共11个核心靶点.

2.5 生物学功能富集分析 运用Metascape数据库将28个药物靶点基因与UC疾病差异基因的交集基因进行GO功能富集分析, 主要包括生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC), 筛选各项排列前5的条目所对应靶点具有的功能信息, 绘制气泡图, 见图4. 由图4可知, HMR治疗UC的BP主要涉及脂多糖刺激变化过程、对神经炎症反应调节、对辐射的反应、对肽的反应、对细胞外刺激的反应等; MF主要涉及细胞因子活性、整合素结合、丝氨酸型内肽酶活性、DNA结合转录因子结合、血红素结合等; CC主要涉及质膜外侧面、膜筏、细胞外基质、RNA聚合酶Ⅱ转录调控复合物、内质网管腔等. 运用Metascape数据库进行KEGG功能富集分析, 筛选排列前10的条目所对应靶点具有的功能信息, 绘制气泡图, 见图5. 由图5可知, HMR治疗UC靶点关联的通路主要有TNF信号通路、核转录因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等.

2.6 分子对接验证 将“2.4”项下“中药-活性成分-疾病-靶点”网络中Degree值排名前5的活性成分, 与“2.5”项下PPI网络中Degree值排名前5的核心靶点进行分子对接, 计算活性成分与核心靶点间的结合能, 结果见表2. 结合能值越小表示结合能越高, 活性成分越容易与蛋白结合, 结合能-5.0 kcal/mol表明两者之间结合活性较好; 小于-7.0 kcal/mol表明两者之间有很强结合活性[15]. 然后再分别选取结合能最低的成分, 并用PyMol软件对其对接结果进行可视化展示, 见图6.

对接结果显示, 槲皮素、豆甾醇、小檗碱、β-谷甾醇、巴马汀与关键靶点IL6、CCL2、TNF、IL-1β、MMP9的结合能均小于-5.0 kcal·mol^{-1}, 说明活性成分与靶点之间具有较好结合活性, 槲皮素与MMP9, β-谷甾醇与TNF的结合能小于9.0 kcal·mol^{-1}, 说明两者之间具有强烈的结合活性. 分子对接可视化分析研究发现, 槲皮素通过氨基酸残基Q227、A242、R249与MMP9形成3条氢键, β-谷甾醇通过氨基酸残基TYR-119与TNF形成1条氢键, β-谷甾醇通过氨基酸残基GLY-44、PHE-96、PHE-

表 1　HMR主要活性成分信息

编号	TCMSP编号	成分	OB/%	DL/%	来源
1	MOL009264	Tetrahydrofuroguaiacin B	62.86	0.32	肉豆蔻
2	MOL009254	Galbacin	61.00	0.53	肉豆蔻
3	MOL009255	(–)–licarin B	53.11	0.40	肉豆蔻
4	MOL009265	Threo–austrobailignan–5	49.49	0.32	肉豆蔻
5	MOL009243	Isoguaiacin	48.78	0.31	肉豆蔻
6	MOL009259	Kudos	45.06	0.38	肉豆蔻
7	MOL009263	Saucernetindiol	41.85	0.32	肉豆蔻
8	MOL000358	Beta–sitosterol	36.91	0.75	肉豆蔻
9	MOL007920	Meso–dihydroguaiaretic acid	31.32	0.26	肉豆蔻
10	MOL010828	Cynaropicrin	67.50	0.38	木香
11	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	木香
12	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	木香
13	MOL010839	Lappadilactone	38.56	0.73	木香
14	MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75	木香
15	MOL010813	Benzo[a]carbazole	35.22	0.22	木香
16	MOL002907	Corchoroside A_qt	104.95	0.78	黄连
17	MOL008647	Moupinamide	86.71	0.26	黄连
18	MOL000785	Palmatine	64.60	0.65	黄连
19	MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	黄连
20	MOL002903	(R)–Canadine	55.37	0.77	黄连
21	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28	黄连
22	MOL002668	Worenine	45.83	0.87	黄连
23	MOL013352	Obacunone	43.29	0.77	黄连
24	MOL002897	Epiberberine	43.09	0.78	黄连
25	MOL001454	Berberine	36.86	0.78	黄连
26	MOL002904	Berlambine	36.68	0.82	黄连
27	MOL002894	Berberrubine	35.74	0.73	黄连
28	MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65	黄连
29	MOL001458	Coptisine	30.67	0.86	黄连

HMR: 黄连–木香–肉豆蔻; OB: 生物利用度; DL: 类药性指数.

表 2　分子对接结果

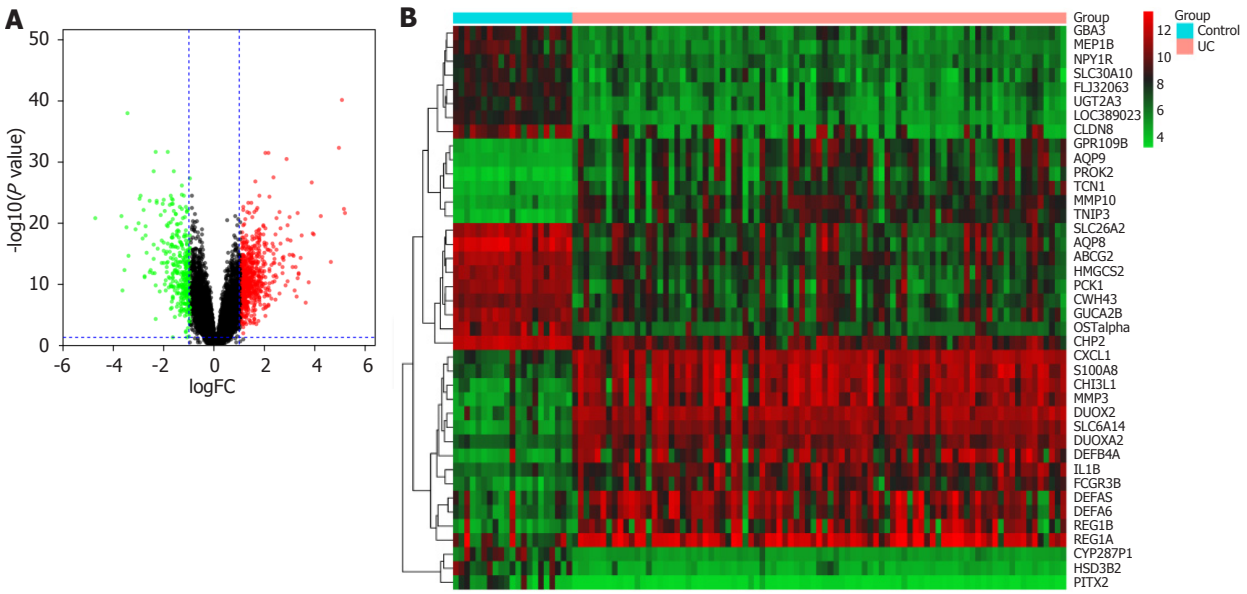
靶蛋白	PDB ID	最低结合能/(kcal•mol^{-1})				
		槲皮素	豆甾醇	小檗碱	β–谷甾醇	巴马汀
IL6	1ALU	–6.3	–7.4	–6.8	–6.7	–6.3
CCL2	4DN4	–6.9	–7.1	–7.7	–7.0	–6.8
TNF	6OP0	–8.2	–6.9	–8.4	–9.9	–8.1
IL–1β	5R8E	–7.4	–6.1	–6.6	–7.3	–7.0
MMP9	6ESM	–9.8	–7.4	–7.8	–8.3	–7.6

PDB: 蛋白质数据库; IL–1β: 白介素1β; IL–6: 白介素6; CCL2: 趋化因子配体2; TNF: 肿瘤坏死因子; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

98、TRP-47与MMP9形成4条氢键, 并且上述配体化合物均能良好地包埋在受体靶蛋白的活性口袋中.

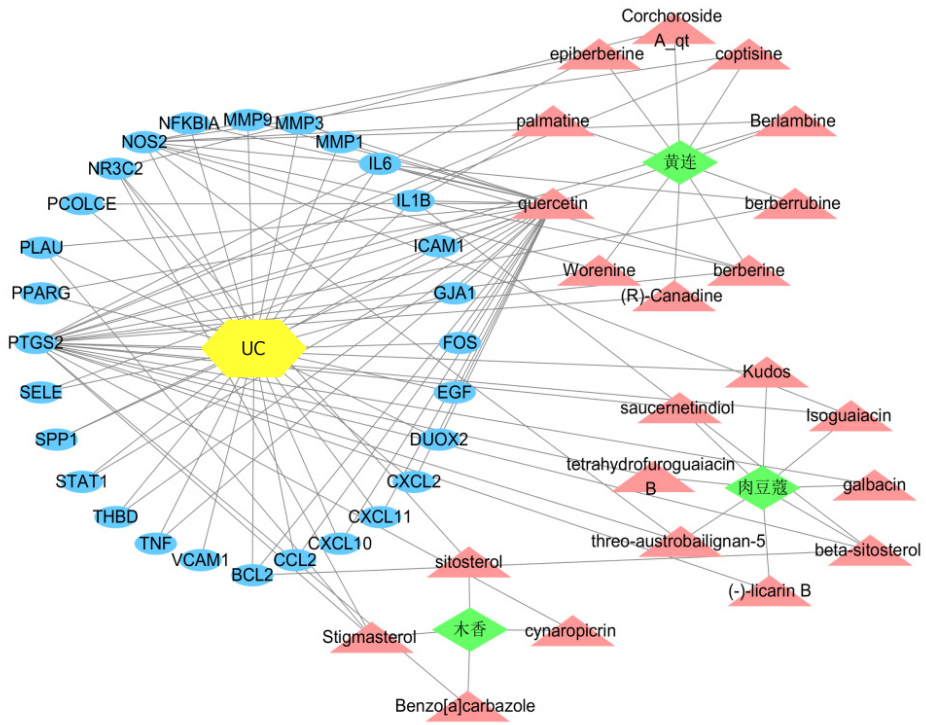
3 讨论

中药复方具有多成分、多靶点、多通路的作用特点, 传统的药理学方法不能系统阐述其治疗UC的作用机制. 随着生物信息学的迅速发展, 网络药理学因能多系统阐述药理作用机制, 与中医整体观相契合而被广泛应用于中医药治疗疾病作用机制研究[16,17]. 为了更好地挖掘和利用我国丰富的中医药资源, 本文立足于网络药理学方



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　UC差异基因分析. A: 火山图; B: 热图. 红色: 上调基因; 绿色: 下调基因; 黑色: 无差异基因; UC: 溃疡性结肠炎; FC: 差值倍数.

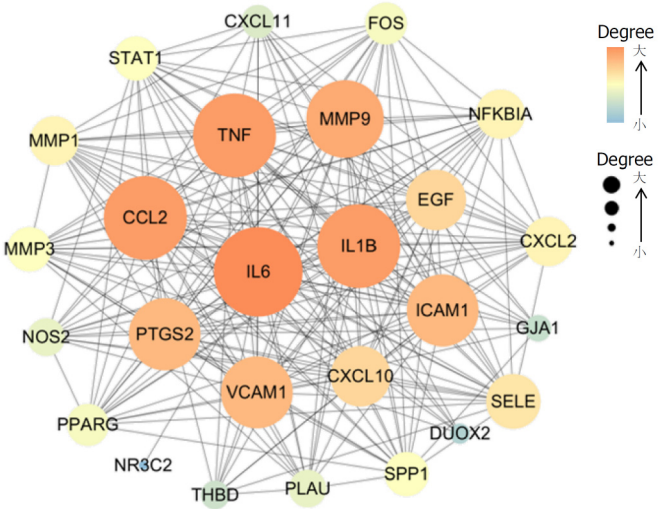


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　HMR治疗UC的“中药–活性成分–疾病–靶点”网络图. HMR: 黄连–木香–肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; MMP9: 基质金属蛋白酶9; MMP3: 基质金属蛋白酶3; MMP1: 基质金属蛋白酶1; GJA1: 缝隙连接蛋白α; IL-6: 白介素6; IL-1β: 白介素1β; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; Fos: 原癌基因蛋白; EGF: 表皮生长因子; DUOX2: 双氧化酶; CXCL2: CXC趋化因子配体2; CXCL11: CXC趋化因子配体11; CXCL10: CXC趋化因子配体10; CCL2: CC趋化因子配体2; BCL2: 结合蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2; VCAM1: 血管细胞粘附分子1; TNF: 肿瘤坏死因子; THBD: 血栓调节素; STAT1: 信号传导转录激活因子1; SPP1: 分泌磷蛋白1; SELE: E选择素; PTGS2: 环加氧酶2; PPARg: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ; PLAU: 尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活因子; PCOLCE: 前胶原C-蛋白酶增强蛋白; NR3C2: 核受体亚家族C组成员2; NOS2: 诱导型一氧化氮合酶; NFKBIA: 核因子κB抑制剂α.

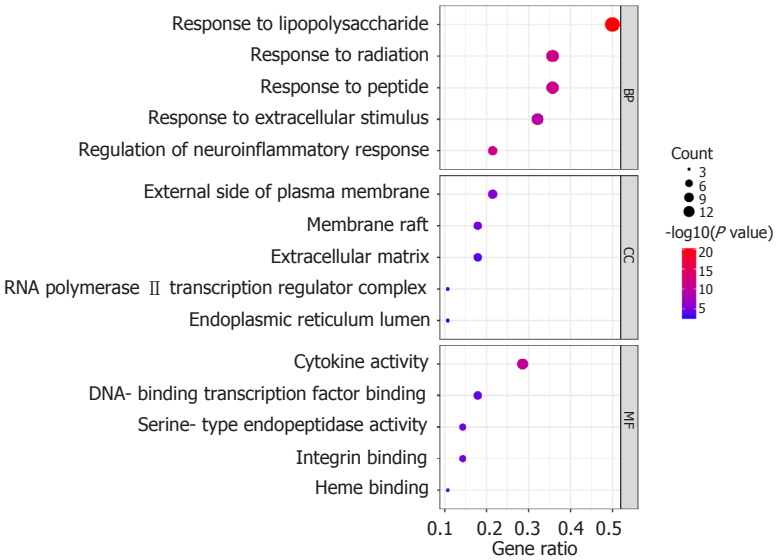
法和分子对接技术系统地探讨HMR治疗UC的物质基础和作用机制.

本研究发现HMR中含有的槲皮素、豆甾醇、小檗碱、β-谷甾醇和巴马汀等为治疗UC的主要活性成分.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3 HMR治疗UC的PPI网络. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; PPI: 蛋白互作; Degree: 度值; MMP9: 基质金属蛋白酶9; MMP3: 基质金属蛋白酶3; MMP1: 基质金属蛋白酶1; GJA1: 缝隙连接蛋白α; IL-6: 白介素6; IL-1β: 白介素1β; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; Fos: 原癌基因蛋白; EGF: 表皮生长因子; DUOX2: 双氧化酶; CXCL2: CXC趋化因子配体2; CXCL11: CXC趋化因子配体11; CXCL10: CXC趋化因子配体10; CCL2: CC趋化因子配体2; VCAM1: 血管细胞粘附分子1; TNF: 肿瘤坏死因子; THBD: 血栓调节素; STAT1: 信号传导转录激活因子1; SPP1: 分泌磷蛋白1; SELE: E选择素; PTGS2: 环加氧酶2; PPARg: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ; PLAU: 尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活因子; NR3C2: 核受体亚家族C组成员2; NOS2: 诱导型一氧化氮合酶; NFKBIA: 核因子κB抑制剂α.

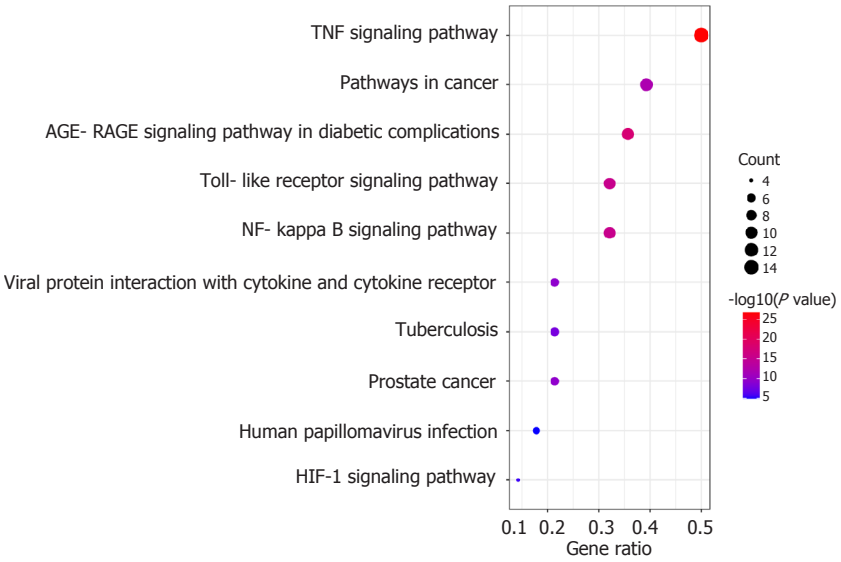


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4 HMR治疗UC的GO分析. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; GO: 基因本体; BP: 生物过程; MF: 分子功能; CC: 细胞组分.

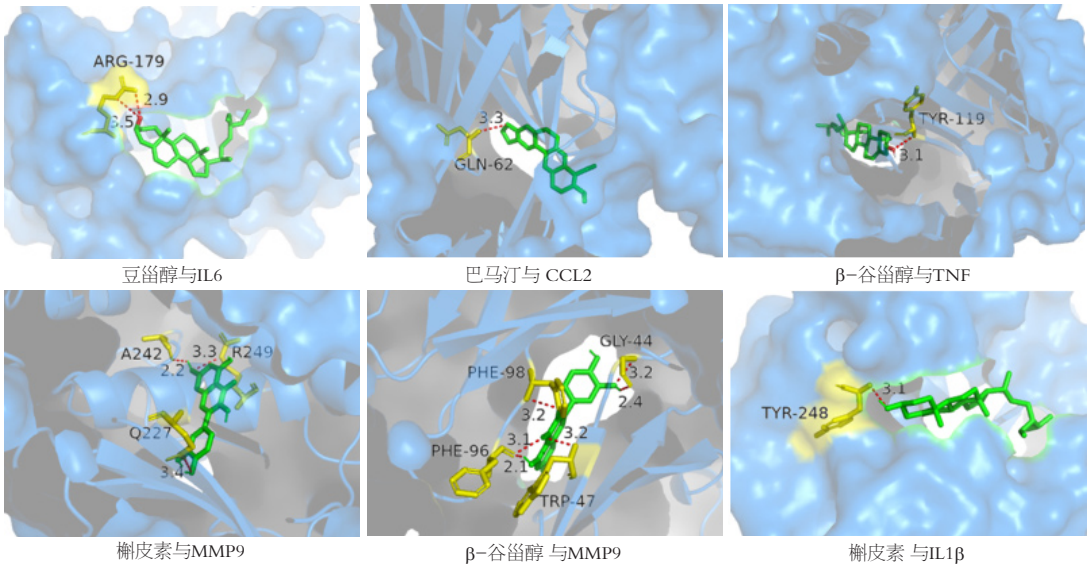
研究表明[18], 槲皮素通过诱导紧密连接蛋白修复UC模型小鼠的的肠上皮细胞, 并显著降低肠道炎症损伤; 豆甾醇在结肠炎中通过激活丁酸-过氧化物酶体增殖物激活受体γ轴修复调节性T细胞与辅助性T细胞17平衡, 可抑制模型小鼠血液中炎症细胞增殖, 有效控制结肠组织损伤[19]; β-谷甾醇以浓度依赖的方式降低UC模型小鼠结肠组织中TNF-α、IL-6和IL-1β水平, 并且β-谷甾醇可显著增加肠道上皮细胞抗菌肽的表达, 降低致病菌(含伤寒沙门氏菌等)的存活率[20]; 小檗碱以微生物依赖的方式恢复葡聚糖硫酸钠诱导的UC小鼠炎症, 并且小檗碱通过维持肠黏膜屏障的结构和功能、调节肠黏膜免疫稳态来发挥对结肠的保护作用[21-23]; 巴马汀通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体的活化, 降低UC小鼠结肠中髓过氧化物酶、IL-1β、TNF-α的水平[24]. 以上结果表明从HMR中的筛选得到的多种活性成分在治疗UC方面发挥着重要的作用.

通过PPI网络拓扑分析发现, HMR治疗UC核心靶点有IL-1β、IL-6、CCL2、TNF、MMP9等. 炎症反应



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 5　HMR治疗UC的KEGG分析. HMR: 黄连-木香-肉豆蔻; UC: 溃疡性结肠炎; KEGG: 京都基因与基因组百科全书; TNF: 肿瘤坏死因子; HIF-1: 缺氧诱导因子1.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.852 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 6　活性成分与关键靶点的分子对接模式. 绿色: 配体; 黄色: 与配体对接的氨基酸残基; 红色虚线: 氢键; IL-1β: 白介素1β; IL-6: 白介素6; CCL2: 趋化因子配体2; TNF: 肿瘤坏死因子; MMP9: 基质金属蛋白酶9.

是UC病理生理基础, 炎症因子在UC肠道炎症持续过程中发挥着重要作用. 研究发现, UC发病期间IL-1β分泌增加直接介导了UC初期炎症的发生, 且IL-1β分泌过多可激活树突样细胞、促进白细胞介素-2受体过表达, 加重结肠黏膜局部的炎症反应; IL-6分泌增加影响肠上皮细胞电解质分泌紊乱, 介导其他炎症细胞发生炎性反应[26,27]. TNF-α参与细胞免疫炎症反应, 在UC患者受损肠黏膜中呈高水平表达, 诱导结肠上皮细胞大量凋亡, 从而增加肠道上皮细胞通透性[28-30]. CCL2是一种重要的趋化因子[31], 肠道炎症时, 内皮细胞、单核细胞等细胞在TNF-α、IL-1等炎性因子刺激下会大量释放CCL2, 而该趋化因子可高度特异性地激活并趋化淋巴细胞和单核-巨噬细胞等免疫细胞向正常肠黏膜组织聚集, 并促进这些免疫细胞潜入发炎的肠黏膜组织, 进而使肠黏膜发生更严重的免疫炎性损害[32]. 此外, 一项临床发现[33] MMP9在活动性UC患者结肠黏膜中持续高表达, 而活化的MMP9可分解多种蛋白底物, 甚至导致抗TNF药物无效. 近年来有学者提出, 高效且高选择性的MMP抑制剂的研发或将成为UC生物制剂研发的新方向[34]. 上述结果提示PPI网络筛选出的核心靶点在UC的调节炎症反应和

免疫应答上有着重要作用, 表明HMR治疗UC主要通过上述多靶点发挥作用.

KEGG富集分析显示, HMR治疗UC主要涉及的通路为炎症反应及肠黏膜免疫相关通路, 如TNF信号通路、NF-κB信号通路、Toll样受体信号通路等. 本研究发现, 在HMR治疗UC中TNF信号通路的基因数富集最多且表达显著. TNF信号通路可通过影响肠黏膜T细胞的活化、增殖, 促进Th1细胞的极化及效应功能, 上调γ干扰素的表达, 从而促进肠黏膜的炎症反应[35]. 同时, 还可作用于辅助性T细胞17使其分泌白介素17(interleukin-17, IL-17)增加, 导致肠黏膜免疫失调引发肠道炎症反应. 此外, TNF信号通路还能激活下游NF-κB通路, 促进IL-lβ、IL-6、IL-17等炎症因子释放[36], 而这些炎症因子又可以反作用于NF-κB信号通路, 调控多种炎症因子相关基因, 进一步加重肠道炎症反应. GO富集分析显示, HMR治疗UC与脂多糖刺激变化等生物过程有关, 且多发生在细胞的质膜外侧面、膜筏、细胞外基质区域, 通过影响细胞因子活性、整合素结合、丝氨酸型内肽酶活性等分子功能发挥作用. 本研究通过GO、KEGG富集分析证明HMR治疗UC是多个分子、多条信号通路对多种细胞生物学行为进行调节的结果.

4 结论

综上所述, HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分, 作用于IL-1β、IL-6、CCL2等多靶点, 调节TNF信号通路、NF-κB信号通路、TLR信号通路等多种信号通路, 从抗炎和调节肠道免疫等方面发挥对UC的治疗作用. 本次分析结果表明HMR治疗UC的多成分、多靶点、多通路的作用机制, 为今后临床应用和基础研究提供了一定的思路和参考.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性肠病, 常反复发作, 缠绵难愈, 多数需要终身用药维持. 长期使用抗UC药物可引发药物不良反应. 随着中医治疗的发展, 越来越多的中药方剂在治疗UC上展现出了较好的疗效. “黄连-木香-肉豆蔻”(Huanglian-Muxiang-Roudoukou, HMR)是众多名老中医治疗UC的常用组方, 研究其抗UC机制有助于药物开发和推广.

实验动机

探索HMR治疗UC的作用机制, 以期为该组方的进一步研究与临床应用提供参考.

实验目标

通过基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中的基因芯片分析结合网络药理学及分子对接方法探究HMR治疗UC的潜在分子机制.

实验方法

采用GEO数据库获取UC芯片数据, 运用R语言综合分析筛选出疾病差异表达基因, 获得UC的疾病靶标数据库; 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)分别检索HMR的活性成分及其作用靶点; 取疾病差异表达基因与药物作用靶点间的交集基因, 通过Cytoscape软件构建“中药-活性成分-疾病-靶点”网络和蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络并进行拓扑分析, 以此筛选出主要活性成分及核心靶点; 同时利用Metascapes数据库进行进行基因本体(gene ontology, GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路; 最后使用AutoDock vina软件对主要活性成分和核心靶点进行分子对接.

实验结果

共筛选得到UC差异表达基因967个, HMR活性成分29种, 对应的靶点163个. “中药-活性成分-疾病-靶点”网络中有活性成分24个, 主要活性成分涉及槲皮素、豆甾醇、小檗碱、β-谷甾醇、巴马汀等; 蛋白互作网络中有蛋白26个, 核心靶点涉及白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、CC趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶9(matrix metallopeptidase 9, MMP9)等; GO富集分析主要涉及脂多糖刺激变化等生物过程, 质膜外侧面等细胞成分, 细胞因子活性等分子功能; KEGG通路分析主要涉及TNF信号通路、核转录因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路等; 运用分子对接模拟证实排名前5的主要活性成分与核心靶点之间均具有较强的结合活性.

实验结论

通过生物信息学方法筛选及预测, HMR可能是通过槲皮素、豆甾醇及小檗碱等多成分, 作用于IL-1β、IL-6、CCL2等多靶点, 调节TNF信号通路、NF-κB信号通路、

TLRs信号通路等多种信号通路, 进而影响UC涉及的炎症、肠道免疫等多种方式, 来发挥改善UC的作用.

展望前景

基于以上分析, HMR治疗UC是通过多靶点、多通路的, 也提示中药的研究是较为复杂的, 需要从多维度、多靶点进行研究. 基于生物信息学方法, 本研究初步揭示了HMR治疗UC相关靶点之间的复杂关系, 也挖掘了其潜在治疗靶点及可能参与机制. 但对于HMR整体治疗UC的机制仍是初步的, 考虑到具体到临床中的个人更为复杂, 如药物的剂量、煎煮方法、剂型等不同, 会起到不一样的临床疗效. 因此, 基于以上不足, 仍需进一步开展相关的药理学实验, 进一步验证和阐明HMR治疗UC的作用机制.

5 参考文献

1 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识. 中国中西医结合杂志. 2023; 43: 5-11 [DOI: 10.7661/j.cjim.20221027.215]
2 王晓春, 肖景东. 中西医治疗溃疡性结肠炎研究概况. 中国民族民间医药 2020; 29: 40-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2020.2.zgmzmjyyzz202002012]
3 Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1465-1496.e17 [PMID: 31945351 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.007]
4 周从顺, 韩宇, 张彩凤, 常廷民, 曹芳芳. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的临床应用前景探讨. 中国微生态学杂志 2022; 34: 739-744 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202206022]
5 彭昊, 董筠. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究进展. 河南中医 2021; 41: 448-453 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2021.03.0103]
6 黄友, 杨莎莎, 林夏, 赵生嘉, 魏馨怡, 傅超美, 张臻. 基于网络药理-分子对接研究附子理中丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 药学学报 2020; 55: 1812-1822 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0936]
7 张强, 徐慧慧, 张润顺, 张小平, 张若宣, 吕文良. 基于方剂计量学与数据挖掘方法探讨姚乃礼教授治疗溃疡性结肠炎临证经验与用药规律分析. 辽宁中医药大学学报 2020; 22: 106-110 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2020. 05.026]
8 孟梦, 周强, 朱春洋, 张声生. 张声生教授辨治溃疡性结肠炎中医临证经验. 世界中医 2022; 17: 838-842 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.06.015]
9 钟彩玲, 缪旺冬, 赵喜颖, 罗云坚, 张北平. 基于数据挖掘方法罗云坚教授治疗溃疡性结肠炎用药规律研究. 中医药学报 2018; 46: 20-24 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.180172]
10 黄昊, 刘绍能, 姚乃礼. 姚乃礼辨治溃疡性结肠炎之经验. 江苏中医药 2023; 55: 26-28 [DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2023.04.007]
11 李昊天, 谢晶日, 孙志文. 谢晶日教授辨治溃疡性结肠炎经验. 浙江中医药大学学报 2023; 47: 624-628 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2023.06.008]
12 Huang S, Zhang Z, Li W, Kong F, Yi P, Huang J, Mao D, Peng W, Zhang S. Network Pharmacology-Based Prediction and Verification of the Active Ingredients and Potential Targets of Zuojinwan for Treating Colorectal Cancer. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2725-2740 [PMID: 32764874 DOI: 10.2147/DDDT.S250991]
13 毛琳慎, 任维, 梁盼, 马悦, 刘佳利, 罗钢, 李亚琴, 杨思进. 基于GEO数据库多芯片联合分析与网络药理学探索黄芪治疗心肌缺血再灌注损伤的机制研究. 时珍国医国药 2021; 32: 2140-2144 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.09.25]
14 邹孟龙, 黄晓燕, 陈雅璐, 宁芯. GEO芯片分析联合网络药理学探讨雷公藤治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 中国药理学通报 2021; 37: 1743-1749 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.019]
15 赖思佳, 王达洋, 李天力, 蒲凤兰, 王显. 基于分子对接和网络药理学的五指毛桃-贯叶金丝桃治疗微血管性心绞痛的机制研究. 中国中药杂志 2021; 46: 6474-6483 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210902.401]
16 王子怡, 王鑫, 张岱岩, 胡元佳, 李梢. 中医药网络药理学:《指南》引领下的新时代发展. 中国中药杂志 2022; 47: 7-17 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210914.702]
17 黄业保, 肖倩, 李红梅, 刘春强. 网络药理学在经典方剂治疗溃疡性结肠炎中的应用研究进展. 世界中医药 2023; 18: 560-565 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.04.021]
18 Riemschneider S, Hoffmann M, Slanina U, Weber K, Hauschildt S, Lehmann J. Indol-3-Carbinol and Quercetin Ameliorate Chronic DSS-Induced Colitis in C57BL/6 Mice by AhR-Mediated Anti-Inflammatory Mechanisms. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 [PMID: 33668818 DOI: 10.3390/ijerph18052262]
19 Wen S, He L, Zhong Z, Zhao R, Weng S, Mi H, Liu F. Stigmasterol Restores the Balance of Treg/Th17 Cells by Activating the Butyrate-PPARγ Axis in Colitis. *Front Immunol* 2021; 12: 741934 [PMID: 34691046 DOI: 10.3389/fimmu.2021.741934]
20 Ding K, Tan YY, Ding Y, Fang Y, Yang X, Fang J, Xu DC, Zhang H, Lu W, Li M, Huang SC, Cai ML, Song Y, Ding YJ, Zhang SM. β-Sitosterol improves experimental colitis in mice with a target against pathogenic bacteria. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5687-5694 [PMID: 30548286 DOI: 10.1002/jcb.27853]
21 李恒, 左建平, 唐炜. 小檗碱通过调控溃疡性结肠炎肠道神经免疫炎症保护黏膜屏障损伤. 中国药理学与毒理学杂志 2019; 33: 673
22 Dong Y, Fan H, Zhang Z, Jiang F, Li M, Zhou H, Guo W, Zhang Z, Kang Z, Gui Y, Shou Z, Li J, Zhu R, Fu Y, Sarapultsev A, Wang H, Luo S, Zhang G, Hu D. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/β-catenin pathway. *Int J Biol Sci* 2022; 18: 1381-1397 [PMID: 35280677 DOI: 10.7150/ijbs.65476]
23 Fujii A, Okuyama T, Wakame K, Okumura T, Ikeya Y, Nishizawa M. Identification of anti-inflammatory constituents in Phellodendri Cortex and Coptidis Rhizoma by monitoring the suppression of nitric oxide production. *J Nat Med* 2017; 71: 745-756 [PMID: 28681120 DOI: 10.1007/s11418-017-1107-4]
24 Mai CT, Wu MM, Wang CL, Su ZR, Cheng YY, Zhang XJ. Palmatine attenuated dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis via promoting mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation. *Mol Immunol* 2019; 105: 76-85 [PMID: 30496979 DOI: 10.1016/j.molimm.2018.10.015]
25 Shimoda M, Horiuchi K, Sasaki A, Tsukamoto T, Okabayashi K, Hasegawa H, Kitagawa Y, Okada Y. Epithelial Cell-Derived a Disintegrin and Metalloproteinase-17 Confers Resistance to Colonic Inflammation Through EGFR Activation. *EBioMedicine* 2016; 5: 114-124 [PMID: 27077118 DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.007]
26 张智, 钟子劭, 余卫峰, 陈远方, 黄穗平. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 403-407 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.06.01]
27 Dinallo V, Marafini I, Di Fusco D, Laudisi F, Franzè E, Di Grazia A, Figliuzzi MM, Caprioli F, Stolfi C, Monteleone I, Monteleone G. Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 772-784 [PMID: 30715224 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy215]
28 Priem D, Devos M, Druwé S, Martens A, Slowicka K, Ting AT, Pasparakis M, Declercq W, Vandenabeele P, van Loo G, Bertrand MJM. A20 protects cells from TNF-induced apoptosis through linear ubiquitin-dependent and -independent mechanisms. *Cell Death Dis* 2019; 10: 692 [PMID: 31534131 DOI: 10.1038/s41419-019-1937-y]

29 缪志伟, 徐艳, 宁丽琴, 严晶, 顾鸣佳, 叶柏. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎分子机制的网络药理学分析及初步验证. 中国中药杂志 2020; 45: 1808-1815 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20191112.406]
30 李旭辉, 肖炜明. T细胞和B细胞及其细胞因子在炎症性肠病中的作用研究进展. 医学综述 2020; 26: 209-213 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.02.001]
31 张兴华, 邢洁, 孙灿, 张希, 王拥军. 溃疡性结肠炎中B细胞对巨噬细胞趋化作用的初步研究. 首都医科大学学报 2022; 43: 42-46 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795. 2022. 01. 009]
32 Lopetuso LR, Gasbarrini A. Fighting the Hype for Predictors of Efficacy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 764-765 [PMID: 31689346 DOI: 10.1093/ibd/izz274]
33 Bai X, Bai G, Tang L, Liu L, Li Y, Jiang W. Changes in MMP-2, MMP-9, inflammation, blood coagulation and intestinal mucosal permeability in patients with active ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2020; 20: 269-274 [PMID: 32536995 DOI: 10.3892/etm.2020.8710]
34 唐舒婷, 廖桂彬, 龚嘉倩, 吴苑, 黄梦芬, 陈明榆, 赵利娜, 陈斌. 基于网络药理学联合分子对接探析香连丸治疗溃疡性结肠炎的分子机制. 中药新药与临床药理 2021; 32: 365-373 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.010]
35 尹凤荣, 战蓉蓉, 王冬, 宋佳, 李辉, 张红, 张晓岚. TL1A通过调控IL-17和IFN-γ促进慢性实验性结肠炎相关肠纤维化的发生. 中国病理生理杂志 2020; 36: 1096-1103 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.06.019]
36 Jarosz-Griffiths HH, Holbrook J, Lara-Reyna S, McDermott MF. TNF receptor signalling in autoinflammatory diseases. *Int Immunol* 2019; 31: 639-648 [PMID: 30838383 DOI: 10.1093/intimm/dxz024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月28日; 31(20): 863-870

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.863

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的术前鉴别

傅天炜, 张成武, 方海星

傅天炜, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

张成武, 杭州医学院附属浙江省人民医院肿瘤中心普通外科, 肝胆胰外科, 微创外科 浙江省杭州市 314408

方海星, 浙江中医药大学附属富阳区第一人民医院普通外科, 肝胆外科 浙江省杭州市 311499

傅天炜, 住院医师, 在读硕士, 主要研究肝脏、胆道疾病.

作者贡献分布: 研究设计、数据分析、论文撰写由傅天炜完成. 论文修改及指导意见由张成武及方海星完成.

通讯作者: 方海星, 医学硕士, 主任医师, 311499, 浙江省杭州市富阳区富春街道北环路429号, 浙江省杭州市富阳区第一人民医院肝胆外科. frankson79@hotmail.com

收稿日期: 2023-09-10
修回日期: 2023-10-05
接受日期: 2023-10-23
在线出版日期: 2023-10-28

Preoperative differential diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder carcinoma

Tian-Wei Fu, Cheng-Wu Zhang, Hai-Xing Fang

Tian-Wei Fu, The Second Clinical Medical College & Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Cheng-Wu Zhang, Department of General Surgery, Cancer Center; Department of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery and Minimally Invasive Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital & Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 314408, Zhejiang Province, China

Hai-Xing Fang, Department of Hepatobiliary Surgery, Fuyang District First People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311499, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Xing Fang, Master of Medicine, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Fuyang District First People's Hospital, Affiliated People's Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 429 North Ring Road, Fuchun Street, Fuyang District, Hangzhou 311499, Zhejiang Province, China. frankson79@hotmail.com

Received: 2023-09-10
Revised: 2023-10-05
Accepted: 2023-10-23
Published online: 2023-10-28

Abstract

BACKGROUND

Because the clinical and imaging features of xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) and gallbladder carcinoma (GBC) are very similar, it is often difficult to distinguish them clinically. Based on abdominal ultrasound and contrast-enhanced CT, this study analyzed the differences in demographic characteristics, laboratory indicators, tumor markers, and imaging features between patients with XGC and those with GBC. Then a diagnostic model was constructed to assist clinicians in the diagnosis and treatment of the two conditions.

AIM

To analyze the differences in clinical and imaging features between XGC and GBC patients, and to establish a diagnostic model for the two conditions.

METHODS

From January 2011 to September 2022, 67 patients with XGC and 139 patients with GBC who underwent abdominal ultrasonography and abdominal contrast-enhanced CT and had definite postoperative pathological diagnosis at Zhejiang Provincial People's Hospital were retrospectively analyzed. The differences in clinical manifestations and laboratory and imaging findings between the two groups were analyzed.

RESULTS

Gender, γ-glutamyl transpeptadase (GGT), carcinoembryonic antigen (CEA), mean gallbladder wall thickness, gallbladder

wall thickening pattern (gallbladder wall involvement < 50%), gallstones, and retroperitoneal lymphadenopathy were independent risk factors for differentiating XGC from GBC. The cut-off values for GGT and CEA were 28 U/L and 3.2 ug/L, respectively.

CONCLUSION

There are significant differences in some clinical and imaging features between XGC and GBC, which can provide reference value for their preoperative differential diagnosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Xanthogranulomatous cholecystitis; Gallbladder carcinoma; Differential diagnosis; Clinical analysis; Gallbladder stones

Citation: Fu TW, Zhang CW, Fang HX. Preoperative differential diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(20): 863-870
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/863.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.863

摘要

背景

由于黄色肉芽肿性胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC)和胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)临床及影像学特征过于相似, 故在临床诊疗过程中两者常常难以区别. 本研究基于腹部超声及增强CT, 分析两者人口学特征、实验室指标、肿瘤标志物以及影像学特征的差异. 进而构建诊断模型, 辅助临床医生诊疗.

目的

回顾性分析黄色肉芽肿性胆囊炎和胆囊癌病人临床及影像学特征的差异, 归纳鉴别二者的危险因素并构建诊断模型.

方法

回顾性分析浙江省人民医院2011-01/2022-09本院术前行腹部超声联合腹部增强CT且术后病理诊断明确的67例XGC患者和139例GBC患者, 分析2组患者的临床表现、实验室和影像学表检查的差异.

结果

分析两组患者临床及影像学特征, 性别、γ-谷氨酰胺转移酶(γ-glutamyl transpeptadase, GGT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式(胆囊壁受累<50%)、是否合并胆囊结石和腹膜后淋巴结肿大是鉴别XGC与GBC的独立危险因素. GGT和CEA的最佳临界值分别为28 U/L、CEA3.2 ug/L.

结论

XGC与GBC的部分临床及影像学特征存在显著差异, 可以为术前鉴别诊断提供参考价值.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 黄色肉芽肿性胆囊炎; 胆囊癌; 鉴别诊断; 临床分析; 胆囊结石

核心提要: 本研究纳入单中心较大样本量黄色肉芽肿性胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC)和胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)患者. 性别、γ-谷氨酰胺转移酶(γ-glutamyl transpeptadase, GGT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式(受累<50%)、是否合并胆囊结石和腹膜后淋巴结肿大是鉴别XGC与GBC的独立危险因素. GGT和CEA的最佳临界值分别为28 U/L、CEA3.2 ug/L.

文献来源: 傅天炜, 张成武, 方海星. 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的术前鉴别. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 863-870
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/863.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.863

0 引言

黄色肉芽肿性胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC), 即纤维性黄色肉芽肿性胆囊炎或蜡质样组织细胞肉芽肿, 是一种以胆囊慢性炎症为基础、较为少见的特殊类型的良性胆囊炎性病变[1]. 其病因目前尚不明确, 可能与急慢性胆管结石和胆囊压力升高引起的胆道梗阻相关[2]. 也有不少学者认为与罗-阿氏窦破裂或溃疡相关, 胆汁进入胆囊壁并向组织间隙浸润, 导致组织对胆汁进行吞噬的炎症反应. 镜下表现为泡沫细胞、多核巨细胞及纤维组织增生, 切片中可见胞浆内含脂质的吞噬细胞[2,3]. 广泛的炎性纤维导致胆囊壁增厚和形成多个黄褐色结节[4]. 炎症过程通常扩散到邻近的器官, 从而在胆囊周围形成一个类似肿瘤的肿块[5]. 由于XGC的临床表现及影像学特征与胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)极为相似, 两者在临床工作中鉴别诊断较为困难. 而正确的临床诊断对XGC和GBC病人的下一步治疗至关重要, 早期识别和鉴别这两类疾病可以显著改善患者预后.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析浙江省人民医院2011-01/2022-09术后病理诊断明确的67例XGC患者和139例GBC患者, 纳排标准如下.

纳入标准: (1)术后病理诊断明确为XGC和GBC; (2)临床表现、实验室检查、影像学检查包括腹部超声联

合腹部增强CT等资料完整; (3)年龄18-90岁.

排除标准: (1)除去XGC合并GBC患者; (2)GBC组除去继发性胆囊恶性肿瘤患者; (3)XGC组除去合并恶性肿瘤患者.

所有实验均按照《赫尔辛基宣言》进行, 涉及人类参与者的研究中进行的所有程序均按照伦理委员会的伦理标准进行. 由于本研究是回顾性研究, 使用并分析了回顾性数据, 因此放弃IRB书面知情同意.

1.2 方法 回顾性分析2组患者的临床资料: (1)基本资料和临床表现, 包括性别、年龄、BMI, 有无腹痛、黄疸、发热、恶心呕吐; (2)实验室检查结果, 包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、血小板(platelet, PLT)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰胺转移酶(γ-glutamyl transpeptadase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 血清肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和糖类抗原125(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3); (3)纳入患者既往行腹部超声和腹部增强CT检查, 影像学特征包括平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式(局部增厚定义为胆囊所有CT层面增厚的胆囊壁受累<50%, 弥漫增厚定义为任一平面胆囊壁受累≥50%), 以及有无胆囊粘膜中断、胆囊结石、肝内外胆管扩张、胆囊颈和腹膜后淋巴结肿大. 分析比较XGC患者和GBC患者术前临床及影像学特征差异, 构建诊断模型, 明确鉴别两者的独立危险因素, 为临床医生诊断提供参考信息.

统计学处理 研究数据采用SPSS 26.0软件进行分析. 计量资料中, 满足正态分布者以平均值(mean)±标准差(SD)表示, 偏态分布者以中位数以及其四分位数范围(IQR)表示, 并使用Mann-Whitney *U*检验进行比较. 计数资料则以频数及百分比表示, 适当情况下行卡方检验或费舍尔精确检验进行比较. 统计学显著性用[a]*P*<0.05或[b]*P*<0.001, 取双尾.

2 结果

本研究最终收录浙江省人民医院2011-01/2022-09术后病理诊断明确的69例XGC患者和139例GBC患者, 其临床及影像学特征如表1、表2所示.

2.1 患者基本资料 胆囊炎组女性患者24例(35.8%), 平均年龄65.7岁±11.0岁. 胆囊癌组女性患者93例(66.9%), 平均年龄63.7岁±15.3岁. 两组对比下, 患者年龄及体重BMI指数无统计学差异, 性别构成比差异存在统计学意义(*P*<0.001).

2.2 患者临床症状和体征 2组比较, 入院时上腹部疼痛、腹胀、发热存在统计学意义(*P*<0.05), 而恶心呕吐及外观黄疸无统计学差异.

2.3 患者实验室及肿瘤标志物检查 两组比较WBC、ALB、GGT、PT、AFP、CEA存在统计学差异(*P*<0.05), 剩余实验室检查未见统计学差异.

2.4 患者腹部B超及腹部增强CT表现 2组患者比较, XGC组和GBC组患者胆囊壁较正常胆囊均存在不同程度胆囊壁的增厚, XGC组胆囊壁厚度中位数及其四分位间距为6(4,9) mm, GBC组胆囊壁厚度中位数及其四分位间距为14(8,28) mm, 两组患者胆囊壁平均厚度比较差异具有统计学意义(*Z* = -6.16, *P*<0.001). 本研究中XGC组患者胆囊壁由62.7%弥漫性增厚和37.3%局限性增厚构成. 而在GBC组中, 胆囊壁增厚方式为36.7%弥漫性增厚和63.3%局限性增厚构成. 比较两组患者胆囊壁增厚方式, 其差异存在统计学意义(*P*<0.001). 除此之外, 合并胆囊粘膜壁中断、胆囊结石及腹膜后淋巴结肿大在XGC组和GBC组患者中的差异均具有统计学意义(*P*<0.05), 而两者合并肝内外胆管扩张和胆囊颈淋巴结肿大无统计学差异.

2.5 诊断模型构建 存在显著统计学意义的连续变量通过ROC曲线分析选择最佳并转换为二分类变量. 本研究中CEA最佳临界值为3.15 ug/L(图1), GGT和平均胆囊壁厚度最佳临界值分别为27.5 U/L、9.25 mm. CEA、GGT及平均胆囊壁厚度依次按照3.2 ug/L、28 U/L、10 mm转换为二分类变量, 转换后的变量在两组间的差异仍具备显著统计学(如表3所示). 逐步将变量纳入二元Logistic回归模型, 性别女、GGT<28 U/L、CEA≥3.2 ug/L、平均胆囊壁厚度≥10 mm、胆囊壁局灶性增厚(胆囊壁受累<50%)、不合并胆囊结石和腹膜后淋巴结肿大是诊断GBC的独立预测危险因素(表4). 通过ROC曲线评估CEA数值和诊断模型诊断效能, 模型ROC曲线下面积为0.894(95%CI: 0.845-0.943)(图2), 其校正曲线如图3所示.

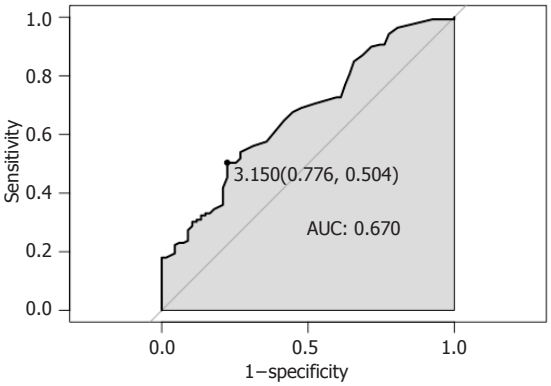
3 讨论

XGC是一类病因机制不明确且少见的胆囊良性疾病, 病理可见胆囊壁增厚伴有黄色肉芽肿形成, 囊壁呈重度增生及纤维化, 可见泡沫状组织细胞, 部分可出现囊壁钙化及出血等表现[6]. 伴随XGC慢性炎症的进展, 其肝脏及周边邻近器官粘连致密, 局部纤维组织增多, 部分患者病灶侵犯附近器官继而形成内瘘[7]. GBC存在肿瘤的局部浸润和肝脏侵犯, 故XGC和GBC在形态学和影像学上

表 1　一般资料对比

	合计(n = 206)	XGC组(n = 67)	GBC组(n = 139)	P
性别, 女(%)	117(57.8%)	24(35.8%)	93(66.9%)[a]	<0.001
年龄, 岁	65.0 ± 12.56	63.7 ± 15.3	65.7 ± 11.0	0.575
BMI, kg/m^2	22.8 ± 3.3	22.9 ± 2.86	22.7 ± 3.57	0.391
上腹痛(%)	154(74.8%)	63(94.0%)	91(65.5%)[a]	<0.001
腹胀(%)	59(28.6%)	26(38.8%)	33(23.7%)[b]	0.025
发热(%)	59(28.6%)	26(38.8%)	33(23.7%)[b]	0.025
恶心呕吐(%)	55(26.7%)	23(34.3%)	32(23.0%)	0.086
黄疸(%)	43(20.9%)	15(22.4%)	28(20.1%)	0.711
WBC, 10^9/L	6.52(4.90, 8.95)	8.19(5.86, 11.54)	6.05(4.70, 7.72)[b]	<0.001
HB, g/L	124.3 ± 18.7	126.4 ± 18.6	123.2 ± 18.7	0.419
PLT, 10^9/L	223(174, 282)	233(176, 290)	218(173, 278)	0.612
ALB, g/L	38.0 ± 5.3	36.1 ± 5.2	39.0 ± 5.1[a]	<0.001
ALT, U/L	29(14, 98)	39(16, 127)	26(13, 92)	0.266
AST, U/L	28(21, 77)	31(19, 85)	27(21, 75)	0.584
GGT, U/L	66(26, 296)	125(39, 280)	56(22, 306)[b]	0.010
ALP, U/L	121(85, 240)	129(96, 284)	112(82, 235)	0.119
TB, μmol/L	16.4(11.9, 38.2)	18.5(13.0, 38.1)	16.0(11.8, 39.7)	0.466
TBA, μmol/L	6.9(3,8, 18.0)	7.0(4.1, 14.5)	6.9(3.5, 27.2)	0.829
PT, s	11.9(11.1, 12.6)	12.2(11.6, 12.9)	11.8(11.1, 12.3)[a]	0.008
AFP, μg/L	2.4(1.8, 3.4)	2.1(1.6, 3.3)	2.5(1.8, 3.7)[b]	0.026
CEA, μg/L	2.6(1.6, 4.6)	2(1.1, 3.1)	3.2(1.7, 5.5)[a]	<0.001
CA19–9, U/mL	43.5(13.2, 223.1)	60(16.1, 275.8)	35.1(12.1, 191.6)	0.564
CA125, U/mL	22.2(12.0, 35.7)	23.1(12.0, 34.2)	21.6(11.7, 37.8)	0.106
CA15–3, U/mL	11.1(8.3, 16.1)	10.1(7.9, 16.1)	11.5(8.6, 16.2)	0.099

[a]P<0.01, [b]P<0.05, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较. XGC: 黄色肉芽肿性胆囊炎; GBC: 胆囊癌; WBC: 白细胞计数; ALB: 白蛋白; HB: 血红蛋白; PLT: 血小板; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; GGT: γ–谷氨酰胺转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; TBA: 总胆汁酸; PT: 凝血酶原时间; CEA: 癌胚抗原; CA19–9: 糖类抗原19–9; CA125: 糖类抗原125; CA15–3: 糖类抗原125.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.863 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　CEA水平的ROC曲线分析及最佳临界值. CEA: 癌胚抗原; ROC曲线: 受试者操作特征曲线; AUC: 曲线下面积.

都极为相似. 而XGC和GBC临床均可表现急性或慢性胆囊炎的特征, 如右上腹痛、寒战发热、恶心呕吐、黄疸等表现.

XGC治疗理论上行单纯胆囊切除即可达到治疗效果, 但其常侵犯邻近器官, 包括肝脏、十二指肠、结肠肝区等, 继发的内瘘、炎性狭窄、胆囊穿孔和Mirizzi综合症等极大地提高了手术难度[8], 且XGC术后并发症概率高达20%[9], 术前评估尤其重要. 而GBC患者的手术治疗重点在于评估肿瘤分期, 考虑浆膜侵犯甚至肝脏侵犯患者应该扩大切除范围完整切除肿瘤并行术中冰冻病

表 2　影像学特征对比

	合计(n = 206)	XGC组(n = 67)	GBC组(n = 139)	P
胆囊壁厚度, mm	11(5, 20)	6(4, 9)	14(8, 28)[a]	<0.001
胆囊壁增厚方式				<0.001
局灶性增厚	113(54.9%)	25(37.3%)	88(63.3%)[a]	
弥漫性增厚	93(45.1%)	42(62.7%)	51(36.7%)[a]	
胆囊壁粘膜中断	162(78.6%)	32(47.8%)	130(93.5%)[a]	<0.001
合并胆囊结石	121(58.7%)	58(86.6%)	63(45.3%)[a]	<0.001
肝内外胆管扩张	81(39.3%)	22(32.8%)	59(42.4%)	0.187
胆囊颈淋巴结肿大	61(29.6%)	17(25.4%)	44(31.7%)	0.417
腹膜后淋巴结肿大	34(16.5%)	2(3.0%)	32(23.0%)[a]	<0.001

[a]P<0.01, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较. XGC: 黄色肉芽肿性胆囊炎; GBC: 胆囊癌.

表 3　连续变量临界值转换

	合计(n = 206)	XGC组(n = 67)	GBC组(n = 139)	P
GGT(U/L)				<0.001
<28	54(26%)	5(7%)	49(35%)[a]	
≥28	152(74%)	62(93%)	90(65%)[a]	
CEA(ug/L)				<0.001
<3.2	121(59%)	52(78%)	69(50%)[a]	
≥3.2	85(41%)	15(22%)	70(50%)[a]	
胆囊壁厚度(mm)				<0.001
<10	97(47%)	52(78%)	45(32%)[a]	
≥10	109(53%)	15(22%)	94(68%)[a]	

[a]P<0.01, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较. XGC: 黄色肉芽肿性胆囊炎; GBC: 胆囊癌; GGT: γ–谷氨酰胺转移酶; CEA: 癌胚抗原.

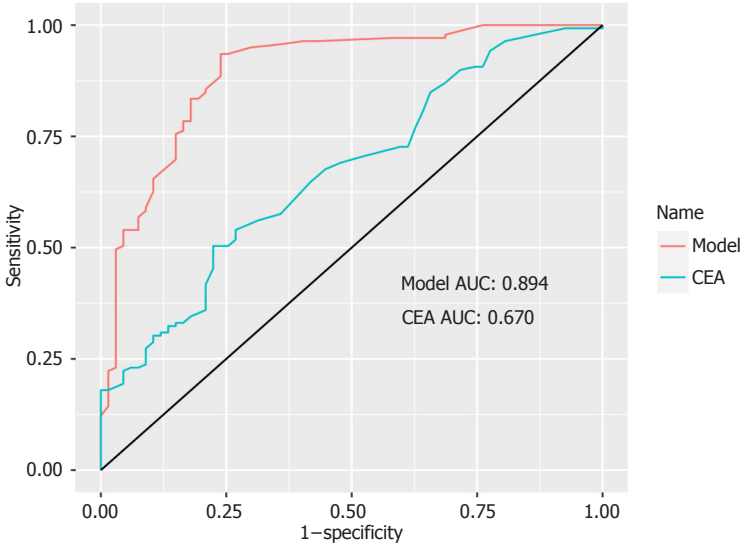
表 4　术前鉴别模型构建

变量	单因素OR值(95%CI)	P	多因素OR值(95%CI)	P
性别, 女	3.62(1.97–6.68)	<0.001	4.54(1.95–10.58)	<0.001
GGT≥28 U/L	0.15(0.06–0.39)	<0.001	0.21(0.07–0.65)	0.007
CEA≥3.2 ug/L	3.52(1.81–6.83)	<0.001	4.42(1.83–10.65)	0.001
胆囊壁厚度≥10 mm	7.24(3.69–14.23)	<0.001	3.70(1.58–8.68)	0.003
胆囊壁增厚方式	0.30(0.17–0.56)	<0.001	0.40(0.18–0.90)	0.027
合并胆囊结石	0.13(0.06–0.28)	<0.001	0.16(0.06–0.44)	<0.001
腹膜后淋巴结肿大	9.72(2.25–41.91)	<0.001	5.91(1.04–33.6)	<0.001

[a]P<0.05, 胆囊癌组与黄色肉芽肿性胆囊炎组比较. GGT: γ–谷氨酰胺转移酶; CEA: 癌胚抗原.

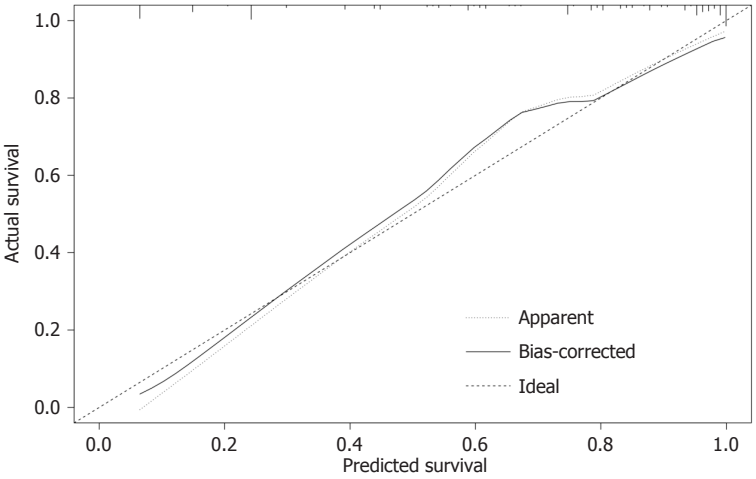
理检查切缘, 预期的术式是包括淋巴结清扫在内的胆囊癌根治术[9]. 因此, 正确的术前诊断至关重要, XGC患者误诊为GBC将大大增加手术切除范围、手术难度及术后并发症的概率, 而可根治切除的GBC患者误诊为XGC行单纯的胆囊切除将严重影像患者生存预后.

XGC纳入研究的病例数有限且地区差异性大, 因此各个中心患病年龄及性别构成的报道差异也较大, 有文献报道XGC男性发病率较女性高[10]. 而较为共识的是GBC在女性中的发病率是男性的2到6倍[11], 本研究中XGC患者男性多见, 而GBC患者则以女性更为多见. 其次, 模型纳入CEA和GGT两个实验室指标. XGC组患者血清GGT普遍高于GBC组患者, 本研究中最佳临界值为28 U/L, 与临床常用临界值较为接近. 血清GGT多反映胆道受累情况[12], 作者认为这可能与XGC



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.863 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　CEA及诊断模型的ROC曲线. CEA: 癌胚抗原; ROC曲线: 受试者操作特征曲线; AUC: 曲线下面积.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.863 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　诊断模型的校正曲线.

胆囊壁肉芽肿压迫胆管、侵犯周围肝脏、甚至与肝内胆管形成瘘管相关. XGC的侵袭性预示着其大多数患者伴随着GGT数值升高, 而早期GBC患者可不累犯胆管, 甚至不表现为胆囊炎症. 不少学者对XGC和GBC患者肿瘤标志物表达差异进行研究, Yu等[13]认为XGC中肿瘤标志物的升高加大了其与GBC鉴别的难度, 胆管结石合并胆管炎、胆道梗阻、GBC以及XGC引起的胆道损伤等均可能导致肿瘤标志物如CA19-9升高[14]. 一项包含240例XGC和GBC患者的回顾性研究显示, GBC患者血CEA水平显著高于XGC(P = 0.007)[15], 本研究中两者CEA数值存在显著差异且最佳临界值为3.2 ug/L, 作者认为GBC患者CEA临界值降低可能有助于其与其他胆囊疾病相鉴别.

腹部超声及腹部增强CT是胆囊手术术前较为普及的影像学检查, 但两者可用于鉴别诊断的影像学特征目前尚且存在较大争议[15,16], XGC和GBC均可伴随胆囊壁弥漫性增厚和胆囊结石[7]. XGC患者合并胆囊结石的比例可高达85%-100%[17], 胆管结石也是XGC形成机制中的重要一环. 而长期胆囊结石伴慢性炎症是GBC公认的发生机制, 近60%-90%合并有胆囊结石. 本项研究胆囊所有CT层面增厚胆囊壁是否受累50%为界限, GBC胆囊壁以局灶性增厚为主, 而XGC则以弥漫性为主, 以上结果同既往文献相似[18], 且GBC组平均胆囊壁厚度显著大于XGC组. 先前研究证实此分类标准在鉴别XGC和GBC中的可行性[19], 而胆囊壁厚度临界值划分包括10 mm[16]以及20 mm[7]等, 本项研究最佳临界值接近前者. 此外, 本

研究中两者胆囊颈部及周围淋巴结肿大的差异未见统计学差异, 而腹膜后淋巴结肿大预示着GBC进展导致的淋巴结转移, 在GBC中晚期患者中多见. Zhou等[16]影像学特征的机器学习的研究报道中, 是否合并胆囊结石、粘膜线中断、外周淋巴结节肿大(>10 mm)、胆管扩张和壁内结节是腹部增强CT鉴别XGC和GBC的典型征象. 而本研究中两者合并肝内外胆管扩张无显著差异, 这可能与未进行肝内和肝外胆管扩张分类相关.

仍有许多存在统计学差异的变量未纳入诊断模型. 腹痛多见于XGC患者, 这可能与肉芽肿压迫继发梗阻性黄疸、与邻近器官的内瘘形成以及胆囊慢性炎症急性发作相关, 而部分GBC患者可无明显腹痛. 其次, XGC和GBC患者实WBC、ALB、PT数值均存在统计学差异. WBC升高和PT延长多与胆囊炎症相关. 两组患者ALB也存在显著差异, 出乎我们意料的是GBC组ALB数值普遍比XGC组高. 尽管如此, 作者认为ALB与个体营养状况相关且个体差异大, 纳入模型仍需要进一步论证. 胆囊粘膜线中断存在统计学差异, XGC因结石或胆汁淤积等因素致使胆汁渗入到胆囊壁内产生胆固醇和脂质, 形成的黄色肉芽肿性病变推压胆囊上皮使其移位, 故挤压较少造成粘膜中断, 粘膜中断多提示GBC[20,21].

随着影像学研究进展, 腹部增强MR、DWI信号和ADC信号等影像学特征在鉴别XGC和GBC方面起重要作用[16], 基于机器学习的影像学算法也多有报道[22,23], 甚至有文献报道XGC和GBC血清样本外泌体mRNA、lncRNA和circRNA存在差异表达[24]. 尽管目前在影像学上诊断 XGC的准确率有所提高, 但两者的术前鉴别诊断仍不令人满意. XGC在临床工作中较为罕见, 且大多数XGC患者因影像学特征不显著而诊断为胆囊炎症, 仅有少部分难以鉴别的患者行进一步的增强MR检查. 所以作者认为高敏感度及特异性的检查难以在该类人群中普及是两者难以鉴别的原因之一, 目前有效鉴别两者仍依赖于术前检查和术中冰冻切片. 在两者难以鉴别时, 手术方式仍偏向过度治疗. 然而, 一项胆囊癌病理的回顾性研究中, 8%的GBC患者术中因术中大体观正常而漏诊[25], 术中冰冻切片尚且存在取样的误差. 本研究构建的模型旨在识别诊断GBC的危险因素, 辅助术中冰冻切片结果的判读.

4 结论

综上所述, XGC和GBC术前鉴别仍十分非常困难, 目前尚无完全可靠的确定性诊断手段, 需结合患者各方面信息综合分析, 也期待未来更大样本量以及更多影像学特征的研究.

文章亮点

实验背景

回顾性分析单中心较大样本量的黄色肉芽肿胆囊炎(xanthogranulomatous cholecystitis, XGC)和胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)患者病例, 纳入多项人口学、实验室以及影像学特征, 总结归纳了鉴别两者的独立危险因素. XGC和GBC在临床工作中难以区别, 两者存在相似的症状和影像学特征. 目前两者术前鉴别仍是难点, 术者需要多方面评估鉴别这两类病人.

实验动机

关于XGC和GBC鉴别的术前鉴别, 当前国内外大多数文献局限于肿瘤标志物和影像学特征, 少有文献报道两者实验室指标的差别. 而腹部超声及腹部增强CT是胆囊炎最为常见的术前检查.

实验目标

构建涵盖人口学、实验室以及影像学特征的模型, 并对连续变量划分最佳临界值.

实验方法

对病例诊断明确的患者进行筛选, 统计分析XGC和GBC患者存在统计学差异的变量, 对纳入多因素模型的连续变量根据最佳临界值进行二分类转换, 最终构建术前诊断模型.

实验结果

本研究达到预期目标, 发现XGC和GBC患者在人口学、实验室以及影像学特征存在统计学意义(P<0.05). γ-谷氨酰胺转移酶(γ -glutamyl transpeptadase, GGT)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及平均胆囊壁厚度最佳临界值为3.2 ug/L、28 U/L、10 mm. 验证了CEA及胆囊壁厚度在先前研究中的差异. 创新性得引入GGT以及CEA的最佳临界值.

实验结论

本研究创新性提出GGT在XGC与GBC间的差异表达, 首次提出鉴别两者的CEA、GGT最佳临界值, 分别为3.2 ug/L、28 U/L. 最终纳入模型的变量, 性别、GGT、癌胚抗原、平均胆囊壁厚度、胆囊壁增厚方式、是否合并胆囊结石以及腹膜后淋巴结肿大.

展望前景

尽管高准确性的影像学检查和术中冰冻切片仍是鉴别XGC和GBC的最可靠方式, 但是我们仍可以从多方面发

现两者存在差异. 如何更科学筛选两者存在差异的变量纳入模型, 如何运用临床模型弥补影像学以及术中冰冻的局限性, 以上都是我们前进的方向.

5 参考文献

1 Zhao F, Lu PX, Yan SX, Wang GF, Yuan J, Zhang SZ, Wang YX. CT and MR features of xanthogranulomatous cholecystitis: an analysis of consecutive 49 cases. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1391-1397 [PMID: 23726123 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.04.026]

2 Benbow EW. Xanthogranulomatous cholecystitis associated with carcinoma of the gallbladder. *Postgrad Med J* 1989; 65: 528-531 [PMID: 2690047 DOI: 10.1136/pgmj.65.766.528]

3 Roberts KM, Parsons MA. Xanthogranulomatous cholecystitis: clinicopathological study of 13 cases. *J Clin Pathol* 1987; 40: 412-417 [PMID: 3584484 DOI: 10.1136/jcp.40.4.412]

4 Kwon AH, Matsui Y, Uemura Y. Surgical procedures and histopathologic findings for patients with xanthogranulomatous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 204-210 [PMID: 15275874 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.018]

5 Garcea G, Rajesh A, Dennison AR. Surgical management of cystic lesions in the liver. *ANZ J Surg* 2013; 83: E3-E20 [PMID: 22537174 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2012.06096.x]

6 Jordan AR, Becker N, Jöhren HP, Zimmer S. Early Childhood Caries and Caries Experience in Permanent Dentition: A 15-year Cohort Study. *Swiss Dent J* 2016; 126: 114-119 [PMID: 26915485]

7 严焕军, 忻畅, 卓奇峰, 陈磊, 陈明良. 黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌的特征鉴别分析. 中国中西医结合外科杂志 2016; 22: 485-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2016.05.019]

8 郑渤伟, 李丹. 黄色肉芽肿性胆囊炎223例诊治分析. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.01.011]

9 李镇利, 杨田. 黄色肉芽肿性胆囊炎的诊断和外科治疗. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 247-252 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.02.007]

10 王建美, 杨宏远, 纪建美, 肖杨锐. 黄色肉芽肿性胆囊炎的诊断及鉴别诊断. 医学影像学杂志 2013; 23: 1729-1732+1739

11 Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-1602 [PMID: 16397865 DOI: 10.1002/ijc.21683]

12 Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 41-54 [PMID: 15062192 DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00136-3]

13 Yu H, Yu TN, Cai XJ. Tumor biomarkers: help or mislead in the diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis?-analysis of serum CA 19-9, carcinoembryonic antigen, and CA 12-5. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3044-3047 [PMID: 23981609]

14 Shetty GS, Abbey P, Prabhu SM, Narula MK, Anand R. Xanthogranulomatous cholecystitis: sonographic and CT features and differentiation from gallbladder carcinoma: a pictorial essay. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 480-485 [PMID: 22488612 DOI: 10.1007/s11604-012-0080-9]

15 Xiao J, Zhou R, Zhang B, Li B. Noninvasive preoperative differential diagnosis of gallbladder carcinoma and xanthogranulomatous cholecystitis: A retrospective cohort study of 240 patients. *Cancer Med* 2022; 11: 176-182 [PMID: 34837350 DOI: 10.1002/cam4.4442]

16 Zhou QM, Liu CX, Zhou JP, Yu JN, Wang Y, Wang XJ, Xu JX, Yu RS. Machine Learning-Based Radiological Features and Diagnostic Predictive Model of Xanthogranulomatous Cholecystitis. *Front Oncol* 2022; 12: 792077 [PMID: 35280759 DOI: 10.3389/fonc.2022.792077]

17 张旭日, 崔乃强, 赵二鹏, 张毓青, 么国旺. 45例黄色肉芽肿性胆囊炎临床治疗分析. 中国中西医结合外科杂志 2011; 17: 352-354 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2011.04.005]

18 田刚, 魏梦绮, 王霞, 李恒, 张晟, 韩志巍. CT检查在黄色肉芽肿性胆囊炎与胆囊癌鉴别诊断中的价值. 陕西医学杂志 2022; 51: 1528-1531 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2022.12.014]

19 吴世勇, 胡苗苗, 李梅, 郑银元. 厚壁型胆囊癌与黄色肉芽肿性胆囊炎的影像学鉴别诊断. 医学影像学杂志 2019; 29: 79-82

20 廖谦和, 安慧敏, 李伟华. 黄色肉芽肿性胆囊炎23例临床病理分析. 中国实验诊断学 2015; 19: 783-785

21 王亮亮, 刘希胜, 孙娜娜, 王德杭, 徐青. 黄色肉芽肿性胆囊炎多层螺旋CT表现及误诊分析. 实用放射学杂志 2016; 32: 1710-1712 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.11.015]

22 Fujita H, Wakiya T, Ishido K, Kimura N, Nagase H, Kanda T, Matsuzaka M, Sasaki Y, Hakamada K. Differential diagnoses of gallbladder tumors using CT-based deep learning. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 6: 823-832 [PMID: 36338581 DOI: 10.1002/ags3.12589]

23 Rana P, Gupta P, Kalage D, Soundararajan R, Kumar-M P, Dutta U. Grayscale ultrasonography findings for characterization of gallbladder wall thickening in non-acute setting: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 16: 59-71 [PMID: 34826262 DOI: 10.1080/17474124.2021.2011210]

24 Ren J, Chen S, Ye F, Gong X, Lu Y, Cai Q, Chen Y. Exploration of differentially-expressed exosomal mRNAs, lncRNAs and circRNAs from serum samples of gallbladder cancer and xanthogranulomatous cholecystitis patients. *Bioengineered* 2021; 12: 6134-6143 [PMID: 34486489 DOI: 10.1080/21655979.2021.1972780]

25 Jamal K, Ratansingham K, Siddique M, Nehra D. Routine histological analysis of a macroscopically normal gallbladder--a review of the literature. *Int J Surg* 2014; 12: 958-962 [PMID: 25058481 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.07.010]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年10月28日; 31(20): 871-876

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i20.871

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性研究

邱 雷, 危贵君

邱雷, 危贵君, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

邱雷, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为消化.

作者贡献分布: 此课题由邱雷、危贵君设计; 研究过程由邱雷操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由危贵君提供; 数据分析由邱雷、危贵君完成; 本论文写作由邱雷完成.

通讯作者: 邱雷, 主治医师, 313000, 湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院消化内科. azrsml0451@163.com

收稿日期: 2023-07-22
修回日期: 2023-09-08
接受日期: 2023-09-26
在线出版日期: 2023-10-28

Association of disintegrin-metalloproteinase 33 gene polymorphisms with cholangiocarcinoma and serum tumor marker levels

Lei Qiu, Gui-Jun Wei

Lei Qiu, Gui-Jun Wei, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Lei Qiu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Huzhou, No. 158 Guangchang Hou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province. China. azrsml0451@163.com

Received: 2023-07-22
Revised: 2023-09-08
Accepted: 2023-09-26
Published online: 2023-10-28

Abstract

BACKGROUND

Cholangiocarcinoma (CC) is a malignant tumor originating from bile duct epithelial cells. Due to its insidious onset and poor prognosis, effective radical treatment is still lacking. Disintegrin and metalloproteinase (ADAM) 33 plays an important role in the occurrence and development of tumors and inflammation. The relationship between the *ADAM33* gene polymorphisms rs678881 and rs2853209 and susceptibility to CC remains to be investigated.

AIM

To investigate the relationship between the *ADAM33* gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs678881 and rs2853209 and susceptibility to CC.

METHODS

Two hundred and twelve patients undergoing surgery for CC at our hospital from January 2021 to June 2022 were selected as a study group, and 186 healthy cases who underwent physical examination at our hospital during the same period were selected as a control group. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism was used to detect the genotypes of *ADAM33* gene rs678881 and rs2853209. Serum sICAM-1 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels were detected by electrochemiluminescence method.

RESULTS

The gene distribution frequency of *ADAM33* rs678881 GC and rs678881 CC in the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The frequency of *ADAM33* rs678881 C allele distribution in the study group was also higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the study group and the control group in the genetic polymorphism of *ADAM33* rs2853209 ($P > 0.05$). The levels of CA19-9, sICAM-1, and CEA in the study group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of CA19-9,

sICAM-1, and CEA in patients with *ADAM33* rs678881GG, GC, and CC genotypes increased sequentially, and the differences in their levels between the genotypes were statistically significant ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ADAM33 rs678881 GC and CC genotypes and C allele increase the susceptibility to CC and the levels of serum tumor markers, and may be related to the progression of the disease.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholangiocarcinoma; Disintegrin-metalloproteinase 33; Single nucleotide polymorphism; Susceptibility

Citation: Qiu L, Wei GJ. Association of disintegrin-metalloproteinase 33 gene polymorphisms with cholangiocarcinoma and serum tumor marker levels. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(20): 871-876
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/871.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.871

摘要

背景

胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)是发源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,由于起病隐匿, 预后较差, 尚缺乏有效根治手段. 解整合素-金属蛋白酶(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33在肿瘤、炎症的发生发展中发挥重要作用.本研究观察了C ADAM33 rs678881及rs2853209与CC的易感性的关系.

目的

探讨ADAM33基因rs678881、rs2853209单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与胆管癌的易感性的关系.

方法

选取2017-01/2020-06期间于我院诊治的胆管癌手术患者212例作为研究组, 以同期在我院体检的健康查体者186例作为对照组, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法检测研究对象血清中ADAM33基因rs678881及rs2853209位点的基因型, 采用酶联免疫吸附法检测血清可溶性细胞间分子-1(soluble intercellular molecule-1, sICAM-1)水平, 电化学发光法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、癌细胞表面抗原(cancer cell surface antigen, CA19-9)水平.

结果

研究组的ADAM33 rs678881 GC及rs678881 CC的基因分布频率较对照组高($P<0.05$). 研究组的ADAM33 rs678881C等位基因分布频率较对照组高($P<0.05$). 研究组与对照组在ADAM33 rs2853209的基因多态性方面比较无显著性差异. 研究组患者CA19-9、sICAM-1及CEA水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$). ADAM33 rs678881GG、GC、CC基因型患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平依次升高, 各基因型之间水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论

ADAM33 rs678881 GC、CC基因型及C等位基因增加胆管癌的易感性及血清肿瘤标志物的水平, 并可能参与了疾病的进展.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆管癌; 解整合素-金属蛋白酶33; 单核苷酸多态性; 易感性

核心提要: 目前认为胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)的发病与肝炎、糖尿病、吸烟、饮酒、基因多态性、肥胖等多种因素有关. 研究发现, 胆管癌组织中(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33蛋白表达显著升高, 且与预后不良有关. ADAM33 rs678881 GC、CC基因型及C等位基因增加胆管癌的易感性及血清肿瘤标志物的水平, 可能参与了CC的病理进程.

文献来源: 邱雷, 危贵君. 解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(20): 871-876
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i20/871.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i20.871

0 引言

胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)是发源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 根据病灶的解剖部位可分为肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝外胆管癌. ICC的恶性程度较高, 发病隐匿, 约占胆管癌的十分之一, 患者预后差[1]. 目前认为其发病与肝炎、糖尿病、吸烟、饮酒、基因多态性、肥胖等多种因素有关. 由于CC临床症状不典型, 早期发现较为困难, 且病情发展迅速, 尚缺乏有效根治手段, 手术、放疗及化疗等常规抗肿瘤的远期疗效不佳, 易导致术后的复发及转移, 预后较差[2,3]. 因此, 寻找新的诊疗手段具有重要临床意义.

解整合素-金属蛋白酶(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33为ADAM家族的一员[4], 能够通过其所拥有的解体蛋白及金属蛋白酶结构域加速细胞-细胞-基质之间的相互作用, 在肿瘤、炎症的发生发展中发挥重要作用[5,6]. 张国华等[7]研究显示, 胆管癌组织中ADAM33蛋白表达显著升高, 且与预后不良有关. 马兰红等[8]研究发现携带ADAM33 rs678881GC、CC基因型

的支气管哮喘患儿血浆白细胞介素-4、免疫球蛋白E水平较高而γ-干扰素水平较低, 且消化道反应的发生率高, ADAM33 rs678881GC、CC基因型可能参与了儿童支气管哮喘的发展. 故本研究观察了CC患者肿瘤组织中ADAM33 rs678881及rs2853209基因SNP的表达水平并分析ADAM33 rs678881及rs2853209与CC的易感性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2020-06期间于我院诊治的胆管癌手术患者212例作为研究组, 其中男性109例、女性103例, 年龄(65.2±16.4)岁; 肿瘤部位: 肝内胆管癌患者114例, 肝外胆管癌患者98例; 分化程度: 高、中、低分化者分别为17例、139例及56例; 有淋巴结转移者136例; 术后1年复发或出现进展者71例; 临床分期: Ⅰ/Ⅱ期73例, Ⅲ/Ⅳ期139例. 纳入标准: (1)所有患者均行胆管癌切除手术, 且术后均经病理组织学确诊为胆管癌; (2)术前均未进行抗肿瘤治疗; (3)临床资料完整. 以同期在我院体检的健康查体者186例作为对照组, 患者均无合并免疫性疾病、无严重心肺肝肾疾病. 其中, 男性97例、女性89例, 年龄(63.3±17.5)岁. 两组病例的性别、年龄基线资料比较无差异, 具有可比性. 本研究已获得本院医学伦理委员会审批.

1.2 方法

1.2.1 基因序列的SNP检测: 患者入院后即抽取空腹肘部静脉血, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法进行SNP的检测. 采用贝克曼公司生产的基因组DNA提取试剂盒进行外周血DNA提取, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 鉴定DNA的浓度及纯度并采用核酸电泳检测序列的完整性, 进行PCR反应, ADAM33 rs678881上游引物5′-TTCAAAGCCTCCCCCTCTCATC-5′, 下游引物5′-TGATCCAGGAAAAGCCACAGC-3′; ADAM33 rs2853209上游引物5′-AGGGTGAGGCAGCCAGCT-3′, 下游引物5′-CTTCCTCAGTGGCCTCCCAGTCAATCG-3′, 引物由上海宝成生物技术有限公司合成. PCR总反应体系25 μL. PCR反应条件: 95 ℃下预变性3 min, 94 ℃变性30 s, 60 ℃退火45 s, 72 ℃下延伸30 s, 72 ℃延伸7 min, 共45个循环. 取8 μLPCR产物, 加入2 U限制性核酸内切酶I(restriction endonuclease Ⅰ, EcoR Ⅰ), 用双蒸水补足总反应体系至10 μL, 37 ℃水浴4 h, 进行酶切反应, 反应结束后进行凝胶电泳并鉴定基因型.

1.2.2 肿瘤标志物的检测: 患者入院后即抽取空腹肘部静脉血4 mL. 采用酶联免疫吸附法检测血清sICAM-1水平, 电化学发光法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、癌细胞表面抗原(cancer cell surface antigen, CA19-9)水平.

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据的分析及计算, 计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析; 不同基因型之间变异发生率的比较χ^2检验, 均值比较采用t检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 ADAM33 rs678881、rs2853209与胆管癌易感性的相关关系 研究组ADAM33 rs678881 GC、CC的基因分布频率显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 提示携带ADAM33 rs678881GC、CC基因型的人群更易发生胆管癌. 研究组ADAM33 rs678881C等位基因分布频率显著高于对照组(P<0.05). 两组ADAM33 rs2853209各基因型及等位基因分布频率比较, 差异均无统计学意义. 提示携带ADAM33 rs678881 C等位基因型的人群更易发生胆管癌. 见表1.

2.2 两组肿瘤标志物水平比较 研究组患者CA19-9、sICAM-1及CEA水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 提示胆管癌患者血清CA19-9、sICAM-1及CEA等肿瘤标志物水平显著增高. 见表2.

2.3 研究组各基因型患者CA19-9、sICAM-1及CEA水平比较 ADAM33 rs678881GG、GC、CC基因型患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平依次升高, 各基因型之间水平比较差异具有统计学意义(P<0.05). rs2853209患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平各基因型之间比较, 差异均无统计学意义. 在ADAM33 rs678881患者中, 不同基因型患者的血清肿瘤标志物水平不同, 尤以CC基因型患者的水平最高. 见表3.

2.4 研究组各基因型患者单核苷酸多态性与胆管癌临床病理关系 根据ADAM33基因rs678881、rs2853209与胆管癌易感性的关系研究发现, 携ADAM33 rs678881 C等位基因型的人群更易发生胆管癌, 因此将ADAM33 rs678881位点的GC和CC基因型合并, 来比较GC/CC基因型、CC基因型与胆管癌临床病理的关系. 在212例胆管癌患者中, GC/CC基因型在性别、年龄分层、肿瘤部位、分化程度、方面的发病频率比较, 差异无统计学意义. 在临床TNM分期Ⅰ/Ⅱ型患者中GC/CC基因型频率显著低于Ⅲ/Ⅳ期患者, 差异具有统计学意义(P<0.05). 在有淋巴结转移的患者组中GC/CC基因型频率显著高于无淋巴结转移患者, 差异具有统计学意义(P<0.05). 在有复发或进展的患者组中GC/CC基因型频率显著高于无复发或无进展患者, 差异具有统计学意义(P<0.05). 提示ADAM33基因rs678881位点GC/CC基因型可能是胆管癌发病的危险因素, 与胆管癌的淋巴结转移、复发或进展

表 1　ADAM33基因rs678881、rs2853209与胆管癌易感性的相关关系[*n*(%)]

基因位点	基因型或等位基因	研究组(*n* = 212)	对照组(*n* = 186)	OR值(95%CI)	*P*
rs678881	基因型				
	GG	86(40.57)	123(66.13)	1.00(Ref)	–
	GC	78(36.79)	47(22.17)	2.15(1.12, 3.88)	0.042
	CC	48(22.64)	16(8.60)	1.63(0.47, 5.75)	0.020
	等位基因				
	G	254(59.91)	272(73.12)	1.00(Ref)	–
	C	170(40.09)	100(26.88)	1.79(0.97, 2.81)	0.013
rs2853209	基因型				
	AA	78(36.79)	59(31.72)	1.00(Ref)	–
	AT	75(35.38)	63(33.87)	0.57(0.44, 1.23)	0.835
	TT	59(27.83)	74(40.44)	0.89(0.61, 2.35)	0.961
	等位基因				
	A	241(56.84)	211(56.72)	1.00(Ref)	–
	T	183(43.16)	161(43.28)	063(0.57, 1.51)	0.794

表 2　两组CA19-9、sICAM-1及CEA水平的比较(mean ± SD)

基因型	*n*	CA19-9(ng/mL)	sICAM-1(IU/mL)	CEA(μg/L)
研究组	212	154.25 ± 64.17	984.25 ± 417.35	5.95 ± 3.66
对照组	186	26.33 ± 10.15	166.58 ± 12.09	2.57 ± 1.04
t		26.890	26.706	12.206
P		<0.001	<0.001	<0.001

sICAM-1: 可溶性细胞间分子-1; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 癌细胞表面抗原.

表 3　ADAM33 rs678881、rs2853209各基因型胆管癌患者患儿的CA19-9、sICAM-1及CEA水平比较(mean ± SD)

基因型	*n*	CA19-9(ng/mL)	sICAM-1(IU/mL)	CEA(μg/L)
rs678881				
GG	86	121.73 ± 75.28	912.69 ± 193.72	5.62 ± 3.14
GC	78	167.26 ± 83.36[a]	1024.25 ± 209.36[a]	6.79 ± 4.68[a]
CC	48	180.62 ± 92.44[ab]	1205.63 ± 227.31[ab]	9.81 ± 5.42[ab]
F		10.040	30.743	14.627
P		0.000	0.000	0.000
rs2853209				
AA	78	151.72 ± 50.88	911.27 ± 112.41	5.37 ± 3.08
AT	75	153.21 ± 68.37	938.69 ± 131.79	5.93 ± 4.46
TT	59	159.60 ± 57.39	959.21 ± 127.35	5.82 ± 4.77
F		0.289	2.502	0.432
P		0.750	0.084	0.650

[a]*P*<0.05, 与GG相比; [b]*P*<0.05, 与GC相比. sICAM-1: 可溶性细胞间分子-1; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 癌细胞表面抗原.

和临床NM分期晚关系密切. 见表4.

2.5 ADAM33基因rs678881多态性与胆管癌预后的关系　所有患者均连续3年, 失访5例, 失访率为2.35%. 其中, GC/CC基因型患者中位生存时间为17.6 mo, 3年生存率为21.7%; 而GG基因型患者中位生存时间为23 mo, 3年生存率为33.0%. GC/CC基因型患者的中位生存时间及3年生存率均显著低于GG基因型患者. 提示ADAM33基因rs678881GC/CC基因型可作为判断胆管癌雨后的重要

表 4 ADAM33基因rs678881与胆管癌临床病理的相关关系[*n*(%)]

项目		基因型		χ^2	*P*
		GC/CC(*n* = 164)	GG(*n* = 48)		
性别	男	83	26		
	女	81	22	0.188	0.665
年龄	≥55岁	79	30		
	<55岁	85	18	3.052	0.081
肿瘤部位	肝内	85	29		
	肝外	79	19	1.102	0.294
分化程度	高	12	5		
	中	104	35		
	低	48	8	3.189	0.203
淋巴结转移	有	115	21		
	无	49	27	11.229	0.001
复发或进展	有	40	31		
	无	124	17	6.873	0.009
临床分期	Ⅰ/Ⅱ	47	26		
	Ⅲ/Ⅳ	117	22	10.701	0.001

指标.

3 讨论

CC多为源自胆管黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 治疗仍以外科手术为主[9,10], 由于早期临床症状不典型, 往往易漏诊, 由于手术根治率不高, 术后缺乏有效治疗药物, 5年生存率不足30%. 因此, 探索胆管癌的发病机制, 寻找早期有效的治疗药物十分重要.

ADAM33基因是新近研究较多基因, 研究发现其与支气管哮喘发生发展有关, 可能是易感基因[11], 其存在特殊的结构域, 包括信号肽、金属蛋白酶、解整合素等, 性质较为保守, 通过其变化能够参与各种信号途径的转导. 研究表明[12,13], ADAMs家族蛋白与肿瘤细胞的侵袭及转移过程密切相关, 可能是导致肿瘤复发及转移的重要因素. 有研究发现[14], ADAM33在胃癌组织中表达升高, 能够促进胃癌细胞的增殖及迁移. 张国华等[7]研究发现, 胆管癌组织中ADAM33蛋白表达上调, 且与预后不良有关, 但ADAM33基因的单核苷酸多态性与胆管癌发病的相关性尚未见报道.

本研究结果显示, 研究组的ADAM33 rs678881 GC、CC的基因分布频率显著高于对照, 提示携带ADAM33 rs678881GC、CC基因型的人群更易发生胆管癌. 研究组的ADAM33 rs678881C等位基因分布频率显著高于对照组, 提示携带ADAM33 rs678881C等位基因型的人群更易发生胆管癌. 而两组ADAM33 rs2853209各基因型及等位基因分布频率比较, 差异均无统计学意义. 提示ADAM33 rs2853209与胆管癌的发病相关性较小.

同时, 本研究还发现, ADAM33 rs678881GG、GC、CC基因型患者的CA19-9、sICAM-1及CEA水平依次升高, 各基因型之间水平比较差异具有统计学意义. 表明ADAM33基因rs678881的单核苷酸多态性能够反映胆管癌的恶性程度, 其可能参与了胆管癌的发展.

将含C等位基因和不含C等位基因分成两组, 研究不同基因型组与胆管癌临床病理的关系, 结果显示, 在212例胆管癌患者中, GC/CC基因型和GG两组基因型在不同年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤分化程度组间分布中比较, 差异无显著性. 但GC/CC基因型频率在有淋巴结转移、TNM Ⅲ/Ⅳ期、有复发或进展组明显高于无淋巴结转移、TNM Ⅰ/Ⅱ期、无复发或进展组, 差异具有统计学意义. 提示GC/CC基因型可能与胆管癌的浸润和转移相关.

在为期3年的随访期中, GC/CC基因型患者3年生存率低于GG基因型患者, 说明AG/GG基因型可能时预测胆管癌预后的重要因素.

4 结论

综上所述, ADAM33 rs678881GC、CC基因型及C等位基因与胆管癌的发病密切相关, 可能是易感基因, 而rs2853209基因多态性可能与胆管癌的易感性无关. 但由于本研究样本量较小, 研究时间较短, 并未进一步研究不同类型胆管癌中基因型的分布差异, 在下一步的研究中将加以验证.

文章亮点

实验背景

胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)是临床常见的恶性肿瘤之一, 其临床症状不典型, 往往预后较差. 胆管癌组织中(disintegrin and metalloproteinase, ADAM)33蛋白表达显著升高, 可能是导致CC预后不良的一个重要因素, 但其基因多态性与CC发病的相关关系研究相对较少.

实验动机

本研究试图探讨遗传因素之基因多态性对与CC病情进展及预后之间的联系, 为CC患者的诊断及更有效治疗提供基因分型的依据.

实验目标

本研究旨在通过对ADAM33基因进行分型, 分析ADAM33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性, 从而确定不同基因型的患者对CC的易感性, 为CC患者的诊断及治疗提供借鉴和依据.

实验方法

本研究主要采用数据分析的方法, 分析CC患者ADAM33基因多态性与胆管癌及血清肿瘤标志物水平的相关性, 统计并分析ADAM33基因型与CC患者临床病理及预后的关系, 从而阐述ADAM33基因型对CC患者易感性的影响.

实验结果

研究组的ADAM33 rs678881 GC及rs678881 CC的基因分布频率较对照组高. 研究组的ADAM33 rs678881C等位基因分布频率较对照组高. GC/CC基因型频率在有淋巴结转移、TNM Ⅲ/Ⅳ期、有复发或进展组明显高于无淋巴结转移、TNM Ⅰ/Ⅱ期、无复发或进展组.

实验结论

ADAM33 rs678881GC、CC基因型及C等位基因与CC的发病密切相关, 可能是易感基因, 参与了CC的病程进展.

展望前景

本研究随访时间相对较短, 病例数较少, 且为单中心研究, 对于ADAM33引起CC的分子机制不明确. 下一步将对这些患者做进一步的跟踪随访, 分析在更长的时间段内ADAM33与CC复发的关系及具体作用机制.

5 参考文献

1 费健, 韩天权. 胆管癌流行病学, 危险因素及分型, 分期的研究进展. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2015; 4: 4
2 游俊琦, 夏浩明, 黄子越, 陈佳丽, 徐艺, 崔云甫. 胆管癌药物治疗的研究进展.中国普通外科杂志 2023; 32: 9
3 史华帝, 左瑜芳, 钟富兰, 易小琼, 徐祖敏. 基于TCGA数据库建立胆管癌自噬相关基因预后预测模型及其应用. 山东医药 2021; 61: 6-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.02.002]
4 Rudziska-Radecka M .A potential impact of A Disintegrin and Metalloproteinase Domain-Like Protein Decysin-1(ADAMDEC1) on clear cell renal cell carcinoma propagation. *BIOCELL* 2022; 46: 1893-1901 [DOI: 10.32604/biocell.2022.019724]
5 张森, 刘华, 闫立萍, 罗天雯, 侯彦军. ADAM33基因S2位点多态性与COPD相关炎性反应的关系. 医学研究杂志 2022; 4: 51
6 海迪娅·艾尔肯, 迪丽努尔·乌甫尔, 闫芳, 木叶沙尔·皮达义, 何元兵. ADAM33在维吾尔族COPD患者原代肺成纤维细胞中的表达. 国际呼吸杂志 2018; 38: 1719-1723 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.22.009]
7 张国华、谭大勇、李娜、王晓临、王威力. ADAM33在胆管癌中的表达及临床意义. 临床肿瘤学杂志 2020; 25: 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.10.006]
8 马兰红, 白玲, 李奇凤. 解整合素-金属蛋白酶33基因多态性与儿童支气管哮喘易感性及血浆炎症因子水平的关系. 广西医学 2021 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2021.01.06]
9 Chen J, Zhou W, Zhu X, Li H. Development a Nomogram for Predicting Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Biliary Calculi after Surgery. *Research Square* 2021 [DOI: 10.21203/rs.3.rs-430314/v1]
10 龚金龙, 彭创, 谭正, 袁文加, 何翔, 蒋波, 吴金术. 手术与非手术治疗进展期肝内胆管癌疗效比较. 中华肝胆外科杂志 2018; 24: 676-680 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.10.006]
11 Vega CCA, Nuez RM, Celestino-Segura WG, López LMS, Mera AEM .Characterization of the V4 and T1 polymorphism of the ADAM33 gene and its association with the development of asthma. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 2021; 21: 261-268 [DOI: 10.25176/RFMH.v21i2.3450]
12 Saha N, Xu K, Zhu Z, Robev D, Kalidindi T, Xu Y, Himanen J, de Stanchina E, Pillarsetty NVK, Dimitrov DS, Nikolov DB. Inhibitory monoclonal antibody targeting ADAM17 expressed on cancer cells. *Transl Oncol* 2022; 15: 101265 [PMID: 34768098 DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101265]
13 李晨. ADAM-17介导人结肠癌化疗耐药及肠胃清对其作用的实验研究. 陕西中医药大学 2015
14 Yang PJ, Hou MF, Tsai EM, Liang SS, Chiu CC, Ou-Yang F, Kan JY, Peng CY, Wang TN. Breast cancer is associated with methylation and expression of the a disintegrin and metalloproteinase domain 33 (ADAM33) gene affected by endocrine-disrupting chemicals. *Oncol Rep* 2018; 40: 2766-2777 [PMID: 30226539 DOI: 10.3892/or.2018.6675]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年10月28日; 31(20): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词. 必要时可采用惯用的自由词. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

3.10 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ···; B: ···; C: ···; D: ···; E: ···; F: ···; G:···. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用[a]P<0.05或[b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用[c]P<0.05和[d]P<0.01; 第3套为[e]P<0.05和[f]P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

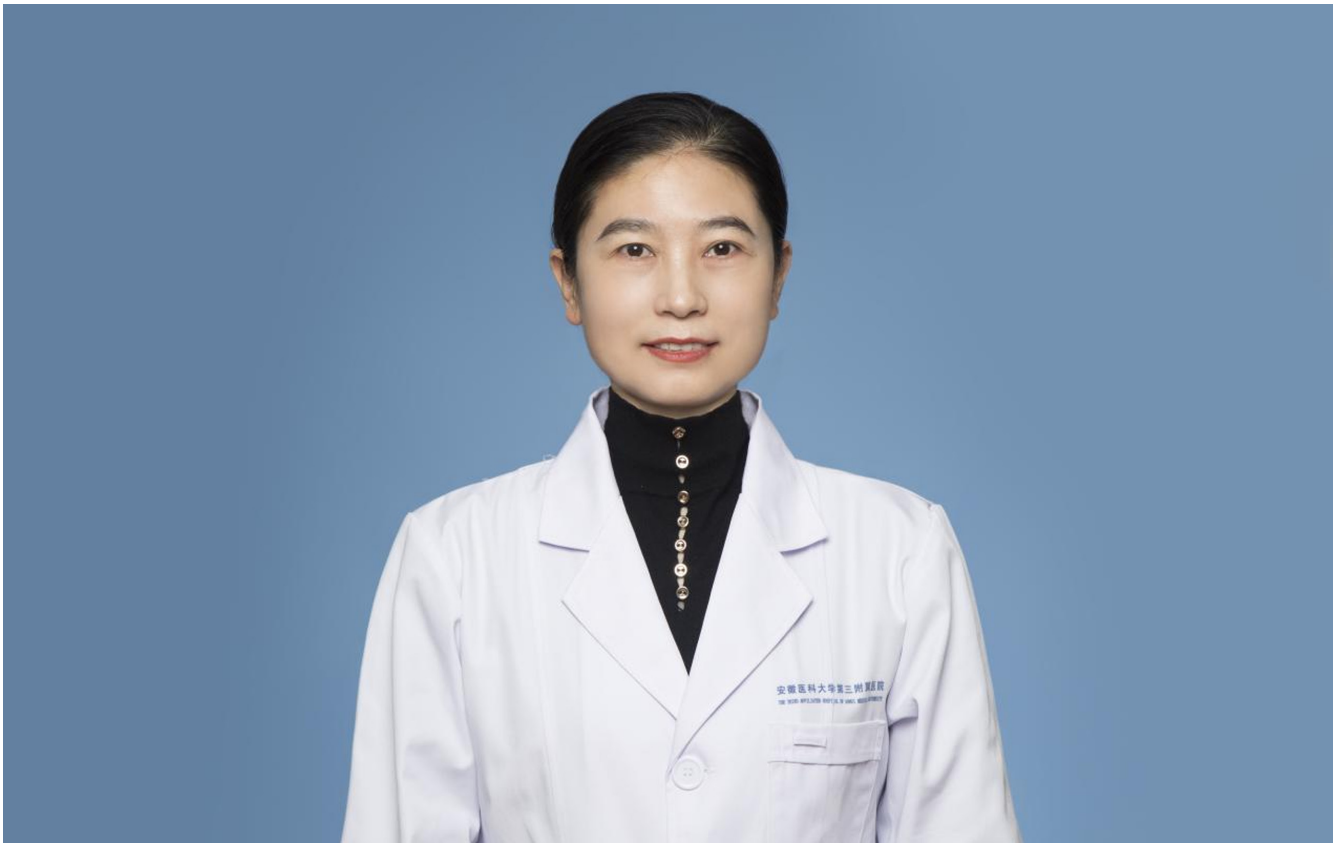
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 11 月 8 日　第 31 卷　第 21 期　(Volume 31 Number 21)



21/2023

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 21>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年十一月八日 第三十一卷 第二十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年11月8日 第31卷 第21期 (总第737期)

述评

877 胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展
黄邦伟, 王鹏源, 胡良晖

882 高甘油三酯血症性急性胰腺炎的降脂治疗进展
陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺

889 基于肠道菌群的视角探讨中医药治疗肝纤维化
吕生霞, 王章程, 朱颖, 贾玲娟, 朱梦, 陶凌辉, 王一科, 朱飞叶, 张永生

文献综述

896 色氨酸代谢在炎症性肠病中的研究进展
李梦琳, 孙少鹏, 孙可, 吕宾, 范一宏

临床实践

904 脑卒中伴吞咽障碍患者行胃造瘘术后营养状况的影响因素及列线图分析
高艳芳, 康春博, 邓海连, 高雅

消　　息

888　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
895　《世界华人消化杂志》正文要求
903　《世界华人消化杂志》参考文献要求
912　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

本刊编委潘爱红, 主任护师, 教授, 硕士研究生导师, 安徽省合肥市第一人民医院副院长. 发表论文38篇, 其中SCI 5篇, 主编或参编著作10部, 申请著作权4项. 近五年承担市级及以上科研项目10余项; 获得中华护理学会全国杰出护理工作者、全国卫生系统职业道德建设标兵等近20项荣誉称号, 市级及以上学术奖励15项; 特邀学术报告30余次; 授权发明专利22项, 其中3项实用新型专利已产生效益.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-11-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 21 November 8, 2023

EDITORIAL

877 Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis
Huang BW, Wang PY, Hu LH

882 Lipid-lowering therapy for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Recent advances
Chen HM, Su DS, Li HY, Guo XZ, Qi XS

889 Discussion on treatment of liver fibrosis with traditional Chinese medicine from the perspective of gut microbiota
Lv SX, Wang ZC, Zhu Y, Jia LJ, Zhu M, Tao LH, Wang YK, Zhu FY, Zhang YS

REVIEW

896 Role of tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease
Li ML, Sun SP, Sun K, Lv B, Fan YH

CLINICAL PRACTICE

904 Identification of influencing factors and development of a nomogram for nutrition status after percutaneous endoscopic gastrostomy in stroke patients with swallowing disorders
Gao YF, Kang CB, Deng HL, Gao Y

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ai-Hong Pan, Vice President, Chief Nurse, Professor, Master's Supervisor, Hefei First People's Hospital, No. 390 Huaihe Road, Luyang District, Hefei 230061, Anhui Province, China. 281851862@qq.com

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 8, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 877-881

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.877

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展

黄邦伟, 王鹏源, 胡良嶂

黄邦伟, 王鹏源, 胡良嶂, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

王鹏源, 联勤保障部队第九八一医院消化内科 河北省承德市 067000

黄邦伟, 医师, 研究方向为慢性胰腺炎机制研究及药物筛选.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82070664和82104257.

作者贡献分布: 此述评由胡良嶂设计; 黄邦伟和王鹏源进行撰写; 胡良嶂对述评进行审阅和校对.

通讯作者: 胡良嶂, 副主任医师, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学附属第一医院消化内科. lianghao-hu@smmu.edu.cn

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-10-21
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis

Bang-Wei Huang, Peng-Yuan Wang, Liang-Hao Hu

Bang-Wei Huang, Peng-Yuan Wang, Liang-Hao Hu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Peng-Yuan Wang, Department of Gastroenterology, The 981st Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82070664 and No. 82104257.

Corresponding author: Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, No. 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@smmu.edu.cn

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-10-21
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

Pancreatic fibrosis is an important feature in the occurrence and development of chronic pancreatitis (CP), and activated pancreatic stellate cells (PSC) play an important role in the progression of pancreatic fibrosis. In recent years, more and more signaling pathways related to pancreatic fibrosis have been found. These signaling pathways regulate the activation of pancreatic stellate cells through transcription factors, thereby affecting pancreatic fibrosis and the progression of CP. This article reviews the progress in the research of the signaling pathways and related transcription factors involved in PSC activation in pancreatic fibrosis, hoping to provide ideas for further understanding the mechanism and therapeutic targets of pancreatic fibrosis in CP.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; Pancreatic fibrosis; Pancreatic stellate cells; Transcription factors

Citation: Huang BW, Wang PY, Hu LH. Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 877-881
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/877.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.877

摘要

胰腺纤维化是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)发生发展的重要特征, 而活化的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)在胰腺纤维化进展中扮演着重要角色. 近年来越来越多胰腺纤维化的信号通路得以发现, 这些信号通路通过所介导的转录因子调控胰腺星状细胞活化, 进而影响胰腺纤维化和CP进程. 本文就PSC活化参与CP胰腺纤维化的信号通路及相关转录因子的研究进展与现状做了回顾和分析, 希望为深入理解CP纤维化机制和治疗靶点提供思路.

关键词: 慢性胰腺炎; 胰腺纤维化; 胰腺星状细胞; TGF-β信号通路; 转录因子

核心提要: 慢性胰腺炎纤维化致病机制不明, 研究发现有多种信号通路参与胰腺星状细胞活化进而调控胰腺纤维化的发生发展. 目前以转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)为主的信号通路在胰腺星状细胞活化、细胞外基质沉积、纤维化发生发展中扮演重要角色. 此外, 转录因子在胰腺纤维化中的独特作用也逐渐被挖掘. 本文旨在对以TGF-β为首的信号通路和转录因子在慢性胰腺炎胰腺纤维化中作用进行述评.

文献来源: 黄邦伟, 王鹏源, 胡良峰. 胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 877-881
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/877.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.877

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是胰腺进行性、不可逆的纤维炎性综合征, 最终导致胰腺内外功能损伤. 在中国、印度和日本, CP患病率约为36-125/10万人, 目前全球CP患者预计超过700万人, 并且呈逐年上升趋势[1]. CP的主要病理特征包括腺泡细胞萎缩、炎性细胞浸润、胰腺纤维化等, 其中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白沉积引起的进行性胰腺纤维化是CP的特征性病理变化[2].

在肝脏纤维化发生的过程中, 活化的肝脏星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是肌成纤维细胞的主要来源. 与肝脏类似, 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)活化是参与CP胰腺纤维化的重要事件, 在纤维化发生发展中扮演重要角色[3]. 在PSC活化参与胰腺纤维化及CP发生、发展过程中, 多种信号通路[如转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β)、JAK-STAT、Wnt、Hedgehog等]、转录因子参与了PSC的活化及纤维化进程. 本文就PSC活化参与CP胰腺纤维化的TGF-β信号通路和转录因子进行述评, 并针对靶向TGF-β治疗CP的研究进展进行分析.

1 PSC活化在CP胰腺纤维化中扮演重要角色

纤维化是器官实质细胞坏死和ECM过度沉积, 导致结缔组织增生, 甚至产生器官硬化的病理过程, 如肝硬化、心肌纤维化以及胰腺纤维化等, 通常是组织损伤的终末阶段. 器官纤维化导致的死亡占工业化世界死亡率的45%[4]. 组织纤维化通常伴随着成纤维细胞增殖和活化, 成纤维细胞是高度动态的细胞, 纤维化进程中成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 在组织修复和纤维化中起核心作用.

胰腺纤维化是CP最具特征性的病理表现, PSC作为成纤维细胞在CP胰腺纤维化中扮演重要角色. 在正常胰腺组织中, PSC处于静止状态, 分布于腺泡周围和小叶间隙, 可能与维持腺泡细胞的正常结构和功能有关[5]. 然而在胰腺损伤过程中, 各种刺激因子可激活PSC并向肌成纤维细胞转化, 肌成纤维细胞高表达α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA), 并分泌大量ECM, 包括Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白、纤连蛋白等, 过量的ECM沉积在损伤的胰腺组织中, 从而出现胰腺纤维化, 影响胰腺组织的正常功能[6]. 活化的PSC表现出很强的增殖和迁移能力, 通过影响能量代谢、细胞死亡和氧化应激等途径参与胰腺纤维化[7], 研究证明TGF-β为代表的多种信号通路参与这一过程.

2 TGF-β及其介导的经典Smad信号通路在胰腺纤维化调控中发挥重要作用

2.1 TGF-β1是最强的促纤维化细胞因子 TGF-β是一种具有多种功能的细胞因子, 发挥多种生物学功能, 包括调控细胞增殖和分化、细胞凋亡、免疫反应、组织修复等过程[8]. TGF-β由细胞内具备激酶结构域的TβR Ⅱ受体识别, 该结构域招募并磷酸化TβR Ⅰ受体, 从而使TβR Ⅱ和TβR Ⅰ形成复合物. 此外, TGF-β1还是最强的促纤维化细胞因子之一, 通过自分泌或旁分泌的方式调控成纤维细胞的活[9]. TGF-β1和PSC之间构成一个自分泌刺激环路. 活化的PSC可产生TGF-β1, 与PSC受体结合后可启动其下游信号传导, 加速PSC的激活, 因此TGF-β1也被称为PSC的激活剂. 除此之外, 损伤的腺泡细胞也是TGF-β1的重要来源. 在萎缩的腺泡细胞内发现TGF-β1表达明显升高, 损伤的腺泡细胞可通过旁分泌TGF-β1的形式介导PSC的活化[10]. 总之, TGF-β通过旁分泌和自分泌的方式促进PSC活化和ECM的沉积, 在胰腺纤维化的发生发展中起着至关重要的作用.

2.2 TGF-β介导的纤维化信号通路分为经典的Smad信号通路和非Smad信号通路

2.2.1 经典的TGF-β/Smad信号通路: 经典的TGF-β/Smad信号通路在器官纤维化中起重要作用[11]: 其中Smad是TGF-β信号通路中的关键转录因子[12]. 不同的Smad转录因子可能发挥不同的作用. 活化的TβR Ⅰ可磷酸化Smad2和/或Smad3蛋白, 并与Smad4结合形成异三聚体复合物. Smad2/3/4复合物作为转录因子进入细胞核中, 促进纤维化相关基因的表达[13]. 而Smad7是TGF-β介导的胰腺纤维化的负性调控因子, Smad7在胰腺中的过表达能够显著抑制雨蛙素诱导的胰腺纤维化[14].

Smad能直接调控PSC的活化促进胰腺纤维化. 有

研究发现Smad6在CP小鼠胰腺组织中明显增加, 在新鲜分离的PSC中过表达Smad6和Smad7可显著降低α-SMA、Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白的mRNA水平[15]. 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在活化的PSC和CP组织中增加, 而研究报道IL-6是通过上调TGF-β1/Smad2/3途径来促进PSC的活化[16]. TGF-β1/Smad通路还与PSC的增殖和迁移相关. 过表达半乳糖凝集素(galectin-1)通过促进TGF-β1/Smad通路来降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases1, MMP)/基质金属蛋白酶组织抑制剂(matrix metalloproteinases tissue inhibitors, TIMP)的比例, 从而促进PSC的增殖和迁移[17].

2.2.2 非Smad通路: 非Smad通路包括丝裂活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)信号通路、Janus激酶信号转导和转录激活因子(janus activating kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)等信号通路. 非Smad信号通路与Smad信号通路共同促进胰腺纤维化的发生.

MAPK家族的三种激酶(JNK1/2、ERK1/2和p38)与CP胰腺纤维化关系密切[18]. 在活化的PSC中加入ERK抑制剂, 可显著降低PSC中炎症趋化因子受体和α-SMA的表达. JNK在TGF-β等细胞因子作用下, 被MAPK磷酸化后激活. 研究报道中药复方柴胡桂枝干姜汤通过促进JNK 磷酸化, 并激活JNK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抑制PSC自噬从而抑制PSC的活化并缓解胰腺纤维化. 此外, p38是一种应激活化蛋白激酶, 可被多种细胞因子激活, 参与细胞凋亡、转录调控等过程. 应用p38特异性抑制剂处理新鲜分离的小鼠PSC后, 可显著降低PSC中α-SMA和Ⅰ型胶原的水平[19]. 由此可见TGF-β信号通路通过经典的TGF-β/Smad信号通路和非Smad信号通路在CP胰腺纤维化中发挥着至关重要的作用.

2.3 靶向TGF-β及其相关信号通路治疗CP胰腺纤维化的策略 进入21世纪, 精准医学得到了长足的发展, 其中靶向治疗是最有前途的一种治疗方式. 大量证据表明, 靶向TGF-β及其相关信号通路具有治疗纤维化的潜力. 目前TGF-β靶向药物主要分为中和抗体、小分子TGF-β抑制剂、生物制药、siRNA等[20].

如上所述, TGF-β信号通路的异常激活在CP纤维化发挥着重要作用, 因此靶向TGF-β及其下游通路有望在未来开发出治疗CP胰腺纤维化的药物. SB-431542是一种抑制TGF-βRI磷酸化的化合物, SB431542可显著下调血清淀粉酶、IL-6和TGF-β水平, 并可减弱雨蛙素诱导的急性胰腺炎小鼠模型胰腺组织病理改变, 表明SB431542对急性胰腺炎具有保护作用. 急性胰腺炎反复发作可进展为CP, 因此SB431542对CP胰腺纤维化是否也具有保护作用值得进一步研究. Galunisertib(LY2157299)和SD-093是一种可特异性下调Smad2/3磷酸化程度的TGF-βRI激酶抑制剂, 能显著抑制胰腺癌细胞的活性和侵袭能力[21,22]. 然而这种靶向TGF-βRI激活的药物并没有在CP纤维化中进行研究. 但是, 抑制TGF-β下游信号传导来缓解CP胰腺纤维化是一种可行的策略.

由于TGF-β可调节多种信号通路以及胰腺纤维化的复杂性, 靶向TGF-β及下游分子的策略在纤维化患者中的应用具有挑战性. 一些天然产物, 如大黄素和绿茶多酚, 可降低CP动物模型中TGF-β的水平, 能够有效缓解CP纤维化水平. 天然化合物有望在未来成为缓解CP胰腺纤维化的新型药物之一[23]. 另外, 生物制药产品拥有药代清晰、非靶效应少的优势, 小RNA药物能够靶向一些难以成药的靶点, 在胰腺纤维化药物研发中也有广阔的前景. 但我们需要认清的是, 目前胰腺纤维化研究远没有其他纤维化疾病, 如肝脏纤维化、心肌纤维化等广泛且深入, 也没有针对明确靶点的相关药物进行临床研究, 与患者的需求还存在很大的差距.

3 其他转录因子与胰腺纤维化

3.1 缺氧诱导因子-1α 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是一种异二聚体转录因子, 在细胞和组织应对缺氧环境下的适应性反应中起关键作用, 由HIF α亚基和HIF-β亚基组成. 在哺乳动物中, HIF-α亚基具有三种亚型(HIF-1α、HIF-2α和HIF-3α). HIF-1α是细胞适应缺氧环境中的关键转录因子, 对维持哺乳动物细胞适应缺氧状态尤为重要. 由于胰腺纤维化导致致密纤维结缔组织的形成和血管重塑, 胰腺微环境处于缺血缺氧状态, 因此HIF在CP胰腺纤维化中也发挥出独特的作用. 最新研究发现HIF-1α和HIF-2α在CP组织中升高, HIF-1α和HIF-2α可以在缺氧条件下促进腺泡细胞的鞘氨醇激酶1表达, 进而通过调节鞘氨醇激酶1受体/AMPK/mTOR通路促进PSC的活化, 促进胰腺纤维化[24].

3.2 核因子κB 核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)是一种以二聚体形式存在的核转录因子, 在炎症和免疫应答中发挥着重要作用[25]. NF-κB信号通路是由细胞外的刺激引起的, 常见的炎症因子(包括TGF-β和肿瘤坏死因子-α等)都可以激活NF-κB. 这些细胞外因子与细胞膜上的受体结合后活化IκB激酶(IκB, kinase, IKK). IKK可将细胞内的NF-κB/IκB复合物上的IκB亚基磷酸化, 进而使IκB亚基泛素化修饰, 使IκB被降解, 从而释放NF-κB转录因子. NF-κB可进入核内, 调节炎症相关基因的转录. p65是NF-κB异二聚体的主要形式, p65含有一个Rel同源结构域, 负责与DNA结合[26].

在CP胰腺纤维化中, NF-κB信号通路也起着重要作用. Huang等[27]发现小鼠腺泡细胞中NF-κB信号通路的激活与急性胰腺炎的严重程度相关, 长期激活可导致胰腺纤维化. 该研究报道CP小鼠和活化的PSC中NF-κB水平升高, 使用NF-κB抑制剂雷公藤甲素抑制NF-κB信号通路可抑制PSC的活化[27]. 另一项研究发现P65 siRNA抑制NF-κB表达后, PSC活化水平显著降低, 并且TGF-β1对MMP1的抑制作用减弱, 而TIMP1的升高被抑制. 这些结果表明, NF-κB激活可导致PSC中MMP-1和TIMP-1表达失衡, 进而导致ECM沉积及胰腺纤维化[28].

3.3 Bmal1 Bmal1(brain and muscle ARNT-like-1)是生物钟相关基因转录的核心转录因子, 能够与昼夜自发输出周期蛋白(circadian locomoter output cycles kaput, CLOCK)形成异二聚体. 胰腺生物钟在CP病程中发挥关键作用, 而Bmall1是促进胰腺纤维化的关键转录因子. 在Bmal1基因敲除的小鼠中胰腺纤维化加重, 研究证实腺泡Bmal1缺失不直接影响腺泡细胞, 而是通过促进PSC活化加重胰腺纤维化. 进一步发现Bmal1蛋白是一种转录因子, 可与人类和小鼠基因组的E钙粘着蛋白/上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin, E-cad)启动子中两个E-box序列结合[29].

3.4 转录因子激活蛋白1 转录因子激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)作为启动基因转录的分子开关, 参与增殖、分化、凋亡、转化等多种细胞过程[30],是纤维化信号通路的重要下游转录因子, 在心脏、肺、肝纤维化发展中发挥重要作用[31]. 纤维调素(fibromodulin, FMOD)对纤维化疾病具有重要意义, FMOD表达上调可促进HSC活化、增殖、迁移, 从而诱导肝纤维化的发生[32]. 另外AP-1也是胰腺纤维化的重要调节因子, 而FMOD在CP胰腺组织中表达升高. An等[33]的研究首次揭示了AP-1和FMOD在胰腺纤维化中的重要作用, 过表达AP-1可以上调FMOD蛋白表达. AP-1可以通过结合FMOD启动子促进其转录来激活PSC, 促进PSC增殖和迁移, 以及胰腺纤维化的发展.

3.5 核因子E2相关因子2 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种调节氧化应激的转录因子, 是调控机体发挥抗氧化反应的重要防御因子. Kelch样ECH-辅助蛋白-1(kelch-like ECH-assiotiated protein-1, Keap1)是介导Nrf2转移与降解的重要蛋白. 在氧化应激条件下, Keap1与Nrf2结合从而发生构象改变, Nrf2磷酸化后和Keap1解离, 异位到细胞核, 进而与抗氧化反应的基因结合, 从而发挥抗氧化作用[34]. 氧化应激介导PSC活化, 并在胰腺纤维化中发挥重要作用, 研究发现Nrf2激动剂可抑制PSC的激活[35]. 同样Nrf2也可以抑制HSC的激活, Nrf2缺失的HSC氧化应激水平升高、活性氧表达升高以及抗氧化能力下降[36].

4 结论

胰腺纤维化的转录调控是涉及多通路、多细胞参与的复杂过程, 目前的研究仍以单一细胞和单通路为主, 因此我们仍然没有足够的信息来解释在不同细胞甚至在整个胰腺微环境中是否存在一致的调控机制, 需要进行更深入的研究. 活化的PSC在CP胰腺纤维化中固然扮演重要角色, 大部分CP胰腺纤维化的研究也都是围绕PSC进行, 然而巨噬细胞、胰腺导管细胞甚至内分泌细胞以及这些细胞和腺泡细胞、PSC之间的相互作用在胰腺纤维化也非常重要, 只有全面了解这些细胞间的相互作用及相关信号通路调控网络, 才有可能找到控制胰腺纤维化的总开关, 并针对相关靶点进行药物研究, 从根本上缓解CP患者的痛苦.

5 参考文献

1 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
2 Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022; 386: 869-878 [PMID: 35235728 DOI: 10.1056/NEJMcp1809396]
3 Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 382-405 [PMID: 28210075 DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.382]
4 Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature* 2020; 587: 555-566 [PMID: 33239795 DOI: 10.1038/s41586-020-2938-9]
5 Riopel MM, Li J, Liu S, Leask A, Wang R. β1 integrin-extracellular matrix interactions are essential for maintaining exocrine pancreas architecture and function. *Lab Invest* 2013; 93: 31-40 [PMID: 23069938 DOI: 10.1038/labinvest.2012.147]
6 Jaskiewicz K, Nalecz A, Rzepko R, Sledzinski Z. Immunocytes and activated stellate cells in pancreatic fibrogenesis. *Pancreas* 2003; 26: 239-242 [PMID: 12657949 DOI: 10.1097/00006676-200304000-00006]
7 Xue R, Jia K, Wang J, Yang L, Wang Y, Gao L, Hao J. A Rising Star in Pancreatic Diseases: Pancreatic Stellate Cells. *Front Physiol* 2018; 9: 754 [PMID: 29967585 DOI: 10.3389/fphys.2018.00754]
8 Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700 [PMID: 12809600 DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00432-x]
9 Liu Q, Liao Q, Zhao Y. Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 68 [PMID: 28694739 DOI: 10.1186/s12935-017-0437-3]
10 Asama H, Suzuki R, Hikichi T, Takagi T, Masamune A, Ohira H. MicroRNA let-7d targets thrombospondin-1 and inhibits the activation of human pancreatic stellate cells. *Pancreatology* 2019; 19: 196-203 [PMID: 30393009 DOI: 10.1016/j.pan.2018.10.012]
11 Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF-β Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 461 [PMID: 28769795 DOI: 10.3389/fphar.2017.00461]
12 Ohnishi H, Miyata T, Yasuda H, Satoh Y, Hanatsuka K, Kita H, Ohashi A, Tamada K, Makita N, Iiri T, Ueda N, Mashima H, Sugano K. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *J Biol Chem* 2004; 279: 8873-8878 [PMID: 14688282 DOI: 10.1074/jbc.M309698200]
13 Xu P, Liu J, Derynck R. Post-translational regulation of TGF-β

receptor and Smad signaling. *FEBS Lett* 2012; 586: 1871-1884 [PMID: 22617150 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.05.010]
14 He J, Sun X, Qian KQ, Liu X, Wang Z, Chen Y. Protection of cerulein-induced pancreatic fibrosis by pancreas-specific expression of Smad7. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 56-60 [PMID: 19015026 DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.10.010]
15 Lin H, Dong B, Qi L, Wei Y, Zhang Y, Cai X, Zhang Q, Li J, Li L. Inhibitory Smads suppress pancreatic stellate cell activation through negative feedback in chronic pancreatitis. *Ann Transl Med* 2021; 9: 384 [PMID: 33842605 DOI: 10.21037/atm-20-4282]
16 Zheng M, Li H, Sun L, Brigstock DR, Gao R. Interleukin-6 participates in human pancreatic stellate cell activation and collagen I production via TGF-β1/Smad pathway. *Cytokine* 2021; 143: 155536 [PMID: 33893003 DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155536]
17 Tang D, Wu Q, Zhang J, Zhang H, Yuan Z, Xu J, Chong Y, Huang Y, Xiong Q, Wang S, Tian Y, Lu Y, Ge X, Shen W, Wang D. Galectin-1 expression in activated pancreatic satellite cells promotes fibrosis in chronic pancreatitis/pancreatic cancer via the TGF-β1/Smad pathway. *Oncol Rep* 2018; 39: 1347-1355 [PMID: 29328490 DOI: 10.3892/or.2018.6202]
18 Zeng XP, Zeng JH, Lin X, Ni YH, Jiang CS, Li DZ, He XJ, Wang R, Wang W. Puerarin Ameliorates Caerulein-Induced Chronic Pancreatitis via Inhibition of MAPK Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 2021; 12: 686992 [PMID: 34149430 DOI: 10.3389/fphar.2021.686992]
19 Masamune A, Satoh M, Kikuta K, Sakai Y, Satoh A, Shimosegawa T. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase blocks activation of rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 8-14 [PMID: 12490569 DOI: 10.1124/jpet.102.040287]
20 Kim BG, Malek E, Choi SH, Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF-β pathway. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 55 [PMID: 33823905 DOI: 10.1186/s13045-021-01053-x]
21 Lonardo E, Hermann PC, Mueller MT, Huber S, Balic A, Miranda-Lorenzo I, Zagorac S, Alcala S, Rodriguez-Arabaolaza I, Ramirez JC, Torres-Ruíz R, Garcia E, Hidalgo M, Cebrián DÁ, Heuchel R, Löhr M, Berger F, Bartenstein P, Aicher A, Heeschen C. Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 433-446 [PMID: 22056140 DOI: 10.1016/j.stem.2011.10.001]
22 Subramanian G, Schwarz RE, Higgins L, McEnroe G, Chakravarty S, Dugar S, Reiss M. Targeting endogenous transforming growth factor beta receptor signaling in SMAD4-deficient human pancreatic carcinoma cells inhibits their invasive phenotype1. *Cancer Res* 2004; 64: 5200-5211 [PMID: 15289325 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0018]
23 Ramakrishnan P, Loh WM, Gopinath SCB, Bonam SR, Fareez IM, Mac Guad R, Sim MS, Wu YS. Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 399-413 [PMID: 32140388 DOI: 10.1016/j.apsb.2019.11.008]
24 Wang D, Han S, Lv G, Hu Y, Zhuo W, Zeng Z, Tang J, Huang Y, Wang F, Wang J, Zhao Y, Zhao G. Pancreatic Acinar Cells-Derived Sphingosine-1-Phosphate Contributes to Fibrosis of Chronic Pancreatitis via Inducing Autophagy and Activation of Pancreatic Stellate Cells. *Gastroenterology* 2023 [PMID: 37634735 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.029]
25 Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a001651 [PMID: 20457564 DOI: 10.1101/cshperspect.a001651]
26 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004; 18: 2195-2224 [PMID: 15371334 DOI: 10.1101/gad.1228704]
27 Huang H, Liu Y, Daniluk J, Gaiser S, Chu J, Wang H, Li ZS, Logsdon CD, Ji B. Activation of nuclear factor-κB in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 202-210 [PMID: 23041324 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.059]
28 Wu N, Xu XF, Xin JQ, Fan JW, Wei YY, Peng QX, Duan LF, Wang W, Zhang H. The effects of nuclear factor-kappa B in pancreatic stellate cells on inflammation and fibrosis of chronic pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 2213-2227 [PMID: 33377616 DOI: 10.1111/jcmm.16213]
29 Jiang W, Jin L, Ju D, Lu Z, Wang C, Guo X, Zhao H, Shen S, Cheng Z, Shen J, Zong G, Chen J, Li K, Yang L, Zhang Z, Feng Y, Shen JZ, Zhang EE, Wan R. The pancreatic clock is a key determinant of pancreatic fibrosis progression and exocrine dysfunction. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabn3586 [PMID: 36170444 DOI: 10.1126/scitranslmed.abn3586]
30 Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol* 2002; 4: E131-E136 [PMID: 11988758 DOI: 10.1038/ncb0502-e131]
31 Cheng WH, Chen CL, Chen JY, Lin CH, Chen BC. Hypoxia-induced preadipocyte factor 1 expression in human lung fibroblasts through ERK/PEA3/c-Jun pathway. *Mol Med* 2021; 27: 69 [PMID: 34229599 DOI: 10.1186/s10020-021-00336-w]
32 Mormone E, Lu Y, Ge X, Fiel MI, Nieto N. Fibromodulin, an oxidative stress-sensitive proteoglycan, regulates the fibrogenic response to liver injury in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 612-621.e5 [PMID: 22138190 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.029]
33 An W, Zhu JW, Jiang F, Jiang H, Zhao JL, Liu MY, Li GX, Shi XG, Sun C, Li ZS. Fibromodulin is upregulated by oxidative stress through the MAPK/AP-1 pathway to promote pancreatic stellate cell activation. *Pancreatology* 2020; 20: 278-287 [PMID: 31831391 DOI: 10.1016/j.pan.2019.09.011]
34 Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol Cell Biol* 2020; 40 [PMID: 32284348 DOI: 10.1128/MCB.00099-20]
35 Kojayan GG, Alizadeh RF, Li S, Ichii H. Reducing Pancreatic Fibrosis Using Antioxidant Therapy Targeting Nrf2 Antioxidant Pathway: A Possible Treatment for Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2019; 48: 1259-1262 [PMID: 31688588 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001433]
36 Lee BH, Hsu WH, Hsu YW, Pan TM. Suppression of dimerumic acid on hepatic fibrosis caused from carboxymethyl-lysine (CML) by attenuating oxidative stress depends on Nrf2 activation in hepatic stellate cells (HSCs). *Food Chem Toxicol* 2013; 62: 413-419 [PMID: 24036144 DOI: 10.1016/j.fct.2013.09.007]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 882-888

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.882

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

高甘油三酯血症性急性胰腺炎的降脂治疗进展

陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺

陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

陈慧敏, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

苏东帅, 中国人民解放军联勤保障部队第九六三医院 黑龙江省佳木斯市 154000

陈慧敏, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由陈慧敏查阅文献及撰写; 苏东帅、李宏宇和郭晓钟校正文章书写及格式; 祁兴顺审校.

通讯作者: 祁兴顺, 医学博士, 主任, 副主任医师, 110840, 中国辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2023-10-16
修回日期: 2023-10-27
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Lipid-lowering therapy for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Recent advances

Hui-Min Chen, Dong-Shuai Su, Hong-Yu Li, Xiao-Zhong Guo, Xing-Shun Qi

Hui-Min Chen, Dong-Shuai Su, Hong-Yu Li, Xiao-Zhong Guo, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Hui-Min Chen, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Dong-Shuai Su, The 963rd Hospital of The Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, MD, Director, Vice Chief Physician, Department of Gastroenterology, General of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2023-10-16
Revised: 2023-10-27
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

With the improvement of the living standard, hypertriglyceridemia (HTG) has become the second major cause of acute pancreatitis (AP) in China. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (HTG-AP) has its own unique characteristics. First, the elevation of blood amylase and lipase levels is not significant. Second, the severity of the disease positively correlates with blood triglyceride (TG) level. The goal of treatment of HTG-AP is to lower blood lipids rapidly. Common lipid-lowering methods include dietary modification, lipid-lowering drugs, low-molecular heparin combined with insulin, blood purification, and combined Chinese and Western medicine. This article reviews the recent advances on lipid-lowering approaches used in HTG-AP patients.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis; Triglyceride; Lipid-lowering therapy

Citation: Chen HM, Su DS, Li HY, Guo XZ, Qi XS. Lipid-lowering therapy for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Recent advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 882-888
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/882.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.882

摘要

随着生活水平的提高, 高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)已经成为中国急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的第二大病因. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis, HTG-AP)相较于其他原因所致AP有其独特的特点. 首先, 血淀粉酶、脂肪酶升高不明显; 其次, 病情严重程度

与血甘油三酯(triglyceride, TG)水平成正相关. 治疗HTG-AP的关键是迅速降低血脂, 常用的方法包括饮食调整、降脂药物、低分子肝素联合胰岛素、血液净化以及中西医结合治疗等. 本文就国内外HTG-AP降脂方法的进展作一综述.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高甘油三酯血症性急性胰腺炎; 甘油三酯; 降脂治疗

核心提要: 治疗高甘油三酯血症性急性胰腺炎的关键是迅速降低血脂, 但一些降脂方法目前仍存有争议. 本文着重回顾文献并总结高甘油三酯血症性急性胰腺炎不同降脂方法之间的疗效和安全性的差异, 以指导临床实践.

文献来源: 陈慧敏, 苏东帅, 李宏宇, 郭晓钟, 祁兴顺. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎的降脂治疗进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 882-888
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/882.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.882

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)指各种原因引起胰酶异常激活, 并作用于胰腺自身及周围器官, 引起胰腺炎性反应, 导致多器官功能障碍的急腹症[1]. AP的常见病因包括胆石症、酗酒和高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)等. 近些年, 饮食结构的改变使HTG成为我国AP的第二大病因[2]. 满足AP的诊断, 且血甘油三酯(triglyceride, TG)≥11.3 mmol/L, 或血TG在5.65-11.3 mmol/L之间同时伴有乳糜样血, 排除其他原因引起的AP后, 即可诊断为高甘油三酯血症性急性胰腺炎(hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis, HTG-AP)[3]. HTG-AP的发病与血TG浓度密切相关, 血TG水平越高, 患HTG-AP的风险越高, 发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的风险越大, 普遍认为血TG≥11.3 mmol/L是HTG-AP的高危因素[4,5]. 2021年《高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识》[3]指出, 治疗HTG-AP的关键是将血清TG水平快速降至5.65 mmol/L. 以下本文总结了HTG-AP的常见降脂治疗方法的临床疗效, 包括饮食调整、降脂药物、低分子肝素联合胰岛素、血液净化和中西医结合等, 旨在帮助临床医生了解各种方法的优缺点, 以选择合适的治疗方法.

1 HTG-AP的发病机制

HTG-AP的常见高危因素有高脂饮食、肥胖、糖尿病、酗酒等[6]. 其发病机制尚不明确,目前现有4种常见的假说: (1)游离脂肪酸学说[7]: 血TG分解产生的游离脂肪酸可促进胰淀粉酶释放, 在高浓度下可损伤胰腺血管内皮细胞和腺泡细胞; (2)炎性反应[8]: 游离脂肪酸引起胰腺损伤, 激活炎性因子后产生瀑布式的级联反应, 导致促炎因子与抗炎因子失衡, 进而加重胰腺自身损伤和微循环障碍; (3)钙超载[9]: 细胞外或细胞质内钙离子浓度升高可导致空泡形成和酶原活化, 进而引起腺泡细胞损伤; (4)微循环障碍[10,11]: HTG-AP患者血液黏度增加, 血流速度减慢, 易引起组织缺血缺氧, 小血管内微血栓形成, 胰腺微循环障碍, 可能是胰腺坏死进展的原因之一.

2 HTG-AP的临床特点

除了腹痛、腹胀、恶心、呕吐等AP的常见临床表现外, HTG-AP还具有其自身特点: (1)血脂紊乱, 血TG升高, 血可呈乳糜状[12]; (2)血、尿淀粉酶升高不明显[13]; (3)平均发病年龄约38-44岁, 男性占比约65%-80%[14,15]; (4)并发症多, 局部并发症包括急性胰周液体聚集、急性坏死物聚集、胰腺假性囊肿和包裹性坏死, 发生率分别可达58%-88.9%[16,17]、26%-66.7%[17,18]、2%-44.9%[17,18]和16%-39.4%[17,18]; 全身并发症包括全身炎症反应综合征、脓毒症和腹内高压, 发生率分别可达51%-60.9%[16,19]、0.8%-6.1%[17,20]和85.4%[17]; (5)复发率高, 可达22%-57%[14,21]; (6)预后差, SAP、胰腺坏死、器官衰竭和死亡率分别可达23.3%-62.6%[14,17]、28.3%-40%[15,22]、35.8%-88%[17,22]和7%-18%[15,18].

3 HTG-AP的降脂方法

3.1 饮食调整 禁食是HTG-AP的早期治疗之一[1,6]. 在禁食状态下, 血液中富含TG的乳糜微粒迅速减少, 同时, 低热量的静脉输液可切断肝脏内极低密度脂蛋白的输出, 使血TG水平进一步下降[6]. Dominguez-Muñoz等[23]发现, 血脂异常的AP患者在禁食72 h后, 血TG显著下降, 但在15 d后, 大多数患者血TG水平有轻微升高. 李艳梅等[24]观察到, HTG-AP患者在入院后即使未接受任何降脂药物或血液透析治疗, 常规禁食24 h后, 血TG水平下降了一半, 3 d-4 d后可降至5.65 mmol/L以下; 但难以降至正常, 多在2 mmol/L-4 mmol/L波动. 2020年《欧洲临床营养和代谢学会急慢性胰腺炎临床营养指南》[25]提出, HTG-AP患者先禁食24 h-48 h, 此后可低脂、柔软食物, 但SAP和伴有胸腔积液的患者经口进食耐受性差. 对于此类患者, 可使用经鼻空肠管的肠内营养或全肠外营养, 从而减轻炎症、减少感染、纠正负氮平衡, 改善预后[6,25,26].

3.2 降脂药物

3.2.1 他汀类药物和贝特类药物: 他汀类药物, 即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 可通过上调低密度脂蛋白受体、减少载脂蛋白B-100的肝脏合成, 从而减少富含TG的脂蛋白的合成和分泌, 可降低血TG水平

7.3%-32.19%[27-29]. 其常见不良反应是肝毒性、肌痛、横纹肌溶解等[30]. 有研究发现[31], 他汀类药物可降低餐后脂蛋白水平, 用药4 wk后空腹血TG可下降约30%, 且在停药4 wk后仍然维持在较低水平. 贝特类药物通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体-α, 增加脂蛋白脂解和脂肪酸摄取, 进而减少TG合成[32]. 贝特类药物可降低血TG水平约30%-50%, 常见不良反应为胃肠道症状和头痛, 严重不良反应为肌肉毒性和横纹肌溶解[33-35]. 一项前瞻性、多中心、双盲研究发现[36], 对于单用他汀类药物不能有效控制血TG水平的患者, 联合非诺贝特治疗4 wk后可降低血TG水平32.49%, 8 wk后可降低44.47%; 仅4.6%的患者发生了药物不良反应. Zhao等[37]发现, 对于血脂异常伴高心血管风险的患者, 在原有的他汀类药物治疗基础上联合非诺贝特(200 mg/d)治疗8 wk后, 血TG水平下降了38.1%, 未发生严重肌肉损伤事件(肌酸激酶升高超过5倍正常值上限或横纹肌溶解), 且与单用他汀类药物或非诺贝特治疗相比, 在血谷丙转氨酶和谷草转氨酶的上升情况方面无差异, 表明他汀类药物联合非诺贝特治疗血脂异常患者并未额外增加肝毒性. 因此, 他汀类药物联合非诺贝特治疗HTG是一种安全、有效的降脂方法, 尤其是在他汀类药物降脂效果不佳的情况下.

3.2.2 烟酸: 烟酸可抑制肝脏合成TG的关键酶二酰基甘油酰基转移酶-2、调节脂肪组织中TG的脂解, 从而降低血TG[38]. 但其不良反应较多, 包括潮红、瘙痒、黏膜刺激、肝脏毒性和胃肠紊乱等[39]. 有研究显示[40], 烟酸使血脂异常患者的血TG水平下降了48%, 但其不良反应发生率显著高于非诺贝特(54% *vs* 11%, P<0.001). 因此, 使用烟酸作为降脂药物时, 需注意其副作用.

3.2.3 ω-3脂肪酸: ω-3脂肪酸降低血TG的机制与抑制胃肠道脂质吸收和增加脂肪酸氧化有关, 可使血TG水平下降25%-50%[41,42], 且其耐受性好, 无严重不良事件发生[43]. ω-3脂肪酸联合他汀类药物可有效降低血TG、低密度脂蛋白和胆固醇水平[44]. 有研究显示[45], 对于单用他汀类药物治疗HTG效果不佳的患者, 加用ω-3脂肪酸(4 g/d)治疗8 wk后, 血TG水平下降了26.3%, 不良事件发生率与单用瑞舒伐他汀相比无差异(15.5% *vs* 17.3%, P = 0.732), 仅1.9%的患者发生严重不良事件(1例卵巢癌、1例帕金森症), 但认为与该药物无关. 因此, 对其他降脂药物耐受性差的患者可考虑使用ω-3脂肪酸.

总体来说, 以上降脂药物疗效的相关数据主要是来源于它们在血脂异常患者应用的研究. 临床上HTG-AP多采用联合降脂方案, 鲜有研究讨论单一降脂药物对HTG-AP患者的效果.

3.3 低分子肝素联合胰岛素 Hahn[46]于1943年在一项动物实验中首次发现静脉输注肝素可降低血脂. 然而, 有研究认为[47], 参与TG分解的脂蛋白脂肪酶在长期使用肝素后可被耗尽, 进而使血TG水平升高, 因此单用肝素降脂的方法存在争议. 王玉柱等[48]发现, 对平均血TG为24.87 mmol/L的重症HTG-AP患者, 静脉输注胰岛素不仅可控制血糖, 还可迅速降低血TG, 治疗3 d-4 d后, 血TG可降至5.65 mmol/L以下且腹痛消失, 8 d-9 d后, 肠功能恢复, 但无法缩短住院天数及改善预后. 刘丽娜等[49]采用皮下注射低分子肝素联合静脉输注胰岛素方案治疗HTG-AP患者; 在24 h-36 h内, 平均血TG水平由43.7 mmol/L降至11.3 mmol/L以下; 治疗4 d后, 降至5.65 mmol/L以下. 杨宇龙等[50]在一般治疗的基础上加入了具有降脂功效的中药: 丹参和大黄; 与一般对症支持治疗相比, 低分子肝素联合胰岛素的患者仅需3 d-4 d即可将血TG降至5.65 mmol/L以下, 其所需时间减少了近一倍. 有研究表明[51-53], 与单用胰岛素降低血TG相比, 低分子肝素联合胰岛素治疗HTG-AP患者, 降低血TG的效果更明显, 腹痛及腹胀缓解所需时间及住院时间均明显缩短, 死亡率更低. 陈俞兵等[54]比较了常规治疗、常规加胰岛素、常规加低分子肝素和常规加低分子肝素联合胰岛素治疗重症HTG-AP患者的疗效差异; 治疗6 d后, 低分子肝素联合胰岛素组的血TG及CRP水平明显低于其他组, 且总有效率最高. 梁政等[55]推荐使用低分子肝素联合胰岛素泵治疗HTG-AP, 因为胰岛素泵可减少血糖波动, 减少低血糖等不良事件的发生. 戴伟等[56]在常规治疗的基础上添加了口服降脂药物, 比较了低分子肝素联合胰岛素与双重血浆置换(plasmapheresis, PE)对重症HTG-AP的疗效差异; 虽然双重PE在清除炎性因子和早期脏器功能保护方面更有优势, 但在降低血TG水平、缩短住院时间、改善胰腺功能以及病死率方面上两者无差异. 综上, 低分子肝素联合胰岛素降脂效果确切, 可作为缺少PE条件下的安全、有效的替代方法.

3.4 血液净化 血液净化可快速降低HTG-AP患者的血脂水平, 包括PE、血液灌流、血液滤过和血液透析滤过等方式. 其中, PE最常用, 但也最具争议.

3.4.1 PE: PE可在体外将血中有毒、有害物质分离出去, 同时将新鲜血浆、白蛋白溶液或平衡液等血浆替代品回输体内[57]. 一项研究发现[58], 对于接受HTG-AP标准药物治疗的血TG>45.2 mmol/L的HTG-AP患者, 首次行PE后血TG水平下降了74.7%; 但在随后的几天内, PE组与药物治疗组在血TG水平上的差异逐渐缩小, 4 d后该差异无统计学意义. 因此, PE可在短时间内迅速降低HTG-AP患者的血TG水平55.6%-74.7%[58-60]. 一项研究报道了1例因脂蛋白脂肪酶基因突变引起乳糜微粒血症综合征且反复发作HTG-AP的患者[61], 在禁食和最大药物剂量治疗下, 血TG仍处于45.2-56.5 mmol/L, 遂接受长期PE治

疗, 血浆和血清白蛋白分别作为置换液在降脂作用方面上并无差异; 因此, 建议选择副作用较少和费用较低的血清白蛋白作为血浆替代品; 值得注意的是, 该患者在接受PE治疗后未再复发AP. AP早期死亡的主要原因是全身炎症反应综合征导致的多脏器功能衰竭, 晚期死亡原因为不可控制的感染, 因此单纯降低血TG水平而早期应用PE是不必要的, 而肥胖、止痛剂加量、氧合下降、烦躁不安和重症患者则应早期行PE治疗[62]. 另外, PE存在导管相关感染、气胸和局部出血等不良事件, 甚至出现危及生命的严重过敏反应和低血压[63]. 故PE应严格按照指征用于临床.

3.4.2 *其他*: 与PE不同, 其他血液净化方法治疗HTG-AP的研究较少, 包括血液灌流、血液滤过、血液透析滤过. 血液灌流是通过固体吸附剂对溶质进行吸附, 以达到血液净化的目的[64]. 血液滤过可通过吸附和/或过筛的方法去除血液循环中的炎性介质[65]. 血液透析滤过结合了血液透析的高效弥散清除小分子和血液滤过的对流移除大分子的优点[66]. Sun等[67]发现, 在口服降脂药物、胰岛素和/或肝素治疗的基础上, 使用血液灌流联合高容量血液滤过的方法治疗HTG-AP患者; 2 h后, 血TG降至10.62 mmol/L, 48 h后, 降至2.92 mmol/L, 且与常规治疗组相比, 白介素和肿瘤坏死因子-α明显下降, 48 h可降至接近正常值水平, ICU时间明显缩短. He等[68]和Lv等[69]的研究中, 患者均接受了常规治疗; 前者对比了早期高容量血液滤过和低分子肝素联合胰岛素对HTG-AP患者降脂疗效的差异, 高容量血液滤过组治疗约9 h即可将血TG降至5.65 mmol/L以下, 而低分子肝素联合胰岛素组需要48 h; 然而, 高容量血液滤过组的器官衰竭发生率及费用较高(P<0.05), 两组在局部并发症发生率、手术率、死亡率和住院时间方面均无差异; 后者使用血浆透析滤过治疗HTG-AP, 一次治疗后, 血TG水平下降了79.06%. Li等[70]的研究发现, 在丹参降脂的基础上, 血液灌流联合血液透析滤过治疗HTG-AP的24 h、48 h和72 h后, 血TG水平分别下降了49.02%、62.81%和69.57%; 随着血TG水平的下降, 患者呼吸和循环也逐渐恢复正常. 综上, 血液净化虽可快速、大幅度地降低HTG-AP患者的血TG水平, 但改善预后的效果仍不确切且成本高昂, 主要推荐用于重症HTG-AP患者的快速降脂.

3.5 *中西医结合* 中西医结合治疗HTG-AP有着较好的疗效. 郭秀红等[71]发现,清胰降脂汤联合西医常规治疗可有效改善HTG-AP患者的临床症状、促进胃肠功能恢复、降低血TG水平及改善胰腺影像学表现. 马林等[72]发现, 降脂清肠汤联合奥曲肽治疗不仅可降低HTG-AP患者的血脂, 还可降低血液黏滞度. 杨成宁等[73]比较了清解化攻方联合西医常规治疗与单用西医常规治疗对瘀毒互结型HTG-AP的临床疗效; 联合治疗组的总有效率显著高于西医常规治疗组(90.6% *vs* 69.7%, P<0.05), 联合治疗7 d后血TG水平下降了77.1%, 且并发症发生率更低. 因此, 中西医结合治疗HTG-AP疗效较好, 且副作用少; 但不同中医之间差距较大, 且中药需个体化治疗, 目前仍缺少多中心大样本的研究, 难以确定统一的用药规范.

4 血脂随访管理

指南[1]建议轻症AP至少随访6 mo, 中重症AP和SAP至少随访18 mo, 每6 mo评估胰腺功能, 并注意高脂血症等病因是否去除. 高TG是HTG-AP复发的危险因素, TG≥11.7 mmol/L的患者的复发率显著高于TG<11.7 mmol/L的患者[74]. Ding等[14]发现, TG≥5.65 mmol/L的患者的复发率是TG<5.65 mmol/L的患者的两倍; 出院后继续服用降脂药物>1年的患者与用药<1 mo的患者相比, HTG-AP复发率下降了75%. 因此, 出院后有必要持续控制血脂.

5 结论

HTG-AP的发病与血TG水平成正相关, 且血TG水平越高, 患者病情越严重. 快速降低血TG是治疗HTG-AP的关键. 降脂方法多样, 最基础的饮食调整不应忽视; 药物降脂的方法简便, 但起效相对慢; PE是降脂最快的方法, 但成本高昂; 低分子肝素联合胰岛素可显著降低血TG, 但在减轻炎症方面上不如PE; 中西医结合治疗降脂效果稳定, 但仍需更多前瞻性研究证实其疗效, 出院后仍需控制血脂以减少复发. 目前仍需进一步明确HTG-AP的发病机制, 并建立治疗HTG-AP及预防复发的有效方法.

6 参考文献

1 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021). 中华消化外科杂志 2021; 20: 730-739
2 张娜, 张海燕, 郭晓红, 刘立新. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2016; 6: 71-75
3 宏欣, 王立明, 张正良, 白郑海. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识. 中国全科医学 2021; 24: 3781-3793
4 Lu Z, Zhang G, Guo F, Li M, Ding Y, Zheng H, Wang D. Elevated triglycerides on admission positively correlate with the severity of hypertriglyceridaemic pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13458 [PMID: 31799779 DOI: 10.1111/ijcp.13458]
5 Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, Szentesi A, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Czimmer J, Vincze Á, Hegyi PJ, Erőss B, Takács T, Czakó L, Németh BC, Izbéki F, Halász A, Gajdán L, Hamvas J, Papp M, Földi I, Fehér KE, Varga M, Csefkó K, Török I, Farkas HP, Mickevicius A, Maldonado ER, Sallinen V, Novák J, Ince AT, Galeev S, Bod B, Sümegi J, Pencik P, Dubravcsik Z, Illés D, Gódi S, Kui B, Márta K, Pécsi D, Varjú P, Szakács Z, Darvasi E, Párniczky A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology* 2020; 20: 608-616 [PMID: 32402696 DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.018]
6 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:

195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
7 Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
8 马江辰, 保志军. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制的研究进展. 国际消化病杂志 2017; 37: 24-27
9 王唯一, 陈平, 袁耀宗. 钙离子在急性胰腺炎发病机制中的作用. 国际消化病杂志 2016; 36: 46-49
10 李慧丽, 李勇. 高脂血症性急性胰腺炎与糖尿病、微循环障碍关系的探讨. 中国医药科学 2020; 10: 5-10
11 张帆, 郭强, 张渊智. 高脂血症、微循环障碍与急性胰腺炎关系的探讨. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 275-278
12 Zafrir B, Saliba W, Jubran A, Hijazi R, Shapira C. Severe Hypertriglyceridemia-Related Pancreatitis: Characteristics and Predictors of Recurrence. *Pancreas* 2019; 48: 182-186 [PMID: 30629026 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001235]
13 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710 DOI: 10.1097/00004836-200301000-00016]
14 Ding L, Guan L, Li X, Xu X, Zou Y, He C, Hu Y, Wan J, Huang X, Lei Y, He W, Xia L, Xiong H, Luo L, Lu N, Zhu Y. Recurrence for patients with first episode of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective cohort study. *J Clin Lipidol* 2023; 17: 94-102 [PMID: 36697323 DOI: 10.1016/j.jacl.2022.11.006]
15 Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, Yadav D, Papachristou GI. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1497-1503 [PMID: 26323188 DOI: 10.1038/ajg.2015.261]
16 Kim SJ, Kang H, Kim EJ, Kim YS, Cho JH. Clinical features and outcomes of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: Propensity score matching analysis from a prospective acute pancreatitis registry. *Pancreatology* 2020; 20: 617-621 [PMID: 32265135 DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.013]
17 Wu H, Ma K, Liao B, Ji T, Zhang S, Cao T. Comparative Analysis of Early Clinical Features and Complications of Different Types of Acute Pancreatitis. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 3771610 [PMID: 35795856 DOI: 10.1155/2022/3771610]
18 Vipperla K, Somerville C, Furlan A, Koutroumpakis E, Saul M, Chennat J, Rabinovitz M, Whitcomb DC, Slivka A, Papachristou GI, Yadav D. Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 77-85 [PMID: 27322530 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000579]
19 Pothoulakis I, Paragomi P, Archibugi L, Tuft M, Talukdar R, Kochhar R, Goenka MK, Gulla A, Singh VK, Gonzalez JA, Ferreira M, Barbu ST, Stevens T, Nawaz H, Gutierrez SC, Zarnescu NO, Easler J, Triantafyllou K, Pelaez-Luna M, Thakkar S, Ocampo C, de-Madaria E, Wu BU, Cote GA, Tang G, Papachristou GI, Capurso G. Clinical features of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in an international, multicenter, prospective cohort (APPRENTICE consortium). *Pancreatology* 2020; 20: 325-330 [PMID: 32107193 DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.010]
20 Tai WP, Lin XC, Liu H, Wang CH, Wu J, Zhang NW, Chen W. A Retrospective Research of the Characteristic of Hypertriglyceridemic Pancreatitis in Beijing, China. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6263095 [PMID: 26880892 DOI: 10.1155/2016/6263095]
21 Qiu L, Sun RQ, Jia RR, Ma XY, Cheng L, Tang MC, Zhao Y. Comparison of Existing Clinical Scoring Systems in Predicting Severity and Prognoses of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e957 [PMID: 26061329 DOI: 10.1097/md.0000000000000957]
22 He WH, Zhu Y, Zhu Y, Liu P, Zeng H, Xia L, Huang X, Lei YP, Lü NH. [Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96: 2569-2572 [PMID: 27596553 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011]
23 Dominguez-Muñoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, Blanco-Chavez J, Uhl W, Büchler M, Ditschuneit H. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 261-267 [PMID: 1787337]
24 李艳梅, 赵洪川, 卜石. 高脂血症性胰腺炎35例临床特点及预后分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 9: 714-716
25 Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, Löser C, Madl C, Meier R, Phillips M, Rasmussen HH, Van Hooft JE, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2020; 39: 612-631 [PMID: 32008871 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004]
26 Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional Aspects of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 77-94 [PMID: 29413020 DOI: 10.1016/j.gtc.2017.10.002]
27 Branchi A, Fiorenza AM, Rovellini A, Torri A, Muzio F, Macor S, Sommariva D. Lowering effects of four different statins on serum triglyceride level. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 499-502 [PMID: 10501818 DOI: 10.1007/s002280050663]
28 Talavera JO, Martinez G, Cervantes JL, Marin JA, Rodriguez-Briones I, Gonzalez JG, Ocampo R, Sanchez-Mijangos H, Bernal-Rosales LP, Polanco A. A double-blind, double-dummy, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the effect of statin therapy on triglyceride levels in Mexican hypertriglyceridemic patients. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 379-386 [PMID: 23323877 DOI: 10.1185/03007995.2013.766590]
29 Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001; 5: 378-387 [PMID: 12067471 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x]
30 Sakamoto K, Kimura J. Mechanism of statin-induced rhabdomyolysis. *J Pharmacol Sci* 2013; 123: 289-294 [PMID: 24257439 DOI: 10.1254/jphs.13r06cp]
31 Battula SB, Fitzsimons O, Moreno S, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Postprandial apolipoprotein B48-and B100-containing lipoproteins in type 2 diabetes: do statins have a specific effect on triglyceride metabolism? *Metabolism* 2000; 49: 1049-1054 [PMID: 10954025 DOI: 10.1053/meta.2000.7744]
32 Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015; 62: 635-643 [PMID: 25678132 DOI: 10.1002/hep.27744]
33 Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171: 1-13 [PMID: 14642400 DOI: 10.1016/s0021-9150(03)00156-4]
34 Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-2989 [PMID: 22962670 DOI: 10.1210/jc.2011-3213]
35 Florentin M, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Fibrate-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 574-587 [PMID: 18336300 DOI: 10.2174/138161208783885362]
36 Park MS, Youn JC, Kim EJ, Han KH, Lee SH, Kim SH, Kim BJ, Kwon SU, Ryu KH. Efficacy and Safety of Fenofibrate-Statin Combination Therapy in Patients With Inadequately Controlled Triglyceride Levels Despite Previous Statin Monotherapy: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase IV Study. *Clin Ther* 2021; 43: 1735-1747 [PMID: 34518033 DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.08.005]
37 Zhao S, Wang F, Dai Y, Lin L, Tong Q, Liao Y, Yin Y, Wang G, Yan Y, Li X, Wang D, Wei P, Cheng X, Xie Q, Sun Y, Fu G, Huang H, Dong Y, Liu J, Yan J, Yan L, Cui S, Liu X, Li Z, Chen H, Hu T, Gong H. Efficacy and safety of fenofibrate as an add-

on in patients with elevated triglyceride despite receiving statin treatment. *Int J Cardiol* 2016; 221: 832-836 [PMID: 27434354 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.234]
38 Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 20B-26B [PMID: 18375237 DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.029]
39 Minto C, Vecchio MG, Lamprecht M, Gregori D. Definition of a tolerable upper intake level of niacin: a systematic review and meta-analysis of the dose-dependent effects of nicotinamide and nicotinic acid supplementation. *Nutr Rev* 2017; 75: 471-490 [PMID: 28541582 DOI: 10.1093/nutrit/nux011]
40 Wi J, Kim JY, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, Shim WH, Cho SY, Lee SH. Optimal pharmacologic approach to patients with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol: randomized comparison of fenofibrate 160 mg and niacin 1500 mg. *Atherosclerosis* 2010; 213: 235-240 [PMID: 20855072 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.068]
41 Bornfeldt KE. Triglyceride lowering by omega-3 fatty acids: a mechanism mediated by N-acyl taurines. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33720044 DOI: 10.1172/JCI147558]
42 Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil -- how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 843-851 [PMID: 22041134 DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.10.011]
43 Chang CH, Tseng PT, Chen NY, Lin PC, Lin PY, Chang JP, Kuo FY, Lin J, Wu MC, Su KP. Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 129: 1-12 [PMID: 29482765 DOI: 10.1016/j.plefa.2018.01.001]
44 Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 1354-1367 [PMID: 17825687 DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.018]
45 Kim CH, Han KA, Yu J, Lee SH, Jeon HK, Kim SH, Kim SY, Han KH, Won K, Kim DB, Lee KJ, Min K, Byun DW, Lim SW, Ahn CW, Kim S, Hong YJ, Sung J, Hur SH, Hong SJ, Lim HS, Park IB, Kim IJ, Lee H, Kim HS. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMAcor iN residual hyperTrIglyCeridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clin Ther* 2018; 40: 83-94 [PMID: 29223557 DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.007]
46 Hahn PF. Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science* 1943; 98: 19-20 [PMID: 17747326 DOI: 10.1126/science.98.2531.19]
47 Näsström B, Olivecrona G, Olivecrona T, Stegmayr BG. Lipoprotein lipase during continuous heparin infusion: tissue stores become partially depleted. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 206-213 [PMID: 11528374 DOI: 10.1067/mlc.2001.117666]
48 王玉柱, 秦涛, 张宏伟, 胡明星, 付强, 刘传江, 薛焕洲. 高脂血症性重症胰腺炎患者胰岛素降脂治疗及其与预后的关系. 中华实验外科杂志 2016; 33: 1656-1658
49 刘丽娜, 林财威, 王旭东. 高脂血症性急性胰腺炎降脂治疗疗效分析. 中国临床医生杂志 2015; 43: 33-34
50 杨宇龙, 王农荣. 高脂血症性重症急性胰腺炎降脂治疗与病情转归的关系. 南昌大学学报(医学版) 2012; 52: 56-58
51 陈升强. 低分子肝素和胰岛素降脂治疗对高脂血症急性重症胰腺炎患者预后的影响. 吉林医学 2019; 40: 2213-2215
52 邵佳亮, 周小娟, 黎顺松. 低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床研究. 南通大学学报(医学版) 2018; 38: 154-155 [DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2018.02.025]
53 朱蔚远. 低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床研究. 中国社区医师 2020; 36: 29-30
54 陈俞兵, 周宇, 申屠刚. 胰岛素联合低分子肝素治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床效果及安全性分析. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 370-373
55 梁政, 鲁丽容, 刘海燕. 低分子量肝素钙联合胰岛素泵治疗高脂血症性胰腺炎的临床研究. 中国当代医药 2021; 28: 12-15
56 戴伟, 周瑞祥, 严骏, 张文星, 彭丽清. 低分子量肝素钙联合胰岛素治疗高脂血症性重症胰腺炎的临床观察. 华中科技大学学报(医学版) 2020; 49: 500-503
57 Ahmed S, Kaplan A. Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1364-1370 [PMID: 32312791 DOI: 10.2215/CJN.12501019]
58 Webb CB, Leveno M, Quinn AM, Burner J. Effect of TPE vs medical management on patient outcomes in the setting of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with severely elevated triglycerides. *J Clin Apher* 2021; 36: 719-726 [PMID: 34228372 DOI: 10.1002/jca.21922]
59 Biberci Keskin E, Koçhan K, Köker İH, Gülen B, İnce AT, Şentürk H. The role of plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 674-677 [PMID: 30896552 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001399]
60 Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e102748 [PMID: 25047332 DOI: 10.1371/journal.pone.0102748]
61 Di Bona D, Cefalù AB, Scirè E, Lima GM, Rizzo CM, Giammanco A, Barbagallo CM, Averna MR, Rizzo S, Caruso C. Albumin versus solvent/detergent-treated pooled plasma as replacement fluid for long-term plasma exchange therapy in a patient with primary hypertriglyceridemia and recurrent hyperlipidemic pancreatitis. *Transfusion* 2016; 56: 755-760 [PMID: 26536493 DOI: 10.1111/trf.13400]
62 赵凤翎, 罗社文, 毛积分, 王文妍, 宋晓萍, 刘明贺, 许莉. 中西医结合治疗高脂血症急性胰腺炎疗效观察. 河北医药 2017; 39: 2659-2661+2664
63 Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL, Cid J, Castro P, Juffermans NP, Montini L, Pirani T, Van De Louw A, Nielsen N, Wendon J, Brignier AC, Schetz M, Kielstein JT, Winters JL, Azoulay E; Nine-I Investigators. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1382-1396 [PMID: 35960275 DOI: 10.1007/s00134-022-06793-z]
64 Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care* 2022; 26: 135 [PMID: 35549999 DOI: 10.1186/s13054-022-04009-w]
65 Honoré PM, Matson JR. Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design. *Crit Care* 2002; 6: 394-396 [PMID: 12398774 DOI: 10.1186/cc1826]
66 Ward RA, Vienken J, Silverstein DM, Ash S, Canaud B; Kidney Health Initiative HDF Workgroup. Regulatory Considerations for Hemodiafiltration in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1444-1449 [PMID: 29511058 DOI: 10.2215/CJN.12641117]
67 Sun S, He L, Bai M, Liu H, Li Y, Li L, Yu Y, Shou M, Jing R, Zhao L, Huang C, Wang H. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study. *Ann Saudi Med* 2015; 35: 352-358 [PMID: 26506968 DOI: 10.5144/0256-4947.2015.352]
68 He WH, Yu M, Zhu Y, Xia L, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Lv NH. Emergent Triglyceride-lowering Therapy With Early High-volume Hemofiltration Against Low-Molecular-Weight Heparin Combined With Insulin in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 772-778 [PMID: 27574886 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000552]
69 Lv R, Yu X, Zeng W, Tian J, Liu Y. Treatment of Hypertriglyceri-

demia-Induced Acute Pancreatitis With Plasma Diafiltration: A Pilot Study. *Pancreas* 2020; 49: e103-e105 [PMID: 33075009 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001674]
70 Li MQ, Shi ZX, Xu JY, Lu B, Li JQ, Xu YJ, Wang XM, Li SM, Mo X. Hemodiafiltration combined with resin-mediated absorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69: 699-702 [PMID: 24671670 DOI: 10.1007/s12013-014-9855-1]
71 郭秀红, 张期, 葛来安, 罗凤媛. 清胰降脂汤治疗高脂血症性胰腺炎的疗效观察及对胰腺CT的影响. 江西中医药大学学报 2022; 34: 56-59
72 马林, 吉茜茜, 田尧, 郑志存. 降脂清肠汤联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎疗效观察. 四川中医 2016; 34: 90-93
73 杨成宁, 刘礼剑, 刘锟荣, 陈广文, 韦金秀, 赵一娜, 康毅, 李建峰, 苏攀, 陈国忠. 清解化攻方辅助治疗瘀毒互结型高脂血症性急性胰腺炎的临床观察. 广西医学 2021; 43: 2928-2932
74 Tang L, Jia Q, Liu N, Liu Q, Pan K, Lei L, Huang X. Lipid metabolism for predicting the recurrence of hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Heliyon* 2023; 9: e17443 [PMID: 37441413 DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17443]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 889-895

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.889

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

基于肠道菌群的视角探讨中医药治疗肝纤维化

吕生霞, 王章程, 朱 颖, 贾玲娟, 朱 梦, 陶凌辉, 王一科, 朱飞叶, 张永生

吕生霞, 王章程, 朱颖, 贾玲娟, 朱梦, 陶凌辉, 王一科, 张永生, 浙江中医药大学基础医学院 浙江省杭州市 310053

朱飞叶, 浙江中医药大学中医药科学院 浙江省杭州市 310053

吕生霞, 博士研究生, 主要从事中医药防治消化疾病的研究.

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目, No. LZ22H270001.

作者贡献分布: 此课题思路由张永生设计; 吕生霞执笔; 张永生、朱飞叶负责指导修改; 朱颖、陶凌辉、王一科负责查找文献; 王章程、贾玲娟、朱梦负责论文讨论与修订; 论文写作由吕生霞、张永生共同完成.

通讯作者: 张永生, 研究员, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学基础医学院. alex.yszhang@zcmu.edu.cn

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-10-27
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Discussion on treatment of liver fibrosis with traditional Chinese medicine from the perspective of gut microbiota

Sheng-Xia Lv, Zhang-Cheng Wang, Ying Zhu, Ling-Juan Jia, Meng Zhu, Ling-Hui Tao, Yi-Ke Wang, Fei-Ye Zhu, Yong-Sheng Zhang

Sheng-Xia Lv, Zhang-Cheng Wang, Ying Zhu, Ling-Juan Jia, Meng Zhu, Ling-Hui Tao, Yi-Ke Wang, Yong-Sheng Zhang, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Fei-Ye Zhu, Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China, No. LZ22H270001.

Corresponding author: Yong-Sheng Zhang, Professor, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, No. 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. alex.yszhang@zcmu.edu.cn

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-10-27
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

Liver fibrosis is the key stage of various chronic liver diseases, and its occurrence and development are closely related to the imbalance of the gut microbiota. In terms of treatment, there is still a lack of ideal chemical drugs, but traditional Chinese medicine has shown unique clinical efficacy in the treatment of hepatic fibrosis. In recent years, research on the regulation of the gut microbiota by traditional Chinese medicine has attracted widespread attention in the academic community. The primary target of the active ingredients of traditional Chinese medicine compound in hepatic fibrosis may be the gut microbiota, or they exert biological effects through the intestinal flora medium and the characteristic reconstruction of the gut microbiota. From the perspective of the "gut-liver axis", the therapeutic effect of traditional Chinese medicine on liver fibrosis is closely connected with regulating the intestinal flora and "treating the liver and spleen together". Based on the viewpoint of the gut-liver axis, this paper discusses the anti-hepatic fibrosis effects of traditional Chinese medicine and its active ingredients by regulating the gut microbiota, with an aim to provide a new research perspective for the therapeutic effect of traditional Chinese medicine on hepatic fibrosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Gut microbiota; Traditional Chinese medicine; Gut-liver axis; Harmonizing the liver and spleen

Citation: Lv SX, Wang ZC, Zhu Y, Jia LJ, Zhu M, Tao LH, Wang YK, Zhu FY, Zhang YS. Discussion on treatment of liver fibrosis with traditional Chinese medicine from the perspective of gut microbiota. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 889-895
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/889.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.889

摘要

肝纤维化是各种慢性肝病的关键阶段, 其发生发展与肠道微生物菌群失调密切相关. 在治疗方面, 目前尚缺乏理想的化学药物, 然而中药在该领域显示出独特的临床疗效. 近年来中医药在肠道菌群调节方面的研究备受学术界关注, 中药复方抗肝纤维化有效成分的首要作用靶点可能是肠道菌群, 或者通过肠道菌群媒介、菌群特征性重构发挥生物学效应. “肠肝轴”视角下, 中医药通过“肝脾同治”调节肠道菌群, 与抗肝纤维化紧密相连. 本文立足“肠肝轴”, 以调和肝脾为落脚点, 讨论中药及其活性成分通过调节肠道菌群从而发挥其抗肝纤维化作用, 为中医药抗肝纤维化提供新的研究视角.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 肠道菌群; 中医药; 肠肝轴; 调和肝脾

核心提要: 从“肠肝轴”、“肝脾理论”以及“肝肠同治”等相关理论出发, 探讨中药及其活性成分如何通过调节肠道菌群来发挥其抗肝纤维化作用, 可能为中医药抗肝纤维化提供新的研究视角.

文献来源: 吕生霞, 王章程, 朱颖, 贾玲娟, 朱梦, 陶凌辉, 王一科, 朱飞叶, 张永生. 基于肠道菌群的视角探讨中医药治疗肝纤维化. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 889-895

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/889.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.889

0 引言

肝纤维化是各类致病因素引起肝脏发生损伤-修复反应的结果之一, 其进程与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活及其平滑肌肌动蛋白α(smooth muscle alpha actin, α-SMA)表型转变密切相关, 激活的HSC分泌胶原为主要成分的细胞外基质(extra cellular matrix, ECM), 导致ECM沉积与降解衡, 最终造成胶原含量增多, 而其病理过程迁延不愈, 久之则可以发展成为肝硬化, 甚至肝癌[1].我国是慢性肝病高发的国家之一, 有超过700万的慢性肝病相关的肝硬化患者[2], 除了肝移植外, 目前尚无理想的治疗方法[3,4]. 早期肝硬化(微癥结)[5]阶段能够在祛除致病因子、得到有效治疗后获得一定程度的缓解和逆转, 但其进程一旦到了肝硬化阶段则无法实现有效逆转, 所以及早实施针对性的干预是慢性肝病肝纤维化治疗的关键[6]. 根据中华医学会2019年发布的《肝纤维化诊断及治疗共识》[7], 目前缺乏被广泛认可的有效抗肝纤维化化学药物或生物制剂, 而中医药在抗肝纤维化治疗方面展现了独特的疗效.

肠道菌群平衡是维持人体健康的重要保障, 其生态失调会导致多种疾病的发生. 大量研究证实, 肝纤维化患者普遍存在肠道菌群结构和种群比例的异常变化, 这种肠道菌群失调不仅与肝纤维化的发生有关, 也会加剧疾病的进展[8,9]. 中医学认为, 肝脏疏泄功能障碍和脾胃运化功能减退是肝纤维化的关键病机之一. 本文基于中医“调和肝脾”的理论, 立足于“肠肝轴”视角, 以调节肠道菌群为切入点, 深入探讨中医调理肝脾、肝肠同治的方法对预防和治疗肝纤维化的积极作用, 这将为中西医结合治疗肝纤维化提供新思路.

1 肠道菌群与肝纤维化

1.1 正常肠道菌群的结构及功能 肠道菌群是指定居在宿主肠道内的微生物群落的总称, 近年来成为微生物学、医学、基因组学等领域研究热点. 人体内微生物总数达1万亿(包括50个细菌门和约100-1000个细菌物种), 是人体细胞的10倍之多, 编码的基因数比人体基因组多100倍[10], 被认为是人体内一个“沉默的器官”. 研究显示[11], 整个胃肠道被大量具有不同功能的共生体定殖, 在健康和疾病中发挥着重要作用. 肠道微生物群动态变化, 参与免疫、代谢、内分泌和神经调节, 对身体和心理健康影响显著. 宿主与肠道菌群相互作用, 也同样在健康和疾病发展中具有重大意义[12,13].

1.2 肠肝轴在肝纤维化发展中的作用 肝脏和肠道在胚胎发育中源自同一胚层, 它们之间存在着多种解剖和功能上的联系. 自从1998年Marshall提出“肠肝轴”的概念后, 关于肠道与肝脏疾病关系的研究日益受到学术界的关注. 在生理学上, 肠道与肝脏起源于共同的胚胎组织, 即前肠; 在人体解剖学上, 肠道和肝脏通过门脉系统紧密连接在一起. 肝脏接收的血液约70%来自门静脉系统, 其中包含来自肠道的营养物质和代谢产物, 同时这些物质也包括食物抗原和肠道细菌产物等有害物质, 可激活肝脏的固有免疫系统. 肝脏不仅拥有内分泌、免疫应答和代谢功能, 还能通过分泌胆汁并参与肝肠循环, 对肠道产生作用[14]. 此外, 菌群平衡和肠屏障的稳定对于维持肠道和人体的代谢与免疫功能至关重要.

最近研究指出[15], 肝纤维化的发生和发展与肠道屏障功能密切相关. 一方面, 肠道受到多种因素引起的损伤, 导致肠道通透性增加和肠屏障功能障碍, 肠内细菌及其代谢产物(如脂多糖)可通过受损的肠黏膜进入肝脏, 从而加重肝纤维化的进程. 在肝脏内, 细菌DNA和内毒素能够通过与病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)相互作用, 直接作用于HSC; 同时, 它们也可通过激活肝内枯否

细胞(kupffer cells, KCs), 间接促进HSC的活化, 导致与纤维化相关的基因表达水平上调, 进而加重肝纤维化的进展[16,17]. 另一方面, 肝纤维化的进程中, 炎症反应不仅直接损伤肝细胞, 还通过激活KCs和单核细胞来释放促炎介质, 如白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等, 这些促炎因子可能随着胆汁进入肠道, 破坏肠道的机械屏障, 引发肠黏膜上皮之间紧密连接蛋白水平下降[18]. 因此, 肝纤维化与肠道屏障之间存在相互影响和相互促进的关系, 二者互为因果.

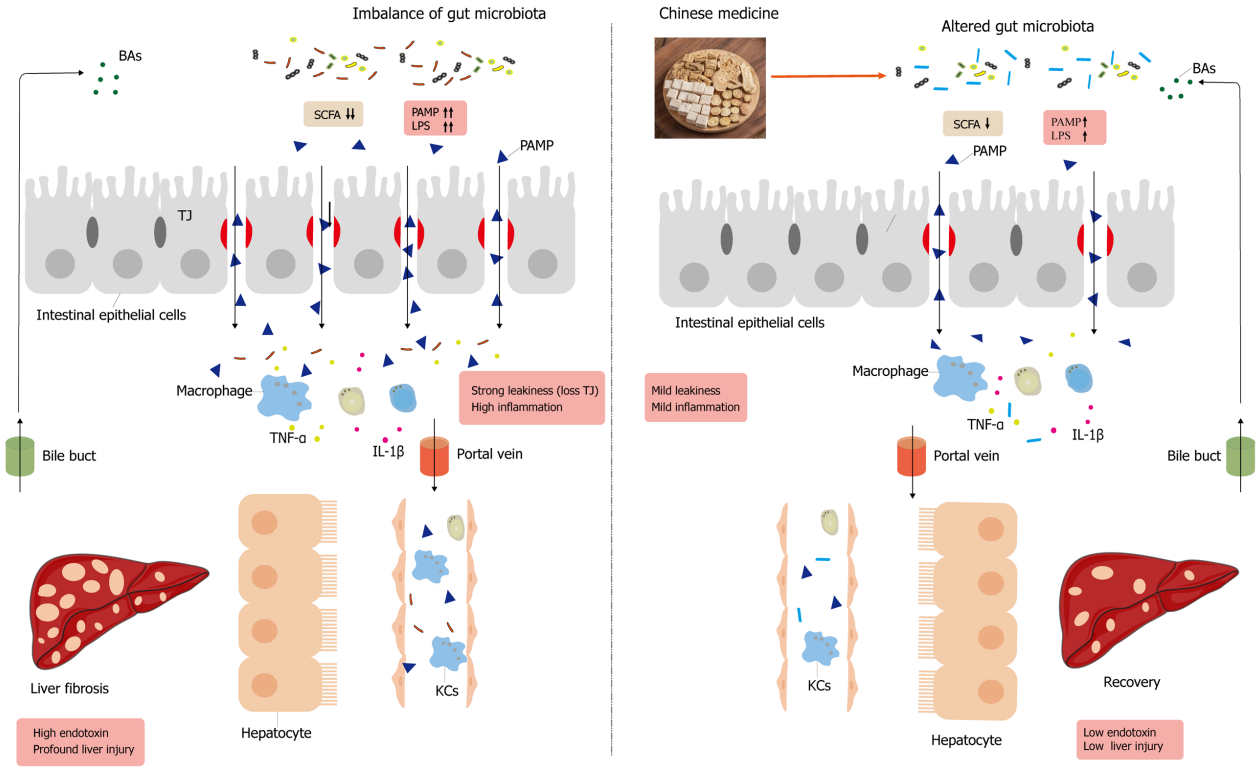
作为构成“肠肝轴”的核心元素, 肠道微生物群及其代谢产物对肠道和肝脏的生理学和病理生理学方面产生深远影响[19]. 肠道菌群在调控代谢紊乱的多方面扮演着关键角色, 这种调节依赖于微生物产生的多种代谢物以及它们与宿主细胞受体的相互作用. 参与相互作用的细菌代谢物种类繁多, 主要包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)和细菌完整性所需的复杂大分子, 如肽聚糖和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS). 由此可见, 保护肠黏膜屏障, 防止细菌及其产物的移位, 对于调节肝纤维化的病理进程至关重要(图1).

1.3 肠道菌群与肝纤维化的相关研究进展 肠道菌群失调可对机体的正常生理功能造成损害, 甚至引发多种疾病[20]. 近年来随着研究的深入, 发现肠道微生物群不仅对肠道环境的稳定性产生直接影响, 还可能导致许多肠外病变[21,22]. 我们所关注的慢性肝脏疾病所致的肝纤维化与肠道菌群更有着千丝万缕的关系. 肠道微生物菌群的作用在慢性肝脏疾病研究领域有了新的发现, 其中关注点大多在于各种疾病发生、发展过程中肠道菌群的改变, 胆道分泌物对肠道微生物的作用等方面. 例如, 对于非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、脂代谢等方面的研究, 国内学者胡义扬等认为肠道微生态可能成为NAFLD的重要治疗目标, 提示肠道菌群及其代谢物和肠屏障功能均与中药干预相关. 已有研究表明[23], 肠道微生物菌群失调与肝纤维化病情进展密切相关. 肝纤维化往往伴随着肠道菌群的紊乱, 而这种菌群紊乱可能加剧肝纤维化的程度[9]. 课题组在前期实验中发现, 经过肠道菌群清除后的大鼠, 在肝纤维化模型诱导中呈现出了病理改变的明显加剧(研究结果未发表, 见后研究基础), 提示肠道菌群与维持正常肝脏组织学的重要作用不容忽视. 然而, 尽管“肠肝轴”的双向相互作用已成为肝病的实验和临床研究的关键因素, 但对于肠道屏障、膳食成分、肠道微生物及其相关代谢产物构成的复杂宿主-微生物相互作用机制, 以及“肠肝轴”上的双向通信反馈作用, 我们对其了解仍然不足. 例如, 在这一概念中, 早期的关键因素是什么, 机体健康状态下是否在肠道具备无菌环境等问题仍然未知[24]. 因此, 从“肠肝轴”的视角来分析, 抗肝纤维化的有效药物是否能够通过调节肝纤维化患者肠道的微生物菌群, 通过微生物菌群的重构, 从而起到调理肝脾的作用?与肝纤维化相关特征性微生物菌群改变又是什么? 这些问题仍值得深入探索.

2 肠道菌群与中医肝脾关系

2.1 中医肝肠学说 关于肝与肠之间的脏腑关系, 早在《内经·五脏别论篇》中就有关于“肝肠同源”的表述, 从脏腑归属理论来看, 肝属于五脏, 肠属于六腑, 肝主疏泄, 肠主传导, 肝通过疏泄气机的作用, 对肠道的蠕动起推动作用; 从物质归属来看, 肝藏血, 血液运行依靠肝的推动作用, 而血液运行则提供肠道营养, 肠道健康则反过来滋养肝血; 从精神活动来看, 情绪变化直接影响肝气的调畅, 而肝气的畅达又影响胃肠道气机的运行, 因此肝主疏泄功能的延伸蕴含着肝肠同病、肝肠同治的思想. 明代医家李梴首次提出了“肝与大肠相通”的理论, 他在《医学入门脏腑相通篇》中指出: “心与胆相通……肝与大肠相通……此合一之妙也.” 提出了肝与大肠的关系是阴阳、脏腑、经络、手足相通的关系. 在脏腑相通理论指导下, 后世医家广泛验证了“肝病肠治”、“肠病肝治”、“肝肠同治”的法则. 中医藏象理论认为, 五脏之中, 脾主要包括现代医学中整个消化系统, 而肠道则是脾实现功能的主要部位[25]. 肠道微环境是从脾论治肝病的重要生物学基础[26], 因此肠道菌群在一定程度上体现了中医理论中的“脾土思想”[27], 并进一步丰富了“肠肝轴”理论.

2.2 中医肝脾理论 肝纤维化一病在中医古籍中并没有明确记载, 依其临床表现可归属于中医学“积聚”“胁痛”“黄疸”等范畴, 临床以慢性乙型肝炎、非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝为主要病因. 从中医病因病机来分析, 病位多累及五脏之肝、脾, 多责之于毒、痰、瘀三者相互滋生, 病理基础是肝郁络阻, 早期以湿、毒为主要证候表现, 迁延日久, 则可以出现气滞血瘀、脉络瘀阻等证候. 《难经》指出: “所以治未病者, 见肝之病, 则知肝当传之于脾, 故先实其脾气……故曰治未病焉”, 这是首次明确提出了肝病当“实脾”的指导思想. 《金匮要略》在此基础上进一步指出“治未病者, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 指出肝病“实脾”谓之上工之举. 在治疗肝纤维化方面, 当肝肠同病发展到一定病理阶段, 患者常出现乏力、腹胀、少食、右上腹触及包块等症状, 病情重者可出现腹水. 中医辨证多将其归纳为肝脾失和、肝郁脾虚等证, 治疗上当以调和肝脾为要. 肝肠学说与中医以五脏为核心“肝脾”理论有异曲



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.889 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　肝纤维化中肠肝轴改变及中药对肝纤维化的改善作用机制示意图. KCs: 枯否细胞; BAs: 胆汁酸; SCFA: 短链脂肪酸; TJ: 紧密连接蛋白; PAMP: 病原体相关分子模式; LPS: 脂多糖; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-1β: 白细胞介素-1β.

同源之理. “肠肝轴”是基于中医“肝脾理论”框架下, 并对其理论的细化和延伸, 肝、脾、肠等消化系统之间的作用相辅相成, 故调和肝脾类中药的药理作用可能与其对“肠肝轴”的调控密不可分. 对肝肠同病相关疾病, 如NAFLD肝脾不和证, 该类中药通常显示出较好的治疗效果[28].

从临床诊疗来看, 在尚未到达肝硬化的进一步发展之前, 抗肝纤维化有效的中药品种多与健脾、疏肝、理气相关, 归经也以肝、脾两脏为主. 从中药的性、味、归经等特性来分析, 临床有效的药物多与调理肝脾相关, 与现代医学的胃肠道密切相关, 从这个角度来看, 调理肝脾的治则与肠道的微生物菌群之间密切相关, 阐明调和肝脾类中药治疗功效的科学内涵将为中医药诊治“肠肝轴”相关疾病提供思路, 同时拓宽临床治疗用药选择.

3 中医药“肝肠同治”抗肝纤维化的实验及临床研究

3.1 中医药“肝肠同治”抗肝纤维化实验研究　近来研究发现, 中药可通过减少肠道内毒素的产生和移位, 调节肠道菌群平衡, 改善肠道功能障碍, 促进并维护免疫系统的正常发育和活动等, 发挥其抗肝纤维化作用. 李楠楠等[29]研究表明, 软肝冲剂在治疗CCl_4引起的大鼠肝纤维化, 通过影响肠道菌群的多样性和丰富度, 发挥了抗肝纤维化作用. 张禹等[30]的研究表明, 软肝散加味方可能通过降低内毒素生成以及调整肝纤维化大鼠的肠道菌群结构, 具有抗肝纤维化的潜力. 徐宝贵等[31]的研究发现, 桂枝茯苓丸对肝纤维化模型小鼠的肠道菌群多样性和菌群结构具有调节作用, 增加了结肠紧密连接蛋白的表达, 降低了肠道通透性, 从而通过调节“肠肝轴”改善了肝纤维化.周雅等[32]的研究表明, 白术-白芍药对可能通过显著改善白藜芦菌科、乳酸杆菌科、蔗糖单胞菌科的变化, 减轻CCl_4诱导的大鼠肝纤维化. 王成等[33]研究发现, 连翘提取物通过抑制炎症、调节肠道微生物群稳态以及促进肠黏膜屏障的修复减轻CCl_4诱导的小鼠肝纤维化. 任海霞等[34]探讨了双氢青蒿素对肝纤维化大鼠影响, 发现治疗后大肠杆菌相对表达量减少, 而双歧杆菌和乳酸杆菌相对表达量增加. 总体而言, 中药在抗肝纤维化方面具有多种作用机制发挥其作用, 相关的中药制剂在动物实验中也取得了良好的效果. 这些研究为中药在肝纤维化治疗中的应用提供了理论依据, 并为未来开发新的治疗方法提供了启示. 然而, 这些作用机制亟需进一步的研究来验证, 并进行相关临床试验, 以确保其在人体中的安全性和有效性.

3.2 中医药“肝肠同治”抗肝纤维化临床研究　在肝纤

维化的临床研究中, 徐俊等[35]探讨了抗纤软肝颗粒对慢乙肝肝纤维化患者肝硬度值及肠道菌群的影响, 结果提示, 治疗组对患者肠道菌群具有调节作用, OTU数量明显增加, Chao1指数、Shannon指数显著增高. 吴波明等[36]运用疏肝理气方对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎治疗6月后, 观察组患者肝郁脾虚症状、肝功能指标和肝纤维化指标明显优于对照组, 且观察组患者的双歧杆菌和乳酸杆菌水平明显高于对照组, 大肠杆菌和肠球菌水平明显低于对照组. 江鸿等[37]研究了茵芪三黄解毒汤联合双歧杆菌三联活菌胶囊对慢性乙型肝炎患者肝纤维化、免疫功能的效果, 结果表明, 茵芪三黄解毒汤联合双歧杆菌三联活菌胶囊可明显改善CHB患者肝功能及肝纤维化水平, 有效调节患者免疫功能及肠道菌群. 中药及其活性成分可通过调节肠道菌群、改善肠道功能发挥其抗肝纤维化作用. 而在临床中, 基于“肝肠同治”理论, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾, 注重疏肝健脾, 兼以化痰活血, 即为调节肠道菌群, 改善肠道屏障, 可防止疾病进一步传变, 改善患者肝纤维化的病情.

4 展望与建议

4.1 肠道菌群在中医药治疗肝纤维化进展中的应用前景

近来研究表明肠道菌群稳态失衡与肝纤维化的发生和发展密切相关, 针对肠道菌群稳态的干预逐渐成为当前宿主疾病防治的前沿策略和研究热点. 同时, 随着多组学检测技术的发展, 越来越多的高水平杂志报道了中医药调控肠道菌群改善宿主疾病的作用机制研究进展. 中医作为一种整体性的医疗体系, 其在调节肠道菌群和改善肝脏疾病方面具有潜在的优势, 因此在中医药治疗肝纤维化方面的应用前景备受关注. 肝纤维化发生时, 肠道微生物的组成及丰度发生明显变化. 越来越多的标志性菌群被发现, 并有望在未来的临床诊断中发挥一定的辅助作用. 研究显示[38], 当阿克曼菌属(*Akkermansia muciniphila*)的数量减少时, 会导致肠道黏液层变薄并增加肠道通透性, 进而可能导致细菌及其代谢产物的渗漏, 从而增加罹患肝纤维化的风险. 此外, 研究还发现在肝纤维化患者的粪便样本中, 变形菌门和大肠杆菌的丰度明显增加, 而厚壁菌门的数量则减少[39]. 肝纤维化的发展受到多种因素的影响, 其中包括遗传因素、生活方式和环境等. 中医药治疗强调个体化, 将根据每个患者的不同体质和病情制定相应的治疗方案, 结合肠道菌群调节的信息, 可以实现更加个体化的治疗策略, 提高治疗效果.

中药已成为临床干预疾病的有效治疗手段之一, 中药成分进入人体后, 肠道微生态系统是其重要靶点, 中药可通过调节肠道菌群的种类和数量比例, 促进肠道菌群平衡, 从而发挥治疗作用, 因此, 中药和肠道菌群在调节人体功能方面有共通之处, 可以看作一种“药菌同源”的关系. 将具有调节肠道菌群功效的中药组分与特定的益生菌菌株相结合, 可以更加有针对性地调节肠道菌群, 加强中医药治疗肝纤维化的效果. “药菌同源”为中医药提供了新的研究视角, 也为指导临床提供了新思路.

4.2 多学科交叉促进肠道菌群与中医药研究的发展

与现代医学不同, 中医药是以辨证论治、个体化治疗为主体的整体医学体系. 越来越多的证据表明, 中医药在心血管疾病、代谢疾病、传染病等多种复杂疾病中具有独特的治疗作用, 然而, 早期缺乏解释化学成分复杂性的分析策略, 严重阻碍了中医药的现代研究和应用. 中药以其多成分、多靶点的特性而著称, 因此通过单一通路的研究难以完全诠释中医药独有的“整体观念”治疗思想, 相比之下, 多组学联用研究则更加契合这一观点. 利用基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等现代组学技术全面阐释中医药, 使其不仅能保持传统的理论和诊疗方法, 又具备现代科学的表征指标, 易于被国际学术界理解和接纳, 简言之, 就是利用现代科学技术来解读传统中医药原理, 从而推动中医药现代化和国际化.

加强微生态学、中医药学、系统生物学等领域的交叉研究, 深入挖掘肠道菌群与中医证型、中药药效之间的内在联系. 建立基于微生物组和代谢组的中医药证型分类和药效评价模式, 为开发微生态调控型中医药提供理论支撑. 积极应用高通量测序、生物统计等手段, 解析不同中医证型患者的肠道菌群特征; 运用机器学习等方法, 建立基于微生态标志的中医证型判别及治疗反应预测模型, 促进中医药经典理论与新兴技术的有机结合; 加强转化医学和中西医结合研究, 运用多组学技术, 阐明中药的多靶点调节机制, 同时探索中西医结合应用菌群制剂的策略, 拓展中医药在肠道菌群调节领域的应用, 为临床提供循证医学证据.

5 结论

总的来说, 中医药在抗肝纤维化中具有潜在的治疗作用. 肝纤维化作为慢性肝脏疾病的关键阶段, 其发生发展与肠道菌群的失衡密切相关. 中医药强调“肝肠同治”, 通过调节肝脾功能和改善肠道菌群平衡来对抗肝纤维化的进展. 同时, 肠道菌群与中医药在抗肝纤维化领域的研究和应用为中医药现代化和国际化提供了新的发展机遇. 多学科合作和研究交叉的努力将进一步推动肝纤维化治疗方法的创新和优化, 可以为患者提供更有效和个性化的抗肝纤维化治疗策略.

6 参考文献

1 Zhang J, Liu Q, He J, Li Y. Novel Therapeutic Targets in Liver Fibrosis. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 766855 [PMID: 34805276 DOI: 10.3389/fmolb.2021.766855]

2 Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11567-11583 [PMID: 26556987 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11567]

3 Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021; 398: 1359-1376 [PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X]

4 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]

5 张永生, 徐珊. 论肝纤维化与肝组织微癥结. 浙江中西医结合杂志 2008; 6: 331-333 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2008.06.001]

6 Gill US, Bertoletti A. Clinical Trial Design for Immune-Based Therapy of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2017; 37: 85-94 [PMID: 28564718 DOI: 10.1055/s-0037-1600522]

7 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 贾继东. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年). 实用肝脏病杂志 2019; 22: 793-803 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.006]

8 Qi X, Yang M, Stenberg J, Dey R, Fogwe L, Alam MS, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, Li G. Gut microbiota mediated molecular events and therapy in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7603-7618 [PMID: 33505139 DOI: 10.3748/wjg.v26.i48.7603]

9 Liu S, Wu J, Chen P, Mohammed SAD, Zhang J, Liu S. TAK-242 Ameliorates Hepatic Fibrosis by Regulating the Liver-Gut Axis. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 4949148 [PMID: 36017390 DOI: 10.1155/2022/4949148]

10 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017]

11 Lee JY, Tsolis RM, Bäumler AJ. The microbiome and gut homeostasis. *Science* 2022; 377: eabp9960 [PMID: 35771903 DOI: 10.1126/science.abp9960]

12 Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 473-493 [PMID: 30317530 DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4]

13 van Best N, Rolle-Kampczyk U, Schaap FG, Basic M, Olde Damink SWM, Bleich A, Savelkoul PHM, von Bergen M, Penders J, Hornef MW. Bile acids drive the newborn's gut microbiota maturation. *Nat Commun* 2020; 11: 3692 [PMID: 32703946 DOI: 10.1038/s41467-020-17183-8]

14 Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 397-411 [PMID: 29748586 DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z]

15 Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020; 72: 558-577 [PMID: 31622696 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003]

16 Yu S, Chen X, Xiu M, He F, Xing J, Min D, Guo F. The regulation of Jmjd3 upon the expression of NF-κB downstream inflammatory genes in LPS activated vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 485: 62-68 [PMID: 28189690 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.020]

17 Wang H, Liu S, Wang Y, Chang B, Wang B. Nod-like receptor protein 3 inflammasome activation by Escherichia coli RNA induces transforming growth factor beta 1 secretion in hepatic stellate cells. *Bosn J Basic Med Sci* 2016; 16: 126-131 [PMID: 26773180 DOI: 10.17305/bjbms.2016.699]

18 De Simone G, Andreata F, Bleriot C, Fumagalli V, Laura C, Garcia-Manteiga JM, Di Lucia P, Gilotto S, Ficht X, De Ponti FF, Bono EB, Giustini L, Ambrosi G, Mainetti M, Zordan P, Bénéchet AP, Ravà M, Chakarov S, Moalli F, Bajenoff M, Guidotti LG, Ginhoux F, Iannacone M. Identification of a Kupffer cell subset capable of reverting the T cell dysfunction induced by hepatocellular priming. *Immunity* 2021; 54: 2089-2100.e8 [PMID: 34469774 DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.005]

19 Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 167-180 [PMID: 33257833 DOI: 10.1038/s41575-020-00376-3]

20 Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-2379 [PMID: 27974040 DOI: 10.1056/NEJMra1600266]

21 Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]

22 Chen D, Le TH, Shahidipour H, Read SA, Ahlenstiel G. The Role of Gut-Derived Microbial Antigens on Liver Fibrosis Initiation and Progression. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31717860 DOI: 10.3390/cells8111324]

23 Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 527-539 [PMID: 28676707 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72]

24 Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab* 2022; 34: 1700-1718 [PMID: 36208625 DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017]

25 张旭, 赵宇峰, 胡义扬, 刘平, 赵立平. 基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法:中医药现代化的契机. 世界科学技术(中医药现代化) 2011; 13: 202-212 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.02.001]

26 张晨阳, 刘天浩, 王维, 姚政, 易杨, 肖倩, 陈文慧. 论肠道微环境是从脾论治肝病的重要生物学基础. 中华中医药杂志 2019; 34: 2877-2880

27 杨化冰, 邹小娟, 孔明望, 刘洪涛. 肠道微生态与传统中医思想内涵. 中医杂志 2017; 58: 1070-1072 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.12.023]

28 Sun Q, Xin X, An Z, Hu Y, Feng Q. Therapeutic Potential of Natural Plants Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Targeting the Interplay Between Gut Microbiota and Bile Acids. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 854879 [PMID: 35356532 DOI: 10.3389/fcimb.2022.854879]

29 李楠楠, 孟宪生, 郭文昭, 卢秉久, 薛立平. 软肝冲剂对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化及肠道菌群的影响. 辽宁中医杂志 2023; 50: 191-193+228-229 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.04.050]

30 张禹, 张弓, 杨沈秋, 黄秋思, 李佳泽, 邵忠林. 基于"肝肠同治"理论探讨软肝散加味方调控肠道菌群治疗肝纤维化的作用机制. 中国中医药科技 2022; 29: 947-951

31 徐宝贵, 杨最素, 丁贤君. 桂枝茯苓丸防治小鼠肝纤维化的分子机制研究. 浙江海洋大学 2022 [DOI: 10.27747/d.cnki.gzjhy.2022.000471]

32 周雅, 汪琪, 孙庆珠, 赵雨哲, 张永生. 白术-白芍药对的抗肝纤维化作用及对肠道微生物群的调控. 中华中医药杂志 2022; 37: 1919-1923

33 王成, 付珂, 龚莉虹, 马程, 刘艳芳, 李芸霞. 基于肠道菌群探讨连翘提取物的抗肝纤维化作用. 中华中医药杂志 2023; 38: 2028-2035

34 任海霞, 郭永泽, 李淑霞, 王建华, 郭晓会, 平付敏, 王恩雨, 单铁强. 双氢青蒿素对肝纤维化大鼠肠道菌群及NLRP3炎性小体的影响. 现代中西医结合杂志 2023; 32: 915-919+925 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.07.008]

35 徐俊, 戚璐, 周涛, 胡聪, 郭晟, 张凡, 程良斌. 从肠道菌群探讨抗纤软肝颗粒防治慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究. 中西医结合肝病杂志 2021; 31: 776-780 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.002]

36 吴波明, 胡爱荣, 应茵, 夏建萍, 周洋. 疏肝理气方改善肝郁脾虚型慢性乙型肝炎肝功能、肝纤维化的作用以及对肠道菌群的影响. 中华中医药学刊 2020; 38: 206-209 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.09.052]

37 江鸿, 魏超, 万雪梅, 陈婧. 茵芪三黄解毒汤联合双歧杆菌三联活

菌胶囊对慢性乙型肝炎患者肝纤维化、免疫功能及肠道菌群的影响. 四川中医 2023; 41: 133-137
38 Schneider KM, Mohs A, Gui W, Galvez EJC, Candels LS, Hoenicke L, Muthukumarasamy U, Holland CH, Elfers C, Kilic K, Schneider CV, Schierwagen R, Strnad P, Wirtz TH, Marschall HU, Latz E, Lelouvier B, Saez-Rodriguez J, de Vos W, Strowig T, Trebicka J, Trautwein C. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment. *Nat Commun* 2022; 13: 3964 [PMID: 35803930 DOI: 10.1038/s41467-022-31312-5]
39 Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirlin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab* 2017; 25: 1054-1062.e5 [PMID: 28467925 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化．A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 896-903

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.896

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

色氨酸代谢在炎症性肠病中的研究进展

李梦琳, 孙少鹏, 孙 可, 吕 宾, 范一宏

李梦琳, 吕宾, 范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310000

孙少鹏, 浙江省胃肠病病理生理学重点实验室 浙江省杭州市 310053

孙可, 浙江中医药大学附属第一医院肾内科 浙江省杭州市 310000

李梦琳, 研究生在读, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病和功能性胃肠病基础和临床研究.

基金项目: 浙江省中医药科技计划, No. 2019ZA056, 2022ZB129和2021ZA057; 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2023KY864.

作者贡献分布: 此课题由李梦琳设计; 由孙少鹏、孙可查阅文献; 本论文写作由李梦琳完成; 吕宾、范一宏对文章的知识性内容作批评性审阅.

通讯作者: 范一宏, 教授, 310000, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-10-26
接受日期: 2023-11-01
在线出版日期: 2023-11-08

Role of tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease

Meng-Lin Li, Shao-Peng Sun, Ke Sun, Bin Lv, Yi-Hong Fan

Meng-Lin Li, Bin Lv, Yi-Hong Fan, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Shao-Peng Sun, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology of Gastrointestinal Diseases, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Ke Sun, Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan, No. 2019ZA056, No. 2022ZB129, and No. 2021ZA057; Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Plan Project, No. 2023KY864.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-10-26
Accepted: 2023-11-01
Published online: 2023-11-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is comprised of ulcerative colitis and Crohn's disease, the pathogenesis of which is closely related to intestinal flora disorders. Abnormalities in the intestinal microenvironment caused by intestinal flora disorders affect amino acid metabolism. Tryptophan is an essential amino acid, and its metabolites are involved in the regulation of immunity, neuronal function, intestinal homeostasis, *etc*. The development of IBD disease is accompanied by tryptophan deficiency or metabolic abnormalities. This review focuses on the relationship between the intestinal flora metabolite tryptophan and its metabolites and the occurrence and development of IBD disease, and provides new ideas for future diagnostic methods for predicting IBD disease activity and protocols for treating IBD.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Intestinal flora; Tryptophan; Aryl hydrocarbon receptor; Kynurenine pathway; 5-hydroxytryptamine

Citation: Li ML, Sun SP, Sun K, Lv B, Fan YH. Role of tryptophan metabolism in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 896-903
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/896.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.896

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其发病机制与肠道菌群紊乱密切相关. 肠道菌群紊乱导致的肠道微环境异常影响氨基酸的代谢. 色氨酸作为人体必需氨基酸, 其代谢产物参与调节免疫、神经元功能和肠道稳态等. IBD疾病的发生与发展伴随色氨酸的缺乏或代谢异常. 本综述主要介绍了肠道菌群代谢物色氨酸及其代谢产物与IBD疾病发生与发展之间的关系, 并为未来预测IBD疾病活动的诊断方法和治疗IBD的方案提供了新思路.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 色氨酸; 芳烃受体; 犬尿氨酸途径; 5-羟色胺

核心提要: 色氨酸(L-Tryptophan, Trp)是人体必须氨基酸, 其代谢产物参与调节免疫、神经元功能和肠道稳态. 本文详细介绍了Trp的三条代谢通路, 以及Trp和其代谢产物与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生与发展之间的关系, 为未来IBD的诊断与治疗提供新思路、新靶点.

文献来源: 李梦琳, 孙少鹏, 孙可, 吕宾, 范一宏. 色氨酸代谢在炎症性肠病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 896-903
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/896.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.896

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以腹痛、腹泻、便血为主要特征的肠道疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 全世界大约有500万人受到IBD的困扰, 且目前尚无完全治愈IBD的方法[1]. 目前认为, IBD的发病机制是遗传易感性、环境影响和微生物组相互作用的结果, 通过削弱肠道屏障导致不适当的肠道免疫激活[2]. 在此过程中, 肠道微生物及其代谢产物的改变对IBD发生与发展起到了重要作用[3].

1 色氨酸代谢

色氨酸(L-Tryptophan, Trp)是一种人体必需氨基酸, 占总氨基酸的1%, 仅从人类的饮食摄入中获得. 常见的Trp天然食物来源包括燕麦、香蕉、干梅干、牛奶、金枪鱼、奶酪、面包、家禽、花生、巧克力等[4]. 世界卫生组织将Trp的推荐摄入量定为4 mg/kg/d. 迄今为止, 没有报道过膳食中过量Trp的不利影响.

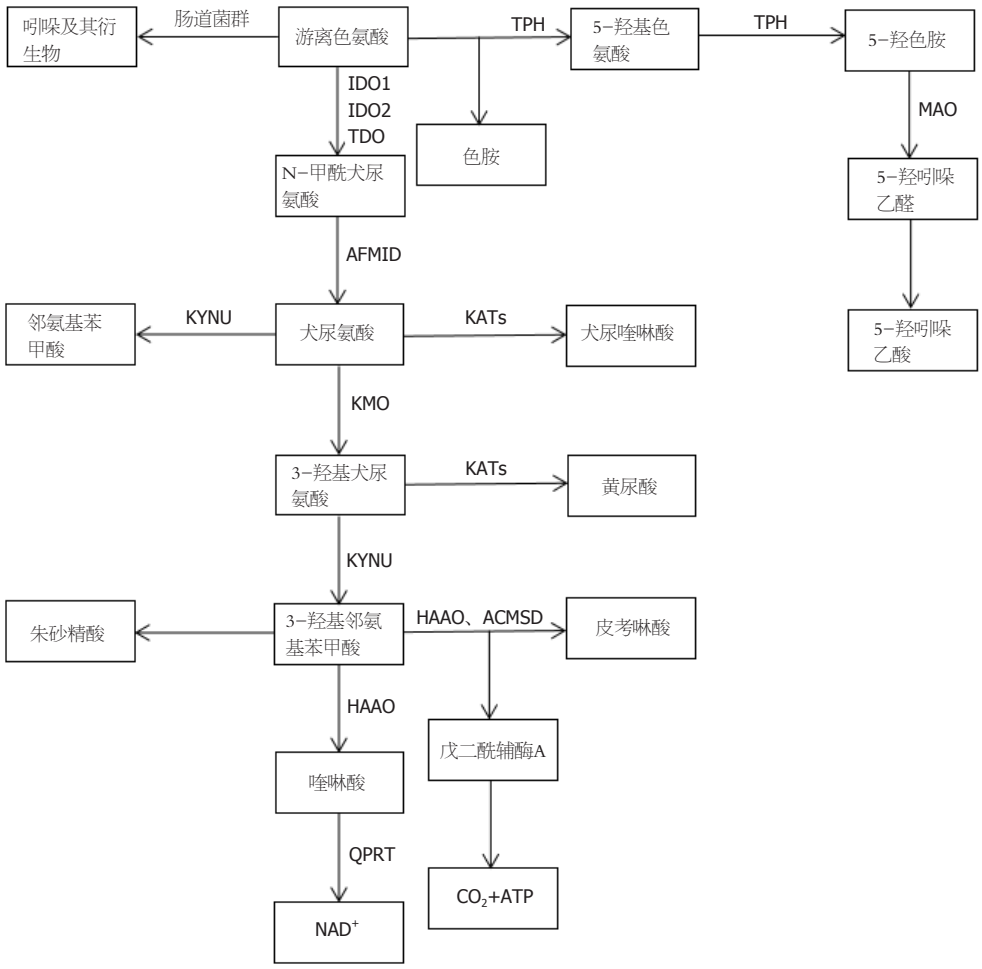
Trp在内源酶或微生物代谢作用下生成许多Trp代谢产物, 其代谢产物在不同的生理过程中发挥关键作用, 包括参与调节免疫、神经元功能和肠道稳态等[5]. 而Trp的缺乏或代谢过程受阻直接导致其代谢产物减少, 从而引起肠道菌群失衡, 甚至诱发或加重IBD[6-8].

Trp参与动物体内血浆蛋白质的更新, 并可促使核黄素发挥作用. 其次, Trp代谢物在从细胞生长和维持到协调有机体对环境和饮食产生反馈的过程中充当了神经递质和信号分子[9]. 这些代谢物在维持肠道稳态和系统免疫中起着至关重要的作用, 也潜在地影响着炎症性肠病、肿瘤、肥胖和代谢综合征、神经系统疾病、感染性疾病、血管炎症和心血管疾病以及肝纤维化等疾病的发生和发展. 它们不仅能促进抗炎巨噬细胞、调节性T细胞、$CD4^+$ $CD8\alpha\alpha^+$调节性细胞、白介素10(interleukin 10, IL-10)和/或白介素35(interleukin 35, IL-35)表达阳性的调节性B细胞的分化和功能, 还能促进产生IL-22的固有淋巴细胞3, 参与维持肠道黏膜稳态[8]. 总之, 这些功能表明了Trp代谢在进化过程中承担了细胞和有机体交流的部分功能, 这些功能使食物供应与人体的生理和行为保持一致.

体内游离Trp的水平由食物摄入量和三种Trp代谢途径的活动决定. Trp的代谢途径包括以下三种[4](图1): (1)经肠道菌群的直接代谢途径; (2)通过限速酶吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine-2,3-dioxygenase 1, IDO1)在免疫细胞和上皮细胞中的犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)途径(kynurenine pathway, KP)代谢; (3)肠嗜铬细胞中通过Trp羟化酶1(TpH1)产生血清素的途径, 即5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)途径.

1.1 经肠道菌群的直接代谢途径 肠道微生物可以将Trp直接转化为吲哚及其衍生物等多种分子. 这些吲哚衍生物都是芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体[10,11], 如吲哚-3-醛(indole-3-aldehyde, IAld)、吲哚-3-乙酸(indole-3-acid-acetic, IAA)、吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)、吲哚-3-乙醛(indole-3-acetaldehyde, IAAld)、吲哚丙烯酸等. AhR信号被认为是适应性免疫和肠屏障功能的关键组成部分, 对肠道稳态至关重要. AhR直接被食物激活. 它能促进局部IL的产生, 促进上皮细胞的更新和肠道黏膜屏障的完整性, 并且作用于许多类型的免疫细胞, 如上皮内淋巴细胞、辅助性T细胞17、固有淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞[12]. 此外, 许多AhR配体被细胞色素p450家族蛋白加工并失活. 例如Cyp1A1是AhR的直接转录靶标, 构成AhR信号[13]的反馈环路.

微生物代谢在肠道AhR活性中的作用占主导地位. 有研究证明[14], 在无菌或者患病小鼠的肠道中缺乏AhR激动剂. 但是目前被证实能产生AhR配体的肠道共生菌仍是少数, 如鲁塞尔普氏链球菌[15]和乳酸杆菌[14]. 可



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.896 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 色氨酸的代谢途径. IDO1: 吲哚胺2,3-双加氧酶1; IDO2: 吲哚胺2,3-双加氧酶2; TDO: 色氨酸2,3-双加氧酶; AFMID: 犬尿氨酸甲酰胺酶; KYNU: 犬尿氨酸酶; KATs: 犬尿氨酸氨基转移酶Ⅰ-Ⅲ; KMO: 犬尿氨酸3-单加氧酶; HAAO: 3-羟基氨基苯甲酸-3,4-双加氧酶; ACMSD: α-氨基-β-羧基粘康酸-ε-半醛脱羧酶; QPRT: 喹啉酸磷酸核糖转移酶; TPH: 色氨酸羟化酶; AADC: 芳香族-L-氨基酸脱羧酶; MAO: 单胺氧化酶.

能还有许多能够产生AhR配体的肠道共生菌有待发现. 在人类肠道微生物群中已经发现了色氨酸代谢途径. Williams的研究证明[16], 生孢梭菌可以使Trp脱羧, 生成神经递质色胺, 并且参与氧化还原反应导致IAA和IPA的产生. IAA和IPA这两种Trp代谢产物已知会影响肠道通透性和宿主免疫[12,17]. 在大肠杆菌中已经鉴定出色氨酸和吲哚活性转运蛋白. 将色氨酸转化为吲哚的色氨酸酶在大肠杆菌和乳酸杆菌中都有表达[18], 但参与吲哚进一步加工的精确微生物酶学途径, 以及它们在其他共生物种中的存在和活性还有待进一步研究描述. 吲哚也是一种种间信号分子, 能够控制细菌生理的各个方面, 如抗生素耐药性、孢子和生物膜的形成. 在不生产吲哚的细菌中, 吲哚及其衍生物显著抑制群体感应并调节毒力因子[19]. 然而, 这些复杂现象在肠道生态系统中的重要性尚未得到明确阐述.

1.2 犬尿氨酸途径 超过95%的游离Trp是KP的底物, 产生多种代谢产物[5]. 其中, 肠道中KP的Trp代谢由IDO1介导, 并导致Kyn和下游产物的产生, 例如喹啉酸(quinolinic acid, QA)、烟酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和犬尿酸(kynurenic acid, Kna)[9,20]. 另外还有两种酶将Trp代谢为Kyn, 分别是色氨酸2, 3-双加氧酶(trp 2,3-dioxygenase, TDO)和吲哚胺2,3-双加氧酶2(indoleamine-2,3-dioxygenase 2, IDO2). KP终产物参与调节多种宿主生物学过程, 涉及神经传递, 炎症和免疫反应. 此外, 一些代谢物似乎在肠道中发挥特定作用. Kna就是这种情况, 其浓度沿着胃肠道逐渐增加, 并表现出黏膜保护和免疫调节作用, 这可能是通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR35)来实现的[21]. GPR35主要在上皮和免疫细胞中表达.

肠道微生物群在刺激IDO1活性方面的关键作用已经得到了明确证明, 特别是在无菌和抗生素治疗的小鼠中[4]. 例如, 约翰逊乳杆菌在大鼠中的定植也降低了回肠

IDO mRNA水平和血清犬尿氨酸浓度, 这与约翰逊乳杆菌培养无细胞上清液降低HT-29肠上皮细胞中IDO1活性的作用一致(减少47%)[22,23]. 此外, 有几种肠道细菌编码与真核生物KP同源的酶, 因此也能产生Kyn和下游代谢产物[4].

1.3 5-HT途径 色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase , TPH)是血清素生物合成的第一步限速酶, 将Trp转化为5-羟基色胺酸, 又将5-羟基色氨酸转化为5-HT[24,25]. 单胺氧化酶(monoamine oxidase , MAO)可将5-羟色胺转化为5-羟吲哚乙醛, 然后转化为5-羟吲哚乙酸[26], 最终通过尿液排出体外. 芳香族-L-氨基酸脱羧酶可以将色氨酸直接转化为色胺. 褪黑素也可以在血清素的N-乙酰化和O-甲基化后产生[27].

95%的5-HT存在于外周组织中, 而肠嗜铬细胞是肠道中血清素生物合成的主要场所[25]. 它是肠道内分泌细胞中最具特色的细胞, 分散在整个肠道黏膜中. 在生理条件下, 外周5-HT不能通过血脑屏障. 外周5-HT在胃肠道中触发多种功能, 通过激活特异性5-HT受体[28]参与广泛的人体生理功能. 具体来说, 5-HT是一种重要的胃肠道信号分子, 它将信号从肠道传递给内在或外在的神经元, 影响肠道蠕动和运动、分泌、血管舒张以及营养物质的吸收. 此外, 表达于肠上皮细胞顶膜和基底侧膜的5-HT选择性再摄取转运体(SERT; 由SLC6A4基因编码)从间质中清除5-HT.

肠道菌群是肠道5-HT生成的主要参与者. 研究证明[25], 在无菌小鼠中表现出结肠中5-HT生成受损和血液中5-HT浓度低. 肠道菌群调节5-HT生成的机制尚不完全清楚, 但短链脂肪酸在刺激TPH1表达中的作用已被证实. 此外, 一些次级胆汁酸, 如微生物生物转化胆酸盐产生的脱氧胆酸盐, 也可以刺激5-HT生物合成[25].

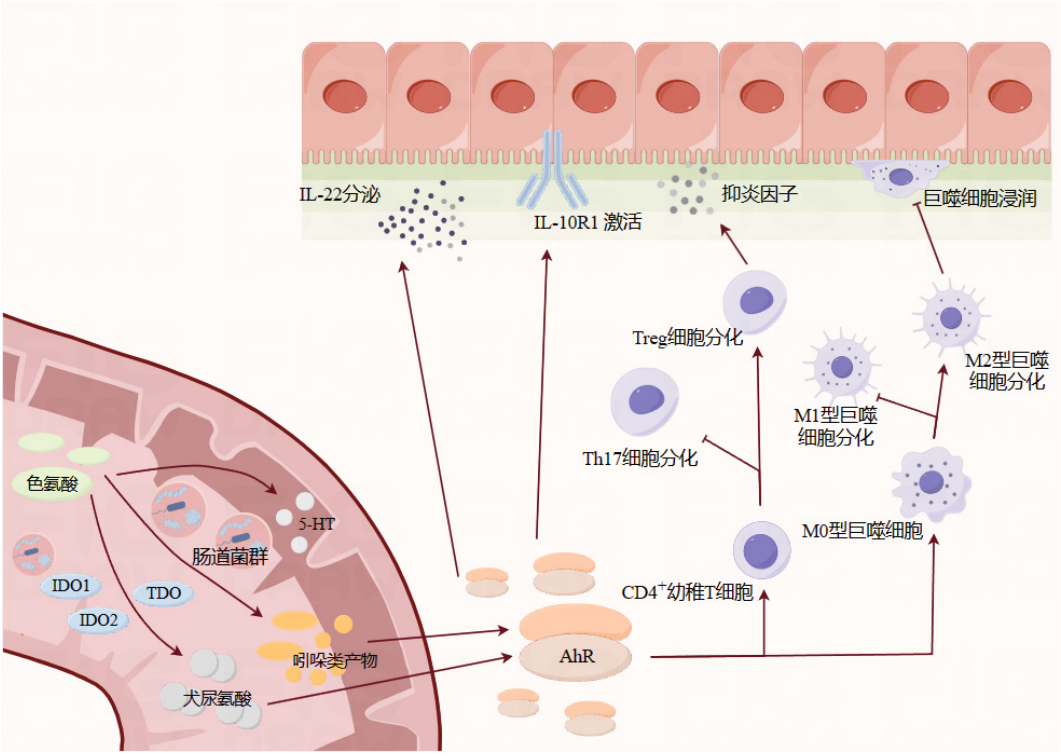
2 色氨酸代谢与IBD

肠道菌群在各种生理功能中起着不可或缺的作用, 如能量代谢[29], 营养物质的消化吸收[30], 宿主免疫稳态[31]. 肠道微生物群的不平衡已被证明与IBD的发展有关, 药物对肠道微生物群的调节和有益细菌的作用可以有效缓解肠道炎症[32]. 除了肠道微生物群组成外, 肠道微生物群代谢物, 包括Trp、胆汁酸和短链脂肪酸, 在维持肠道屏障的完整性和免疫稳态方面也起着重要作用[33]. 表明微生物群的作用至少部分由Trp代谢介导. 一项纳入了535例IBD患者的研究结果显示[34]活动期IBD患者的色氨酸分解代谢增加, 色氨酸代谢产物(尤其是喹啉酸)水平升高, 导致IBD患者的血清色氨酸水平明显低于健康者, 并且CD患者的血清色氨酸水平下降幅度较UC患者更大, IBD患者的血清色氨酸水平与疾病活动度、C反应蛋白及IL-22水平呈负相关. 一种解释可能是与UC相比, CD患者的营养状况更为降低[35]. 因此, 我们将IBD与色氨酸代谢联系起来(图2).

2.1 吲哚类代谢物与IBD 肠道微生物群的改变在IBD中的作用已经得到了明确的证明, 一些重要的文献强调了肠道Trp代谢的改变与肠道微生物的潜在联系. 研究发现[14], 受遗传因素的影响, IBD患者肠道菌群产生的AhR配体与健康受试者相比减少, 肠道组织中AhR表达降低. 还有研究证明, UC患者血清中色氨酸代谢物IPA降低[10].

CARD9是其多态性或突变导致IBD易感性的基因, 通过吲哚类代谢物促进IL-22的产生, 改善结肠炎[14]. 吲哚类代谢物是AHR的强效激动剂. 它们介导了肠道微生物群-上皮细胞互相作用的主要部分. AHR是一种转录因子, 其刺激导致IL-22的产生, 最终有助于黏膜愈合、Foxp3+调节性T细胞的发育和炎症[36]的减弱. 有趣的是, 一些与IBD相关的遗传易感因素, 如白介素23受体(interleukin 23 receptor, IL23R)的多态性与IL-22的功能失调有关[37]. 吲哚代谢物即使在其生理浓度下, 也能增强肠上皮细胞的粘液产生, 并改变炎症反应[38]. 无菌小鼠的结肠上皮屏障中连接蛋白表达减少, 而用吲哚胶囊处理后, 紧密连接和粘附连接相关蛋白增加, 上皮屏障得到保护[39]. 同样, 吲哚胶囊在体内也能对葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎产生保护作用[39]. IPA能以AhR依赖的方式增加培养的肠上皮细胞上白细胞介素10受体亚单位1(interleukin-10 receptor subunit 1, IL-10R1)的表达, 并在体内改善结肠炎[10]. 其中IL-10R1的突变和功能无效与幼年时期发病早和难治性IBD有关. AHR拮抗剂逆转了IPA对结肠炎的有益作用[40]. 这些发现表明, 即使在生理浓度下也能强烈激活AHR的吲哚代谢物在肠道的稳态和健康中起着关键作用.

2.2 KP与IBD KP的改变可能也参与了IBD的发病机制. IDO1-/-小鼠更易患结肠炎, 证明IDO1是肠道炎症的负调控因子[41]. 与IDO1缺失相关的病理损伤部分是由于促炎细胞因子的激活和结肠中CD4+ Foxp3+调节性T细胞数量的减少[41]. 但是其中涉及的精确机制和代谢物仍然未知. 炎症增加了免疫细胞尤其是树突状细胞中IDO1的表达. IDO1是免疫调节的关键成分, 可防止炎症反应中的过度反应[42]. 较高的IDO1表达诱导树突状细胞耐受, 并同样导致Foxp3+调节性T细胞的分化[43]. 此外, 较高的IDO1表达与M1/M2型巨噬细胞向M2亚型的偏移有关. 巨噬细胞的M2亚型以释放抗炎细胞因子如IL10来缓解炎症而闻名. Kyn是已知的AhR激动剂, 它刺激AhR, 从而促进幼稚T细胞向调节性T细胞而不是辅助性T细胞17分化[43]. 因此, 它可以增加抗炎细胞因子, 减少促炎细胞因子, 减轻炎症[44]. 但在肝癌细胞系中诱导AhR活性所需



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.896 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 色氨酸代谢与IBD之间机制路线图. 犬尿氨酸途和吲哚类途径通过激活AhR的活性参与肠道炎症, 5-HT受体的每个亚型都带来保护或破坏作用, 需要未来的研究. IDO1: 吲哚胺2,3-双加氧酶1; IDO2: 吲哚胺2,3-双加氧酶2; TDO: 色氨酸2,3-双加氧酶; 5-HT: 5羟色胺; AhR: 芳烃受体.

的浓度使其在生理条件下作为AhR激动剂的相关性受到质疑[18]. 下游代谢通路的改变可能导致抗炎代谢物如Kna的缺乏, 但这仍有待证明. Michaudel的研究证明[45], 回输犬尿喹啉酸可以改善DSS诱导结肠炎小鼠的结肠炎症. 在IBD的背景下, 来自失调微生物群的异常信号可能是KP失衡的驱动因素.

有研究证明[46], 活动期IBD患者的IDO1表达水平升高, 并且犬尿酸水平和犬尿酸/色氨酸比值升高, 这表明在活动期IBD中色氨酸经KP分解增加. Acovic研究发现[47], 血清和粪便犬尿氨酸水平在UC和黏膜愈合患者中升高. 还有研究发现[48], 虽然CD患者的犬尿氨酸水平在与健康者相比无显著差异, 但是犬尿氨酸/色氨酸比值存在差异, 并与CD的疾病活动指数、红细胞沉降率和C反应蛋白水平呈正相关. 有趣的是, 当Gupta等[48]进一步研究同一CD患者在两个不同时间点的犬尿氨酸和疾病活动期的水平, 犬尿氨酸水平的差异变得显著. 出现这种情况可能与该项研究纳入患者例数较少有关, 患者之间的营养状态以及饮食习惯的不同, 存在一定的偏移. 在一项前瞻性随机实验中, 经过饮食诱导缓解的轻中度CD儿童患者粪便中的犬尿氨酸水平也随之下降[49]. 这些发现表明, KP或许是肠道炎症的负调控途径, 未来可以成为治疗IBD的新靶点. 而测定IBD患者血清和粪便样品中的犬尿氨酸可作为预测或监测IBD患者疾病活动度和黏膜愈合的一种新的诊断方法, 但因为存在个体差异性, 未来仍需大数量的研究进一步验证犬尿氨酸的截断值.

IBD患者较普通人群有更高的抑郁患病率, 且这种更高的患病率在疾病活动期患者中尤为明显[50]. 双向肠-脑相互作用已被广泛接受来解释IBD和抑郁症相互作用的机制[51]. 研究证明[52,53], KP代谢产物如血清素、喹啉酸(QUIN)和犬尿喹啉酸(KYNA)的失调与动物模型和人类的抑郁行为有关.

2.3 5-HT与IBD 5-HT途径的失调与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病机制密切相关[54]. Minderhoud等[55]报道结肠中较高的黏膜TPH含量与IBD患者出现IBS样症状有关. IBD患者的黏膜5-HT浓度是正常人群的7倍以上[56]. 活动期克罗恩病患者的5-HT水平显著高于缓解期或难治性患者. Manzella等[57]猜测可能是SERT-5-HT-AhR轴的破坏在IBD发病机制中具有额外的作用. 但遗憾的是, 进一步活动期CD与难治性CD之间5-HT差异的机制未有文献阐明. 但5-HT可以起到区分活动期CD与难治性CD的标志物作用, 为难治性CD尽早确诊以及加强用药提供依据. 此外, 血清5-HT在区分克罗恩病严重程度方面优于C反应蛋白(C-reactive protein,

CRP)和循环细胞因子, 如肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-7, IL-17A和IL-22[57].

体外研究发现, 炎症介质如IL-1β和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)可增加克罗恩病患者肠嗜铬细胞分泌5-HT[56]. 在DSS和2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6Trinitrobenzenesulfonic, TNBS)诱导的结肠炎中, TPH+/+小鼠比TPH-/-小鼠表现出更严重的结肠炎[58]. 一项动物实验证明[59], 微生物从Tph1-/-转移到Tph1+/-小鼠可以降低结肠炎的炎症程度. Tph1-/-小鼠的肠道微生物组成也可以缓解接受DSS治疗的无菌小鼠的结肠炎. 5-HT可减少结肠上皮细胞中防御β素的产生, 并改变肠道微生物组成[59].

似乎黏膜5-HT在炎症过程中增加, 但5-HT受体的每个亚型都有自己的作用. 因此, 对这些受体中的每一个进行选择性的药理学干预可能有助于改善结肠炎的管理. 我们对5-HT受体各亚型的认识有限, 仍存在诸多争议. 未来的研究需要解决这一谜团.

此外, 5-HT被证明与肠道微生物群和肠-脑轴相关[53,60]. 它是Trp最重要的代谢产物之一, 参与中枢神经系统对情绪、行为和认知功能的调节. 选择性5-HT再摄取抑制剂已被临床作为抗抑郁药使用. 而心理治疗不但可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等心理症状, 同时对肠道等躯体症状兼具改善效果, 还可以降低IBD活动度, 预防不必要的治疗升级, 是对IBD传统治疗的重要补充.

3 总结

色氨酸及其代谢产物的缺乏与IBD的疾病发生与发展存在密切关联, 甚至和IBD患者产生抑郁状态有关. 而肠道菌群的失调似乎是引起肠道色氨酸代谢失衡的重要原因. 目前研究证明, 色氨酸及其代谢产物似乎可以作为预测或监测IBD患者疾病活动度和黏膜愈合的一种新的诊断方法, 成为的新的非侵入性的生物标志物应用于临床, 为IBD患者减少不必要的侵入性检查. 从治疗的角度来看, 肠道中的Trp代谢是可以进行操作的, 使用特定途径的分子或利用操纵Trp代谢的微生物作为益生菌. 然而, 微生物-宿主相互作用的复杂性以及所研究疾病和模型的复杂性, 需要进一步的研究来细化靶点和治疗干预. 由于目前的研究数据大多数是来自细胞及动物的基础研究, 未来仍需更多的多中心大样本临床随机试验数据, 色氨酸代谢有望成为IBD治疗的新靶点.

4 参考文献

1 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
2 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]
3 Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2017; 8: 238-252 [PMID: 28609251 DOI: 10.1080/19490976.2017.1290757]
4 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 716-724 [PMID: 29902437 DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003]
5 Platten M, Nollen EAA, Röhrig UF, Fallarino F, Opitz CA. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 379-401 [PMID: 30760888 DOI: 10.1038/s41573-019-0016-5]
6 Li X, Zhang ZH, Zabed HM, Yun J, Zhang G, Qi X. An Insight into the Roles of Dietary Tryptophan and Its Metabolites in Intestinal Inflammation and Inflammatory Bowel Disease. *Mol Nutr Food Res* 2021; 65: e2000461 [PMID: 33216452 DOI: 10.1002/mnfr.202000461]
7 Hu Y, Chen Z, Xu C, Kan S, Chen D. Disturbances of the Gut Microbiota and Microbiota-Derived Metabolites in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 36501169 DOI: 10.3390/nu14235140]
8 Su X, Gao Y, Yang R. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Maintain Gut and Systemic Homeostasis. *Cells* 2022; 11 [PMID: 35892593 DOI: 10.3390/cells11152296]
9 Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* 2017; 357 [PMID: 28751584 DOI: 10.1126/science.aaf9794]
10 Alexeev EE, Lanis JM, Kao DJ, Campbell EL, Kelly CJ, Battista KD, Gerich ME, Jenkins BR, Walk ST, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbiota-Derived Indole Metabolites Promote Human and Murine Intestinal Homeostasis through Regulation of Interleukin-10 Receptor. *Am J Pathol* 2018; 188: 1183-1194 [PMID: 29454749 DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.01.011]
11 Alkhalaf LM, Ryan KS. Biosynthetic manipulation of tryptophan in bacteria: pathways and mechanisms. *Chem Biol* 2015; 22: 317-328 [PMID: 25794436 DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.02.005]
12 Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature* 2017; 551: 648-652 [PMID: 29168502 DOI: 10.1038/nature24661]
13 Schiering C, Wincent E, Metidji A, Iseppon A, Li Y, Potocnik AJ, Omenetti S, Henderson CJ, Wolf CR, Nebert DW, Stockinger B. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity. *Nature* 2017; 542: 242-245 [PMID: 28146477 DOI: 10.1038/nature21080]
14 Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 2016; 22: 598-605 [PMID: 27158904 DOI: 10.1038/nm.4102]
15 Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haiser HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal Peptostreptococcus Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 25-37.e6 [PMID: 28704649 DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.007]
16 Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, Ishihara A, Kashyap PC, Fraser JS, Fischbach MA. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 495-503 [PMID: 25263219 DOI: 10.1016/

j.chom.2014.09.001]
17 Galligan JJ. Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 [PMID: 29341448 DOI: 10.1111/nmo.13283]
18 Hubbard TD, Murray IA, Perdew GH. Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1522-1535 [PMID: 26041783 DOI: 10.1124/dmd.115.064246]
19 Lee JH, Wood TK, Lee J. Roles of indole as an interspecies and interkingdom signaling molecule. *Trends Microbiol* 2015; 23: 707-718 [PMID: 26439294 DOI: 10.1016/j.tim.2015.08.001]
20 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017; 112: 399-412 [PMID: 27392632 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002]
21 Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, Li T, Yin Y. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 13 [PMID: 29468141 DOI: 10.3389/fcimb.2018.00013]
22 Valladares R, Bojilova L, Potts AH, Cameron E, Gardner C, Lorca G, Gonzalez CF. Lactobacillus johnsonii inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats. *FASEB J* 2013; 27: 1711-1720 [PMID: 23303207 DOI: 10.1096/fj.12-223339]
23 Freewan M, Rees MD, Plaza TS, Glaros E, Lim YJ, Wang XS, Yeung AW, Witting PK, Terentis AC, Thomas SR. Human indoleamine 2,3-dioxygenase is a catalyst of physiological heme peroxidase reactions: implications for the inhibition of dioxygenase activity by hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 2013; 288: 1548-1567 [PMID: 23209301 DOI: 10.1074/jbc.M112.410993]
24 Wang SJ, Sharkey KA, McKay DM. Modulation of the immune response by helminths: a role for serotonin? *Biosci Rep* 2018; 38 [PMID: 30177522 DOI: 10.1042/BSR20180027]
25 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
26 Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 158 [PMID: 31024440 DOI: 10.3389/fendo.2019.00158]
27 Slominski A, Semak I, Pisarchik A, Sweatman T, Szczesniewski A, Wortsman J. Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells. *FEBS Lett* 2002; 511: 102-106 [PMID: 11821057 DOI: 10.1016/s0014-5793(01)03319-1]
28 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
29 Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546-1558 [PMID: 19442172 DOI: 10.2174/138161209788168164]
30 Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 9-17 [PMID: 24251697 DOI: 10.1111/jgh.12294]
31 Iacob S, Iacob DG, Luminos LM. Intestinal Microbiota as a Host Defense Mechanism to Infectious Threats. *Front Microbiol* 2018; 9: 3328 [PMID: 30761120 DOI: 10.3389/fmicb.2018.03328]
32 Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908-1915 [PMID: 20397271 DOI: 10.3748/wjg.v16.i15.1908]
33 Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis* 2022; 13: 1106-1126 [PMID: 35855347 DOI: 10.14336/AD.2022.0104]
34 Nikolaus S, Schulte B, Al-Massad N, Thieme F, Schulte DM, Bethge J, Rehman A, Tran F, Aden K, Häsler R, Moll N, Schütze G, Schwarz MJ, Waetzig GH, Rosenstiel P, Krawczak M, Szymczak S, Schreiber S. Increased Tryptophan Metabolism Is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 153: 1504-1516.e2 [PMID: 28827067 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.028]
35 Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 185-191 [PMID: 16534419 DOI: 10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3]
36 Gutiérrez-Vázquez C, Quintana FJ. Regulation of the Immune Response by the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Immunity* 2018; 48: 19-33 [PMID: 29343438 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.12.012]
37 Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, Ezaki Y, Sadanaga T, Mizoguchi E. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD. *J Gastroenterol* 2018; 53: 465-474 [PMID: 29075900 DOI: 10.1007/s00535-017-1401-7]
38 Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 228-233 [PMID: 19966295 DOI: 10.1073/pnas.0906112107]
39 Shimada Y, Kinoshita M, Harada K, Mizutani M, Masahata K, Kayama H, Takeda K. Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PLoS One* 2013; 8: e80604 [PMID: 24278294 DOI: 10.1371/journal.pone.0080604]
40 Aoki R, Aoki-Yoshida A, Suzuki C, Takayama Y. Indole-3-Pyruvic Acid, an Aryl Hydrocarbon Receptor Activator, Suppresses Experimental Colitis in Mice. *J Immunol* 2018; 201: 3683-3693 [PMID: 30429284 DOI: 10.4049/jimmunol.1701734]
41 Takamatsu M, Hirata A, Ohtaki H, Hoshi M, Hatano Y, Tomita H, Kuno T, Saito K, Hara A. IDO1 plays an immunosuppressive role in 2,4,6-trinitrobenzene sulfate-induced colitis in mice. *J Immunol* 2013; 191: 3057-3064 [PMID: 23956437 DOI: 10.4049/jimmunol.1203306]
42 Chung DJ, Rossi M, Romano E, Ghith J, Yuan J, Munn DH, Young JW. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells. *Blood* 2009; 114: 555-563 [PMID: 19465693 DOI: 10.1182/blood-2008-11-191197]
43 Chen W, Liang X, Peterson AJ, Munn DH, Blazar BR. The indoleamine 2,3-dioxygenase pathway is essential for human plasmacytoid dendritic cell-induced adaptive T regulatory cell generation. *J Immunol* 2008; 181: 5396-5404 [PMID: 18832696 DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5396]
44 Nguyen NT, Kimura A, Nakahama T, Chinen I, Masuda K, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 19961-19966 [PMID: 21041655 DOI: 10.1073/pnas.1014465107]
45 Michaudel C, Danne C, Agus A, Magniez A, Aucouturier A, Spatz M, Lefevre A, Kirchgesner J, Rolhion N, Wang Y, Lavelle A, Galbert C, Da Costa G, Poirier M, Lapière A, Planchais J, Nádvorník P, Illes P, Oeuvray C, Creusot L, Michel ML, Benech N, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Landman C, Richard ML, Emond P, Seksik P, Beaugerie L, Arguello RR, Moulin D, Mani S, Dvorák Z, Bermúdez-Humarán LG, Langella P, Sokol H. Rewiring the altered tryptophan metabolism as a novel therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2023; 72: 1296-1307 [PMID: 36270778 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327337]
46 Sofia MA, Ciorba MA, Meckel K, Lim CK, Guillemin GJ, Weber CR, Bissonnette M, Pekow JR. Tryptophan Metabolism through the Kynurenine Pathway is Associated with Endoscopic Inflammation in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1471-1480 [PMID: 29796641 DOI: 10.1093/ibd/izy103]
47 Acovic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T, Harrell CR,

Fellabaum C, Dolicanin Z, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818793558 [PMID: 30159037 DOI: 10.1177/1756284818793558]

48 Gupta NK, Thaker AI, Kanuri N, Riehl TE, Rowley CW, Stenson WF, Ciorba MA. Serum analysis of tryptophan catabolism pathway: correlation with Crohn's disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1214-1220 [PMID: 21823214 DOI: 10.1002/ibd.21849]

49 Ghiboub M, Penny S, Verburgt CM, Boneh RS, Wine E, Cohen A, Dunn KA, Pinto DM, Benninga MA, de Jonge WJ, Levine A, Van Limbergen JE. Metabolome Changes With Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2022; 163: 922-936.e15 [PMID: 35679949 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.050]

50 Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT, Sussman DA. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 802-810 [PMID: 24588323 DOI: 10.1111/apt.12669]

51 Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 632-642 [PMID: 31122802 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30089-5]

52 Chen LM, Bao CH, Wu Y, Liang SH, Wang D, Wu LY, Huang Y, Liu HR, Wu HG. Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. *J Neuroinflammation* 2021; 18: 135 [PMID: 34127024 DOI: 10.1186/s12974-021-02175-2]

53 Li D, Yu S, Long Y, Shi A, Deng J, Ma Y, Wen J, Li X, Liu S, Zhang Y, Wan J, Li N, Ao R. Tryptophan metabolism: Mechanism-oriented therapy for neurological and psychiatric disorders. *Front Immunol* 2022; 13: 985378 [PMID: 36159806 DOI: 10.3389/fimmu.2022.985378]

54 Binienda A, Storr M, Fichna J, Salaga M. Efficacy and Safety of Serotonin Receptor Ligands in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Curr Drug Targets* 2018; 19: 1774-1781 [PMID: 29284389 DOI: 10.2174/1389450119666171227225408]

55 Minderhoud IM, Oldenburg B, Schipper ME, ter Linde JJ, Samsom M. Serotonin synthesis and uptake in symptomatic patients with Crohn's disease in remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 714-720 [PMID: 17481962 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.013]

56 Kidd M, Gustafsson BI, Drozdov I, Modlin IM. IL1beta- and LPS-induced serotonin secretion is increased in EC cells derived from Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 439-450 [PMID: 19019013 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01210.x]

57 Manzella CR, Jayawardena D, Pagani W, Li Y, Alrefai WA, Bauer J, Jung B, Weber CR, Gill RK. Serum Serotonin Differentiates Between Disease Activity States in Crohn's Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1607-1618 [PMID: 32844174 DOI: 10.1093/ibd/izaa208]

58 Li N, Ghia JE, Wang H, McClemens J, Cote F, Suehiro Y, Mallet J, Khan WI. Serotonin activates dendritic cell function in the context of gut inflammation. *Am J Pathol* 2011; 178: 662-671 [PMID: 21281798 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.10.028]

59 Kwon YH, Wang H, Denou E, Ghia JE, Rossi L, Fontes ME, Bernier SP, Shajib MS, Banskota S, Collins SM, Surette MG, Khan WI. Modulation of Gut Microbiota Composition by Serotonin Signaling Influences Intestinal Immune Response and Susceptibility to Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 7: 709-728 [PMID: 30716420 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.004]

60 O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48 [PMID: 25078296 DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): 904-912

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.904

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

脑卒中伴吞咽障碍患者行胃造瘘术后营养状况的影响因素及列线图分析

高艳芳, 康春博, 邓海连, 高 雅

高艳芳, 康春博, 邓海连, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心 北京市 100144

高雅, 首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心 北京市 100144

基金项目: 北京市残疾人联合会项目, No. GFTC18AA0252-01; 首都医科大学附属医院青年项目, No. 2021-039.

作者贡献分布: 此课题由高艳芳设计; 研究过程由高艳芳、康春博、邓海连、高雅操作完成; 数据分析由高艳芳、高雅完成; 文章指导由康春博完成; 文章写作由高艳芳完成.

通讯作者: 康春博, 主任医师, 100144, 北京市石景山区八大处西下庄1号, 首都医科大学附属北京康复医院胃肠康复中心. dzgkang@163.com

收稿日期: 2023-09-25
修回日期: 2023-10-30
接受日期: 2023-11-03
在线出版日期: 2023-11-08

Identification of influencing factors and development of a nomogram for nutrition status after percutaneous endoscopic gastrostomy in stroke patients with swallowing disorders

Yan-Fang Gao, Chun-Bo Kang, Hai-Lian Deng, Ya Gao

Yan-Fang Gao, Chun-Bo Kang, Hai-Lian Deng, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing 100144, China

Ya Gao, Neurology Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100144, China

Supported by: Beijing Disabled Persons' Federation Project, No. GFTC18AA0252-01; Youth Project of Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 2021-039.

Corresponding author: Chun-Bo Kang, Chief Physician, Gastrointestinal Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, No. 1 Xixiazhuang, Badachu, Shijingshan District, Beijing 100144, China. dzgkang@163.com

Received: 2023-09-25
Revised: 2023-10-30
Accepted: 2023-11-03
Published online: 2023-11-08

Abstract

BACKGROUND

Malnutrition is one of the factors that affect the prognosis and increase mortality in stroke patients with swallowing disorders. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) provides an important way to continuously improve the nutritional status of these patients. However, the nutritional status and risk factors of PEG patients after operation are not completely clear.

AIM

To investigate the nutritional status after PEG in stroke patients with swallowing disorders and to explore the related influencing factors, in order to provide reference for nutritional intervention in such patients.

METHODS

From June 2018 to June 2022, a total of 108 stroke patients with swallowing disorders who underwent PEG and completed 12-week follow-up at Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University were included as the research subjects. According to the results of Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002), the patients were divided into either a high nutritional risk group or a low nutritional risk group. Random Forest machine learning algorithm and Logistic regression method were used to evaluate the influencing factors of nutritional status of stroke patients with swallowing disorders after PEG, and a nomogram prediction model was established. The accuracy and efficiency of the nomogram model were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analyses.

RESULTS

Among the 108 patients, there were 70 cases (64.8%) in the low nutritional risk group and 38 (35.2%) in the high nutritional risk group. Logistic regression results showed that age ≥ 60 years, poor family economic conditions, and local/systemic infection were significantly positively correlated with high nutritional risk ($\beta > 0$, $P < 0.05$). Further medical treatment, high serum albumin level, and body mass index were negatively correlated with high nutritional risk ($\beta < 0$, $P > 0.05$). The area under the ROC curve of the developed nomogram was 0.819, and the calibration curve fitted well.

CONCLUSION

The nomogram constructed based on variables including age (≥ 60 *vs* < 60 years), family economic conditions (good *vs* poor), further medical treatment (yes *vs* no), and infection (yes *vs* no) can predict the nutritional risk of stroke patients with dysphagia after PEG, which has appreciated guiding significance for strengthening the nutritional management of such patients.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stroke; Swallowing disorders; Percutaneous endoscopic gastrostomy; Nutritional status

Citation: Gao YF, Kang CB, Deng HL, Gao Y. Identification of influencing factors and development of a nomogram for nutrition status after percutaneous endoscopic gastrostomy in stroke patients with swallowing disorders. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(21): 904-912

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/904.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.904

摘要

背景

营养不良是影响脑卒中伴吞咽障碍患者预后质量及增加死亡率的因素之一. 内镜下经皮胃造瘘管术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)为此类患者提供了持续改善营养状况的重要途径. 但是PEG术后患者营养状况及风险因子尚不完全明确, 值得关注.

目的

了解脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养状态, 并探讨相关影响因素, 为加强脑卒中伴吞咽障碍患者的营养干预提供参考.

方法

纳入2018-06/2022-06间于首都医科大学附属北京康复医院接受PEG手术并完成12 wk随访的108位脑卒中伴吞咽障碍患者为研究对象. 利用营养风险筛查2002(nutrition risk screening 2002, NRS2002)评分结果将研究对象分为高营养风险组和低营养风险组. 基于随机森林的机器学习算法和Logistic回归分析脑卒中伴吞咽障碍患者PEG术后12 wk营养风险的影响因素并构建列线图预测模型, 通过受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)、校准曲线和决策曲线评价列线图模型的准确性与效能.

结果

108名患者中, 低营养风险组有70例(占64.8%)、高营养风险组有38例(占35.2%). Logistic回归结果表明, 年龄≥60岁、家庭经济条件差、存在感染与高营养风险存在显著正相关(均$\beta>0$, $P<0.05$); 接受了进一步医治、高血清白蛋白水平、体质量指数与高营养风险存在显著负相关(均$\beta<0$, $P>0.05$). 列线图预测营养风险的曲线下面积为0.819, 校准曲线贴合良好.

结论

由年龄(≥60 *vs* <60岁)、家庭经济条件(良好 *vs* 差)、有无接受进一步医疗治疗(有 *vs* 无)、感染情况(有 *vs* 无)等变量构建的列线图能够预测脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养风险, 对加强行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者的营养管理有一定指导意义.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脑卒中; 吞咽障碍; 经皮内镜下胃造瘘置管术; 营养状况

核心提要: 研究首次利用Logistic回归分析筛选了脑卒中伴吞咽障碍患者行经皮内镜下胃造瘘置管术术后营养的影响因素, 并利用机器学习算法构建列线图模型定量化、可视化地分析影响因子的权重及排序, 为提高脑卒中伴吞咽障碍患者营养支持的有效性提供了新参考.

文献来源: 高艳芳, 康春博, 邓海连, 高雅. 脑卒中伴吞咽障碍患者行胃造瘘术后营养状况的影响因素及列线图分析. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 904-912

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/904.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.904

0 引言

我国每年约有300万例新发脑卒中病人, 死亡人数达110万人, 死亡率为36.67%, 脑卒中已成为我国人群的主要死因之一, 给患者家庭和社会医疗带来了巨大负担[1]. 有近50%的脑卒中患者因脑桥或延髓损伤导致迷走神经或舌咽神经受损而引起吞咽障碍, 或因广泛的大脑皮层及白质损伤出现意识障碍而无法自主吞咽[2]. 早期吞咽困难易诱发患者发生吸入性肺炎、内环境紊乱和营养质量欠佳, 进一步导致患者功能下降和生活质量降低, 甚至增加致残率和死亡率. 临床上, 对于合并吞咽障碍

的患者多采用管饲肠内营养的方法来维持患者所需营养. 行经皮内镜下胃造瘘置管术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)[3]是管饲肠内营养的方法之一, 具有创伤小、维持时间长等优点, 已被广泛应用于无法长期经口进食患者的长期营养干预中[4]. 由于患者的特殊性, 在脑卒中伴长期吞咽障碍的患者中, 接受PEG后影响营养状态的因素仍不明确, 这都增加了此类患者的不良预后风险. 鉴于此, 本研究评估了我院收治的PEG术后脑卒中伴吞咽障碍患者营养状况的影响因素并构建列线图预测模型, 以期为脑卒中伴吞咽障碍的营养干预提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究已得到医院伦理委员会的审批(审批号: 2018bkkyLW021)并获得了患者与家属的知情同意, 所有研究对象均签署知情同意书. 采用回顾性队列研究的方法, 纳入2018-06/2022-06间于首都医科大学附属北京康复医院接受PEG术并完成随访12 wk的108例脑卒中合并吞咽障碍患者为研究对象, 利用营养风险筛查2002量表(Nutrition Risk Screening 2002, NRS 2002)调查研究对象的营养不良发生风险状况.

纳入标准: (1)符合脑卒中合并吞咽障碍临床诊断标准, 且需要长期(3 mo以上)营养支持者; (2)急性脑卒中后均给予了鼻胃管饲, 鼻饲营养3 wk-4 wk吞咽功能仍未恢复后行PEG者; (3)于我院顺利完成PEG术并建立有效随访至术后12 wk者; (4)年龄≥18岁; (5)预计生存期不低于6 mo. 排除标准为: (1)合并有其他典型器质性病变如心脏、肾脏、肺功能异常者, 癌症患者; (2)合并严重消化道、腹膜炎、凝血功能障碍、败血症及器官功能障碍者; (3)妊娠或者哺乳期妇女等; (4)有精神病史, 长期卧床者.

1.2 方法 PEG置管与肠内营养方案: 所有纳入的研究对象均统一遵照相关临床标准由专业医师进行PEG置管和给予肠内营养干预. 行PEG置管前患者要严格禁食12 h以上, 由操作经验丰富的医师从口腔插入胃镜, 观察胃粘膜情况, 胃充气后再选择胃前壁为穿刺点, 用2%的利多卡因进行局部麻醉, 切开腹壁皮肤, 用胃镜光纤定位后, 用穿刺针从腹壁刺入胃内, 穿入导丝, 用活检钳拉出导丝到口腔外后退出胃镜, 用导丝引导胃造瘘管(美国强生)从胃内拉至体外, 消毒后固定. 再次插入胃镜观察胃造瘘导管的固定及在位情况, 是否有胃内壁出血等并发症, 并调整胃造瘘管指向十二指肠方向. 术后指导患者或家属进行瘘口的护理和管饲喂养. 行PEG患者均在术后给与适量匀浆膳粉配合肠内营养乳进行营养支持, 根据患者病情及体质, 每日管饲液量在2500 mL-3500 mL间, 管饲量应根据患者胃肠道及心肾功能酌情调整, 并核算其所需营养[5], 重症急性应激期患者能量供给20-25 kcal/(kg·d)(1 kcal = 4.184 kJ, 下同), 轻症非卧床患者能量供给25-35 kcal/(kg·d), 膳食纤维摄入应尽可能接近到25-30 g/d, 且脂肪量低于总摄入能量的35%, 饱和脂肪酸低于10%, 多不饱和脂肪酸6%-11%.

1.3 资料搜集方法

1.3.1 一般资料表: 用自制的包含患者年龄、性别、卒中类型、体质量指数(body mass index, BMI)指数、进一步医治情况(若患者就自身营养状况接受了任何相关治疗如皮下注射胰岛素、辅助肠外营养、使用糖皮质激素或免疫抑制剂、输血治疗、中医内科治疗等则被认为是接受了进一步的治疗)、家庭经济条件(差: 收入<2万元/年, 中等: 2-10万元/年, 良好: >10万元/年)等资料统计表, 部分临床资料来自住院部或门诊电子病历档案.

1.3.2 NRS 2002: 利用NRS 2002对患者术前(术前一天)及行PEG术12 wk后营养风险进行评估, 量表包括营养状态受损程度(由人体质量、近期体重减轻、饮食摄入量减少3个变量进行评估)和疾病严重程度2个部分评分组成, 得分范围为0-7分, 具有较高的适用性. 其中, NRS 2002评分<3分则为低营养风险, NRS 2002评分>3分则为高营养风险[6], 并以此标准对入组患者的营养风险等级进行划分.

1.3.3 血清营养指标: 对患者术前(术前一天)及行PEG术12 wk后晨起空腹静脉血中的血清总蛋白、白蛋白、血红蛋白等血清营养指标进行采集.

1.3.4 术后12 wk内感染、并发症及疾病进展情况: 统计患者PEG术后12 wk内发生感染、并发症及疾病进展情况, 其中, 感染包括局部/系统如造瘘口感染、中枢神经系统感染、肺部感染、消化道感染、泌尿系感染等; PEG营养相关并发症包括消化道出血/血肿、伤口感染、反流性食管炎、造瘘口旁渗出、瘘口堵塞等; 病情进展: 若患者有新发颅内出血灶出现(原发出血或继发出血)可认为出血灶存在进展[7]; 存在神经功能的重度缺损与恶化如出现走路不稳、认知下降, 伴随有全身性的症状如意识障碍、瞳孔散大、生命体征不稳定或斯堪的纳维亚卒中量表(scandinavian stroke scale, SSS)增加2分和/或NIHSS评分增加2分及以上, 可认为梗死灶存在进展[8,9].

1.4 机器学习预测营养状态影响因素 由NRS 2002评分结果可将患者分为高、低危营养风险组. 通过随机森林算法(random forest, RF)将患者按照7:3的比例随机分为训练集和验证集, 在训练集患者中对纳入变量进行权重评估和重要性打分, 并在验证集中报告RF的灵敏性和特异性并绘制混淆矩阵, 之后对纳入变量的重要性进行排

序.

1.5 列线图构建与效能检测 采用“rms”的*R*包绘制列线图模型, 绘制受试者工作者特征曲线(receiver operating curve, ROC), 采用ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)、校准曲线和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)来评估列线图预测模型的准确性, 用Bootstrap法进行内部验证.

统计学处理 利用SPSS 25.0软件进行数据分析, 计量资料采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验, 计量资料以mean±SD表示, 行*t*检验, 计数资料用*n*(%)表示, 行χ^2检验. 对高、低营养风险患者间的差异变量利用Logistic回归分析筛选. 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般基线资料比较 纳入的108例行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者中男58例、女50例, 术前平均年龄为(64.55±5.85)岁, 术前BMI为(22.36±1.37) kg/m^2, 术前血清总蛋白为(64.29±2.63) g/L、血清白蛋白为(34.42±1.58) g/L、血红蛋白为(129.57±16.28) g/L, 术前NRS2002评分为(3.47±0.41)分. 行PEG术后12 wk, 低营养风险有70例(低营养风险组), 高营养风险有38例(高营养风险组). 术后12 wk, 两组性别、脑卒中类型、病程、血清总蛋白、血红蛋白、伴有PEG营养并发症占比、病情进展情况等比较, 差异无统计学意义(均*P*>0.05); 两组在年龄、感染发生比例、血清白蛋白水平、BMI指数、接受进一步医治占比、家庭经济条件等比较, 差异有统计学意义(均*P*<0.05). 见表1.

2.2 行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者营养风险的多因素Logistic回归分析 以单因素分析中差异有统计学意义的年龄(赋值: <60岁 = 0, ≥60岁 = 1)、血清白蛋白(赋值: 实测值代入)、BMI指数(赋值: 实测值代入)、感染情况(赋值: 无 = 0, 有 = 1)、接受进一步医治情况(赋值: 无 = 0, 有 = 1)和家庭经济条件(赋值: 良好 = 0, 中等 = 1, 差 = 2)为自变量, 以营养风险(赋值: 低风险 = 0, 高风险 = 1)为因变量进行多因素Logistic回归分析. 结果显示, 年龄(³60岁)、血清白蛋白、BMI指数、发生过感染、家庭经济条件(差)是行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者营养风险的独立影响因素(均*P*<0.05), 见表2.

2.3 营养风险因素的权重和排序分析 采用RF机器学习算法, 对纳入的108例患者按照7:3的比例随机分为训练集(*n* = 75)和验证集(*n* = 33). 纳入年龄(是否<60岁)、血清白蛋白、BMI指数、感染情况、接受进一步医治情况、家庭经济条件, 按照各变量的权重排序, 营养风险因素的风险性由高到底分别是: 年龄、家庭经济条件、接受进一步医治情况、感染情况、血清白蛋白和BMI指数, 见图1A. ROC曲线证实了RF模型的预测优越性(AUC = 1000), 并且展示出了RCO曲线拐点的预测能力, 见图1B. 由混淆矩阵可知, RF预测模型的灵敏性为100%、特异性为100%、阳性预测值为100%, 准确度为100%, 见图1C.

2.4 列线图模型构建与效能验证 根据RF机器学习算法和Logistic回归分析结果, 针对年龄、家庭经济条件、进一步的医治情况、感染情况等较为重要的因素变量开发营养风险预测列线图. 根据每个变量对应的第一排分值相加, 即可得到总分. 再对照最下面两排的总分和营养不良发生风险. 当患者营养不良发生风险越高, 则认为患者接受PEG术后出现营养不良风险事件的概率越高, 越倾向与被分入高营养风险组; 当营养不良发生风险越低, 则相反, 见图2A. 利用Bootstrap法重复抽样2000次, 对列线图进行内部验证, 模型的C-index为0.823. 由ROC曲线知列线图的AUC = 0.819, 模型拐点的灵敏性和特异性分别为64.8%和94.8%见图2B. 拟合曲线显示列线图对本研究的拟合程度良好, 说明模型预测与实际观察结果有良好的一致性, 平均误差可以接受见图2C. 该模型稳定, 校准能力较高, 预测效力可靠且有效. 决策曲线分析显示列线图模型有着良好的净获益率见图2D和E.

3 讨论

脑卒中患者行PEG进行肠内营养比其他管饲营养方式能够获取更多营养, 也减少了患者外出时的不适与尴尬[10]. 既往研究表明[11], 相对于鼻胃管, PEG有更低的食管反流率, 且操作失败率、不良反应发生率与患者死亡率等均较低[12]. PEG也在一定程度上保护了患者吞咽功能和构音功能, 利于患者病情恢复和生活质量的提升[13,14]. 此外, PEG途径进行肠内营养的患者照顾者负担水平也显著低于其他管饲方式的患者[15]. PEG在改善脑卒中伴吞咽障碍患者营养状况和减少照顾者负担者虽有一定优势, 但能否使患者营养状况获益最大在学术界仍有争议[16], 因此探索脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后营养风险的影响因素, 对于改善预后和促进脑卒中患者康复意义重大.

本研究结果表明, 年龄、家庭经济条件、感染情况是脑卒中合并吞咽障碍患者行PEG术后12 wk发生高营养风险的独立影响因子. 分析原因: (1)年龄: 年龄增加是脑卒中患者营养不良的独立危险因素, 与唐容等[17]研究结果相似. 年龄越大则增龄性合并发症也较多, 一旦发病, 老年人由于各项机能的衰退易受到如自理能力的下降、高血压、糖尿病胰岛素抵抗、代谢紊乱、心情压抑等综合因素会对自身营养形成的竞争风险而增大营养不良风险[18]; (2)家庭经济条件: 脑卒中病程长, 医疗费

表 1　两组一般基线资料比较

项目	低营养风险组(n = 70)	高营养风险组(n = 38)	t/χ^2值	P值
性别			0.057	0.811
男	37(52.9)	21(55.3)		
女	33(47.1)	17(44.7)		
年龄(岁)	63.43 ± 5.47	67.27 ± 6.39	3.133	0.003
<60岁	29(41.4)	8(21.1)	4.540	0.033
≥60岁	41(58.6)	30(78.9)		
脑卒中原因			0.130	0.719
脑出血	32(45.7)	16(42.1)		
脑梗死	38(54.3)	22(57.9)		
脑卒中病程(mo)			0.227	0.633
>6	42(60.0)	21(55.3)		
≤5	28(40.0)	17(44.7)		
血清总蛋白(g/L)	64.66 ± 1.73	64.24 ± 1.13	1.520	0.132
血清白蛋白(g/L)	35.38 ± 1.36	29.46 ± 2.25	14.806	<0.001
血红蛋白(g/L)	130.91 ± 10.18	127.39 ± 13.62	1.396	0.168
BMI指数(kg/m^2)	21.78 ± 0.94	19.14 ± 0.82	15.162	<0.001
感染发生			5.229	0.022
有	12(17.1)	14(36.8)		
无	58(82.9)	24(63.2)		
PEG营养相关并发症			0.487	0.485
有	16(22.9)	11(28.9)		
无	54(77.1)	27(71.1)		
颅内病情进展			1.807	0.179
有	14(20.0)	12(31.6)		
无	56(80.0)	26(68.4)		
接受进一步医治情况			5.703	0.017
有	33(47.1)	9(23.7)		
无	37(52.9)	29(76.3)		
家庭经济条件			20.828	<0.001
良好	15(21.4)	4(10.5)		
中等	40(57.1)	9(23.7)		
差	15(21.4)	25(39.5)		

BMI: 体质量指数; PEG: 内镜下经皮胃造瘘管术.

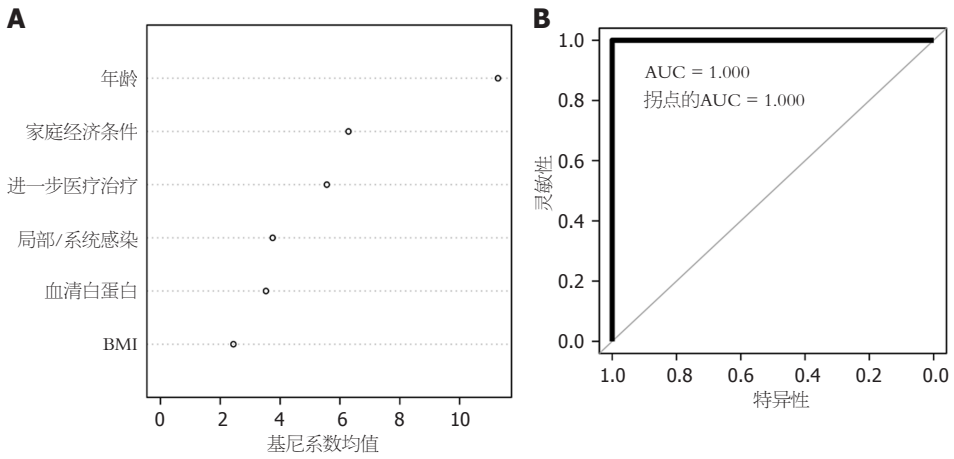
用支出大及因疾病而产生的交通费、误工费、营养费等对多数家庭经济承受能力影响很大[19], 而经济条件是健康的基本物质保障, 只有在满足日常需求后, 才会有足够的经济实力来满足患者的综合康复要求. 家庭经济条件良好的患者, 家庭能够承担长期的营养支持及护理费用, 营养干预的积极性及及时性也相对较高, 因而其营养改善的概率也会增大; (3)感染情况PEG虽在一定程度上降低吞咽障碍造成的经口饮食误吸的风险, 但是仍无法避免流质口咽分泌物及胃内容反流物造成的误吸, 造成吸入性肺炎发生, 降低患者抵抗力, 进而加重身体消耗, 不利于身体营养吸收而诱发营养不良. 此外, 营养不良会进一步削弱患者的机体免疫功能, 加大患者感染的风险和死亡率[20], 从而形成了恶性循环. 因此, 感染不仅是营养不良患者的危险因素, 也干扰了脑卒中患者的营养状态的维持和纠正. 提示, 医护人员及患者家属应密切关注年龄大、感染发生的患者营养状况, 及时做好营养风险评估及干预, 对家庭经济条件差的患者可协助其发起社会募捐、增加社区医疗服务次数等方式给予患者关怀和社会支持以增强其预后质量.

本研究还发现, 接受了进一步的医治、血清白蛋白水平越高、BMI指数越大则脑卒中合并吞咽障碍行PEG术后患者的营养不良风险也较小. 分析原因: (1)接受了进一步的医治 脑卒中伴吞咽障碍患者病情复杂多变, 且进展迅速, 患者自身反馈也普遍滞后, 故出现部分症状后如腹泻、感染等, 及时接受医护人员的医治则有助于降低病情对患者营养状况造成的下降风险[21]; (2)血清白

表 2　行PEG脑卒中伴吞咽障碍患者营养风险的多因素Logistic回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	*P*值
年龄(以<60岁为参照)					
≥60岁	0.752	0.207	13.210	2.122(1.414–3.184)	<0.01
家庭经济条件(以良好为参照)					
中等	–0.065	0.049	1.764	0.937(0.851–1.031)	0.263
差	0.782	0.276	8.020	2.185(1.272–3.753)	<0.01
接受了进一步医治	–1.291	0.362	12.718	0.275(0.135–0.559)	<0.01
感染	0.387	0.124	9.721	1.472(1.154–1.877)	<0.01
血清白蛋白	–0.552	0.176	9.824	0.576(0.408–0.813)	<0.01
BMI指数	–0.367	0.108	11.530	0.693(0.561–0.856)	<0.01

BMI: 体质量指数; PEG: 内镜下经皮胃造瘘管术.



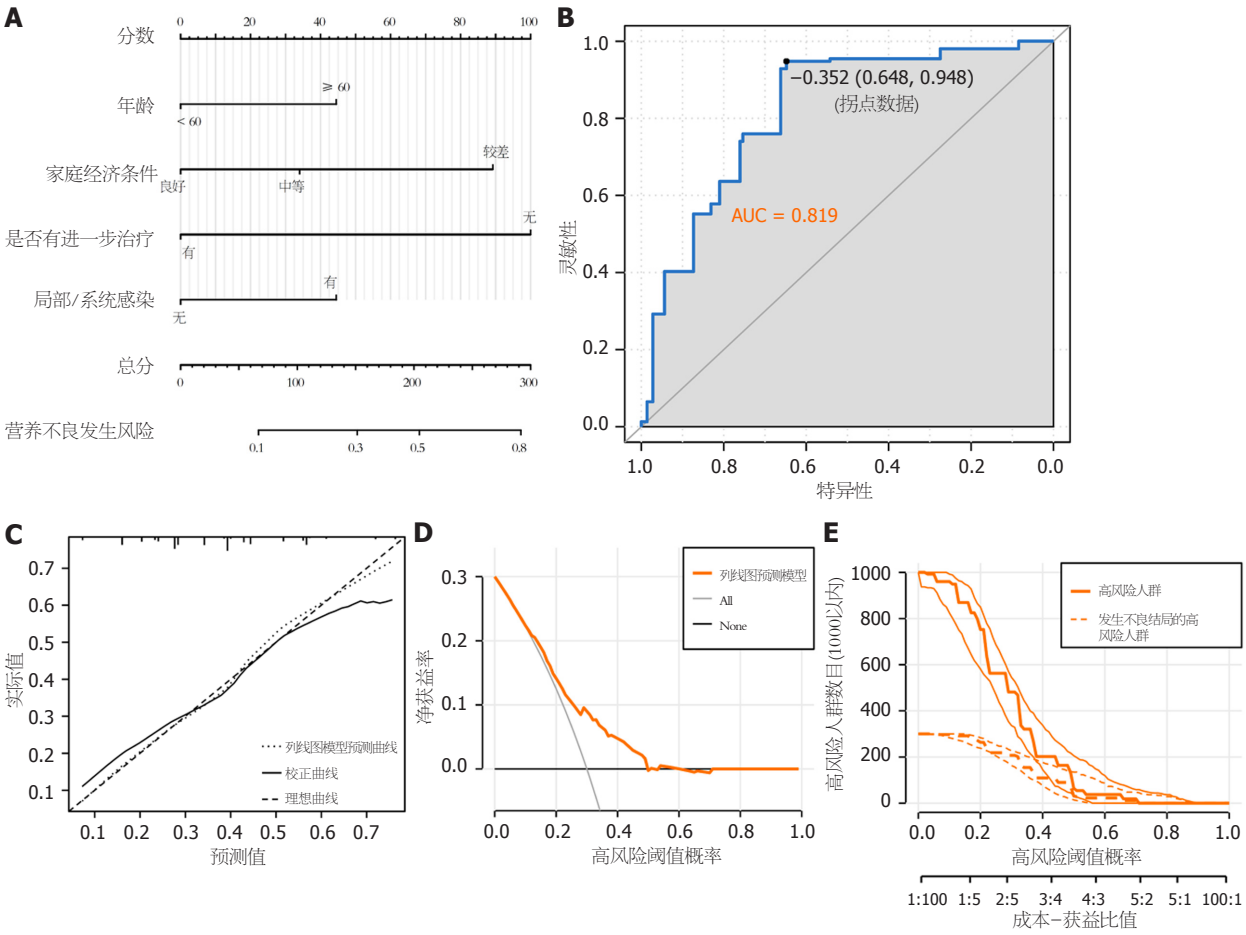
C

	营养低风险患者	营养高风险患者	总人数
预测的营养低风险患者	20	0	20
预测的营养高风险患者	0	13	13
总人数	20	13	33
预测正确的人数	20	13	33
敏感性	100.00%		
特异性		100.00%	
预测准确率			100%(AUC:1.000)

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.904 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　随机森林的预测结果. A: 随机森林对各纳入变量的权重排序; B: 随机森林的ROC曲线; C: 随机森林算法的混淆矩阵、灵敏性和特异性. ROC曲线: 受试者工作特征曲线; AUC: ROC曲线下面积.

蛋白水平 血清白蛋白水平的高低可以反映躯体的免疫及营养状况, 是判断营养不良的重要客观指标[22]. 过低的白蛋白水平会引发水肿, 造成电解质紊乱, 降低患者的抵抗力和活动能力, 对促进患者病情恢复极为不利, 及时补充高蛋白类制剂或流质食物则有助于改善患者的白蛋白水平. 有研究表明[23], 通过实施有效的营养干预, 在有助于提高患者营养水平的同时, 也能够有效改善因炎症导致的T淋巴细胞功能抑制情况, 进而从根本上促进患者免疫功能的恢复; (3)BMI指数 BMI指数是反映人体营养状态的直观表现. 由于脑卒中患者发病恢复



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i21.904 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　列线图预测模型结果. A: 构建的列线图模型; B: 列线图模型的ROC曲线, AUC = 0.819, 曲线拐点的特异性为0.648, 灵敏性为0.948; C: 列线图的校准曲线; D: 列线图的决策曲线; E: 列线图模型中高风险人群的成本—获益情况. ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: ROC曲线下面积.

期活动量普遍减少, 机体需求热量也降低[24], 胃肠蠕动能力及其功能不可避免的下降, 造成患者摄入热量减少, 机体逐渐出现消瘦, 出现营养风险, 表现为BMI指数的降低. 有研究表明[25], 增加有效的营养管理策略则有助于提升脑卒中患者的BMI指数和预后质量. 提示医护人员应对脑卒中患者的血清白蛋白水平、BMI指数进行观测, 排除不良因素影响, 及时给予干预, 进而降低患者营养风险.

本研究首次通过机器学习筛选影响PEG术后营养状态的因素并构建列线图模型, 定量化、可视化地分析营养风险因子的影响权重. 机器学习算法极大地提升了预测模型的准确性, 并为影响患者营养状态的因素做了排序, 为临床管理的优先性提供了依据, 可有效节约医疗成本. 但本研究也有一定的局限性: (1)本研究属于单中心的回顾性研究, 纳入的单中心数据虽在一定程度上避免了来自不同医师操作和评估的偏倚, 但是限制了证据的外推应用性; (2)本研究纳入的样本量稍少, 且其他生化检验指标(如血糖、HbA1C、多种激素水平等)和影像学指标未能纳入分析, 一定程度削弱了结果的稳定性和临床应用前景.

4 结论

综上所述, 当脑卒中伴吞咽障碍患者年龄≥60岁、家庭经济条件较差、存在感染则在PEG术后发生高营养不良风险的概率较高; 当接受了进一步的医治、血清白蛋白越高、BMI指数越大则患者发生高营养风险的概率较低. 受限于单中心、回顾性研究的限制, 上述结论仍需大宗数据进行验证.

文章亮点

实验背景

对于需长期营养支持的脑卒中伴吞咽障碍的患者来说, 行内镜下经皮胃造瘘管术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)进行肠内营养支持在降低患者出门不适感, 管饲操作失败率和减轻照顾者负担等方面有一定优势, 但能否使患者的营养改善获益最大仍有争议, 积

极探索脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后营养风险因子, 对于改善患者预后和促进康复意义重大.

实验动机

由于疾病的特殊性, 在脑卒中伴长期吞咽障碍的患者中, 影响PEG术后患者营养风险的因素仍不明确, 这无疑增加了此类患者的不良预后风险. 通过调查脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养状况, 以明确PEG术后的营养风险因素, 为进一步提高脑卒中伴吞咽障碍患者营养干预质量提供参考.

实验目标

初次尝试利用Logistic回归分析和RF机器学习法分析脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养风险因子及其权重排序, 旨在为脑卒中伴吞咽障碍患者营养干预获益最大提供科学依据.

实验方法

利用营养风险筛查2002量表调查纳入的108例脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后12 wk的营养风险, 利用一般资料问卷调查表、Logistic回归分析、门诊回访检查、病案回查等方法分析影响患者的营养风险因素, 并尝试利用机器学习算法分析营养风险因素的权重及排序.

实验结果

本研究结果表明, 年龄≥60岁、家庭经济条件差、存在感染与脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后12 wk的高营养风险呈显著正相关(均β>0, P<0.05); 接受了进一步医治、高血清白蛋白水平、体质量指数(body mass index, BMI)与高营养风险呈显著负相关(均β<0, P>0.05), 各因素的风险性由高到底分别是: 年龄、家庭经济条件、接受进一步医治情况、感染情况、血清白蛋白和BMI指数.

实验结论

年龄、家庭经济条件、接受进一步医治情况、感染情况、血清白蛋白水平、BMI指数等能有效预测脑卒中伴吞咽障碍患者行PEG术后的营养风险, 应注重对此类患者的营养风险评估和加强营养支持.

展望前景

本研究首次通过机器学习探讨影响PEG术后营养状态的因素并构建列线图模型, 定量化、可视化地分析营养风险因子的影响权重, 为患者营养支持管理的优先性提供了一定借鉴. 由于本研究为单中心的回顾性研究, 且纳入的样本量稍少, 对于客观、全面地反映患者的营养风险状况难免有一定的偏倚, 期望后续能开展多中心、大样本量的此类研究, 以确保结果的稳定性和扩大应用前景.

5 参考文献

1 Tu WJ, Zhao Z, Yin P, Cao L, Zeng J, Chen H, Fan D, Fang Q, Gao P, Gu Y, Tan G, Han J, He L, Hu B, Hua Y, Kang D, Li H, Liu J, Liu Y, Lou M, Luo B, Pan S, Peng B, Ren L, Wang L, Wu J, Xu Y, Xu Y, Yang Y, Zhang M, Zhang S, Zhu L, Zhu Y, Li Z, Chu L, An X, Wang L, Yin M, Li M, Yin L, Yan W, Li C, Tang J, Zhou M, Wang L. Estimated Burden of Stroke in China in 2020. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e231455 [PMID: 36862407 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1455]

2 Daniels SK, Pathak S, Mukhi SV, Stach CB, Morgan RO, Anderson JA. The Relationship Between Lesion Localization and Dysphagia in Acute Stroke. *Dysphagia* 2017; 32: 777-784 [PMID: 28748320 DOI: 10.1007/s00455-017-9824-0]

3 姜跃龙, 李鹏, 李巍, 蒋云, 刘芳, 刚锐, 赵丽, 史济华, 张帆, 刘洁, 王佳超, 赵津辰, 龚涛, 张澍田, 许乐. 脑卒中后持续吞咽功能障碍患者经评估后采用内镜下经皮胃造瘘术的疗效分析. 中华老年医学杂志 2017; 36: 282-286 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.03.014]

4 Luhmann SJ, Furdock R. Preoperative Variables Associated With Respiratory Complications After Pediatric Neuromuscular Spine Deformity Surgery. *Spine Deform* 2019; 7: 107-111 [PMID: 30587301 DOI: 10.1016/j.jspd.2018.05.005]

5 卒中患者吞咽障碍和营养管理中国专家组. 卒中患者吞咽障碍和营养管理的中国专家共识(2013版). 中国卒中杂志 2013; 8: 973-983

6 许静涌, 杨剑, 康维明, 路潜, 蒋朱明. 营养风险及营养风险筛查工具营养风险筛查2002临床应用专家共识(2018版). 中华临床营养杂志 2018; 26: 131-135 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.03.001]

7 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019). 中华神经科杂志 2019; 52: 994-1005 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003]

8 中华医学会神经外科学分会, 国家卫健委脑卒中筛查与防治工程委员会, 海峡两岸医药卫生交流协会神经外科分会缺血性脑血管病学组. 大面积脑梗死外科治疗指南.中华医学杂志 2021; 101: 3700-3711 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210729-01687]

9 中医康复临床实践指南•缺血性脑卒中(脑梗死)制定工作组. 中医康复临床实践指南•缺血性脑卒中(脑梗死). 康复学报 2021; 31: 437-447 [DOI: 10.3724/SP.J.1329.2021.06001]

10 张榆晨, 安晓梅, 杨继妮. 间歇性经口至食管管饲法对脑卒中后吞咽障碍患者病耻感的影响. 神经损伤与功能重建 2019; 14: 296-298 [DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.06.008]

11 Mahmodabadi AZ, Zakerimoghadam M, Fatah SG, Sohrabi A, Dolatabadi ZA. Nursing empowerment by simulation in percutaneous endoscopic gastrostomy short-time complication control: Protocol study. *J Educ Health Promot* 2020; 9: 236 [PMID: 33209928 DOI: 10.4103/jehp.jehp_155_19]

12 叶国荣, 贾金凤, 舒建昌, 欧阳鹏, 刘序友. 经皮内镜胃造瘘与鼻胃管在神经性吞咽困难中的Meta分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 543-550 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.05.016]

13 陈健鑫, 舒建昌, 朱永建, 黄海锋, 叶国荣. 经皮内镜下胃、空肠造瘘术在肠内营养之外的临床应用研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 817-820 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.07.023]

14 肖凤霞, 卢少萍, 李绣球, 任晓晓. 脑卒中致吞咽障碍老年患者实施胃造瘘术后的康复护理研究. 中国老年保健医学 2013; 12: 99-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4860.2013.06.061]

15 Ertem DH, Ilik F. Evaluation of burden and depression among caregivers of stroke patients: The role of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tube. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 33: 154-157

[PMID: 31451253 DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.06.002]
16 Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000323 [PMID: 23076886 DOI: 10.1002/14651858.CD000323]
17 唐容, 段佳林, 李倩茜, 曾梁楠, 明霞, 许英, 杨昌美. 脑卒中患者营养不良相关因素的系统评价. 现代临床护理 2022; 21: 66-76 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2022.04.010]
18 石文贵, 黄才喜, 彭亮. 急危重症脑卒中患者接受不同营养支持治疗对脏器功能的影响效果评价. 中国社区医师 2019; 35: 81-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.19.055]
19 申静蓉, 王旭明, 崔文龙, 刘颖楠, 何连菊, 左春梅, 蔡乐. 云南省汉族、纳西族和白族农村居民脑卒中疾病负担及其对家庭经济影响. 中国公共卫生 2022; 38: 430-433 [DOI: 10.11847/zgggws1133536]
20 吴继云, 吴新校, 兰飞平, 姚林英, 吴冬琴. 重症脑卒中患者采用早期肠内营养支持的临床效果分析. 健康研究 2018; 38: 228-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-6449.2018.02.034]
21 庄平, 张佛明, 陈凤梅, 覃小静, 易玲, 刁海娟. 急性缺血性脑卒中患者家庭动力学和习得性无助感对延迟就医的影响. 现代临床护理 2022; 21: 15-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2022.05.003]
22 杨宇, 练玉颖, 赵锟. 全球领导人营养不良倡议标准、患者全面主观营养评估及血清白蛋白在肿瘤患者营养不良诊断中的一致性研究. 实用临床医药杂志 2022; 26: 82-87 [DOI: 10.7619/jcmp.20212940]
23 高鲁, 李仲颖, 刘飞, 吴炳山, 单明, 程宏伟. 早期肠内营养联合益生菌对重度颅脑外伤病人免疫功能的影响. 安徽医药 2019; 23: 2047-2049 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.036]
24 张倩, 黄宏汰, 方金菊, 阮贞, 庞舒娴, 汪莉. 老年脑卒中患者急性期营养不良的影响因素分析及其风险预测模型的构建. 内科 2023; 18: 8-13 [DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2023.01.02]
25 蔡士义. 个体化全程营养管理对老年脑卒中吞咽困难患者体重指数及临床转归的影响. 河北医药 2023; 45: 949-952 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.06.038]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年11月8日; 31(21): I-V

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任.

3 手稿全文中文格式

3.1 *题名* 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 *作者* 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 *单位* 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 *第一作者简介* 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 *基金资助项目* 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 *通讯作者* 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 *关键词* 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词. 必要时可采用惯用的自由词. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

3.10 *正文标题层次* 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ⋯; B: ⋯; C: ⋯; D: ⋯; E: ⋯; F: ⋯; G:⋯. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用$^{a}P<0.05$或$^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则用$^{c}P<0.05$和$^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$和$^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告⋯⋯, 研究[2-5]认为⋯⋯; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 11 月 28 日　第 31 卷　第 22 期　(Volume 31 Number 22)



22/2023

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 22>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年十一月二十八日 第三十一卷 第二十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年11月28日 第31卷 第22期 (总第738期)

述评

913 小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来

毛靖伟

922 肠菌移植治疗肠易激综合征的研究进展及展望

刘心怡, 吴盛迪

933 肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌?

张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 权昕, 殷坤, 李安娜, 张明鑫

临床实践

940 基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中的疗效

杜海旭, 洪春霞, 喻彤

病例报告

949 腺垂体功能减退症误诊为胃肠炎1例

段盛蕾, 杜林柯, 郑烈

消　　息

921　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
939　《世界华人消化杂志》修回稿须知
952　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委凌江红, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院消化内科, 专长为中医药治疗功能性胃肠病的创新研究, 揭示疏肝理气法能经内质网应激、线粒体自噬相关通路调节中枢和外周部分脑肠肽及其受体发挥促胃动力作用, 为疏肝治疗功能性胃肠病提供科学依据. 主持国家自然基金课题4项, 省(部)级课题4项. 作为全国组长, 牵头GCP项目1项. 发表论文150余篇, 其中SCI论文10篇; 主编专著1部, 获得专利2项, 获得省级科技进步奖二等奖1项, 其他各类奖项6项. 第一批广西医学高层次骨干人才、第十二届广西青年科技奖获得者.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-11-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 22 November 28, 2023

EDITORIAL

913 Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects
Mao JW

922 Fecal microbiota transplantation for treatment of irritable bowel syndrome: Current advances and future perspectives
Liu XY, Wu SD

933 Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach?
Zhang YN, Cui ML, Zhang LM, Lu N, Quan X, Yin K, Li AN, Zhang MX

CLINICAL PRACTICE

940 Ertapenem combined with metronidazole for treatment of complex abdominal infections: Efficacy and impact on serum inflammatory indicators and T lymphocyte subsets
Du HX, Hong CX, Yu T

CASE REPORT

949 Misdiagnosis of hypopituitarism as gastroenteritis: A case report
Duan SL, Du LK, Zheng L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 22 November 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jiang-Hong Ling, Professor, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 185 Pu'an Road, Huangpu District, Shanghai 200021, China. 459183870@qq.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 28, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月28日; 31(22): 913-921

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.913

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来

毛靖伟

毛靖伟, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

毛靖伟, 主任医师, 主要从事消化系免疫性疾病(自身免疫性肝病和炎症性肠病)的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由毛靖伟完成.

通讯作者: 毛靖伟, 主任医师, 教授, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科. maojingwei@dmu.edu.cn

收稿日期: 2023-09-26
修回日期: 2023-10-29
接受日期: 2023-11-03
在线出版日期: 2023-11-28

Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects

Jing-Wei Mao

Jing-Wei Mao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Corresponding author: Jing-Wei Mao, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. maojingwei@dmu.edu.cn

Received: 2023-09-26
Revised: 2023-10-29
Accepted: 2023-11-03
Published online: 2023-11-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), encompassing ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic non-specific inflammatory disorder affecting the intestines. It is characterized by a protracted course with frequent relapses, potentially resulting in disability, heightened surgical risk, diminished patient quality of life, and increased familial and societal economic burden. Current understanding posits that genetic, immune, and environmental factors, as well as the intestinal microbiota, collectively contribute to the pathogenesis and progression of these diseases. Notably, the prevalence of IBD in China has exhibited a gradual rise in recent years. The inadequate effectiveness and adverse effects of conventional medications, including 5-aminosalicylic acid (5-ASA), corticosteroids, and immunosuppressants, have hindered the effective management of certain patients with IBD. In the realm of biological agents, anti-tumor necrosis factor (TNF) antagonists have emerged as the pioneering targeted therapy, extensively employed for an extended period. However, extensive data analysis spanning several decades reveals a notable proportion of primary and secondary loss of response to these agents. Hence, the ongoing introduction of novel targeted therapy medications, including small molecule agents, has presented a new avenue for individuals who have experienced inadequate response to conventional treatment and anti-TNF therapy. Nevertheless, additional investigation and research are required to determine the optimal role of small molecule agents as initial treatment options. This article provides a comprehensive overview of the efficacy and safety of small molecular agents in recent clinical trials for the treatment of IBD, and explores the treatment decision-making process to identify optimal subsequent treatment drugs and guide the selection of appropriate first-line targeted therapy drugs.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Small molecule agents

Citation: Mao JW. Small molecule agents in clinical management of inflammatory bowel disease: Current status and future prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(22): 913-921
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/913.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.913

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 属于慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其病程长、病情反复, 发展至后期可增加手术、致残风险, 降低患者生活质量、加重家庭及社会经济负担. 目前认为遗传、免疫、肠道菌群及环境等因素均参与了疾病的发生与发展. 近年来, 该病在我国的发病率逐步升高, 由于传统药物如5-氨基水杨酸、皮质类固醇、免疫抑制剂等疗效不足及副作用, 使得一部分IBD患者的病情未能得到有效控制. 在生物制剂方面, 作为靶向治疗“开山者”的抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂应用持续时间最长、范围最为广泛, 但数十年的应用数据统计显示其原发、继发失应答的人群比例较为显著. 因此, 新型靶向治疗药物譬如小分子制剂的不断问世, 为传统治疗效果不佳及抗TNF治疗失败的人群开辟了新的道路, 但小分子制剂作为一线治疗的定位亦需进一步探索研究. 该文主要总结归纳近期临床试验中小分子制剂在IBD治疗中的有效性和安全性, 分析其对传统生物制剂尤其是抗TNF治疗原发、继发失应答或不耐受人群的应答、缓解疗效, 进行治疗决策的探索, 以期探索后续理想的接续治疗药物, 指导选择合适的一线靶向治疗药物.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 小分子制剂

核心提要: 随着炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗药物的不断问世, 肠道损伤及致残率显著下降. 与生物制剂相比, 口服小分子制剂同样具有靶向治疗作用, 且因小分子结构而独具优势, 具有良好的疗效与安全性, 为IBD患者提供了更多选择.

文献来源: 毛靖伟. 小分子制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 913-921
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/913.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.913

0 引言

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂(简称抗TNF)的诞生标志着炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗进入靶向治疗时代, 揭开大分子生物制剂崭新前景, 推动了IBD治疗进展, 对既往应用5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、皮质类固醇、免疫抑制剂治疗无法获得、维持满意缓解或不能耐受患者意义重大. 然而, 抗TNF被广泛应用以来, 问题也逐渐暴露, 研究表明1/3接受治疗的病人出现原发失应答, 每年13%-20%继发失应答[1], 且再次应用同种或同类抗TNF治疗效果并不理想. 失应答原因主要是免疫原性诱发抗药物抗体产生、组织药物浓度不足、主要炎症机制非TNF驱动. 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)与抗TNF联用可降低免疫原性, 二者联用在无激素缓解率、黏膜愈合率均高于二者单一治疗[2,3], 但目前而言获益并不充分. 进行药物水平监测(therapeutic drug monitoring, TDM), 根据药物水平加强治疗后患者并未得到明确获益, 其作用仍受争议[4]. 既往抗TNF治疗失败的人群较无抗TNF暴露史者使用新型生物制剂不应答的风险更高, 且不同生物制剂间缺乏足够的头对头研究, 均对一线抗TNF治疗提出挑战. 因而, 逐渐催生了不同作用机制的新型生物制剂, 其不断问世, 给IBD治疗带来了更多选择. 治疗选择更多既是机遇又是挑战: (1)疗效明确、起效迅速、成本效益高、安全性较高以及抗TNF类似物的发展可能预示未来较长时间抗TNF仍处于主导地位; (2)但目前众多新型生物制剂临床研究发现既往抗TNF治疗失败史人群较无抗TNF暴露史人群不应答风险更高; (3)目前生物制剂间缺乏直接比较试验导致定位不清, 这对临床医生提出挑战, 开启一线抗TNF治疗成为谨慎决定.

值得注意的是, 近年来, 新型口服小分子制剂亦得到了越来越多关注, 与生物制剂相比同样具有靶向治疗作用, 因小分子结构而独具优势, 主要体现在: (1)不同患者间的药代动力学差异小[5]; (2)无免疫原性; (3)半衰期短, 后遗效应小; (4)减少住院需求及注射相关费用, 减轻患者经济负担; (5)相关便利性亦能辅助增加患者依从性[6]. 但小分子制剂与处方药、非处方药的药物代谢相互影响必须考虑. 除此之外, 小分子制剂对全身具有广泛作用, 可能导致脱靶毒性[7]. 对包括抗TNF在内的生物制剂以及小分子制剂的原发或继发失应答可能是难治性IBD的特征之一, 总结、探索能够预示高度难治病情的因素可以指导进行早期积极治疗, 达到改善预后的目的, 也避免对低风险人群过度治疗[8,9]. 本文主要通过对小分子制剂在IBD治疗中的有效性和安全性进行评述, 为临床制定治疗决策提供借鉴.

1 小分子制剂在溃疡性结肠炎中的应用

1.1 酪氨酸激酶抑制剂

1.1.1 托法替布(Tofacitinib): JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2. 托法替布为口服小分子JAK1/3抑制剂, 抑制JAK-STAT通路, 减少包括白介素(interleukin, IL)-6, IL-23, IL-13, IL-15和干扰素(interferon, IFN)-γ在内的免疫介质的产生. 3项III期双盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)[5]中2项诱导试验(OCTAVE诱导试

验1和2)予口服托法替布10 mg BID, 第8周临床缓解率分别为18.5%、16.6%, 均较安慰剂(8.2%、3.6%)显著增高; 黏膜愈合率31.3%、28.4%, 较安慰剂(15.6%、11.6%)有统计学差异; 健康相关生活质量(HRQL)亦显著改善. 而且起效迅速, 第2周排除内镜评分的部分Mayo评分(Partial Mayo Score, PMS)即见明显改善. 另一项为维持缓解试验, 予托法替布5 mg或10 mg BID在第52周临床缓解率为34.3%、40.6%, 显著高于安慰剂组(11.1%); 52 wk黏膜愈合率和持续无激素缓解率(8 wk至52 wk)亦较安慰剂有显著差异. 三项研究中对缓解的定义更加严格(增加了直肠出血0分要求), 更加支持托法替布对中重度活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)诱导和维持缓解作用. 对比有和无TNF拮抗剂治疗史所获得诱导缓解的效果相似, 有抗TNF治疗失败史亚组中大多数患者可获得与整体相似的疗效. 相较于生物制剂易因免疫原性和病情严重导致血药物浓度不够的缺点, 托法替布血药浓度较为稳定. 临床数据表明其可能成为抗TNF治疗失败的难治性UC获得缓解的接续治疗.

安全性方面, OCTAVE诱导试验1和试验2中不良事件(adverse events, AEs)(56.5% *vs* 59.8%, 54.1% *vs* 52.7%)、严重不良事件(severe adverse events, SAEs)(3.4% *vs* 4.1%, 4.2% *vs* 8.0%)以及维持阶段5 mg和10 mg组AEs(72.2%、79.6% *vs* 75.3%)、SAEs(5.1%、5.6% *vs* 6.6%)发生率均与安慰剂组相似. 3项试验中大多数感染为轻中度, 2项诱导试验感染比例(23.3%、18.2%)高于安慰剂组(15.6%、15.2%), 维持阶段5 mg组35.9%、10 mg组39.8%、安慰剂组24.2%, 无严重带状疱疹感染患者, 维持阶段10 mg组率(5.1%)较明显高于安慰剂组(0.5%)和5 mg组(1.5%). 试验中无明确证据表明可致肠穿孔, 此外还可能出现非黑色素瘤皮肤癌复发、心血管事件、血脂异常、肌酸激酶升高、绝对淋巴细胞计数下降, 但发生率极低.

在真实世界研究中, 自2018年以来, 已有7项托法替布治疗UC的队列研究的结果, 但这些回顾性研究受到样本量小、结果测量定义不明确和数据缺失而证据等级低. 总体来讲, 这几项真实世界的研究均表明: 托法替布在第8周的临床应答率为36%-48%、临床缓解率为33%-75%, 第24周的临床应答率为41%、临床缓解率为32%. 在国内, 托法替布片剂已经通过国家药品监督管理局的批准上市, 在新版国家医保目录中托法替布已经进入乙类医保范围, 医保支付的价格较为便宜, 但目前国内获批的适应症主要为甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成年患者的治疗、一种或多种TNF阻滞剂疗效不足或对其无法耐受的活动性强制性脊柱炎成人患者以及活动性银屑病关节炎.

1.1.2 Peficitinib: Peficitinib为一种口服JAK抑制剂, 对JAK3的选择性高于JAK1、JAK2和TYK2. 在Ⅱb期双盲RCT[10]中同样早在第2周即表现出更高的应答和缓解率, 而且第16周进一步升高. 中重度活动期UC患者分别口服Peficitinib 25 mg、75 mg、150 mg QD或75 mg BID, 第8周组间未能观察到与剂量相关的Mayo评分较基线下降幅度效应关系, 但≥75 mg QD剂量组临床应答率(3组均为54.5% *vs* 39.5%)、临床缓解率(15.9%、27.3%、15.9% *vs* 7.0%)、黏膜愈合率(29.5%、45.5%、36.4% *vs* 18.6%), 炎症性肠病问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)改善(下降>20分)、粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FCP)下降至正常比例均较安慰剂组升高. 从上述Ⅱb期研究的结果可以看到Peficitinib展现出了能够诱导临床及内镜改善的效果. 8 wk左右各组分别有38.6%、45.5%、50.0%、47.7%发生1种以上AEs, 安慰剂34.9%; 所有Peficitinib组整体SAEs3.4%, 安慰剂组4.7%; 与其它JAK抑制剂相比, 无新的安全警示.

1.1.3 乌帕替尼(Upadacitinib): 乌帕替尼属于选择性JAK1抑制剂. 评估其诱导缓解疗效的首个Ⅱb期多中心双盲RCT中[11], 中重度UC患者分为7.5 mg、15 mg、30 mg和45 mg QD组, 第8周临床缓解率分别为8.5%(P = 0.052)、14.3%、13.5%、19.6%, 对比安慰剂组(0%), 其中三组有统计学差异, 具有剂量应答关系; 临床应答率、内镜和组织改善率在所有剂量组均有统计学差异; 30 mg(9.6%)和45 mg(17.9%)组内镜缓解率(内镜评分0分)显著. 与托法替布相比乌帕替尼同样起效迅速同样起效迅速, 第2周即可观察到PMS得到改善. 临床缓解采用排除医生整体评估(Physician Global Assessment, PGA)的Mayo评分, 内镜缓解要求内镜评分为0, 具有更加严格的有效性评估标准, 更好地证明了乌帕替尼诱导UC缓解的作用. 研究对象多数为全结肠炎和生物制剂难治型, 也间接证实乌帕替尼对难治性UC有效, 且表现出良好的安全性.

一项乌帕替尼治疗中重度UC的关键Ⅲ期临床研究(所有纳入研究的患者中使用激素者约40%, 既往使用过生物制剂者超过一半)中[12], 第8周U-ACHIEVE和U-ACCOMPOLISH诱导治疗组的临床缓解率分别为26%及33%, 显著高于安慰剂组5%和4%, 第52周, 30 mg/d组与15 mg/d组的临床缓解率分别为52%、42%, 均显著高于安慰剂组12%; 乌帕替尼诱导治疗8 wk, 约4成患者实现内镜改善, 维持治疗52 wk, 30 mg/d组与15 mg/d组的内镜改善分别为62%、49%, 组织学内镜黏膜改

善(HEMI)分别为50%、35%, 黏膜深度愈合率分别为19%、18%, 均显著高于安慰剂组14%、12%、5%, 表明乌帕替尼维持治疗52 wk可以多维度促进黏膜深度愈合; 除此之外, 乌帕替尼口服一日起效, 快速改善包括稀便频次、直肠出血在内的症状; 安全性方面, 乌帕替尼维持治疗不良事件发生率与安慰剂组相近, 且30 mg组较15 mg组相比, 严重不良事件发生率并未升高, 特别关注的不良事件中, 使用乌帕替尼发生发生深静脉血栓很少见, 未报告活动性/潜伏性结核感染. 乌帕替尼治疗UC的适应症于今年的2月份正式在国内获批上市, 为更多的UC患者带来治疗选择.

1.1.4 TD-1473: 与选择性JAK抑制剂相反, TD-1473为一种口服泛JAK抑制剂, 但TD-1473具有肠道选择性, 口服给药后全身暴露剂量低, 增加安全程度. 一项Ⅰb期多中心双盲RCT中[13], 与口服安慰剂组中重度活动期UC相比, 每日口服20 mg、80 mg、270 mg TD-1473的UC患者, 第28天各组与安慰剂组相比展示出更高的临床应答率(11% *vs* 20%、20%和50%)、内镜改善率(0% *vs* 20%、30%和18%)以及减少血清CRP水平明显趋势. TD-1473起效迅速, 第14天直肠出血评分在所有剂量组与安慰剂相比均较基线大幅下降. TD-1473抑制TYK2的作用强于托法替布将近40倍, 通过JAK2/TYK2抑制IL-12所诱发STAT4磷酸化的效力较托法替尼高约10倍, 可能由此获得额外的临床获益. 而且与托法替尼相比, 不会减少免疫细胞数量以及血红蛋白水平, 减少感染风险, 具有良好的研究前景. 有关TD-1473治疗UC的一项Ⅱb、Ⅲ期的临床试验(NCT03758443)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)的Ⅱ期临床试验(NCT03635112)已经启动, 期待其在IBD中更多的疗效及安全性数据.

1.2 鞘氨醇受体调节剂

1.2.1 奥扎莫德(Ozanimod): 奥扎莫德属于S1P1、S1P5受体拮抗剂, 能够减少淋巴细胞进入胃肠道. 一项Ⅱ期双盲RCT临床试验中[14], 186位中重度活动性UC患者完成每日口服0.5 mg、1 mg奥扎莫德8 wk诱导治疗后的临床缓解率分别为14%、16%, 与安慰剂组相比(6%), 1 mg组达主要终点, 0.5 mg组未能达到; 临床应答率方面, 1 mg组有统计学差异, 0.5 mg无统计学差异, 而黏膜愈合率在两组均有统计学差异. 8 wk后进入维持缓解阶段, 有应答者继续保持盲性机制否则可进入开放标签, 在32 wk 1 mg剂量组临床缓解率、组织缓解率较8 wk升高, 表明延长治疗可能获得更强疗效. 此外第8周绝对淋巴细胞计数在1 mg、0.5 mg组有不同程度下降, 同样具有阻碍淋巴细胞转运作用的维得利珠单抗(Vederizumab, VDZ)在维持治疗阶段显示出更多获益, 因此8 wk的时长可能不足以展现出其诱导缓解的有效性. 一项Ⅲ期多中心双盲RCT再次开展奥扎莫德(每日0.92 mg)对中重度活动期UC患者的试验治疗[14], 诱导阶段包括双盲人群(Cohort 1)和开放标签人群(Cohort 2), 接受10 wk诱导治疗后, 主要终点临床缓解率(18.4% *vs* 6.0%)和关键次要终点临床应答率(47.8% *vs* 25.9%)、内镜改善率(27.3% *vs* 11.6%)、黏膜愈合率(12.6% *vs* 3.7%)均显著高于安慰剂组. 双盲维持治疗至第52周, 临床缓解率(37.0% *vs* 18.5%)、临床应答率(60.0% *vs* 41.0%)、内镜改善率(45.7% *vs* 26.4%)、黏膜愈合率(29.6% *vs* 14.1%)较安慰剂组明显升高. 综上, 奥扎莫德对中重度UC诱导和维持缓解有效, 10 wk的诱导时程效果更佳.

1.2.2 Etrasimod: Etrasimod(APD334)为口服选择性S1P1、S1P4、S1P5受体调节剂, 使细胞表面丧失S1P1, 阻止细胞通过S1P梯度迁移, 淋巴组织内淋巴细胞驻留, 从而减少外周组织内淋巴细胞的聚集. 一项Ⅱ期双盲平行组RCT对中重度活动期UC予每日口服1 mg或2 mg进行12 wk的诱导缓解治疗, 为减少样本量需要, 主要终点调整为排除PGA的mayo临床评分[15]. 该临床研究结果显示, 在第12周主要终点改善幅度以及次要终点内镜改善率在2 mg组较安慰剂更高, 有统计学差异, 但1 mg组均无统计学差异; 12 wk临床缓解率为33%, 安慰剂组为8.1%, 具有统计学差异. 安全性方面, 大多数为轻中度的不良反应, 相关心脏不良反应需要进一步试验研究明确. 与奥扎莫德间接对比, Etrasimod起效及停药后效应消失时间均更快, 这提示其可能更适合感染风险高的患者.

1.3 TLR9激动剂-Cobitolimod(DIMS0150) Cobitolimod (DIMS0150)为首创基于DNA的寡聚核苷酸, 属于Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)激动剂, 促进UC患者黏膜内巨噬细胞和T细胞产生IL-10, 纠正肠道Th17/调节性T细胞(regulartory T cell, Treg)的免疫失衡, 使损伤愈合. 一项多中心双盲RCT对常规治疗难治的中重度活动性UC在0、4 wk应用Cobitolimod直肠灌肠30 mg进行疗效研究[16]. 该临床试验表明, 第12周44.4%的患者达到达临床缓解, 安慰剂组46.5%达临床缓解, 无显著统计学显著差异. 第4周症状缓解率(便中无血、便次<35次/wk)和临床及内镜缓解率[临床疾病活动指数(clinical activity index, CAI)≤4且内镜Mayo评分≤1]较安慰剂均有统计学差异. 研究对象中超过1/3患者接受过抗TNF治疗, 其中75%属于抗TNF难治型. 局部应用TLR-9拮抗剂对中重度活动性UC以及抗TNF难治性UC具有治疗前景, 而且可能早期即可获得内镜获益, 值得进一步研究.

一项回顾性分析研究(COLLECT)显示[17], 局部应

用能够诱导中重度UC患者获得自我报告结局(patient reported outcome, PRO)缓解, 但有抗TNF治疗史亚组中症状缓解、临床缓解率均低于无抗TNF治疗史者. 一项Ⅱb期双盲剂量范围RCT显示[18], 分别在0、3 wk予Cobitolimod 250 mg直肠灌肠诱导缓解中重度左半结肠难治性UC(对传统或生物治疗应答不充分), 在第6周主要终点临床缓解率显著高于安慰剂组, 内镜改善虽无统计学差异, 但效果明显; 6 wk仅需应用2次即可获得缓解, 便利性高也属于明显优势之一; 而相同暴露剂量的4次125 mg组未观察到显著临床缓解作用, 说明早期高剂量对于诱导缓解控制炎症可能是必要的, 与其他UC的靶向治疗研究结论一致.

1.4 磷酸二酯酶抑制剂-Apremilast Apremilast属于口服小分子磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4, PDE4)抑制剂, 抑制肠道固有层单核细胞内TNF和MMP3促炎因子的产生. 一项Ⅱ期双盲RCT中[19], 中重度活动期UC接受每日两次, 每次30 mg、40 mg apremilast或者安慰剂口服12 wk, 患者随后被随机分组, 分别接受每日两次, 每次30 mg或40 mg apremilast治疗, 持续40 wk. 研究结果表明, 在第12周时, 30 mg组的临床缓解率显著高于安慰剂组(31.6% *vs* 12.1%), 40 mg组仅21.8%的患者在第12周时达到临床缓解, 与安慰剂组相比无差异; 与基线相比, 两组的Mayo评分(排便频率评分、直肠出血评分、医师总体评估)各组成部分均有相似改善; 第12周, 30 mg和40 mg组CRP和粪便钙卫蛋白的中位降幅超过安慰剂组; 第52周时, 在最初分配到apremilast 30 mg组和40 mg组的患者中, 分别有40.4%和32.7%达到了临床缓解; 不良反应方面, 与apremilast相关的最常见AEs是头痛和恶心. 该研究中的纳入对象为未接受过生物制剂或者生物制剂治失败、无法耐受或存在传统治疗禁忌症, 此类患者治疗选择有限, 生物制剂治疗后长期有效性和安全性目前难以维系, 探索在生物制剂使用前采用某种附加治疗成为新思路.

1.5 其他小分子口服药物

1.5.1 K(D)PT: K(D)PT属于KPV衍生物, 其能触发一种内源性神经肽, 即前阿皮黑素皮质激素的翻译后衍生物α-MSH(alpha-melanocyte stimulating hormone)起抗炎作用. 一项多中心双盲Ⅱ期RCT研究[20], 纳入的轻-中度UC患者在口服5-ASA、AZA或口服皮质类固醇基础上加服每日两次K(D)PT(20 mg, 50 mg和100 mg), 3组总体在第2、4周较安慰剂有更好的临床缓解率, 且8 wk的持续CAI应答(较0天改善≥50%)亦显著升高; 亚组分析中, 发现有超过一种基础治疗药物的患者联用K(D)PT, 持续应答率在第4、6周较安慰剂组显著升高. 这对临床上接受5-ASA联合皮质类固醇或硫唑嘌呤但病情仍恶化的UC患者意义重大, 通常此情况下需接受生物制剂治疗, 但K(D)PT可能成为一种新的治疗选择, 还可以避免生物制剂价格昂贵而且增加严重感染率风险缺陷.

1.5.2 GSK2982772: TNF通过受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein kinase, RIPK)-1通路触发细胞凋亡和坏死性凋亡导致结肠炎症. GSK2982772是首个选择性RIPK1抑制剂, 阻断TNF信号传导, 抑制细胞死亡和细胞因子产生. 一项Ⅱ期多中心双盲RCT中[21], 共36名活动期UC患者纳入研究, 其中24名患者接受3次/d, 每次60 mg GSK2982772治疗, 12名患者服用安慰剂, 所有患者进入42 d开放标签维持缓解阶段, 分别在第43天、第85天进行CRP和粪钙卫蛋白水平、临床有效性(总Mayo评分)、内镜评分、组织疾病活动度、生活质量(IBDQ)评估, 结果发现与安慰剂相比, 改善结果均相似; 且血浆与结肠活组织样本GSK2982772浓度相似, 排除在结肠组织内分布不良. 因此, 单独应用GSK2982772抑制RIPK1活性诱导UC临床改善不明显. 但此结果不除外与较少的整体样本量和治疗组较安慰剂组难治程度更高(近30%口服免疫抑制剂)相关.

2 小分子制剂在CD中的应用

2.1 Smad7阻滞剂-Mongersen(GED-0302) CD患者肠粘膜内胞质蛋白Smad7水平升高, 抑制了胞内转化生长因子(transforming growth factor, TGF)β1/Smad信号传递, mongersen(GED-0301)为Smad7的反义寡聚核苷酸, 下调Smad7的表达水平, 从而恢复TGFβ1触发的抑制肠道黏膜炎症作用[22]. 一项Ⅱ期多中心双盲RCT结果表明, mongersen(GED-0301)160 mg/d口服2 wk, 临床缓解率[第15天至第28天保持克罗恩病活动指数即(CD activity index, CDAI)<150]高达65%[23]. 另一项1b期双盲随机非对照试验首次进行了关于内镜结局的评估[24], 该临床研究中, 活动期CD患者分别接受长达4 wk、8 wk、12 wk口服160 mg/d的诱导缓解治疗, 第12周3组总计有37%获内镜应答(SES-CD较基础下降≥25%), 基础内镜疾病活性高(SES-CD>12)的亚组内高达63%达内镜应答, 第12周三组临床缓解率(CDAI<150)分别为32%、35%、48%. 此研究结果表明经mongersen治疗可使活动期CD患者获内镜受益, 既往应用抗TNF较未行抗TNF治疗者应答可能更小(29% *vs* 43%).

一项大规模Ⅲ期多中心双盲RCT同样予160 mg/d持续口服12 wk诱导活动期CD缓解, 与上述两项令人振奋的研究结果形成鲜明对比, 该研究却因缺乏临床获益被提前终止[25]. 根据可获得的数据, 整体160 mg/d治疗组和安慰剂组主要终点第12周临床缓解率(CDAI<150)分别为22.8%、25.0%, 无统计学差异; CDAI-100临床

应答、内镜应答率(SES-CD 较基础下降≥25%)在安慰剂组比例更高, 第52周3组与安慰剂相比临床缓解率均相似, hsCRP和FCP亦未见显著改善. 因此, 来自多方面的指标均表明mongersen(GED-0301)治疗活动性CD无效. 进一步分析导致治疗无效的原因: (1)考虑mongersen(GED-0301)在小肠末端释放吸收, 此前2期试验将病变位于胃部、小肠近端、横结肠或左半结肠的患者排除, 3期试验未行相同排除要求又无法实施组织药物浓度测定, 因此不能明确是否由结肠或回肠组织中药物浓度不足所致; (2)此外约一半患者此前有生物制剂暴露史可能导致应答和缓解率下降, 但无相关暴露史患者的mongersen(GED-0301)治疗结局亦未表现出与安慰剂的差异.

与上述研究结果截然不同的一项Ⅱ期开放标签无对照研究[22], 纳入的活动性CD患者予以口服160 mg/d持续12 wk进行诱导缓解, 且排除了有胃部、近端小肠病变患者且有两种以上抗TNF使用史. 结果显示, 第4、8、12周临床缓解率分别为38.9%,、55.6%、50.0%, 相应临床应答率72.2%,、77.8%、77.8%, 第12周17位患者行内镜评估, 仅23.5%达内镜应答(SES-CD≥20%), 表明有显著的临床改善(尤其对于腹痛和便次), 但无显著内镜改善. 体外研究数据清晰表明不同生产批次即使少许改变生产程序但却可以显著影响其降低Smad7表达的能力, 这可能是既往临床研究中mongersen(GED-0301)疗效差异大的重要原因. 但此研究样本量小, 缺乏安慰剂对照, 需进一步研究明确mongersen(GED-0301)对CD的疗效以及不同批次对疗效的影响[22].

2.2 鞘氨醇受体调节剂-奥扎莫德 奥扎莫德为口服选择性作用于S1P1、S1P5受体的免疫调节剂, 其对中重度UC诱导和维持缓解的效果已在UC部分评述. 一项Ⅱ期多中心非对照前瞻单盲(观察者)终点试验首次评估了奥扎莫德对中重度活动期CD的疗效和安全性[26]. 口服1.0 mg/d持续12 wk(前7 d逐步增加剂量降低窦缓风险)诱导缓解治疗后内镜、组织(GHAS和RHI评分)、临床症状、CRP、FCP均见改善, 内镜应答率(SES-CD下降≥50%)达23.2%, 内镜缓解率(SES-CD≤4, SES-CD下降≥2, 无SES-CD分项>1)10.1%, 临床应答(CDAI下降≥100)56.5%, 临床缓解(CDAI<150)39.1%, PRO2(腹痛、便次)临床应答率33.3%, PRO2临床缓解率24.6%. 此研究虽然缺乏安慰剂对照, 但依靠集中评分评估内镜结局及组织病理来评断疗效, 结果较可靠, 支持奥扎莫德对中重度活动性CD治疗的有效性, 且在内镜、组织和临床三方面, 无生物制剂暴露史均较有生物制剂应用史者改善更明显. 但GHAS和RHI在评估CD组织评分方面作用尚不确切, 进一步3期安慰剂对照试验已在进行中.

2.3 酪氨酸激酶抑制剂

2.3.1 托法替布: 托法替布对于UC有明确的疗效, 但在CD治疗中的价值仍未明确. 2项IIb期多中心双盲RCT研究中[27], 分别对中重度活动期CD应用日两次口服托法替布5 mg或10 mg进行诱导和维持缓解治疗(15 mg组被提前终止), 8 wk的诱导治疗后5 mg、10 mg组和安慰剂组临床缓解率(CDAI<150)分别为43.5%、43.0%、36.7%, 两组较安慰剂无统计学差异, 达到CDAI-100应答或临床缓解概率分别为71.8%、69.8%、55.6%, 仅5 mg组较安慰剂有统计学差异; 能够达到后者终点接受26 wk的维持治疗, 分组和治疗剂量与诱导阶段相同, 达到CDAI-100临床应答(与诱导阶段的基线水平相比)或临床缓解概率分别为39.5%、55.8%、38.1%, 仍均较安慰剂无统计学差异; 诱导和维持治疗后CRP较安慰剂显著改善, 对FCP则无相似疗效. 该研究结果显示托法替布虽有治疗效果, 但主次要临床终点改善均并不显著. 另一项2期双盲RCT分别予每日两次口服1 mg、5 mg、15 mg托法替布持续4 wk诱导中重度活动性CD缓解, 主要终点第4周临床应答(CDAI下降≥70)和次要终点临床缓解率(CDAI<150)与安慰剂组相亦无统计学差异[28]. 但上述研究均可以观察到较安慰剂组更高的应答率和缓解率, 改善不显著的原因均考虑与高安慰剂应答率相关, 因此不能全然否定托法替布对CD的治疗潜力, 需规范研究进一步探究.

2.3.2 乌帕替尼(Upadacitinib): 一项Ⅱ期多中心双盲RCT研究中, 分别予每日两次口服3 mg、6 mg、12 mg、24 mg或每日口服24 mg共16 wk诱导缓解中重度活动期CD[29]. 该研究结果表明, 除了6 mg组外, 其余各组均较安慰剂表现出显著的内镜缓解, 且具有明显剂量反应关系; 完成诱导治疗者进入持续36 wk的双盲维持时期, 随机以1:1:1比例接受每日两次口3 mg、12 mg或每日口服24 mg, 过程中每日口服24 mg组被停止纳入, 增加每日两次口服6 mg组, 结果显示均可以维持临床、内镜缓解. 该研究纳入患者中的96%对一种或以上抗TNF应答不充分或不耐受, 高达64%(141/220)有两种或以上抗TNF暴露史, 42%(93/220)有非抗TNF生物制剂暴露史, 最终结果证明乌帕替尼可诱导病程长(中位病程9.6年)、生物制剂难治程度高的中重度CD得到内镜改善. 另外, 将近一半(44%)患者口服基础水平剂量激素, 强制此类患者自第二周开始逐渐减量, 以明确乌帕替尼是否可以促进激素更早期减量, 结果证明诱导治疗阶段与安慰剂相比更高比例患者能够停服激素并达到临床缓解(腹痛、便次)和CDAI<150. 安全性方面, 没有新发现的安全性警示, 但仍需警惕药物相关的胃肠道穿孔. 目前, 乌帕替尼治疗CD的适应症也于今年的7月份在国内正式获批, 可以预

见未来纳入医保后更多的CD病人将会获益.

2.3.3 Filgotinib: Filgotinib(GLPG0634, GS-6034)属于选择性JAK1抑制剂, 一项Ⅱ期双盲RCT首次采用集中内镜评分筛选纳入对象并评估filgotinib诱导缓解中重度活动期CD的内镜疗效[30]. 主要终点第10周时每日口服200 mg治疗组中47%达到临床缓解(CDAI<150), 与安慰剂组的23%相比, 具有统计学差异, 且10 wk内呈平稳增长趋势, CDAI-100应答率、生活质量(IBDQ评分)也明显改善, 且在肠道功能、全身症状、情绪、社会功能四方面均见改善. 此外, 可观察到治疗组第10周有更高比例达SES-CD 50%应答, 内镜缓解和深度缓解, 但无统计学差异, 而SES-CD内镜应答定义备受争议, 仍需进一步研究确认. 安全性方面, 严重感染率较安慰剂略高.

2.4 其他小分子口服药物 AZD9056为选择性嘌呤受体P2X7抑制剂, 阻碍与CD发病相关的促炎细胞因子产生和分泌, 主要包括IL-1β和IL-18. 一项Ⅱa期多中心双盲RCT中[31], 纳入中重度活动性CD患者予以每日一次口服200 mg AZD9056, 共持续28 d. 研究结果表明, 治疗组CDAI较基线下降显著, 与安慰剂相比有统计学差异, 达到主要终点; 与安慰剂相比, 更多患者获得CDAI<150临床缓解(11% *vs* 24%)、CDAI-70临床应答(20% *vs* 52%), 但差异并不显著. 该研究中, CDAI评分明显改善, 但炎性标志物无改善(CRP、FCP), 考虑与CDAI的疼痛评分显著降低相关. 该口服小分子制剂主要作用是削弱肠道感受器感觉功能, 因此可能成为用以缓解胃肠道疾病相关疼痛的重要药物.

3 总结与展望

IBD自从被明确为免疫紊乱相关性疾病, 包括皮质类固醇、免疫抑制剂、抗TNF在内的免疫治疗不断发展, IBD患者也因而获得了包括临床症状、炎性标志物、黏膜愈合等多方面改善. 目前大部分情况下, 仍主要采取“阶梯式”治疗方案, 经5-ASA、皮质类固醇、免疫抑制剂治疗的中重度IBD仍不能获得满意缓解, 可升级为生物制剂治疗.

应用最为广泛、疗效明确、起效迅速的是抗TNF, 其在IBD治疗史上具有里程碑意义. IBD的治疗目标为诱导并长期维持缓解, 但治疗路上却挑战不断. 近1/3患者抗TNF治疗出现原发失应答, 2/3患者8 wk诱导缓解治疗后未达缓解, 更糟糕的是安慰剂对照试验中发现每年高达50%的病人会逐渐出现失应答[1]. 尝试增加治疗剂量或应用频次的相关试验得出的结果差别大, 疗效备受争议. 由于可能因失应答后体内已存在抗药抗体或非TNF驱动炎症发生等原因, 换用同类不同种TNF拮抗剂进行替换治疗的疗效亦不尽如人意. 有一种或多种抗TNF治疗失败史的IBD患者可能病情难治程度高, 在试验实施过程中更易招募且研究人员逐渐开始重视抗TNF治疗失败人群, 催生不同作用靶点的新型生物制剂及口服小分子制剂的诞生与发展, 新型生物制剂及小分子制剂也不断在一线抗TNF治疗失败的人群得到应用. 结果令人欣慰, 此类药物可诱导IBD患者获得并维持缓解.

抗TNF治疗失败史会降低二线/三线应用小分子制剂的有效性. 因此, 发现能够预示抗TNF治疗失应答情况的因素可能避免“走弯路”, 探索影响IBD愈合的危险因素, 可以成为做治疗决策时的“风向标”. 此方面的研究探索仍在不断更新, 包括黏膜基因表达等. 临床试验结果也提示抗TNF转小分子制剂的人群较一线应用小分子制剂(此前未抗TNF治疗)应答率、缓解率更低, 目前具体原因、机制不清楚, 归纳总结抗TNF治疗转小分子制剂前后临床特征可能发现线索.

总之, 小分子制剂对传统生物制剂的一线治疗地位提出挑战, 间接进行有效性和安全性比较可以探索答案, 直接的头对头研究结果将起到关键作用, 同时观察比较两类患者治疗过程中的临床特征或许会为个体化治疗方案的制定带来更多更好的指导.

4 参考文献

1 Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, Van der Woude J, Baert F, Eliakim R, Katsanos K, Brynskov J, Steinwurz F, Danese S, Vermeire S, Teillaud JL, Lémann M, Chowers Y. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 355-366 [PMID: 21122530 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.04.004]

2 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052]

3 Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1086-7; author reply 1087-8 [PMID: 20848681 DOI: 10.1056/NEJMc1005805]

4 D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hootegem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Brixi H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevret S, Laharie D; GETAID. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343-1351.e1 [PMID: 29317275 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004]

5 Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 496-497 [PMID: 28767341 DOI: 10.1056/NEJMc1707500]

6 Shukla T, Sands BE. Novel Non-biologic Targets for Inflammatory

Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 22 [PMID: 31016396 DOI: 10.1007/s11894-019-0689-2]
7 Ma C, Battat R, Dulai PS, Parker CE, Sandborn WJ, Feagan BG, Jairath V. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs* 2019; 79: 1321-1335 [PMID: 31317509 DOI: 10.1007/s40265-019-01169-y]
8 Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 831-842 [PMID: 32202328 DOI: 10.1111/apt.15685]
9 Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3567-3582 [PMID: 30166855 DOI: 10.3748/wjg.v24.i32.3567]
10 Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR, Zhang H, Strauss R, Szapary P, Johanns J, Panes J, Vermeire S, O'Brien CD, Yang Z, Bertelsen K, Marano C; Peficitinib-UC Study Group. Peficitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Moderate-to-severe Ulcerative Colitis: Results From a Randomised, Phase 2 Study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1158-1169 [PMID: 29917064 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy085]
11 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, Siffledeen J, Enejosa J, Zhou W, Othman AA, Huang B, Higgins PDR. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 2139-2149.e14 [PMID: 32092309 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.030]
12 Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, Hébuterne X, D'Haens G, Nakase H, Panés J, Higgins PDR, Juillerat P, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Reinisch W, Chen MH, Sanchez Gonzalez Y, Huang B, Xie W, Liu J, Weinreich MA, Panaccione R. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022; 399: 2113-2128 [PMID: 35644166 DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00581-5]
13 Sandborn WJ, Nguyen DD, Beattie DT, Brassil P, Krey W, Woo J, Situ E, Sana R, Sandvik E, Pulido-Rios MT, Bhandari R, Leighton JA, Ganeshappa R, Boyle DL, Abhyankar B, Kleinschek MA, Graham RA, Panes J. Development of Gut-Selective Pan-Janus Kinase Inhibitor TD-1473 for Ulcerative Colitis: A Translational Medicine Programme. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1202-1213 [PMID: 32161949 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa049]
14 Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1280-1291 [PMID: 34587385 DOI: 10.1056/NEJMoa2033617]
15 Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, Kühbacher T, Yacyshyn B, Cabell CH, Naik SU, Klassen P, Panés J. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 550-561 [PMID: 31711921 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.035]
16 Schmitt H, Ulmschneider J, Billmeier U, Vieth M, Scarozza P, Sonnewald S, Reid S, Atreya I, Rath T, Zundler S, Langheinrich M, Schüttler J, Hartmann A, Winkler T, Admyre C, Knittel T, Dieterich Johansson C, Zargari A, Neurath MF, Atreya R. The TLR9 Agonist Cobitolimod Induces IL10-Producing Wound Healing Macrophages and Regulatory T Cells in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 508-524 [PMID: 31630153 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz170]
17 Atreya R, Reinisch W, Peyrin-Biroulet L, Scaldaferri F, Admyre C, Knittel T, Kowalski J, Neurath MF, Hawkey C. Clinical efficacy of the Toll-like receptor 9 agonist cobitolimod using patient-reported-outcomes defined clinical endpoints in patients with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1019-1029 [PMID: 30120066 DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.010]
18 Atreya R, Peyrin-Biroulet L, Klymenko A, Augustyn M, Bakulin I, Slankamenac D, Miheller P, Gasbarrini A, Hébuterne X, Arnesson K, Knittel T, Kowalski J, Neurath MF, Sandborn WJ, Reinisch W; CONDUCT study group. Cobitolimod for moderate-to-severe, left-sided ulcerative colitis (CONDUCT): a phase 2b randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging induction trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 1063-1075 [PMID: 33031757 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30301-0]
19 Danese S, Neurath MF, Kopoń A, Zakko SF, Simmons TC, Fogel R, Siegel CA, Panaccione R, Zhan X, Usiskin K, Chitkara D. Effects of Apremilast, an Oral Inhibitor of Phosphodiesterase 4, in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2526-2534.e9 [PMID: 31926340 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.032]
20 Kucharzik T, Lemmnitz G, Abels C, Maaser C. Tripeptide K(D)PT Is Well Tolerated in Mild-to-moderate Ulcerative Colitis: Results from a Randomized Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 261-271 [PMID: 28092306 DOI: 10.1097/mib.0000000000001000]
21 Weisel K, Scott N, Berger S, Wang S, Brown K, Powell M, Broer M, Watts C, Tompson DJ, Burriss SW, Hawkins S, Abbott-Banner K, Tak PP. A randomised, placebo-controlled study of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in patients with active ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021; 8 [PMID: 34389633 DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000680]
22 Marafini I, Stolfi C, Troncone E, Lolli E, Onali S, Paoluzi OA, Fantini MC, Biancone L, Calabrese E, Di Grazia A, Monteleone I, Lenti MV, Di Sabatino A, Monteleone G. A Pharmacological Batch of Mongersen that Downregulates Smad7 is Effective as Induction Therapy in Active Crohn's Disease: A Phase II, Open-Label Study. *BioDrugs* 2021; 35: 325-336 [PMID: 33871807 DOI: 10.1007/s40259-021-00482-x]
23 Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, Scribano ML, Armuzzi A, Caprioli F, Sturniolo GC, Rogai F, Vecchi M, Atreya R, Bossa F, Onali S, Fichera M, Corazza GR, Biancone L, Savarino V, Pica R, Orlando A, Pallone F. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1104-1113 [PMID: 25785968 DOI: 10.1056/NEJMoa1407250]
24 Feagan BG, Sands BE, Rossiter G, Li X, Usiskin K, Zhan X, Colombel JF. Effects of Mongersen (GED-0301) on Endoscopic and Clinical Outcomes in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 61-64.e6 [PMID: 28847751 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.035]
25 Sands BE, Feagan BG, Sandborn WJ, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, Frédéric Colombel J, Rossiter G, Usiskin K, Ather S, Zhan X, D'Haens G. Mongersen (GED-0301) for Active Crohn's Disease: Results of a Phase 3 Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 738-745 [PMID: 31850931 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000493]
26 Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, Wolf DC, Liu WJ, Hua SY, Minton N, Olson A, D'Haens G. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 819-828 [PMID: 32553149 DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30188-6]
27 Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Colombel JF, Feagan BG, Chan G, Moscariello M, Wang W, Niezychowski W, Marren A, Healey P, Maller E. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017; 66: 1049-1059 [PMID: 28209624 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312735]
28 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W, Niezychowski W; Study A3921043 Investigators. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease.

Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1485-93.e2 [PMID: 24480677 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.029]
29 Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, Schreiber S, Colombel JF, Lewis JD, Ghosh S, Armuzzi A, Scherl E, Herfarth H, Vitale L, Mohamed MF, Othman AA, Zhou Q, Huang B, Thakkar RB, Pangan AL, Lacerda AP, Panes J. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 2123-2138.e8 [PMID: 32044319 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.047]
30 Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, Klopocka M, Goldis A, Wisniewska-Jarosinska M, Baranovsky A, Sike R, Stoyanova K, Tasset C, Van der Aa A, Harrison P. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 266-275 [PMID: 27988142 DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32537-5]
31 Eser A, Colombel JF, Rutgeerts P, Vermeire S, Vogelsang H, Braddock M, Persson T, Reinisch W. Safety and Efficacy of an Oral Inhibitor of the Purinergic Receptor P2X7 in Adult Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIa Study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2247-2253 [PMID: 26197451 DOI: 10.1097/mib.0000000000000514]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月28日; 31(22): 922-932

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.922

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肠菌移植治疗肠易激综合征的研究进展及展望

刘心怡, 吴盛迪

刘心怡, 吴盛迪, 复旦大学附属中山医院消化科 上海市 200032

刘心怡, 住院医师, 主要从事肠易激综合征的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本论文写作由刘心怡完成; 选题、论文修改由吴盛迪完成.

通讯作者: 吴盛迪, 副主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院消化科. wu.shengdi@zs-hospital.sh.cn

收稿日期: 2023-09-25
修回日期: 2023-10-27
接受日期: 2023-11-18
在线出版日期: 2023-11-28

Fecal microbiota transplantation for treatment of irritable bowel syndrome: Current advances and future perspectives

Xin-Yi Liu, Sheng-Di Wu

Xin-Yi Liu, Sheng-Di Wu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Sheng-Di Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital of Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. wu.shengdi@zs-hospital.sh.cn

Received: 2023-09-25
Revised: 2023-10-27
Accepted: 2023-11-18
Published online: 2023-11-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a kind of functional gastrointestinal disorder, characterized by recurrent abdominal pain and altered bowel habits. IBS adversely affects the quality of life of patients for the lack of effective treatment. The etiology of IBS remains poorly known. Previous studies suggested a possible role of gut dysbiosis in IBS pathogenesis. Fecal microbiota transplantation (FMT), which aims to reverse the gut dysbiosis, is a promising strategy in IBS management. In this review, we summarize the role of the gut microbiota in IBS pathogenesis from different aspects. We also review recent studies on efficacy evaluation of FMT in IBS. Besides, we discuss factors affecting the efficacy of FMT, hoping to provide a reference for future IBS treatment strategies targeting the gut microbiota.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Gastrointestinal microbiome; Fecal microbiota transplantation; Brain-gut axis

Citation: Liu XY, Wu SD. Fecal microbiota transplantation for treatment of irritable bowel syndrome: Current advances and future perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(22): 922-932
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/922.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.922

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以反复发作的腹痛伴排便习惯改变为特点的功能性胃肠病, 目前尚无有效治疗方法, 严重影响患者生活质量. IBS的病理生理机制未明, 既往研究提示肠道菌群失调可能参与IBS发病, 而以调节肠道菌群为靶点的肠菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)有望成为IBS重要的治疗策略. 本文从多方面总结了肠道菌群参与IBS发病的可能机制, 并对FMT治疗IBS的研究进展进行综述, 对影响FMT疗效的因素进行了讨论, 以期为今后以肠道菌群为靶点的IBS治疗策略提供参考.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 肠道菌群; 肠菌移植; 脑-肠轴

核心提要: 肠道菌群通过代谢产物, 以及病原相关分子模式-模式识别受体之间的相互作用参与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生发展. 粪菌移植有望用于IBS的治疗, 但不同研究间异质性大, 其疗效与安全性有待更多研究进一步验证.

文献来源: 刘心怡, 吴盛迪. 肠菌移植治疗肠易激综合征的研究进展及展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 922-932
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/922.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.922

0 引言

人体肠道内定植着数以亿计的微生物, 包括细菌、真菌、古菌、病毒等, 统称为肠道菌群[1]. 正常情况下, 这些微生物和宿主互利共生, 参与合成人体所需的维生素、抑制致病微生物定植, 维护肠粘膜屏障的完整性, 并在消化吸收、物质代谢、免疫应答等多个生理环节中发挥关键作用. 受饮食、疾病、用药等因素影响, 肠道菌群的组成和功能发生改变, 即肠道菌群失调, 则会引起消化道内外多种疾病的发生, 如艰难梭菌感染[2]、炎症性肠病[3-6]、代谢性疾病[7-9]、恶性肿瘤[10]等.

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病, 以反复发作的腹痛伴排便频率或大便性状改变为特点[11]. 依据主导的大便形态, IBS可以分为腹泻型(diarrhea-dominant IBS, IBS-D)、便秘型(constipation-dominant IBS, IBS-C)、混合型(IBS with mixed stool pattern, IBS-M)、未定型(IBS unclassified, IBS-U). 在世界范围内, IBS的患病率可达5%-10%[11]. 在我国, IBS的患病率为1.4%-11.5%, 是消化科门诊的常见病之一, 病程慢性, 反复发作, 严重影响患者的社会功能和生活质量[12]. 目前IBS的治疗以对症为主, 包含止泻药、解痉剂、泻药、胃肠动力调节剂、神经递质调节剂、中医药等, 疗效短暂且具有较大个体差异性[12]. 由于常规医学检查难以发现器质性病变, 而患者主观不适明显, 通常需要长期服药控制症状, 因此患者往往四处求医问诊, 造成大量医疗资源的消耗. 据统计, 我国每年与IBS直接或间接相关的支出可达1230亿[13]. IBS的治疗成为临床实践中的一大难题.

目前IBS的病理生理机制尚未阐明, 既往研究认为可能与脑-肠轴互动异常、内脏高敏感、消化道动力异常、肠道菌群失调、肠屏障受损、肠道免疫激活等多种因素有关[12,14]. 近几年许多研究提示, 肠道菌群失调可能是IBS发病的重要环节. 动物实验表明, 口服抗生素或大肠杆菌灌胃可以诱导小鼠内脏敏感性增高, 反之, 预先口服干酪乳杆菌、酪酸梭菌等益生菌则有助于减轻内脏高敏感性[15-17], 而内脏高敏感性被认为是IBS患者腹痛、腹胀等症状的重要机制. Meta分析显示[18], 胃肠道感染是IBS的重要危险因素, 过去12 mo曾患急性胃肠炎者随后罹患IBS的风险, 是对照组的4.2倍, 提示肠道菌群失调可能是IBS发病的驱动因素. 因此, 临床实践和研究开始探索以调节肠道菌群为靶点的治疗策略, 如益生菌、抗生素, 发现菌群调节类药物虽然能改善部分患者的症状, 但疗效难以维持且具有较大个体差异[19]. 肠菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为重建肠道微生态的最佳方法, 其在IBS领域的应用价值备受关注. 本文总结了肠道菌群在IBS发病中的作用机制, 对FMT治疗IBS的研究进展进行综述, 并对现有研究存在的问题进行讨论, 以期为今后相关领域的研究和临床实践提供参考.

1 IBS患者肠道菌群的变化

大量研究表明, IBS患者肠道菌群的多样性及组成明显不同于健康人. 相比健康对照组, IBS患者肠道菌群的多样性减少[20,21], 双歧杆菌、粪杆菌属、普拉梭菌丰度降低, 乳杆菌科、肠杆菌科和拟杆菌属丰度增加[22], 且IBS症状严重程度和肠杆菌科细菌丰度呈正相关, 和普拉梭菌丰度呈负相关[23]. Pozuelo等[24]进一步对不同IBS亚型进行分析, 发现相比健康对照组, IBS-D和IBS-M患者肠道内产丁酸菌和产甲烷菌的丰度降低. 前者产生的丁酸是重要的短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)之一, 能为结肠上皮细胞提供能量, 并维护肠屏障功能[25]. 丁酸减少导致肠屏障通透性增加, 是IBS重要的发病机制之一. 而产甲烷菌是肠道内处理氢气的重要微生物[26], 其丰度减少可能与IBS患者的胃肠胀气有关. 与之相反, IBS-C患者肠道内产甲烷菌的丰度高于对照组[24,27]. 动物实验表明甲烷能减慢小肠运输, 与慢传输型便秘密切相关[26]. 此外, IBS患者乳果糖氢气结合甲烷呼气试验的阳性率显著高于健康人, 提示存在小肠细菌过度生长[28].

上述研究提示, IBS患者存在肠道菌群紊乱, 并和临床症状密切相关, 但肠道菌群失调和IBS之间的因果关系仍未明确. 既往一些研究支持肠道菌群紊乱是IBS的始动因素. 首先, 胃肠道感染是IBS发病的重要危险因素之一[18], 感染后IBS(post-infection IBS, PI-IBS)在发病前即有肠道菌群紊乱. 其次, 精神心理应激是IBS发病中的重要诱因, 多被用于诱导IBS动物模型. 研究表明, 应激会引起乳酸杆菌和双歧杆菌的脱落, 并促进大肠杆菌的繁殖, 进而影响肠道微生态的稳定性[16]. 最后, 移植了IBS-D患者肠道菌群的无菌小鼠表现出肠屏障受损、固有免疫激活、胃肠道传输加快和焦虑样行为等IBS特征性的临床表型[29]. 尽管如此, 考虑到部分IBS患者症状的

出现常与摄入特定食物有关, 患者往往规避这类加重症状的食物, 长此以往可能导致肠道菌群的结构发生改变, 对于肠道菌群失调和IBS发病的先后关系有待更多研究进一步验证.

2 肠道菌群参与IBS发病的可能机制

肠道菌群的改变可引起功能及下游代谢产物的变化, 或者通过表达多种病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 激活相应的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 调节炎症因子的转录, 影响IBS的发生发展, 现分述如下.

2.1 神经递质 肠-脑轴(gut-brain axis, GBA)是中枢神经系统(central nerve system, CNS)与肠神经系统(enteric nerve system, ENS)之间的神经体液双向交互网络, 参与调控摄食、睡眠、情绪、免疫等多个生理过程[30]. 肠道菌群通过GBA影响神经系统发育与功能, 同时CNS参与调控胃肠动力、内脏痛觉感受等消化道生理过程[31]. CNS疾病如帕金森病、孤独症患者常伴有便秘、腹泻等消化系统症状[32], 且肠道菌群失调已被证实参与许多神经精神系统疾病如抑郁症[33-36]、孤独症[37,38]、帕金森病[39,40]的发生发展, 提示CNS与胃肠道之间的密切联系. 大量研究证实IBS是脑肠轴调节失常所致. 动物实验表明[41], 急慢性应激可以诱导小鼠出现内脏敏感性增高等IBS表型. 前瞻性队列研究显示焦虑抑郁是IBS发病的重要危险因素[42], 且随着胃肠道症状的发生频率和严重程度增加, IBS患者共患焦虑抑郁的比例也逐步增加[43]. 此外, 许多神经递质如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)同时调控CNS和胃肠道功能[44]. 大量研究证实肠道菌群可以通过调控上述神经递质参与IBS发病.

2.1.1 5-HT: 5-HT是是重要的神经递质之一, 在中枢参与情绪调节, 在外周参与调控胃肠动力、腺体分泌、内脏感受[45]. 机体超过90%的5-HT来源于消化道, 其中大部分由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)合成并储存. 色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)是5-HT合成的限速酶[46]. 生理状态下, 5-HT的释放主要受肠腔内容物的机械和化学刺激调控[47,48], 发挥作用后再经5-HT再摄取转运体(serotonin reuptake transporter, SERT)回收, 避免5-HT能信号过度激活. 既往研究证实, IBS患者存在5-HT能信号通路异常. 相比健康对照, IBS患者肠粘膜SERT表达减少, 5-HT含量增加[49-51]. 异常激活的5-HT信号促进胃肠分泌, 缩短结肠传输时间, 增加内脏敏感性, 进而引起腹泻、腹痛等IBS典型症状. 研究表明, 肠道菌群参与调控5-HT合成. 无菌小鼠肠道内5-HT水平明显低于正常, 而菌群移植能快速恢复5-HT含量[52]. Yano等[53]发现, 产芽孢菌通过调节肠腔代谢物的变化诱导EC上调TPH1的表达, 促进5-HT合成, 引起胃肠动力增加. 高5-HT的肠腔环境又促进产芽孢菌的定植, 形成5-HT信号异常激活的正反馈环[54]. 此外, 多种肠道菌群的代谢产物已被证实可以促进5-HT合成. SCFA可以诱导EC细胞上调TPH1表达, 刺激5-HT的生物合成[55]. Sugiyama等[56]发现活泼瘤胃球菌等共生微生物可以表达芳香族氨基酸脱羧酶, 产生大量芳香胺, 后者激活EC细胞的痕量胺相关受体1(trace amine-associated receptor 1, TAAR1)诱导5-HT合成[57]. 不仅细菌, 肠道真菌同样参与5-HT信号的调控. Gu等[58]发现布拉氏酵母菌可以通过激活表皮生长因子受体上调SERT的表达, 进而降低5-HT的含量, 抑制胃肠动力.

2.1.2 GABA: GABA是重要的抑制性神经递质, 由谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)以谷氨酸为底物催化合成. GABA主要来源于CNS, 其信号异常与焦虑障碍、癫痫、失眠、疼痛等疾病相关. 同时GABA也是ENS重要的信号分子, 参与调控胃肠动力、分泌以及伤害感受[59,60]. 研究表明[44], IBS-D患者血清中GAD、$GABA_B$受体含量减少, 而负责重摄取GABA的转运体(GABA transporter, GAT)明显增加, 提示IBS-D患者体内GABA能信号受到抑制. 部分肠道微生物如双歧杆菌、乳酸杆菌能直接合成GABA. 而IBS患者肠道内双歧杆菌丰度显著降低[22], 可能导致GABA合成减少. 动物实验显示, 口服表达GAD的乳酸乳球菌或齿双歧杆菌能缓解大鼠的内脏高敏感性, 而这种效应能被$GABA_B$受体拮抗剂废除[61,62]. 此外, GABA还具有抗炎活性. 经GABA预处理的结肠上皮细胞经脂多糖刺激后, 炎症因子表达减少[63]. GABA能信号下调可能与IBS的肠黏膜慢性低度炎症有关.

2.2 胆汁酸 Meta分析显示, 16.9%-35.3%的IBS-D患者粪便胆汁酸含量升高, 表现出胆汁酸吸收不良[64]. 正常情况下肝脏合成的初级胆汁酸排入肠道后, 大部分在回肠经肠肝循环重吸收, 只有约5%进入结肠, 在肠道细菌的作用下转变为次级胆汁酸, 并随粪便排出体外. 到达回肠的胆汁酸, 激活回肠上皮细胞的核法尼醇X受体(farnesoid X Receptor, FXR), 引起成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)的释放, 后者随胆汁酸经肠肝循环回到肝脏, 结合成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4),抑制胆汁酸合成的限速酶CYP7A1, 由此负向调控胆汁酸合成. 胆汁酸通过减少钠离子吸收、增加氯离子分泌从而刺激肠上皮细胞分泌[44], 并参与调节胃肠动力. 研究表明, IBS-D患者肠道菌群紊乱继发胆汁酸代谢异常, 导致肠腔内

胆汁酸含量过高, 使粪便含水量增加、结肠传输加快, 引进腹泻. Zhao等[65]发现肠道梭菌属尤其是*Clostridium scindens*丰度增加与IBS-D患者粪便胆汁酸排泄过多相关. 梭菌属产生的胆汁酸能抑制回肠FGF19的表达, 阻断胆汁酸合成的负反馈调节[65]. 与之相反, IBS-C患者粪便胆汁酸含量低于健康人[44]. 移植了慢传输型便秘患者肠道菌群的无菌小鼠肠道内次级胆汁酸的含量减少, 而补充脱氧胆酸能恢复小鼠结肠平滑肌的收缩力[66]. 此外, 胆汁酸代谢异常还可能引起肠屏障受损、内脏敏感性增加[67]. Hollister等[68]发现, 粪便胆汁酸含量和儿童IBS患者的腹痛频率及严重程度呈正相关. 研究表明, 结合胆红素经肠道细菌的β葡萄糖醛酸酶作用转变为非结合胆红素, 后者能抑制肠道蛋白酶的活性, 对于调节肠屏障功能及神经元敏化至关重要[69]. Edwinson等[69]发现部分IBS患者粪便中另枝菌属尤其是*Alistipes putredinis*丰度明显降低, 伴随β葡萄糖醛酸酶活性减弱, 导致非结合胆红素生成减少, 蛋白酶活性增加, 引起肠屏障受损、内脏高敏感性.

2.3 短链脂肪酸 SCFA是食物中的可发酵纤维经肠道细菌发酵产生的. 乙酸、丙酸、丁酸约占SCFA总量的95%[70]. SCFA为结肠上皮细胞提供能量, 促进其更新和修复, 参与维护肠屏障功能, 并具有抗炎作用[25]. 应激诱导的IBS小鼠模型中可以观察到毛螺菌科等产丁酸菌丰度降低, 丁酸代谢通路表达下调, 紧密连接蛋白表达减少, 而补充人源罗氏菌可以提高结肠丁酸的含量, 上调紧密连接蛋白的表达, 改善内脏高敏感性[71]. 临床研究同样发现IBS-D患者肠道内普拉梭菌等SCFA产生菌丰度降低[20], 而口服产丁酸梭菌能减少排便次数, 改善IBS-D症状严重程度[72]. 近期一项多中心RCT显示, 口服双歧杆菌四联活菌片能显著缓解IBS-D的腹痛和腹泻, 并能提高多种SCFA产生菌的丰度及粪便SCFA含量, 提示SCFA对IBS-D的保护作用[19]. 但也有研究提示SCFA促进IBS的发生发展. Ringel-Kulka等[73]发现, 粪便SCFA含量和结肠传输时间负相关, 和排便频率正相关. 动物实验显示, 乙酸、丁酸灌肠均能诱导持续的结肠高敏状态[74,75]. 其机制可能与SCFA促进5-HT合成有关[55]. 5-HT受体拮抗剂被证实可以阻断丁酸诱导的内脏高敏反应[74]. 此外, 丁酸也可以通过激活背根神经元的MAPK-ERK1/2信号通路, 诱导内脏敏感性增高. 值得注意的是, Meta分析显示IBS患者粪便中的SCFA含量与健康人相比并无显著差异[76], 可能与不同研究纳入的IBS亚型差异有关, 研究发现IBS-C患者粪便中多种SCFA含量低于IBS-D患者[77]. 因此, 不同SCFA在不同IBS亚型中的作用可能截然不同, 有待更多研究进一步探索.

2.4 组胺 组胺由组氨酸脱羧酶催化组氨酸转化而成, 主要存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞, 是过敏反应的重要介质[59]. 组胺受体包含H_1、H_2、H_3、H_4四种亚型, 其中H_1、H_4是调节胃肠功能的主要受体, H_2与胃酸分泌有关[78]. 研究发现[79], 相比健康人, IBS-D患者结肠黏膜有更多的肥大细胞浸润, 且肥大细胞介质如组胺、色氨酸酶、前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达增多[80,81]. 尿组胺水平和IBS腹痛严重程度相关, 移植了高尿组胺IBS患者粪便菌群的无菌小鼠会表现出内脏敏感性增高, 肥大细胞激活, 提示肠道菌群可能通过调节组胺水平参与IBS发病. 既往研究表明, 肠道微生物能直接合成组胺或间接调控肥大细胞激活, 使后者脱颗粒释放组胺. 尿组胺含量高的IBS患者, 其粪便菌群中富集产气克雷伯菌, 能编码组氨酸脱羧酶产生大量组胺, 进而激活H_4受体, 驱动肥大细胞募集, 诱导内脏高敏感性[82]. Botschuijver等[41]发现应激引起肠道真菌失调, 通过真菌细胞壁成分β-葡聚糖激活Dectin-1/Syk信号通路, 触发肥大细胞脱颗粒, 释放组胺. 后者进一步激活感觉神经元的H_1受体, 引起内脏敏感性增加[83]. 组胺受体拮抗剂被证实可以改善应激诱导的大鼠内脏敏感性增高[83]. 临床研究也显示H_1受体拮抗剂依巴斯汀能有效缓解IBS患者的腹痛症状[84].

2.5 PAMP-PRR互作 慢性低度炎症是IBS重要的病理生理机制之一. 相比健康人, IBS患者肠黏膜浸润的淋巴细胞数目增多[85], 促炎的白介素6(interleukin 6, IL-6)、C-X-C基序趋化因子11(C-X-C motif chemokine ligand 11, CXCL-11)、C-X-C基序趋化因子受体3(C-X-C motif chemokine receptor 3, CXCR-3)表达上调, 而抗炎的IL-10表达减少[86], 提示IBS患者存在促炎-抗炎失衡. 研究显示, 肠道微生物通过表达多种病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 激活模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 产生的免疫应答与IBS的肠粘膜慢性低度炎症有关. Shukla等[86]发现, IBS患者肠道Toll样受体4/5(toll-like receptor 4/5, TLR4/5)表达上调, 并和排便频率正相关. TLR4或其下游转录因子NF-κB的抑制剂能显著下调肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、IL-8的表达, 增加IL-10的水平, 改善G^-菌细胞壁组分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的内脏痛觉过敏[87,88]. Mallaret等[89]发现应激诱导的IBS小鼠表现出肠道菌群失调尤其是带鞭毛的细菌丰度增高, 并有TLR5表达上调. 直肠内滴注TL5激动剂鞭毛蛋白可引起内脏高敏反应[89]. 此外, PAMP-TLR相互作用还能影响胃肠动力和肠神经系统. 用LPS孵育肠神经元细胞, 引起NF-κB激活, 有助于神经元存活, 而用广谱抗生素清除肠道菌群或敲除TLR4会引起胃肠动力减弱, 氮能神经元数目减少[90]. Gao等[91]发现LPS协同胰蛋白酶可

以激活粘膜肥大细胞, 引起PGE_2的释放, 进而下调SERT, 提高肠粘膜5-HT水平. 顾湘等[92]发现具核梭杆菌可能通过外膜蛋白FomA作用于EC细胞的TLR2受体, 从而介导5-HT的分泌. 接受FomA阳性的大肠杆菌灌胃可以增加IBS小鼠结肠EC细胞的数量, 上调肠粘膜TLR2和TPH1表达[92].

3 FMT治疗IBS的研究进展

鉴于大量研究支持肠道菌群失调参与了IBS的发生发展, 以调节肠道菌群为靶点的治疗策略如益生菌、抗生素在临床实践中取得了广泛应用, 但疗效难以持久且具有较大个体差异性, 亟需探索更有效的方法纠正患者的肠道菌群失衡. FMT是指将健康人粪便中的功能菌群, 整体移植到患者肠道内, 重建新的肠道微生态, 已被逐渐用于治疗许多菌群紊乱相关的疾病. 考虑到肠道菌群数目庞大, 相互之间的作用错综复杂, 目前尚不能明确在IBS中发挥作用的关键物种, 因此, 将健康人的肠道菌群整体移植到患者体内, 可能是修复IBS患者肠道微生态失衡的最佳策略. 近几年已有许多高质量临床研究证实了FMT应用于IBS的可行性. 2018年一项单中心随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)纳入83名中重度IBS-D及IBS-M患者, 治疗组经肠镜注入来自健康人的新鲜/冷冻菌液, 对照组接受自体粪菌移植. 随访3 mo, 干预组的治疗应答率明显高于对照组, 且新鲜菌液和冷冻菌液同样有效[93]. 但在治疗后12 mo, 治疗组和安慰剂组的应答率无显著差异[93], 提示疗效随着停药时间的延长而减弱. 同样是经结肠镜给药, Lahtinen等[94]的研究发现FMT仅能引起短暂的症状缓解, 治疗后12 wk组间有效率无显著差异. 值得注意的是, 研究者对受试者治疗前后的粪便样本进行16S rRNA测序分析, 发现FMT使IBS患者的肠道菌群趋近于健康供体, 且这种改变较为持久, 提示菌群变化和临床疗效间并不平行[94]. 研究表明[95], 部分接受异体FMT治疗的患者粪便和结肠黏膜菌群并未发生显著变化, 反之, 自体FMT也可能引起肠菌组成的改变. 然而也有研究显示增加的α多样性、菌群结构趋向供体的转变和FMT疗效相关[96]. 因此, 菌群变化和疗效的相关性有待更多高质量研究进一步探讨.

除了经结肠镜给药, 经上消化道途径的FMT同样有效. El-Salhy等[97]纳入165名中重度IBS患者, 等比例分配至低剂量FMT、高剂量FMT、安慰剂三组, 菌液经胃镜送达十二指肠远端. 随访3 mo, 相比对照组, 治疗组的腹部症状、疲劳程度和生活质量均明显改善, 且疗效呈现剂量相关性[97]. 研究者进一步对这些患者进行了长达3年的随访, 发现FMT能引起显著而持久的改善, 低剂量和高剂量组的3年有效率分别为64.9%和71.8%[23], 高于经肠镜给药的两项研究. FMT不仅能改善疾病总体严重程度, 对单一的IBS症状同样有效. Holvoet等[98]招募了62名伴有严重腹胀的难治性IBS-D和IBS-M患者, 治疗组经鼻肠管注射粪菌混悬液, 治疗后患者的排便急迫感、腹痛、腹胀均有明显缓解, 排便次数减少. 随访一年, 24名应答者中有19人失效, 中位失效时间为4 mo[98], 提示FMT治疗IBS的远期疗效不佳, 与大多数研究一致. Yau等[99]探索了间隔4 wk的重复FMT治疗对中国IBS-D患者的有效性, 结果显示治疗组和安慰剂组的应答率无统计学差异.

也有研究显示FMT治疗IBS效果不佳. Halkjær等[100]纳入52名中重度IBS患者, 治疗组连续口服FMT胶囊12 d, 对照组口服食用色素和甘油制成的安慰剂胶囊. 研究发现FMT胶囊虽然能显著提高IBS患者的肠道菌群多样性, 并使患者的肠道菌群趋近于健康供体, 但治疗组的有效率及生活质量改善情况均明显劣于对照组, 提示肠菌变化不能完全反映临床疗效[100]. 另一项以口服胶囊作为FMT给药途径的RCT同样得出了FMT不优于安慰剂的阴性结果[101]. Meta分析显示, 相比对照组, 经中、下消化道行FMT可明显缓解IBS症状, 而口服胶囊则无显著疗效[102].

4 影响FMT疗效的因素探讨

4.1 供体的选择 选择合适的供体是FMT成功的关键. 尽管国内外已有许多指南对FMT供体选择列出了具体标准[103-105], 但通过一系列客观的实验室检查仅能确保治疗的安全性而非有效性. 部分研究提示供体的菌群特征与FMT治疗溃疡性结肠炎的疗效密切相关[106,107]. 因此有研究将多个供体的粪便混合作为移植物来源[93,100], 在一定程度上可能可以发挥“取长补短”的作用, 使物种组成更加多样均衡, 避免单个供体引起疗效不佳的情况. 而El-Salhy等[23]的研究中使用了超级供体. “超级供体”假说认为存在万能供体, 其来源的FMT有效率远高于普通供体. 研究中发现该供体的肠道菌群组成在3年的随访过程中始终保持稳定, 研究者认为这是超级供体的肠菌特征之一, 但对于超级供体与普通供体在肠菌组成上的区别并未进一步探讨[23]. Mizuno等[108]发现有效供体肠道双歧杆菌的丰度显著高于无效供体, 但样本量较小, 尚需进一步验证. Wilson等[109]认为, 供体的选择应依据不同疾病的肠菌紊乱特点而定. 而IBS不同亚型、甚至同一亚型的不同个体的肠道菌群组成可能不尽相同. 因此, 针对IBS, 是否存在超级供体, 其肠道菌群特征如何, 以及是否存在特定物种或代谢物能反映IBS肠菌供体的优良程度, 都有待研究进一步探讨.

4.2 粪便处理流程 目前已发表的几篇国外RCT和部分国内研究多采用手工制菌[95,98,100,110], 而国内部分研究已

应用自动化设备代替手工操作[111]. 无论是手工还是机器, 粪菌分离的基本步骤一般是加入生理盐水、搅拌、过滤, 但操作过程中的具体细节, 比如粪便和生理盐水的配比、搅拌的转速及时间、滤网的孔径、是否加甘油作为冷冻保护剂、是否离心富集等, 都缺乏研究数据支持, 也无规范统一的标准. 此外, 操作过程中的环境因素如氧气含量、温度, 人为因素如操作污染也会影响分离出的肠菌的多样性和组成, 从而影响FMT的疗效. 再者, 虽然Johnsen等[93]发现新鲜菌液和冷冻菌液同样有效, 但粪便或菌液冷冻后复溶是否会影响分离出的菌群的含量和活性进而影响疗效, 尚需进一步研究证实. 不同研究的粪便处理流程不同, 导致研究结论可比性差.

4.3 FMT给药方法 FMT的给药途径有多种, 包括经上消化道(胃镜、鼻空肠管等)、经下消化道(结肠镜、结肠置管、保留灌肠等)、口服胶囊等[112]. 虽然不同给药途径对FMT治疗IBS的疗效差异尚无定论, 但以口服胶囊作为给药途径的两项RCT均得出FMT不优于安慰剂的结论[100,101]. 胶囊FMT疗效不佳的原因可能有以下几个方面: 首先, 人体肠道微生物有很大比例是专性厌氧菌, 而粪便排出体外后长时间暴露在有氧大气中将造成这部分微生物失活, 加之温度等外在条件的改变又使部分微生物大量繁殖, 导致最终的移植物和供体原本的菌群组成相差甚远. 而胶囊形式的移植物制作耗时较肠菌悬液长, 若不严格控制操作条件更易造成微生物组成改变, 导致疗效减弱. El-Salhy等[23]认为控制样品温度是FMT成功的重要因素之一. 该研究中粪便样本一经排出尽快冷藏, 移植当天在4 ℃下解冻、处理, 这样可以保证专性厌氧菌的活性[23]. 其次, 胶囊可能在上消化道分解, 使移植入的肠菌受到胃酸、胰酶的影响而失活[113]. Aroniadis等[101]为了减弱这种影响, 让患者在FMT治疗前三天每天口服质子泵抑制剂, 但这种做法的科学性有待进一步研究验证. 尽管如此, 口服肠菌胶囊作为FMT给药途径之一, 仍有便捷、创伤小、无需住院治疗等优点, 适用于内镜检查有禁忌的病人. 不同给药途径对疗效的影响, 也需要更多研究进一步探索.

此外, 不同研究的单次给药剂量、给药频率存在巨大差异. 有研究显示FMT的疗效呈现剂量依赖性, 高剂量组的有效率高于低剂量组[97]. 然而不同研究间单次给药剂量不具有可比性, 有的研究以初始的粪便质量为标准[95,97,100,101], 有的研究以肠菌悬液的体积为标准[98], 但对其中包含的微生物浓度及活菌比例没有详细描述. 再者, 对于肠菌移植前是否要使用泻药进行肠道准备、经下消化道途径给药时是否要在移植后使用止泻药以保留移植物不被排出, 这些临床实践中的问题尚无定论, 但都可能影响FMT的疗效.

4.4 其他 FMT治疗IBS的疗效具有较大个体差异性, 但潜在的影响因素不得而知. Halkjær等[100]分析治疗前后患者的肠道菌群, 发现FMT治疗组患者肠道菌群的α多样性增加, 菌群组成趋近于供体, 但症状无明显改善, 提示肠道菌群的变化和症状缓解并不平行. Schmidt等[114]通过分析316份FMT临床和宏基因组学数据, 发现FMT的疗效和供体菌株的定植、受体菌种的置换无关, 支持上述假说. 但也有研究得出相反的结论. Ianiro等[115]对涵盖了8种疾病、226组配对的FMT供体、受体(包括治疗前、后)的宏基因组数据进行了分析, 发现菌群植入率和临床疗效相关. Holvoet等[98]对比治疗有效的患者和无效者的肠道菌群, 发现有效者基线肠菌α多样性高于无效者, 且二者的菌群组成也存在显著差异. IBS患者治疗前的肠道菌群组成越接近其所接受的移植样本, 治疗效果越好[98]. 因此, 肠道菌群的变化和FMT疗效的关系、是否存在能够预测疗效的关键物种或代谢物, 这些问题都有待进一步探索.

5 结论

IBS患者存在肠道菌群紊乱, 导致下游多种代谢产物的含量发生变化, 并通过PAMP激活PRR, 扰乱促炎-抗炎平衡, 进而引起GBA互动异常、胃肠动力失调、肠屏障受损、内脏敏感性增高、肠道免疫激活等一系列病理生理改变, 最终驱动IBS的发生. 其中, 不同病理生理机制之间并非完全独立, 而是存在交叉. 值得注意的是, IBS作为一种异质性疾病, 不同亚型甚至不同个体的发病机制可能截然不同. 因此, 单一的物种丰度、代谢物含量或信号通路的变化往往不适用于所有患者, 这或许能解释为什么一些代谢物如SCFA在不同IBS患者中的变化趋势相反, 这也是靶向肠道菌群的治疗如益生菌、FMT的疗效具有很大个体差异的原因之一.

FMT作为现有逆转肠道菌群紊乱的最佳策略, 在国内外多个临床研究中显示出巨大的应用价值, 但仍然存在许多问题有待解决: 首先, FMT对于我国IBS患者的疗效及安全性尚需更大样本、高级别的研究证据支持, 尤其是不同亚型间的疗效差异. 其次, 不同粪菌提取方法、给入途径、给药剂量的选择需要研究证据加以指导, FMT的操作流程需要更加规范化、科学化, 这样才能增加不同研究间的可比性. 最后, FMT的远期疗效和安全性需要更长时间的随访数据支持. 解决这些问题将有助于今后临床实践中FMT的推广.

6 参考文献

1 Singh P, Lembo A. Emerging Role of the Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50: 523-545 [PMID: 34304786 DOI: 10.1016/j.gtc.2021.03.003]

2 Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, Moore D, Colville A, Bhala N, Iqbal TH, Settle C, Kontkowski G, Hart AL, Hawkey PM, Williams HR, Goldenberg SD. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *J Hosp Infect* 2018; 100 Suppl 1: S1-S31 [PMID: 30173851 DOI: 10.1016/j.jhin.2018.07.037]

3 Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, McIver LJ, Sauk JS, Wilson RG, Stevens BW, Scott JM, Pierce K, Deik AA, Bullock K, Imhann F, Porter JA, Zhernakova A, Fu J, Weersma RK, Wijmenga C, Clish CB, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019; 4: 293-305 [PMID: 30531976 DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4]

4 Liu L, Liang L, Yang C, Zhou Y, Chen Y. Extracellular vesicles of Fusobacterium nucleatum compromise intestinal barrier through targeting RIPK1-mediated cell death pathway. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-20 [PMID: 33769187 DOI: 10.1080/19490976.2021.1902718]

5 Chen Y, Chen Y, Cao P, Su W, Zhan N, Dong W. Fusobacterium nucleatum facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF-κB via the upregulation of CARD3 expression. *J Pathol* 2020; 250: 170-182 [PMID: 31610014 DOI: 10.1002/path.5358]

6 Wei S, Zhang J, Wu X, Chen M, Huang H, Zeng S, Xiang Z, Li X, Dong W. Fusobacterium nucleatum Extracellular Vesicles Promote Experimental Colitis by Modulating Autophagy via the miR-574-5p/CARD3 Axis. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 9-26 [PMID: 35998069 DOI: 10.1093/ibd/izac177]

7 Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* 2020; 51: 102590 [PMID: 31901868 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051]

8 Chu H, Duan Y, Yang L, Schnabl B. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2019; 68: 359-370 [PMID: 30171065 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316307]

9 Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019; 129: 4050-4057 [PMID: 31573550 DOI: 10.1172/JCI129194]

10 Richard ML, Liguori G, Lamas B, Brandi G, da Costa G, Hoffmann TW, Pierluigi Di Simone M, Calabrese C, Poggioli G, Langella P, Campieri M, Sokol H. Mucosa-associated microbiota dysbiosis in colitis associated cancer. *Gut Microbes* 2018; 9: 131-142 [PMID: 28914591 DOI: 10.1080/19490976.2017.1379637]

11 Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016 [PMID: 27144627 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031]

12 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. 中华消化杂志 2020; 40: 803-818 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20201116-00660]

13 Zhang F, Xiang W, Li CY, Li SC. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10450-10460 [PMID: 28058026 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10450]

14 Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396: 1675-1688 [PMID: 33049223 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8]

15 Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-190 [PMID: 16105890 DOI: 10.1136/gut.2005.066100]

16 Riba A, Olier M, Lacroix-Lamandé S, Lencina C, Bacquié V, Harkat C, Gillet M, Baron M, Sommer C, Mallet V, Salvador-Cartier C, Laurent F, Théodorou V, Ménard S. Paneth Cell Defects Induce Microbiota Dysbiosis in Mice and Promote Visceral Hypersensitivity. *Gastroenterology* 2017; 153: 1594-1606.e2 [PMID: 28865734 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.044]

17 王腾飞. 酪酸梭菌调节感染后小鼠内脏高敏感的研究. 博士 2021 [DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2021.005962]

18 Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, Singh S, Grover M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042-1054.e1 [PMID: 28069350 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039]

19 Bai T, Xu Z, Xia P, Feng Y, Liu B, Liu H, Chen Y, Yan G, Lv B, Yan Z, Dai N, Long Y, Wei W, Shi Z, Li X, Fang X, Gao H, Qi L, Hou X. The Short-Term Efficacy of Bifidobacterium Quadruple Viable Tablet in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Potentially Mediated by Metabolism Rather Than Diversity Regulation. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 1256-1267 [PMID: 36717369 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002147]

20 Maharshak N, Ringel Y, Katibian D, Lundqvist A, Sartor RB, Carroll IM, Ringel-Kulka T. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1890-1899 [PMID: 29777439 DOI: 10.1007/s10620-018-5086-4]

21 Hou Y, Dong L, Lu X, Shi H, Xu B, Zhong W, Ma L, Wang S, Yang C, He X, Zhao Y, Wang S. Distinctions Between Fecal and Intestinal Mucosal Microbiota in Subgroups of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 5580-5592 [PMID: 35879512 DOI: 10.1007/s10620-022-07588-4]

22 Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108 [PMID: 30940523 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049]

23 El-Salhy M, Winkel R, Casen C, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology* 2022; 163: 982-994.e14 [PMID: 35709830 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.020]

24 Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693 [PMID: 26239401 DOI: 10.1038/srep12693]

25 杭露, 周盐, 孟杨杨, 冯雅, 王殷姝, 袁建业. 短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2021 29; 1102-1109 [DOI: 10.11569/wcjd.v29.i19.1102]

26 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652 DOI: 10.1152/ajpgi.00574.2004]

27 Villanueva-Millan MJ, Leite G, Wang J, Morales W, Parodi G, Pimentel ML, Barlow GM, Mathur R, Rezaie A, Sanchez M, Ayyad S, Cohrs D, Chang C, Rashid M, Hosseini A, Fiorentino A, Weitsman S, Chuang B, Chang B, Pichetshote N, Pimentel M. Methanogens and Hydrogen Sulfide Producing Bacteria Guide Distinct Gut Microbe Profiles and Irritable Bowel Syndrome Subtypes. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 2055-2066 [PMID: 36114762 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001997]

28 李宁宁, 王智凤, 费贵军, 朱丽明, 陈伟光, 李晓青, 郑家驹, 柯美云, 方秀才. 氢气结合甲烷气呼气试验检测肠易激综合征患者小肠细菌过度生长. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 683-687 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.06.012]

29 De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, Umeh G, Miranda PM, Pigrau Pastor M, Sidani S, Pinto-Sanchez MI,

Philip V, McLean PG, Hagelsieb MG, Surette MG, Bergonzelli GE, Verdu EF, Britz-McKibbin P, Neufeld JD, Collins SM, Bercik P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9 [PMID: 28251905 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397]

30 Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* 2021; 160: 1486-1501 [PMID: 33493503 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066]

31 张孝静, 潘飞, 杨云生, 彭丽华. 微生物-肠-脑轴研究与肠易激综合征. *胃肠病学和肝病学杂志* 2022; 31: 481-486 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.05.001]

32 Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1375-1383 [PMID: 28891262 DOI: 10.1111/ene.13398]

33 Rao J, Xie R, Lin L, Jiang J, Du L, Zeng X, Li G, Wang C, Qiao Y. Fecal microbiota transplantation ameliorates gut microbiota imbalance and intestinal barrier damage in rats with stress-induced depressive-like behavior. *Eur J Neurosci* 2021; 53: 3598-3611 [PMID: 33742731 DOI: 10.1111/ejn.15192]

34 Rao J, Qiao Y, Xie R, Lin L, Jiang J, Wang C, Li G. Fecal microbiota transplantation ameliorates stress-induced depression-like behaviors associated with the inhibition of glial and NLRP3 inflammasome in rat brain. *J Psychiatr Res* 2021; 137: 147-157 [PMID: 33677218 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.057]

35 Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, Li X. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress* 2019; 22: 592-602 [PMID: 31124390 DOI: 10.1080/10253890.2019.1617267]

36 Liu S, Guo R, Liu F, Yuan Q, Yu Y, Ren F. Gut Microbiota Regulates Depression-Like Behavior in Rats Through the Neuroendocrine-Immune-Mitochondrial Pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 859-869 [PMID: 32280227 DOI: 10.2147/NDT.S243551]

37 Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, Zink EM, Casey CP, Taylor BC, Lane CJ, Bramer LM, Isern NG, Hoyt DW, Noecker C, Sweredoski MJ, Moradian A, Borenstein E, Jansson JK, Knight R, Metz TO, Lois C, Geschwind DH, Krajmalnik-Brown R, Mazmanian SK. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* 2019; 177: 1600-1618.e17 [PMID: 31150625 DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.004]

38 Zhang M, Chu Y, Meng Q, Ding R, Shi X, Wang Z, He Y, Zhang J, Liu J, Zhang J, Yu J, Kang Y, Wang J. A quasi-paired cohort strategy reveals the impaired detoxifying function of microbes in the gut of autistic children. *Sci Adv* 2020; 6 [PMID: 33087359 DOI: 10.1126/sciadv.aba3760]

39 Liang Y, Cui L, Gao J, Zhu M, Zhang Y, Zhang HL. Gut Microbial Metabolites in Parkinson's Disease: Implications of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol* 2021; 58: 3745-3758 [PMID: 33825149 DOI: 10.1007/s12035-021-02375-0]

40 Wallen ZD, Demirkan A, Twa G, Cohen G, Dean MN, Standaert DG, Sampson TR, Payami H. Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. *Nat Commun* 2022; 13: 6958 [PMID: 36376318 DOI: 10.1038/s41467-022-34667-x]

41 Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, de Weerd HH, Boekhout T, Fornai M, Masclee AA, Schuren FHJ, de Jonge WJ, Seppen J, van den Wijngaard RM. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153: 1026-1039 [PMID: 28624575 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004]

42 Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 592-600 [PMID: 27444264 DOI: 10.1111/apt.13738]

43 Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA, Verdu EF, Collins SM, Morgan D, Moayyedi P, Bercik P. Anxiety and Depression Increase in a Stepwise Manner in Parallel With Multiple FGIDs and Symptom Severity and Frequency. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1038-1048 [PMID: 25964226 DOI: 10.1038/ajg.2015.128]

44 Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* 2016; 7: 365-383 [PMID: 27472486 DOI: 10.1080/19490976.2016.1218585]

45 Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 473-486 [PMID: 32296140 DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8]

46 Hernandez LL, Limesand SW, Collier JL, Horseman ND, Collier RJ. The bovine mammary gland expresses multiple functional isoforms of serotonin receptors. *J Endocrinol* 2009; 203: 123-131 [PMID: 19654143 DOI: 10.1677/JOE-09-0187]

47 Liu N, Sun S, Wang P, Sun Y, Hu Q, Wang X. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34360695 DOI: 10.3390/ijms22157931]

48 Bulbring E, Lin RC. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. *J Physiol* 1958; 140: 381-407 [PMID: 13514713 DOI: 10.1113/jphysiol.1958.sp005940]

49 Kerckhoffs AP, ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. SERT and TPH-1 mRNA expression are reduced in irritable bowel syndrome patients regardless of visceral sensitivity state in large intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1053-G1060 [PMID: 22323131 DOI: 10.1152/ajpgi.00153.2011]

50 Foley S, Garsed K, Singh G, Duroudier NP, Swan C, Hall IP, Zaitoun A, Bennett A, Marsden C, Holmes G, Walls A, Spiller RC. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1434-43.e1 [PMID: 21315720 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.052]

51 Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 249-258 [PMID: 20303355 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.032]

52 Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, Takakura S, Aiba Y, Koga Y, Sudo N. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One* 2017; 12: e0180745 [PMID: 28683093 DOI: 10.1371/journal.pone.0180745]

53 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]

54 Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, Pronovost GN, Aleksandrova AA, Riley NG, Vavilina A, McGinn J, Rendon T, Forrest LR, Hsiao EY. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nat Microbiol* 2019; 4: 2064-2073 [PMID: 31477894 DOI: 10.1038/s41564-019-0540-4]

55 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB*

J 2015; 29: 1395-1403 [PMID: 25550456 DOI: 10.1096/fj.14-259598]
56 Sugiyama Y, Mori Y, Nara M, Kotani Y, Nagai E, Kawada H, Kitamura M, Hirano R, Shimokawa H, Nakagawa A, Minami H, Gotoh A, Sakanaka M, Iida N, Koyanagi T, Katayama T, Okamoto S, Kurihara S. Gut bacterial aromatic amine production: aromatic amino acid decarboxylase and its effects on peripheral serotonin production. *Gut Microbes* 2022; 14: 2128605 [PMID: 36217238 DOI: 10.1080/19490976.2022.2128605]
57 Zhai L, Huang C, Ning Z, Zhang Y, Zhuang M, Yang W, Wang X, Wang J, Zhang L, Xiao H, Zhao L, Asthana P, Lam YY, Chow CFW, Huang JD, Yuan S, Chan KM, Yuan CS, Lau JY, Wong HLX, Bian ZX. Ruminococcus gnavus plays a pathogenic role in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing serotonin biosynthesis. *Cell Host Microbe* 2023; 31: 33-44.e5 [PMID: 36495868 DOI: 10.1016/j.chom.2022.11.006]
58 Gu Y, Wang C, Qin X, Zhou B, Liu X, Liu T, Xie R, Liu J, Wang B, Cao H. Saccharomyces boulardii, a yeast probiotic, inhibits gut motility through upregulating intestinal serotonin transporter and modulating gut microbiota. *Pharmacol Res* 2022; 181: 106291 [PMID: 35690329 DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106291]
59 Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, Xiao Z, Tian Y, Lv L, Ping Y, Cheng Y, Wei Y. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 817100 [PMID: 35250873 DOI: 10.3389/fendo.2022.817100]
60 Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 2018; 1693: 128-133 [PMID: 29903615 DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015]
61 Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, Uribe G, Fu Y, Oezguen N, Matsunami RK, Lugo M, Major A, Mori-Akiyama Y, Hollister EB, Dann SM, Shi XZ, Engler DA, Savidge T, Versalovic J. GABA-producing Bifidobacterium dentium modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27458085 DOI: 10.1111/nmo.12904]
62 Laroute V, Beaufrand C, Gomes P, Nouaille S, Tondereau V, Daveran-Mingot ML, Theodorou V, Eutamene H, Mercier-Bonin M, Cocaign-Bousquet M. Lactococcus lactis NCDO2118 exerts visceral antinociceptive properties in rat via GABA production in the gastro-intestinal tract. *Elife* 2022; 11 [PMID: 35727704 DOI: 10.7554/eLife.77100]
63 Aggarwal S, Ahuja V, Paul J. Dysregulation of GABAergic Signalling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 422-430 [PMID: 29852727 DOI: 10.5056/jnm17100]
64 Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 3-11 [PMID: 25913530 DOI: 10.1111/apt.13227]
65 Zhao L, Yang W, Chen Y, Huang F, Lu L, Lin C, Huang T, Ning Z, Zhai L, Zhong LL, Lam W, Yang Z, Zhang X, Cheng C, Han L, Qiu Q, Shang X, Huang R, Xiao H, Ren Z, Chen D, Sun S, El-Nezami H, Cai Z, Lu A, Fang X, Jia W, Bian Z. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2020; 130: 438-450 [PMID: 31815740 DOI: 10.1172/JCI130976]
66 Ge X, Zhao W, Ding C, Tian H, Xu L, Wang H, Ni L, Jiang J, Gong J, Zhu W, Zhu M, Li N. Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility. *Sci Rep* 2017; 7: 441 [PMID: 28348415 DOI: 10.1038/s41598-017-00612-y]
67 Traub RJ, Tang B, Ji Y, Pandya S, Yfantis H, Sun Y. A rat model of chronic postinflammatory visceral pain induced by deoxycholic acid. *Gastroenterology* 2008; 135: 2075-2083 [PMID: 19000677 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.051]
68 Hollister EB, Oezguen N, Chumpitazi BP, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Dahdouli M, Cope JL, Mistretta TA, Raza S, Metcalf GA, Muzny DM, Gibbs RA, Petrosino JF, Heitkemper M, Savidge TC, Shulman RJ, Versalovic J. Leveraging Human Microbiome Features to Diagnose and Stratify Children with Irritable Bowel Syndrome. *J Mol Diagn* 2019; 21: 449-461 [PMID: 31005411 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.01.006]
69 Edwinson AL, Yang L, Peters S, Hanning N, Jeraldo P, Jagtap P, Simpson JB, Yang TY, Kumar P, Mehta S, Nair A, Breen-Lyles M, Chikkamenahalli L, Graham RP, De Winter B, Patel R, Dasari S, Kashyap P, Griffin T, Chen J, Farrugia G, Redinbo MR, Grover M. Gut microbial β-glucuronidases regulate host luminal proteases and are depleted in irritable bowel syndrome. *Nat Microbiol* 2022; 7: 680-694 [PMID: 35484230 DOI: 10.1038/s41564-022-01103-1]
70 Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 729346 [PMID: 34631603 DOI: 10.3389/fcimb.2021.729346]
71 Zhang J, Song L, Wang Y, Liu C, Zhang L, Zhu S, Liu S, Duan L. Beneficial effect of butyrate-producing Lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1368-1376 [PMID: 30402954 DOI: 10.1111/jgh.14536]
72 Sun YY, Li M, Li YY, Li LX, Zhai WZ, Wang P, Yang XX, Gu X, Song LJ, Li Z, Zuo XL, Li YQ. The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep* 2018; 8: 2964 [PMID: 29445178 DOI: 10.1038/s41598-018-21241-z]
73 Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Maier DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1339-1346 [PMID: 26303129 DOI: 10.1038/ajg.2015.220]
74 Asano T, Tanaka KI, Tada A, Shimamura H, Tanaka R, Maruoka H, Mizushima T, Takenaga M. Ameliorative effect of chlorpromazine hydrochloride on visceral hypersensitivity in rats: possible involvement of 5-HT(2A) receptor. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3370-3381 [PMID: 28750135 DOI: 10.1111/bph.13960]
75 Shaidullov IF, Sorokina DM, Sitdikov FG, Hermann A, Abdulkhakov SR, Sitdikova GF. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 37 [PMID: 33499840 DOI: 10.1186/s12876-021-01613-y]
76 Luo M, Zhuang X, Tian Z, Xiong L. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 14 [PMID: 33407171 DOI: 10.1186/s12876-020-01577-5]
77 Gargari G, Taverniti V, Gardana C, Cremon C, Canducci F, Pagano I, Barbaro MR, Bellacosa L, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne SC, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Marchi S, Cicala M, Germanà B, Dal Pont E, Vecchi M, Ogliari C, Fiore W, Stanghellini V, Barbara G, Guglielmetti S. Fecal Clostridiales distribution and short-chain fatty acids reflect bowel habits in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol* 2018; 20: 3201-3213 [PMID: 29749705 DOI: 10.1111/1462-2920.14271]
78 Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: S2-S5 [PMID: 21277530 DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.005]
79 Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Sim J, Jang KS. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 43-51 [PMID: 24256141 DOI: 10.3109/00365521.2013.857712]
80 Grabauskas G, Wu X, Gao J, Li JY, Turgeon DK, Owyang C. Prostaglandin E(2), Produced by Mast Cells in Colon Tissues From Patients With Irritable Bowel Syndrome, Contributes to

Visceral Hypersensitivity in Mice. *Gastroenterology* 2020; 158: 2195-2207.e6 [PMID: 32084424 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.022]
81 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
82 De Palma G, Shimbori C, Reed DE, Yu Y, Rabbia V, Lu J, Jimenez-Vargas N, Sessenwein J, Lopez-Lopez C, Pigrau M, Jaramillo-Polanco J, Zhang Y, Baerg L, Manzar A, Pujo J, Bai X, Pinto-Sanchez MI, Caminero A, Madsen K, Surette MG, Beyak M, Lomax AE, Verdu EF, Collins SM, Vanner SJ, Bercik P. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabj1895 [PMID: 35895832 DOI: 10.1126/scitranslmed.abj1895]
83 Stanisor OI, van Diest SA, Yu Z, Welting O, Bekkali N, Shi J, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE, van den Wijngaard RM. Stress-induced visceral hypersensitivity in maternally separated rats can be reversed by peripherally restricted histamine-1-receptor antagonists. *PLoS One* 2013; 8: e66884 [PMID: 23776699 DOI: 10.1371/journal.pone.0066884]
84 Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, Valdez-Morales EE, Nasser Y, Van Veldhoven PP, Vanbrabant W, Van der Merwe S, Mols R, Ghesquière B, Cirillo C, Kortekaas I, Carmeliet P, Peetermans WE, Vermeire S, Rutgeerts P, Augustijns P, Hellings PW, Belmans A, Vanner S, Bulmer DC, Talavera K, Vanden Berghe P, Liston A, Boeckxstaens GE. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 150: 875-87.e9 [PMID: 26752109 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034]
85 Sundin J, Rangel I, Kumawat AK, Hultgren-Hörnquist E, Brummer RJ. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1068-1075 [PMID: 24919810 DOI: 10.3109/00365521.2014.926982]
86 Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 628-642 [PMID: 30347939 DOI: 10.5056/jnm18130]
87 He X, Cui LH, Wang XH, Yan ZH, Li C, Gong SD, Zheng Y, Luo Z, Wang Y. Modulation of inflammation by toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Oncotarget* 2017; 8: 113957-113965 [PMID: 29371960 DOI: 10.18632/oncotarget.23045]
88 Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Altered colonic sensory and barrier functions by CRF: roles of TLR4 and IL-1. *J Endocrinol* 2018; 239: 241-252 [PMID: 30139928 DOI: 10.1530/JOE-18-0441]
89 Mallaret G, Lashermes A, Meleine M, Boudieu L, Barbier J, Aissouni Y, Gelot A, Chassaing B, Gewirtz AT, Ardid D, Carvalho FA. Involvement of toll-like receptor 5 in mouse model of colonic hypersensitivity induced by neonatal maternal separation. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 3903-3916 [PMID: 36157543 DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3903]
90 Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, Gewirtz AT, Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology* 2012; 143: 1006-16.e4 [PMID: 22732731 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.034]
91 Gao J, Xiong T, Grabauskas G, Owyang C. Mucosal Serotonin Reuptake Transporter Expression in Irritable Bowel Syndrome Is Modulated by Gut Microbiota Via Mast Cell-Prostaglandin E2. *Gastroenterology* 2022; 162: 1962-1974.e6 [PMID: 35167867 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.02.016]
92 顾湘. 具核梭杆菌参与肠易激综合征肠道菌群失调和内脏高敏感发生的相关机制研究. 博士 2020 [DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2020.004083]
93 Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 17-24 [PMID: 29100842 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2]
94 Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, Koskenpato J, Anttila VJ, Tillonen J, Satokari R, Arkkila P. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1321-1331 [PMID: 32343000 DOI: 10.1111/apt.15740]
95 Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, Salonen A, de Vos WM, König J, Brummer RJ. The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00034 [PMID: 31009405 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000034]
96 Hamazaki M, Sawada T, Yamamura T, Maeda K, Mizutani Y, Ishikawa E, Furune S, Yamamoto K, Ishikawa T, Kakushima N, Furukawa K, Ohno E, Honda T, Kawashima H, Ishigami M, Nakamura M, Fujishiro M. Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 342 [PMID: 35836115 DOI: 10.1186/s12876-022-02408-5]
97 El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-867 [PMID: 31852769 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319630]
98 Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, Verhasselt B, van Vlierberghe H, De Vos M, Raes J, De Looze D. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 145-157.e8 [PMID: 32681922 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.013]
99 Yau YK, Su Q, Xu Z, Tang W, Ching JYL, Mak JWY, Cheung CP, Fung M, Ip M, Chan PKS, Wu JCY, Chan FKL, Ng SC. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 58: 795-804 [PMID: 37667968 DOI: 10.1111/apt.17703]
100 Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018; 67: 2107-2115 [PMID: 29980607 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316434]
101 Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, Kassam Z, Sadovsky RG, Elliott RJ, Budree S, Kim M, Keller MJ. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 675-685 [PMID: 31326345 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30198-0]
102 邢寒阳, 陈东风, 但凤. 粪菌移植治疗肠易激综合征的疗效: Meta分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2022; 31: 1234-1240 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.11.006]
103 Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 2330-2332 [PMID: 32701590 DOI: 10.1097/CM9.0000000000000954]

104 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloi M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljević T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-580 [PMID: 28087657 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017]

105 Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, Putignani L, Fischer M, Keller JJ, Costello SP, Sokol H, Kump P, Satokari R, Kahn SA, Kao D, Arkkila P, Kuijper EJ, Vehreschild MJG, Pintus C, Lopetuso L, Masucci L, Scaldaferri F, Terveer EM, Nieuwdorp M, López-Sanromán A, Kupcinskas J, Hart A, Tilg H, Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2019; 68: 2111-2121 [PMID: 31563878 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319548]

106 Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, Wagner M, Stadlbauer V, Eherer A, Hoffmann KM, Deutschmann A, Reicht G, Reiter L, Slawitsch P, Gorkiewicz G, Högenauer C. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 67-77 [PMID: 29052237 DOI: 10.1111/apt.14387]

107 Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ, Hartman JH, Huuskonen L, Korpela K, Salojärvi J, Aalvink S, de Vos WM, D'Haens GR, Zoetendal EG, Ponsioen CY. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *ISME J* 2017; 11: 1877-1889 [PMID: 28398347 DOI: 10.1038/ismej.2017.44]

108 Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Kishimoto T, Kitazawa M, Kurokawa S, Nakashima M, Takeshita K, Suda W, Mimura M, Hattori M, Kanai T. Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion* 2017; 96: 29-38 [PMID: 28628918 DOI: 10.1159/000471919]

109 Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 2 [PMID: 30719428 DOI: 10.3389/fcimb.2019.00002]

110 郭世强, 刘春林, 吴清念, 张晓槟. 粪菌移植治疗感染后肠易激综合征的临床疗效. 临床药物治疗杂志 2021; 19: 63-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.014]

111 王纯. 粪菌移植治疗帕金森病患者肠易激综合征样症状的有效性和安全性的临床研究. 硕士 2021 [DOI: 10.27001/d.cnki.gtjyu.2021.000112]

112 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 上海预防医学会微生态专业委员会. 菌群移植途径的选择与建立临床应用中国专家共识. 中华胃肠外科杂志 2020; 23: 14-20 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00228]

113 傅伟强, 黄才斌. 粪菌移植治疗腹泻型肠易激综合征研究进展. 实用临床医学 2022; 23: 122-127 [DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2022.03.035]

114 Schmidt TSB, Li SS, Maistrenko OM, Akanni W, Coelho LP, Dolai S, Fullam A, Glazek AM, Hercog R, Herrema H, Jung F, Kandels S, Orakov A, Thielemann R, von Stetten M, Van Rossum T, Benes V, Borody TJ, de Vos WM, Ponsioen CY, Nieuwdorp M, Bork P. Drivers and determinants of strain dynamics following fecal microbiota transplantation. *Nat Med* 2022; 28: 1902-1912 [PMID: 36109636 DOI: 10.1038/s41591-022-01913-0]

115 Ianiro G, Punčochář M, Karcher N, Porcari S, Armanini F, Asnicar F, Beghini F, Blanco-Míguez A, Cumbo F, Manghi P, Pinto F, Masucci L, Quaranta G, De Giorgi S, Sciumè GD, Bibbò S, Del Chierico F, Putignani L, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Valles-Colomer M, Cammarota G, Segata N. Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases. *Nat Med* 2022; 28: 1913-1923 [PMID: 36109637 DOI: 10.1038/s41591-022-01964-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月28日; 31(22): 933-939

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.933

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌?

张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路 宁, 权 昕, 殷 坤, 李安娜, 张明鑫

张雅楠, 权昕, 殷坤, 李安娜, 西安医学院 陕西省西安市 710000

张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 张明鑫, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

张雅楠, 主要从事肠道菌群与消化道疾病的研究.

基金项目: 陕西省重点研发计划, No. 2022JM-502和2023-YBSF-072; 陕西省自然科学基础研究计划, No. 2022JQ-980; 陕西省卫生健康科研基金, No. 2022E008.

作者贡献分布: 张雅楠、崔曼莉、张灵敏、路宁主要负责文献的收集与初稿的撰写; 张雅楠、权昕、殷坤、李安娜负责文章图表的制作; 张明鑫负责文稿的审校.

通讯作者: 张明鑫, 主任医师, 博士, 710077, 西安市莲湖区丰镐西路48号, 西安医学院第一附属医院消化内科. zmx3115@163.com

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-10-28
接受日期: 2023-11-03
在线出版日期: 2023-11-28

Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach?

Ya-Nan Zhang, Man-Li Cui, Ling-Min Zhang, Ning Lu, Xin Quan, Kun Yin, An-Na Li, Ming-Xin Zhang

Ya-Nan Zhang, Xin Quan, Kun Yin, An-Na Li, Xi'an Medical University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

Ya-Nan Zhang, Man-Li Cui, Ling-Min Zhang, Ning Lu, Ming-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Shaanxi Province Key Research and Development Program, No. 2022JM-502 and No. 2023-YBSF-072; Natural Science Basic Research Plan in Shaanxi Province, No. 2022JQ-980; Provincial Health Research Foundation in Shaanxi Province, No. 2022E008.

Corresponding author: Ming-Xin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-10-28
Accepted: 2023-11-03
Published online: 2023-11-28

Abstract

The impact of the gut microbiota on the well-being and pathology of the host has garnered growing interest. In recent times, there has been a surge in understanding the mechanistic connections between the gut microbiota and cancer, particularly in relation to the genesis, progression, and therapeutic approaches for gastric cancer. The dysbiosis of the intestinal microbiome stands as a significant determinant in the etiology of gastric cancer. Currently, a preliminary consensus exists, although the precise mechanism remains incompletely understood. As research progresses, it becomes increasingly evident that intestinal flora significantly contributes to the therapeutic approach for gastric cancer. This paper gives a comprehensive review of the impact of intestinal flora on gastric cancer, examines the role of the intestinal microbiome in the management of gastric cancer, and elucidates the potential of utilizing the intestinal microbiome as an anti-tumor therapy, with an aim to furnish a point of reference and stimulate future research endeavors.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Gastric cancer; Chemotherapy; Radiotherapy; Probiotics; Fecal microbiota transplantation

Citation: Zhang YN, Cui ML, Zhang LM, Lu N, Quan X, Yin K, Li AN, Zhang MX. Gut microbiota in gastric cancer: A determinant of etiology or a therapeutic approach? Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(22): 933-939

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/933.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.933

摘要

肠道菌群对宿主健康和疾病的影响越来越引起人们的关注. 近年来, 肠道菌群与癌症之间的机制联系具有可能相关性, 包括肠道菌群在胃癌发生、发展和治疗中的作用. 肠道菌群失调是胃癌的促成因素之一, 目前已有初步共识, 但其确切的作用机制尚不完全清楚. 并且随着研究的深入, 肠道菌群在胃癌治疗中也发挥着重要作用. 本文综述了肠道菌群对胃癌的影响, 阐述了肠道菌群对胃癌发生发展中的作用, 讨论了肠道菌群在致癌或胃癌治疗中的可能作用. 旨在为今后的进一步研究提供参考和思路.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 胃癌; 放疗; 化疗; 益生菌; 粪便移植

核心提要: 肠道菌群及其衍生物可能通过诱导炎症、氧化应激、遗传毒性、宿主免疫应答紊乱等机制促进肿瘤的发生. 此外, 肠道菌群还可能通过益生菌、粪便移植、放化疗和免疫治疗等方法来达到治疗胃癌的作用.

文献来源: 张雅楠, 崔曼莉, 张灵敏, 路宁, 权昕, 殷坤, 李安娜, 张明鑫. 肠道菌群与胃癌: 致癌还是治癌? 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 933-939

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/933.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.933

0 引言

肠道菌群是一个复杂的、动态的、空间异质性的生态系统[1]. 肠道菌群与宿主共生, 在动态平衡的状态下维持机体正常生理过程[2]. 但当肠道菌群发生紊乱时, 可能会影响肿瘤的发生和发展[3]. 本文综述了肠道菌群与胃癌之间的关系(图1), 一方面, 肠道菌群促进肿瘤的发生, 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)分泌的毒力因子CagA可通过CEACAM和HopQ结合的T4SS注入黏膜细胞, 促进细胞增殖, 提高肿瘤细胞转化率. 此外, 从具核梭杆菌中提取的Fap2可通过与Gal-GalNac结合介导肿瘤进展, 而具核梭杆菌的OMVs也可刺激结肠上皮细胞产生TNF并触发白介素-8信号. FadA是具核梭杆菌的另一种致病因子, 可与上皮细胞上的E-钙粘蛋白相互作用, 通过β-连环蛋白信号激活NF-κB通路, 导致肿瘤发生. 另一方面, 肠道菌群也可抑制肿瘤的发生, 如细菌代谢产物可增加产生IFN-γ的$CD8^+$ T细胞, 增强免疫检查点抑制剂在小鼠模型中的治疗效果. 而来自肠道细菌的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)也可刺激杯状细胞形成黏液, 抑制NF-κB通路活化, 促进B细胞分泌sIgA, 从而增强免疫反应能力. 此外, 本文探讨了肠道菌群如何影响放化疗和免疫治疗的疗效, 以及如何通过益生菌、粪便移植等参与胃癌的治疗. 希望能为这方面的研究者提供新的参考和思路.

1 肠道菌群与胃癌的概述

1.1 *肠道菌群* 肠道菌群是一种居住在人类肠道内的微生物群落[4]. 人类肠道菌群的破坏是胃部疾病的诱发因素之一[5]. 大量的临床前研究揭示了肠道菌群在胃癌发生和发展中的作用[6]. 研究表明肠道菌群失调可以产生致癌效应菌, 通过分泌毒素损伤肠道细胞, 诱发胃肠道癌症. 相反, 健康的肠道微生物群可以抑制条件致病菌的生长, 形成胃黏膜防御屏障[7](表1). 因此, 研究不同状态下肠道菌群的组成具有重要意义[8].

1.2 *胃癌* 胃癌是全球范围内导致死亡的主要癌症之一, 是一种常见的恶性肿瘤[9]. 胃癌是由多种因素共同作用的, 其中包括肠道菌群的失调性改变. 由于*H. pylori*在胃癌发生中的作用已被广泛研究, 所以本文主要讨论其他菌群失调对胃癌发生的影响[10]. 据了解, 早期胃癌患者的症状不明显, 胃癌定期筛查率低, 所以大多数患者在诊疗时已经处于进展期或晚期. 所以肠道菌群与胃癌之间的关系研究是十分必要的.

2 肠道菌群促进胃癌的发展

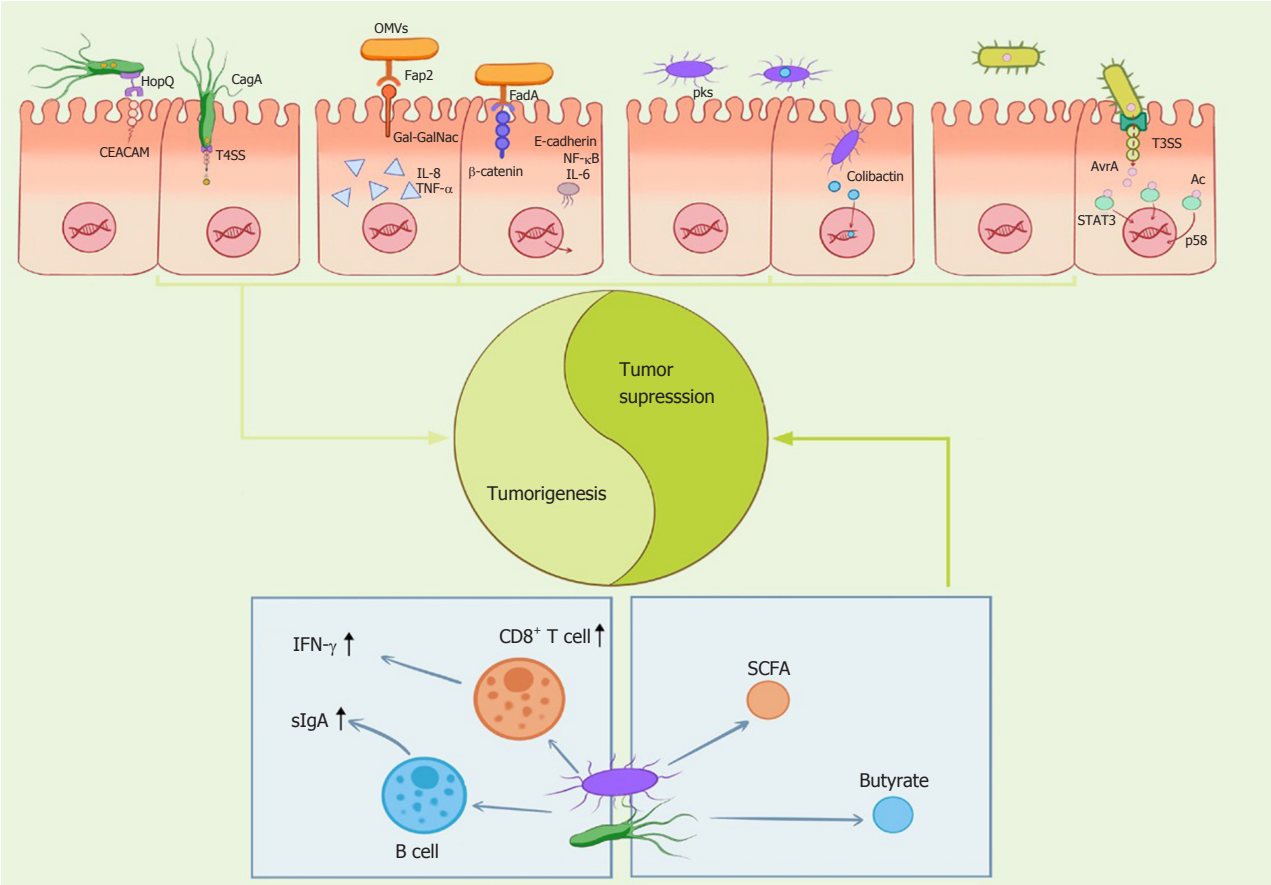
近年来, 随着新一代基因组测序等技术的广泛应用以及肠道菌群的深入研究, 初步证实了人类胃肠道中复杂的微生物在代谢、炎症和癌症进展中的关键作用[11,12], 其中主要包括肠道菌群, 它可能通过诱导氧化应激、遗传毒性、宿主免疫应答紊乱和慢性炎症等机制促进肿瘤的发生[8], 还可能通过激活致癌途径、破坏宿主DNA、诱发炎症来加速肿瘤的进展[13-18].

2.1 *肠道菌群参与胃肠道稳态的调节* 肠道菌群在调节胃肠道稳态方面发挥着重要作用[19]. 目前普遍认为, *H. pylori*感染、或长期服用可能影响肠道菌群的药物, 例如抗生素、质子泵抑制剂、H_2受体拮抗剂、益生菌等, 均可影响肠道菌群的变化[20]. 而肠道菌群的改变, 又可对其代谢产物、肠粘膜屏障等产生影响, 从而打破胃肠道稳态, 引起胃黏膜由健康到癌症的转变. 因此, 研究不同胃黏膜状态下肠道菌群的变化对探究其可能的作用机制及指导未来的治疗具有重要意义.

2.2 *肠道菌群及其衍生物促进胃癌* 近年来, 随着高通量测序技术以及代谢组学等发展, 肠道菌群及其代谢产物, 如SCFAs、次级胆汁酸、乳酸和色氨酸衍生物, 可能对肿瘤的形成和进展具有广泛的影响[21-23], 例如, 消化道内的梭状芽胞杆菌可以分解脂肪生成次级胆汁酸而致癌[20]. 肠道菌群及其代谢产物还参与了胃癌的发生.

表 1 不同种类肠道菌群在胃癌中的应用和(或)机制

菌门水平	属水平	应用/机制
Firmicutes	*Peptostreptococcus, Dialister, Mogibacterium*	可作为胃癌诊断的生物标志物
Bacteroidetes	*Prevotella 7*	作为胃癌新的生物标志物和/或预防靶点
Nitrospirae	*Nitrospira*	增加硝酸还原酶和亚硝酸还原酶的功能, 促进胃的恶性转化
Lactococcus	*Veilonella, Fusobacterium*	乳酸水平的升高增加了碳水化合物的消化和吸收
Genus Streptococcus	*Peptostreptococcus, Prevotella*	能量代谢和含氮化合物浓度增加
Streptococcus	*Peptostreptococcus, Lactobacillus*	代谢模式改变, 免疫系统功能紊乱
Lactobacillus	*Streptococcus, Acinetobacter*	增加的代谢物如氨基酸, 碳水化合物和碳水化合物结合物



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.933 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 肠道菌群调节肿瘤发生和肿瘤抑制的机制. IL-8:白介素-8; SCFA: 短链脂肪酸.

例如, 研究发现半乳糖和氨基酸等代谢产物在胃癌患者中富集[8]. 胃癌中的乳酸杆菌可以增加外源性乳酸, 诱导活性氧的产生, 为肿瘤细胞提供能量, 并且促进上皮-间质的转化, 从而促进胃癌细胞的生长和转移[24]. 因此, 研究肠道菌群及其衍生物在促进胃癌机制方面具有重要意义.

2.3 肠道菌群通过介导炎症促进胃癌 肠道菌群可以通过诱导炎症或免疫抑制途径来间接发挥促肿瘤作用[25], 例如破坏抗炎和促炎信号通路等平衡[26]. 肠道菌群失调可导致肠道微生态发生改变, 并且激活胃肠道黏膜中的炎症因子, 例如激活氧化应激、释放一氧化氮、产生和分泌促炎细胞因子和环氧化酶2, 来参与胃癌的进展[6]. 此外, 特定细菌的富集也可能通过改变代谢模式, 例如增加核苷酸代谢和含氮化合物[27,28], 来促进胃癌的发生和发展. Kwon等[29]利用野生型无菌小鼠模型, 发现肠微生物组的移植, 是通过增加F4/80、Ki67和CD44v9/GSⅡ凝集素的表达来诱导胃癌发生. 此外, 胃癌患者粪便脱硫弧菌属可产生H_2S, 有利于促癌炎症因子的释放[30]. 因

表 2 不同的肠道菌群和放化疗药物之间的促进作用及可能机制

参考文献	研究类型	菌群	相关机制	结论
Li *et al*[37], 2021	临床研究	乳酸杆菌、巨球型菌属	化疗药物通过作用于致病菌影响胃癌	研究表明, 乳酸杆菌及巨球型菌属与胃癌有关, 菌群水平可提高化疗疗效
Zhang *et al*[38], 2021	临床研究	脆弱双歧杆菌、大肠杆菌、嗜粘杆菌、嗜血杆菌、雷克菌、普拉氏梭杆菌、梭状杆菌等	丁酸盐可通过阻断核因子κβ信号通路, 诱导T细胞活化来防止癌变, 梭状芽孢杆菌可激活炎症反应中的细胞信号通路等	胃肠道癌症患者的粪便雷克菌丰度改变, 可能是化疗疗效的预测指标
Chen *et al*[39], 2022	临床研究	拟杆菌, 放线菌, 增效菌, 厚壁菌, 梭杆菌, 变形杆菌, 疣状微生物	未提及	胃癌患者是否发生淋巴结转移和(或)接受化疗, 肠道菌群特征均有显著差异. 此外, 肠道菌群与Ki67和HER2指标相关, 可提供肠道菌群作为肿瘤预后标志物的可能性
Yuan *et al*[40], 2022	临床研究	拟杆菌、普雷沃氏菌	奥沙利铂分布于肠绒毛细胞, 使其发生凋亡, 引起肠道菌群的变化, 从而进一步感染受损的粘膜并引起炎症	奥沙利铂治疗增加了拟杆菌的丰度, 降低了普雷沃氏菌的丰度.其可能与奥沙利铂诱导的肠道损伤有关

此, 肠道菌群通过介导炎症在促肿瘤方面发挥着重要作用.

3 肠道菌群在胃癌治疗中的作用

前述研究表明[11-19], 肠道菌群通过不同机制在肿瘤发生和发展中起着重要的作用. 并且随着研究的不断深入, 人们发现肠道菌群在胃癌预防和治疗中也具有潜在的临床价值.

3.1 *肠道菌群的抗肿瘤作用* 目前, 学者们主要通过益生菌、粪便移植、合理应用抗生素等干预, 调节肠道菌群的组成, 从而提高抗肿瘤治疗的疗效[31]. 益生菌作为重要的生物制剂, 在临床治疗中具有抗肿瘤作用, 但其具体机制尚不清楚[32]. 大量研究表明[33], 包括乳酸菌在内的益生菌不仅可以增强胃肠道健康, 而且可以预防癌症的发生. 此外, 益生菌在辅助胃癌的治疗中也发挥着重要作用. 在接受胃切除术的胃癌患者中, 益生菌能够明显改善患者的预后, 包括降低术后发生炎症的风险、恢复肠道微生物稳态等[34]. 而接受其他形式抗癌的患者, 应用益生菌可能会减少不良反应的发生[35]. 粪便移植则通过改变受体肠道菌群的组成, 提高肿瘤免疫治疗的疗效, 从而减轻肿瘤治疗的副作用[36]. 例如, 已有研究证实, 接受菌群移植可逆转部分患者对PD-1疗法无响应的情况[37]. 所以, 亟需深入探究肠道菌群如何通过益生菌、粪便移植等干预来发挥抗肿瘤作用.

3.2 *肠道菌群提高放疗及化疗疗效* 不同肠道菌群与放化疗药物之间的促进作用及可能的机制对癌症患者的影响(表2). 肠道菌群的代谢产物, 例如SCFA、丙酸盐、犬尿喹啉酸和吲哚-3-甲醛可保护胃癌患者免受放疗的副作用, 从而提高患者的生存率[41]. 用万古霉素处理小鼠肠道中的产SCFA细菌, 可以增强放疗的抗肿瘤疗效[42]. 此外, 放射治疗可引起肠道菌群的数量和丰度发生改变, 通过激活免疫细胞$CD8^+$ T细胞, 增强放疗疗效. 同时会使小鼠肠道菌群中拟杆菌门丰度增加, 艰难梭菌丰度下降.肠道中的益生菌鼠李糖乳杆菌可将肠干细胞迁移至基底部, 从而保护肠道免受辐射诱导的细胞损伤.

3.3 *肠道菌群影响免疫治疗疗效* 肠道菌群不仅能够通过免疫机制来预防和抑制癌症[43], 而且能够影响肿瘤免疫治疗的疗效, 包括免疫检查点抑制剂、过继性细胞治疗等[44]. 免疫治疗在胃癌中的潜在应用引起了广泛关注, 它通过诱导、增强或抑制免疫反应来治疗疾病[45]. 一些研究证实, 肠道菌群及其代谢产物可能通过分泌细胞因子和增强T细胞浸润[46,47], 对胃癌免疫治疗产生广泛的影响. 此外, 研究人员利用粪便样本测序的方法, 区分了对免疫检查点抑制剂有反应者和无反应者的群体, 并阐明了特定的微生物[48]可能与肿瘤[49-51]的免疫增强和免疫细胞浸润有关. 总之, 肠道菌群及其代谢产物可能影响胃癌的免疫治疗疗效.

4 总结与展望

近年来, 研究表明胃癌在很大程度上归因于肠道菌群的失调或紊乱. 肠道菌群不仅可以拮抗体内某些原癌基因的激活, 降解或清除某些致癌因子, 而且还能激发体内的某些抗肿瘤的菌群或因子. 本文综述了肠道菌群与胃

癌之间的关系, 阐明了肠道菌群促进癌症发生发展的机制, 讨论了肠道菌群可能通过益生菌、粪便移植、放化疗和免疫治疗等方法治疗胃癌的作用.

肠道菌群对人类疾病和健康的影响受到了广泛的关注, 今后仍有很大的研究潜力. 因此, 我们要关注肠道菌群与胃癌之间的相关性, 探究肠道菌群促进胃癌的发病机制以及在胃癌治疗中的作用, 阐明肠道菌群可作为抗肿瘤治疗的策略, 努力探寻新的治疗靶点, 促进肠道菌群在精准医疗中的转化. 旨在为今后胃癌的临床治疗奠定理论基础.

5 参考文献

1 Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 625913 [PMID: 33816335 DOI: 10.3389/fcimb.2021.625913]
2 Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 473-493 [PMID: 30317530 DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4]
3 Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230 [PMID: 22972295 DOI: 10.1038/nature11550]
4 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
5 Ianiro G, Molina-Infante J, Gasbarrini A. Gastric Microbiota. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 68-71 [PMID: 26372828 DOI: 10.1111/hel.12260]
6 Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, Gu X, Zhang J, Nomoto D, Okadome K, Baba H, Qiu P. Gut microbiome in gastrointestinal cancer: a friend or foe? *Int J Biol Sci* 2022; 18: 4101-4117 [PMID: 35844804 DOI: 10.7150/ijbs.69331]
7 Xu B, Wang X, Wang H, Cao L, Ge Y, Yuan B, Gao R, Li J. Efficacy and safety of herbal formulas with the function of gut microbiota regulation for gastric and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 875225 [PMID: 35992176 DOI: 10.3389/fcimb.2022.875225]
8 Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol* 2023; 14: 1183331 [PMID: 37457738 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1183331]
9 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
10 Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Roviello G, Catalano M, Połom K. Interdisciplinary insights into the link between gut microbiome and gastric carcinogenesis-what is currently known? *Gastric Cancer* 2022; 25: 1-10 [PMID: 34741681 DOI: 10.1007/s10120-021-01260-y]
11 Knight ZA, Tan K, Birsoy K, Schmidt S, Garrison JL, Wysocki RW, Emiliano A, Ekstrand MI, Friedman JM. Molecular profiling of activated neurons by phosphorylated ribosome capture. *Cell* 2012; 151: 1126-1137 [PMID: 23178128 DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.039]
12 Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-336 [PMID: 21677749 DOI: 10.1038/nature10213]
13 Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. Fusobacterium nucleatum Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor-κB, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]
14 Sayed IM, Sahan AZ, Venkova T, Chakraborty A, Mukhopadhyay D, Bimczok D, Beswick EJ, Reyes VE, Pinchuk I, Sahoo D, Ghosh P, Hazra TK, Das S. Helicobacter pylori infection downregulates the DNA glycosylase NEIL2, resulting in increased genome damage and inflammation in gastric epithelial cells. *J Biol Chem* 2020; 295: 11082-11098 [PMID: 32518160 DOI: 10.1074/jbc.RA119.009981]
15 Han T, Jing X, Bao J, Zhao L, Zhang A, Miao R, Guo H, Zhou B, Zhang S, Sun J, Shi J. H. pylori infection alters repair of DNA double-strand breaks via SNHG17. *J Clin Invest* 2020; 130: 3901-3918 [PMID: 32538894 DOI: 10.1172/JCI125581]
16 Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Watanabe H, Masuda K, Nishimoto Y, Kubo M, Hosoda F, Rokutan H, Matsumoto M, Takamaru H, Yamada M, Matsuda T, Iwasaki M, Yamaji T, Yachida T, Soga T, Kurokawa K, Toyoda A, Ogura Y, Hayashi T, Hatakeyama M, Nakagama H, Saito Y, Fukuda S, Shibata T, Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 968-976 [PMID: 31171880 DOI: 10.1038/s41591-019-0458-7]
17 Elinav E, Garrett WS, Trinchieri G, Wargo J. The cancer microbiome. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 371-376 [PMID: 31186547 DOI: 10.1038/s41568-019-0155-3]
18 Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer. *Science* 2019; 364: 1133-1135 [PMID: 31221845 DOI: 10.1126/science.aaw2367]
19 Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Dysbiotic infection in the stomach. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11450-11457 [PMID: 26523109 DOI: 10.3748/wig.v21.i40.11450]
20 Lu Y, Liu H, Yang K, Mao Y, Meng L, Yang L, Ouyang G, Liu W. A comprehensive update: gastrointestinal microflora, gastric cancer and gastric premalignant condition, and intervention by traditional Chinese medicine. *J Zhejiang Univ Sci B* 2022; 23: 1-18 [PMID: 35029085 DOI: 10.1631/jzus.B2100182]
21 O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 691-706 [PMID: 27848961 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.165]
22 Jaye K, Li CG, Chang D, Bhuyan DJ. The role of key gut microbial metabolites in the development and treatment of cancer. *Gut Microbes* 2022; 14: 2038865 [PMID: 35220885 DOI: 10.1080/19490976.2022.2038865]
23 Hanus M, Parada-Venegas D, Landskron G, Wielandt AM, Hurtado C, Alvarez K, Hermoso MA, López-Köstner F, De la Fuente M. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Front Immunol* 2021; 12: 612826 [PMID: 33841394 DOI: 10.3389/fimmu.2021.612826]
24 Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N. Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872: 188309 [PMID: 31394110 DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.07.004]
25 Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 527-539 [PMID: 28676707 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72]
26 Wilmes P, Martin-Gallausiaux C, Ostaszewski M, Aho VTE, Novikova PV, Laczny CC, Schneider JG. The gut microbiome molecular complex in human health and disease. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1201-1206 [PMID: 36108612 DOI: 10.1016/j.chom.2022.08.016]

27 Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-Associated Microbiota in Gastric Cancer Tissues Compared With Non-cancer Tissues. *Front Microbiol* 2019; 10: 1261 [PMID: 31231345 DOI: 10.3389/fmicb.2019.01261]

28 Man SM. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 721-737 [PMID: 30185915 DOI: 10.1038/s41575-018-0054-1]

29 Kwon SK, Park JC, Kim KH, Yoon J, Cho Y, Lee B, Lee JJ, Jeong H, Oh Y, Kim SH, Lee SD, Hwang BR, Chung Y, Kim JF, Nam KT, Lee YC. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice. *Gut* 2022; 71: 1266-1276 [PMID: 34389621 DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324489]

30 Liu S, Dai J, Lan X, Fan B, Dong T, Zhang Y, Han M. Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *Microb Pathog* 2021; 151: 104747 [PMID: 33484807 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104747]

31 Deng H, Fan X. [The role of intestinal microbiota in tumor occurrence, development and immunotherapy: a review]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao* 2022; 38: 2105-2119 [PMID: 35786465 DOI: 10.13345/j.cjb.210711]

32 Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26: 2503-2509 [PMID: 29704110 DOI: 10.1007/s00520-018-4216-z]

33 Ghosh T, Beniwal A, Semwal A, Navani NK. Mechanistic Insights Into Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria Associated With Ethnic Fermented Dairy Products. *Front Microbiol* 2019; 10: 502 [PMID: 30972037 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00502]

34 Zheng C, Chen T, Lu J, Wei K, Tian H, Liu W, Xu T, Wang X, Wang S, Yang R, Yang Y, Liu Z, Wei H, Deng X. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Food Funct* 2021; 12: 6294-6308 [PMID: 34052844 DOI: 10.1039/d1fo01375k]

35 Juan Z, Chen J, Ding B, Yongping L, Liu K, Wang L, Le Y, Liao Q, Shi J, Huang J, Wu Y, Ma D, Ouyang W, Tong J. Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: a randomised, double-blind, and placebo-controlled trial. *Eur J Cancer* 2022; 161: 10-22 [PMID: 34896904 DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.006]

36 Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, Adler K, Dick-Necula D, Raskin S, Bloch N, Rotin D, Anafi L, Avivi C, Melnichenko J, Steinberg-Silman Y, Mamtani R, Harati H, Asher N, Shapira-Frommer R, Brosh-Nissimov T, Eshet Y, Ben-Simon S, Ziv O, Khan MAW, Amit M, Ajami NJ, Barshack I, Schachter J, Wargo JA, Koren O, Markel G, Boursi B. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371: 602-609 [PMID: 33303685 DOI: 10.1126/science.abb5920]

37 Li N, Bai C, Zhao L, Sun Z, Ge Y, Li X. The Relationship Between Gut Microbiome Features and Chemotherapy Response in Gastrointestinal Cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 781697 [PMID: 35004303 DOI: 10.3389/fnoc.2021.781697]

38 Zhang Y, Shen J, Shi X, Du Y, Niu Y, Jin G, Wang Z, Lyu J. Gut microbiome analysis as a predictive marker for the gastric cancer patients. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021; 105: 803-814 [PMID: 33404833 DOI: 10.1007/s00253-020-11043-7]

39 Chen C, Shen J, Du Y, Shi X, Niu Y, Jin G, Liu Y, Shi Y, Lyu J, Lin L. Characteristics of gut microbiota in patients with gastric cancer by surgery, chemotherapy and lymph node metastasis. *Clin Transl Oncol* 2022; 24: 2181-2190 [PMID: 35794453 DOI: 10.1007/s12094-022-02875-y]

40 Yuan W, Xiao X, Yu X, Xie F, Feng P, Malik K, Wu J, Ye Z, Zhang P, Li X. Probiotic Therapy (BIO-THREE) Mitigates Intestinal Microbial Imbalance and Intestinal Damage Caused by Oxaliplatin. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2022; 14: 60-71 [PMID: 33956306 DOI: 10.1007/s12602-021-09795-3]

41 Guo H, Chou WC, Lai Y, Liang K, Tam JW, Brickey WJ, Chen L, Montgomery ND, Li X, Bohannon LM, Sung AD, Chao NJ, Peled JU, Gomes ALC, van den Brink MRM, French MJ, Macintyre AN, Sempowski GD, Tan X, Sartor RB, Lu K, Ting JPY. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites. *Science* 2020; 370 [PMID: 33122357 DOI: 10.1126/science.aay9097]

42 Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, Gil-de-Gómez L, Verginadis I, Bittinger K, Pustylnikov S, Pierini S, Perales-Linares R, Blair IA, Mesaros CA, Snyder NW, Bushman F, Koumenis C, Facciabene A. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J Clin Invest* 2020; 130: 466-479 [PMID: 31815742 DOI: 10.1172/JCI124332]

43 Yang L, Wang Y, Wang H. Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer. *Oncol Lett* 2019; 18: 5681-5690 [PMID: 31788040 DOI: 10.3892/ol.2019.10935]

44 Zhang X, Pan Z. Influence of microbiota on immunity and immunotherapy for gastric and esophageal cancers. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2020; 8: 206-214 [PMID: 32665852 DOI: 10.1093/gastro/goaa014]

45 Schupack DA, Mars RAT, Voelker DH, Abeykoon JP, Kashyap PC. The promise of the gut microbiome as part of individualized treatment strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 7-25 [PMID: 34453142 DOI: 10.1038/s41575-021-00499-1]

46 Zhao LY, Mei JX, Yu G, Lei L, Zhang WH, Liu K, Chen XL, Kołat D, Yang K, Hu JK. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 201 [PMID: 37179402 DOI: 10.1038/s41392-023-01406-7]

47 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]

48 Sethi V, Vitiello GA, Saxena D, Miller G, Dudeja V. The Role of the Microbiome in Immunologic Development and its Implication For Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Gastroenterology* 2019; 156: 2097-2115.e2 [PMID: 30768986 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.045]

49 Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* 2019; 25: 377-388 [PMID: 30842679 DOI: 10.1038/s41591-019-0377-7]

50 Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-108 [PMID: 29302014 DOI: 10.1126/science.aao3290]

51 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquelot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges

L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月28日; 31(22): 940-948

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.940

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中的疗效

杜海旭, 洪春霞, 喻 彤

杜海旭, 洪春霞, 喻彤, 浙江大学医学院附属金华医院药学部 浙江省金华市 321000

杜海旭, 药师, 研究方向为西药.

作者贡献分布: 杜海旭负责文章拟题撰写; 洪春霞负责润色修改; 喻彤负责收集资料.

通讯作者: 杜海旭, 药师, 321000, 浙江省金华市婺城区新狮街道龙翔街268号, 浙江大学医学院附属金华医院药学部. fldfrf@163.com

收稿日期: 2023-09-21
修回日期: 2023-10-27
接受日期: 2023-11-18
在线出版日期: 2023-11-28

Ertapenem combined with metronidazole for treatment of complex abdominal infections: Efficacy and impact on serum inflammatory indicators and T lymphocyte subsets

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu

Hai-Xu Du, Chun-Xia Hong, Tong Yu, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hai-Xu Du, Pharmacist, Department of Pharmacy, Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 268 Longxiang Street, Xinshi Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. fldfrf@163.com

Received: 2023-09-21
Revised: 2023-10-27
Accepted: 2023-11-18
Published online: 2023-11-28

Abstract

BACKGROUND

Complex intra-abdominal infections (cIAIs), often associated with abdominal trauma, have a complex etiology, are acute and severe, and have a high risk. They are an important cause of death in patients with abdominal trauma. Safe and effective treatment strategies are the factors affecting the prognosis of such patients.

AIM

To investigate the efficacy and safey of ertapenem combined with metronidazole in the treatment of cIAIs as well as the impact on serum inflammatory markers and T lymphocyte subsets, recovery status, and treatment costs.

METHODS

A total of 92 patients with cIAIs treated at our hospital from June 2021 to January 2023 were randomly divided into a control group and a study group, with 46 cases in each group. After admission, both groups received puncture drainage, continuous double-cannula irrigation, anti-infection therapy, organ function support, nutritional support, and other treatments. On this basis, the control group was treated with piperacillin/tazobactam combined with metronidazole, while the study group was treated with ertapenem combined with metronidazole. The therapeutic effects, recovery conditions, treatment costs, serum inflammatory indicators [procalcitonin (PCT), Toll-like receptor 4 (TLR-4), tumor necrosis factor-α (TNF-α), and C-reactive protein (CRP)], T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ratio), acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, adverse reactions, and bacterial culture results were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the study group was 93.48%, significantly higher than that of the control group (78.26%; $P < 0.05$). After 3 d and 7 d of treatment, the levels of serum PCT, TLR-4, TNF-α, and CRP in the study group were significantly

lower and the levels of serum $CD3^+$ and $CD4^+$ T lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The APACHE Ⅱ score and SOFA score of the study group were significantly lower than those of the control group after 3 d and 7 d of treatment ($P < 0.05$). The time to fever resolution, ICU stay duration, and hospital stay in the study group were significantly shorter than those of the control group, and the costs of drugs and other resources were less than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 4.35%, significantly lower than that of the control group (17.39%; $P < 0.05$). There was no significant difference in the distribution of pathogenic bacteria between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Ertapenem combined with metronidazole is effective in the treatment of cIAIs, which can reduce inflammation, improve immune function, control disease progression, reduce the risk of organ failure, reduce the economic burden of patients, and improve treatment safety.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Complex intra-abdominal infections; Metronidazole; Ertapenem; T lymphocyte subsets; Therapeutic effect; Economic burden; Procalcitonin; Toll-like receptor 4

Citation: Du HX, Hong CX, Yu T. Ertapenem combined with metronidazole for treatment of complex abdominal infections: Efficacy and impact on serum inflammatory indicators and T lymphocyte subsets. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(22): 940-948
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/940.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.940

摘要

背景

复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)与腹部创伤相关, 病因复杂, 病情急重, 危险系数高, 是导致腹部创伤患者死亡的重要原因, 安全、有效的治疗策略是患者预后的影响因素.

目的

基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合硝唑在cIAI治疗中的疗效.

方法

选取2021-06/2023-01我院92例cIAI患者, 随机分为对照组和研究组, 各46例. 两组入院后均寻找腹部感染灶, 积极进行穿刺引流、双套管持续冲洗、抗感染、器官功能支持、营养支持等一系列治疗, 于此基础上, 对照组采用哌拉西林/他唑巴坦联合甲硝唑治疗, 研究组采用厄他培南联合甲硝唑治疗. 比较两组治疗效果、康复情况、治疗费用、治疗前后血清炎症指标[降钙素原(procalcitonin, PCT)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]、T淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$)水平、急性生理学与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分、器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、不良反应、细菌培养结果.

结果

研究组治疗总有效率93.48%显著高于对照组78.26%($P<0.05$); 治疗3 d、7 d后研究组血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平低于对照组, 血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组($P<0.05$); 研究组治疗3 d、7 d后APACHE Ⅱ评分、SOFA评分低于对照组($P<0.05$); 研究组发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间短于对照组, 药品费用、其他资源费用少于对照组($P<0.05$); 研究组不良反应发生率4.35%低于对照组17.39%($P<0.05$); 两组治疗前、治疗后致病菌分布情况比较差异无统计学意义.

结论

厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI效果显著, 可减轻炎症反应, 改善免疫功能, 控制患者病情进展, 降低器官功能衰竭风险, 同时能减轻患者经济负担, 提高治疗安全性.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 复杂性腹腔感染; 甲硝唑; 厄他培南; T淋巴细胞亚群; 治疗效果; 经济负担; 降钙素原; Toll样受体4

核心提要: 复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)病情复杂, 且变化迅速, 是导致感染性休克、脓毒症的重要原因. 外科手术是临床治疗cIAI重要方案, 但术后仍需辅助抗感染以提升临床疗效. 临床多主张多种抗菌药物联合治疗. 厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦均为β-内酰胺酶广谱类抗生素, 对cIAI术后感染可起到较好的抑制效果. 本研究选取我院92例cIAI患者, 旨在进一步分析厄他培南联合甲硝唑的临床价值, 以期为cIAI的临床治疗提供理论依据.

文献来源: 杜海旭, 洪春霞, 喻彤. 基于血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况、治疗费用探究厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中的疗效. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 940-948
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/940.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.940

0 引言

复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections,

cIAI)是由胆囊炎合并穿孔、阑尾穿孔、肠道外伤性穿孔等病因在腹膜腔内诱发炎症及脓肿的病理特征, 其病情复杂, 且变化迅速, 是导致感染性休克、脓毒症的重要原因[1,2]. 有研究显示[3], cIAI病死率较高, 居ICU感染死亡因素第2位. 外科手术是临床治疗cIAI重要方案, 如穿刺引流、双套管持续冲洗术及腹腔镜等, 虽能有效清除感染病灶, 但术后仍需辅助抗感染以提升临床疗效[4]. cIAI致病菌多是革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌, 既往采用的甲硝唑虽有较好的抑菌作用, 但对于感染病菌复杂的cIAI, 单独使用治疗力度不足, 会导致治疗失败[5]. 此类患者临床多主张多种抗菌药物联合治疗. 厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦均为β-内酰胺酶广谱类抗生素, 对革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌等多种菌属可起到较好的抑制效果[6]. 本研究选取我院92例cIAI患者, 旨在进一步分析厄他培南联合甲硝唑的临床价值, 以期为cIAI的临床治疗提供理论依据. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采用有限元对照分析. 前瞻性选取2021-06/2023-01我院92例cIAI患者, 其中男42例, 女50例; 年龄(45-70)岁, 平均(57.5±6.25)岁. 采用电脑随机法将患者分为研究组(n = 46)和对照组(n = 46). 两组基线资料间无显著差异(P>0.05), 具有可比性. 见表1. 本研究经本院伦理委员会审核批准, 伦理批号: (2020)伦审(155)号.

诊断标准: 符合2019版《中国腹腔感染诊治指南》[7]中社区获得性cIAI的相关诊断, 并经体格检查、生化指标检查、影像检查及腹腔穿刺确诊. 入选条件: 具备明显的cIAI手术指征, 如胆囊炎合并穿孔、阑尾穿孔、肠道外伤性穿孔、急性十二指肠穿孔等; 感染局限于腹腔, 未出现全身扩散; 腹腔引流液病原菌检测及药敏试验显示对哌拉西林/他唑巴坦、厄他培南敏感; 患者或家属签署知情同意书. 排除条件: 脏器功能衰竭患者; 合并恶性肿瘤、免疫缺陷性疾病患者; 合并精神、认知障碍患者.

1.2 方法 治疗方法: (1)基础治疗: 包括穿刺引流、双套管冲洗、腹腔镜手术、器官功能支持、营养支持等; (2)对照组: 哌拉西林/他唑巴坦(品牌: 山东瑞阳制药, 规格: 0.625 g, 批准文号: 国药准字H20133350)静脉滴注, 4.5 g/次, 1次/8 h; 注射用甲硝唑(品牌: 吉林津升制药, 规格: 25 mg, 批准文号: 国药准字H20041392)静脉滴注, 0.5 g/次, 1次/8 h; (3)研究组: 注射用厄他培南(品牌: FAREVA Mirabel, 规格: 1 g, 注册证号: H20150481)静脉滴注, 1.5 g/次, 1次/8 h; 注射用甲硝唑用法用量均同对照组. 两组均治疗7 d.

1.3 观察指标 (1)参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》[8]评估治疗效果, 治愈: 临床症状及体征消失, 病原学与实验室指标检查正常; 显效: 临床症状及体征基本消失, 病原学与实验室指标基本恢复; 有效: 病情有所减轻, 但不明显; 无效: 症状未改善或病情恶化. 治愈、显效、有效例数计入总有效率; (2)血清炎症指标: 采集患者治疗前及治疗3 d后、7 d后外周静脉血5 mL, 离心15 min分离上层血清低温冰箱保存. 采用半定量免疫色谱法检测血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平, 酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)水平, 试剂盒均购自Alere Technologies AS; (3)血清T淋巴细胞亚群水平: 采集流式细胞仪(品牌: Sysmex Partec GmbH, 型号: CyFlow® Counter)检测、T淋巴细胞亚群$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$水平, 并计算$CD4^+/CD8^+$; (4)采用急性生理学与慢性健康状况Ⅱ[9](acute physiology and chronic health evaluationⅡ, APACHEⅡ)评分评估治疗前及治疗3 d后、7 d后病情严重程度, 评分越高表示病情越严重; 以器官功能衰竭[10](sequential organ failure assessment, SOFA)评分评估患者治疗前及治疗3 d后、7 d后预后, 评分越高则预后效果越差; (5)康复情况及治疗费用: 记录患者发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间、药品费用、其他资源费及治疗期间; (6)不良反应: 包括、恶心/呕吐、腹泻、头痛、皮疹、静脉炎; (7)细菌培养结果: 治疗前后进行药敏试验检测致病菌分布情况.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 25.0进行数据分析, 计数资料采用χ^2检验, 以(n, %)表示; 计量资料采用重复测量方差分析, 以F检验, 进一步两两比较采用LSD-t检验, 以(mean±SD)表示. P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗效果 研究组治疗总有效率93.48%显著高于对照组78.26%(P<0.05). 见表2.

2.2 血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平 重复测量方差分析: 血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平组间-时间点交互作用比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 组间比较, 研究组治疗3 d、7 d后血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平低于对照组(P<0.05); 组内比较, 两组治疗前、治疗3 d、7 d后血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平呈逐渐降低趋势(P<0.05). 见表3、图1.

2.3 血清T淋巴细胞亚群水平 重复测量方差分析: 血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平组间-时间点交互作用比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 组间比较, 研究组治疗3 d、7 d后血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组(P<0.05); 组内比较, 两组治疗前、治疗3 d、7 d后血清

表 1　基线资料

组别	n	年龄 (mean ± SD, 岁)	性别(%)		体重指数 (mean ± SD, kg/m^2)	手术类型(%)			病情程度(%)		腹腔积液(%)		感染病因(%)		
			男	女		穿刺引流	双套管冲洗	腹腔镜手术	中轻度	重度	是	否	革兰阴性菌	革兰阳性菌	厌氧菌
研究组	46	56.95 ± 6.28	19(41.30)	27(58.70)	23.18 ± 1.29	24(52.17)	15(32.61)	7(15.22)	38(82.61)	8(17.39)	13(28.26)	33(71.74)	16(34.78)	23(50.00)	7(15.22)
对照组	46	58.13 ± 6.19	23(50.00)	23(50.00)	23.51 ± 1.43	23(50.00)	14(30.43)	9(19.57)	35(76.09)	11(23.91)	17(36.96)	29(63.04)	18(39.13)	20(43.48)	8(17.39)
χ^2/t		0.908		0.701	1.162		0.306			0.597		0.791		0.394	
P		0.367		0.403	0.248		0.858			0.440		0.374		0.821	

表 2　治疗效果[n(%)]

组别	n	无效	有效	显效	治愈	总有效
研究组	46	3(6.52)	10(21.74)	13(28.26)	20(43.48)	43(93.48)
对照组	46	10(21.74)	11(23.91)	10(21.74)	15(32.61)	36(78.26)
χ^2						4.390
P						0.036

表 3　血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平(mean ± SD)

指标	组别	n	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
PCT(ng/L)	研究组	46	15.12 ± 3.04	4.93 ± 1.61	0.51 ± 0.12
	对照组	46	14.76 ± 2.85	6.18 ± 1.87	0.89 ± 0.26
	组间			F = 8.492, P<0.001	
	时间			F = 29.584, P<0.001	
	组间-时间交互			F = 13.511, P<0.001	
TLR-4(μg/L)	研究组	46	49.26 ± 8.57	37.15 ± 4.46	35.34 ± 3.81
	对照组	46	48.62 ± 8.19	39.72 ± 4.71	37.26 ± 4.03
	组间			F = 5.139, P = 0.007	
	时间			F = 25.839, P<0.001	
	组间-时间交互			F = 7.288, P<0.001	
TNF-α(ng/L)	研究组	46	67.39 ± 10.58	32.41 ± 7.08	25.14 ± 6.32
	对照组	46	65.87 ± 10.23	40.46 ± 8.25	30.75 ± 6.80
	组间			F = 8.317, P<0.001	
	时间			F = 40.211, P<0.001	
	组间-时间交互			F = 19.543, P<0.001	
CRP(mg/L)	研究组	46	58.64 ± 9.72	29.86 ± 6.15	5.39 ± 1.62
	对照组	46	57.33 ± 9.15	35.49 ± 7.22	7.41 ± 1.85
	组间			F = 7.954, P<0.001	
	时间			F = 48.936, P<0.001	
	组间-时间交互			F = 22.719, P<0.001	

PCT: 降钙素原; TLR-4: Toll样受体4; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; CRP: C反应蛋白.

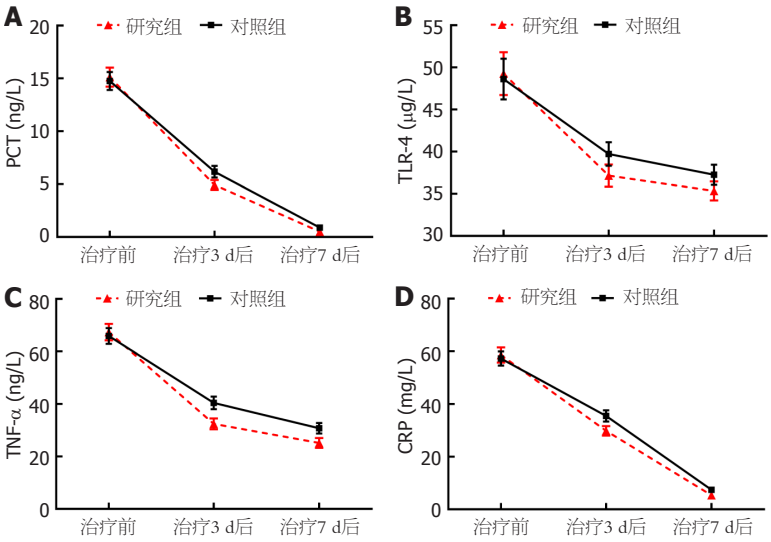
CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平呈逐渐升高趋势(P<0.05). 见表4、图2.

2.4 APACHEⅡ评分、SOFA评分 重复测量方差分析: APACHEⅡ评分、SOFA评分组间-时间点交互作用比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 组间比较, 研究组治疗3 d、7 d后APACHEⅡ评分、SOFA评分低于对照组(P<0.05); 组内比较, 两组治疗前、治疗3 d、7 d后APACHEⅡ评分、SOFA评分呈逐渐降低趋势(P<0.05). 见表5、图3.

2.5 康复情况及治疗费用 研究组发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间短于对照组, 药品费用、其他资源费用少于对照组(P<0.05). 见表6.

表 4　血清T淋巴细胞亚群水平(mean ± SD)

指标	组别	*n*	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
	研究组	46	29.77 ± 3.81	40.18 ± 3.93	46.32 ± 3.58
	对照组	46	30.25 ± 3.94	37.42 ± 3.86	41.26 ± 3.76
$CD3^+$(%)	组间		F = 7.186, P<0.001		
	时间		F = 29.753, P<0.001		
	组间−时间交互		F = 12.755, P<0.001		
	研究组	46	27.42 ± 5.36	36.64 ± 5.01	38.17 ± 4.85
	对照组	46	28.10 ± 5.53	34.26 ± 5.31	35.69 ± 5.11
$CD4^+$(%)	组间		F = 4.981, P = 0.037		
	时间		F = 27.543, P<0.001		
	组间−时间交互		F = 7.148, P<0.001		
	研究组	46	1.07 ± 0.25	1.51 ± 0.26	1.58 ± 0.29
	对照组	46	1.10 ± 0.27	1.38 ± 0.29	1.45 ± 0.26
$CD4^+/CD8^+$	组间		F = 7.288, P<0.001		
	时间		F = 19.432, P<0.001		
	组间−时间交互		F = 9.385, P<0.001		



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.940 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　血清PCT、TLR−4、TNF−α、CRP水平变化折线图. A: 两组治疗前后血清PCT水平变化折线图; B: 两组治疗前后血清TLR−4水平变化折线图; C: 两组治疗前后血清TNF−α水平变化折线图; D: 两组治疗前后血清CRP水平变化折线图. PCT: 降钙素原; TLR−4: Toll样受体4; TNF−α: 肿瘤坏死因子−α; CRP: C反应蛋白.

2.6 不良反应　研究组不良反应发生率4.35%低于对照组17.39%(P<0.05). 见表7.

2.7 细菌培养结果　研究组46例患者治疗前分离出59株致病菌, 治疗7 d后分离出9株致病菌; 对照组46例患者治疗前分离出57株致病菌, 治疗7 d后分离出20株致病菌. 两组治疗前、治疗后致病菌分布情况比较差异无统计学意义; 治疗后两组病菌分布均较治疗前改善(P<0.05). 见表8.

3 讨论

腹腔感染是常见的感染性疾病, 多因坏死型炎症、消化道外伤、不洁外科手术所致, 依据感染范围分布可分为cIAI与非复杂性腹腔感染. cIAI病情较为严重, 临床治疗难度较大, 既往临床常采用手术联合抗生素治疗, 其中手术能快速清除积液, 改善腹腔环境, 联合抗生素以发挥抗菌作用, 提高临床疗效. 但抗菌药物使用过量或不当, 极易出现耐药性, 对患者预后造成不利影响[11]. 因此, 合理使用抗菌药物, 对治疗cIAI及降低病死率均起着至关重要的作用. 厄他培南属于碳青霉烯类抗菌药物, 抗菌谱广, 尤其对产超广谱β-内酰胺酶的革兰阴性菌具有较高的敏感性, 被多个权威指南推荐用于重度感染一线治疗药物[12,13]. 为了探究厄他培南治疗cIAI的临床价值,

表 5　APACHE II 评分、SOFA评分(mean ± SD, 分)

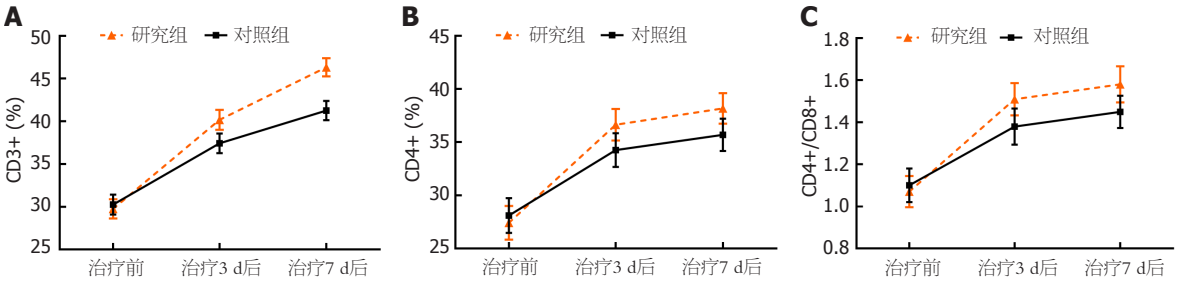
指标	组别	*n*	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
APACHE II	研究组	46	7.52 ± 2.16	3.67 ± 0.88	2.15 ± 0.64
	对照组	46	7.18 ± 2.04	4.81 ± 0.95	3.28 ± 0.87
	组间		F = 7.311, P<0.001		
	时间		F = 20.294, P<0.001		
	组间–时间交互		F = 10.858, P<0.001		
SOFA	研究组	46	10.26 ± 2.35	4.16 ± 0.97	2.43 ± 0.70
	对照组	46	9.71 ± 2.11	5.20 ± 1.12	3.61 ± 0.85
	组间		F = 8.253, P<0.001		
	时间		F = 22.779, P<0.001		
	组间–时间交互		F = 11.082, P<0.001		

APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况 II; SOFA: 器官功能衰竭.

表 6　康复情况及治疗费用(mean ± SD)

组别	*n*	发热消退时间(d)	ICU治疗时间(d)	住院时间(d)	药品费用(元)	其他资源费用(元)
研究组	46	7.18 ± 2.06	9.74 ± 2.23	14.62 ± 2.58	5813.74 ± 489.67	546.82 ± 87.64
对照组	46	9.42 ± 2.51	11.36 ± 2.75	16.37 ± 2.79	7891.26 ± 623.51	591.45 ± 95.13
t		4.679	3.103	3.123	17.773	2.340
P		<0.001	0.003	0.002	<0.001	0.022

ICU: 重症监护室.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.940 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　血清T淋巴细胞亚群水平变化折线图. A: 两组治疗前后血清$CD3^+$水平变化折线图; B: 两组治疗前后血清$CD4^+$水平变化折线图; C: 两组治疗前后血清$CD4^+/CD8^+$水平变化折线图.

本研究通过不同用药方案对治疗效果进行对比观察, 并积极探讨对血清PCT、TLR-4的影响.

本研究结果显示, 研究组治疗总有效率显著高于对照组(P<0.05), 发热消退时间、ICU治疗时间、住院时间短于对照组, 药品费用、其他资源费用少于对照组(P<0.05), 可见厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI能获得更佳的治疗效果, 可有效缩短患者康复进程, 减轻经济负担. 现阶段关于厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦在cIAI治疗中的研究较少, 仅张璐莹等[14]研究显示, 厄他培南治疗cIAI的有效率为60.8%, 高于哌拉西林/他唑巴坦的53.2%, 而本研究结果治疗有效率与既往研究存在差异, 考虑原因可能在于: 本研究采用联合用药方案以及用药剂量存在差异.

另外, 本研究还显示, 研究组不良反应发生率4.35%低于对照组17.39%(P<0.05), 说明厄他培南联合甲硝唑这一方案具有更高的安全性. 与对照组相比, 研究组之所以能够获得更佳的治疗效果与较少的不良反应, 原因在于厄他培南对β-内酰胺酶的稳定性较好, 合理使用耐药率低, 能够有效清除体内细菌, 降低内毒素和炎性因子水平[15]. 尽管如此, 在用药过程中, 临床医生仍需密切关注不良反应发生情况, 并需加强管理措施, 当不良反应发生后能够及时对症处理.

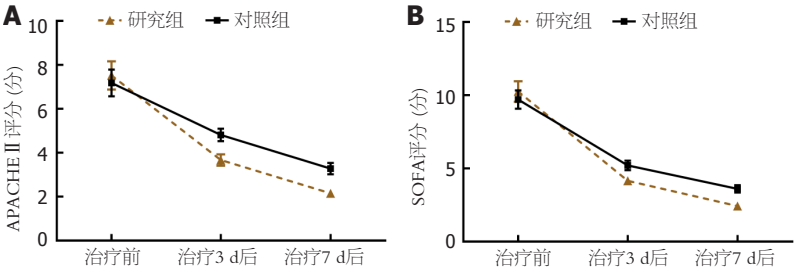
表 7　不良反应[*n*(%)]

组别	*n*	恶心/呕吐	腹泻	头痛	皮疹	静脉炎	合计
研究组	46	1(2.17)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.17)	2(4.35)[a]
对照组	46	3(6.52)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	8(17.39)[a]
χ^2							4.039
P							0.045

[a]: 部分患者同时发生两种不良反应, 已合并计算.

表 8　细菌培养结果[*n*(%)]

时间	组别	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌	屎肠球菌	产气肠杆菌	金黄色葡萄球菌	其他
治疗前	研究组	14(30.43)	11(23.91)	9(19.57)	6(13.04)	5(10.87)	4(8.70)	4(8.70)	6(13.04)
	对照组	13(28.26)	10(21.74)	7(15.22)	8(17.59)	4(8.70)	5(10.87)	3(6.52)	7(15.22)
	χ^2				1.028				
	P				0.994				
治疗7 d后	研究组	3(6.52)	2(4.35)	2(4.35)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
	对照组	6(13.04)	5(10.87)	3(6.52)	3(6.52)	2(4.35)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)
	χ^2				3.482				
	P				0.626				



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.940 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　APACHE Ⅱ评分、SOFA评分变化折线图. A: 两组治疗前后APACHE Ⅱ评分变化折线图; B: 两组治疗前后SOFA评分变化折线图. APACHE Ⅱ: 急性生理学与慢性健康状况Ⅱ; SOFA: 器官功能衰竭.

cIAI会引起全身炎症反应, 导致器官功能衰竭, 使病死率增高, 因此临床常采用广谱类抗生素进行抗感染治疗, 以尽快清除细菌感染, 改善患者治疗结局[16]. 内毒素是细菌致病启动因子, 一旦接触巨噬细胞会导致TNF-α等炎性因子大量释放, 诱发全身炎性反应[17]. PCT是反映机体炎性程度的指标蛋白, CRP是反应细菌感染程度的反应蛋白. TLR-4是一种跨膜蛋白, 与腹腔感染严重程度及预后密切相关[18]. 因此, TNF-α、PCT、CRP、TLR-4动态变化不仅与机体炎性反应程度相关, 且能反映患者预后. 本研究显示, 研究组治疗3 d、7 d后血清PCT、TLR-4、TNF-α、CRP水平低于对照组(*P*<0.05), 可见厄他培南联合甲硝唑在清除内毒素、降低炎性因子水平方面更具优势. 机体感染会造成患者免疫功能发生变化, 尤其是重症感染患者$CD4^+$T淋巴细胞和抗原细胞凋亡可导致抗体水平降低, 从而引发免疫功能紊乱, 加重器官功能损伤[19,20]. 本研究显示, 研究组治疗3 d、7 d后血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组(*P*<0.05), 提示厄他培南联合甲硝唑可有效改善机体免疫功能. 这是因为厄他培南抗菌谱覆盖革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌, 具有抗菌谱广、耐β-内酰胺酶、杀菌能力强的特点, 能够快速消除体内细菌, 从而促进身体较快恢复, 使机体免疫功能得到较快改善, 更有助于控制和减轻感染这也是本研究中研究组器官功能衰竭风险更小、疾病进展控制更好的重要因素. 本研究还显示, 研究组治疗3 d、7 d后APACHE Ⅱ评分、SOFA评分低于对照组(*P*<0.05), 可见相较于哌拉西林/他唑巴坦, 采用厄他培南联合甲硝唑在抑制cIAI病情进展, 改善患者预后方面更具优势. 此外, 细菌培养结果显示, 治疗后两组致病菌分布情况均较治疗前明显改善, 且研究组有四种致病菌未检测出, 而对照组有两种致病菌未检测出, 提示厄他培

南联合甲硝唑抗菌能力更强, 但两组间无显著差异, 可能以样本量有关.

4 结论

综上所述, 厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI疗效更显著, 可有效控制病情, 减轻炎性反应, 改善患者免疫功能, 有助于促进病情恢复, 降低器官功能衰竭风险, 同时能减轻患者经济负担, 提高治疗安全性. 但目前临床关于此类研究较少, 选取样本量有限, 治疗结果会出现偏倚, 随着治疗方案的推广, 后续有待选取大样本量做进一步分析.

文章亮点

实验背景

复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)病情较为严重, 临床治疗难度较大, 既往临床常采用手术联合抗生素治疗, 其中手术能快速清除积液, 改善腹腔环境, 联合抗生素以发挥抗菌作用, 提高临床疗效. 但抗菌药物使用过量或不当, 极易出现耐药性, 对患者预后造成不利影响. 因此, 合理使用抗菌药物, 对治疗cIAI及降低病死率均起着至关重要的作用.

实验动机

厄他培南与哌拉西林/他唑巴坦均为β-内酰胺酶广谱类抗生素, 对cIAI术后感染可起到较好的抑制效果.本研究选取我院92例cIAI患者, 旨在进一步分析厄他培南联合甲硝唑的临床价值, 以期为cIAI的临床治疗提供理论依据.

实验目标

本研究为了探究厄他培南治疗cIAI的临床价值, 通过不同用药方案对治疗效果进行对比观察, 并积极探讨对血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)的影响.

实验方法

选取2021-06/2023-01我院92例cIAI患者, 随机分为对照组和研究组, 两组入院后均予以一系列对症支持治疗, 于此基础上, 对照组采用哌拉西林/他唑巴坦联合甲硝唑治疗, 研究组采用厄他培南联合甲硝唑治疗. 比较两组治疗效果、康复情况、治疗费用、治疗前后血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、APACHEⅡ评分、SOFA评分、不良反应、细菌培养结果的差异.

实验结果

厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI效果显著, 可减轻炎症反应, 改善免疫功能, 控制患者病情进展, 降低器官功能衰竭风险, 同时能减轻患者经济负担, 提高治疗安全性. 应用厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI从临床和实验证明是有效的, 而且通过治疗疗效、血清[PCT、TLR-4、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]水平、治疗费用、T淋巴细胞亚群、APACHEⅡ评分、SOFA评分、不良反应探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

厄他培南联合甲硝唑治疗cIAI效果显著, 可减轻炎症反应, 改善免疫功能, 控制患者病情进展, 降低器官功能衰竭风险, 同时能减轻患者经济负担, 提高治疗安全性.

展望前景

厄他培南联合甲硝唑在复杂性腹腔感染治疗中疗效显著. 通过综合分析血清炎症指标、T淋巴细胞亚群、康复情况及治疗费用, 我们认为该治疗方案可有效缩短康复时间、降低治疗成本, 设计合理, 数据详实, 具有较高的临床应用价值. 对临床具有指导意义, 对复杂性腹腔感染治疗的研究具有借鉴意义.

5 参考文献

1 Ahmed S, Wilcox MH, Kirby A. Measuring outcomes in complicated intra-abdominal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 1-4 [PMID: 31567430 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000591]

2 Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, Ansaloni L, Adesunkanmi AK, Atanasov B, Augustin G, Bala M, Baraket O, Baral S, Biffl WL, Boermeester MA, Ceresoli M, Cerutti E, Chiara O, Cicuttin E, Chiarugi M, Coimbra R, Colak E, Corsi D, Cortese F, Cui Y, Damaskos D, De' Angelis N, Delibegovic S, Demetrashvili Z, De Simone B, de Jonge SW, Dhingra S, Di Bella S, Di Marzo F, Di Saverio S, Dogjani A, Duane TM, Enani MA, Fugazzola P, Galante JM, Gachabayov M, Ghnnam W, Gkiokas G, Gomes CA, Griffiths EA, Hardcastle TC, Hecker A, Herzog T, Kabir SMU, Karamarkovic A, Khokha V, Kim PK, Kim JI, Kirkpatrick AW, Kong V, Koshy RM, Kryvoruchko IA, Inaba K, Isik A, Iskandar K, Ivatury R, Labricciosa FM, Lee YY, Leppäniemi A, Litvin A, Luppi D, Machain GM, Maier RV, Marinis A, Marmorale C, Marwah S, Mesina C, Moore EE, Moore FA, Negoi I, Olaoye I, Ordoñez CA, Ouadii M, Peitzman AB, Perrone G, Pikoulis M, Pintar T, Pipitone G, Podda M, Raşa K, Ribeiro J, Rodrigues G, Rubio-Perez I, Sall I, Sato N, Sawyer RG, Segovia Lohse H, Sganga G, Shelat VG, Stephens I, Sugrue M, Tarasconi A, Tochie JN, Tolonen M, Tomadze G, Ulrych J, Vereczkei A, Viaggi B, Gurioli C, Casella C, Pagani L, Baiocchi GL, Catena F. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2021; 16: 49 [PMID: 34563232 DOI: 10.1186/s13017-021-00387-8]

3 中华医学会外科学分会; 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会; 中华外科杂志编辑部. 外科常见腹腔感染多学科诊治专家共识. 中华外科杂志 2021; 59: 161-178 [DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201223-00874]

4 许婧, 张静萍. 腹腔感染治疗中抗生素使用的基本原则、争议与

共识. 中国实用外科杂志 2019; 39: 564-568 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.06.10]
5 蓝海苟, 李艳娟, 王南斗, 刘军华. 哌拉西林-他唑巴坦钠与甲硝唑联用对严重腹腔感染患者的疗效及其对炎性因子水平改善的影响. 抗感染药学 2019; 16: 1465-1467 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2019.08-061]
6 Pedraza R, Kieffer N, Guzmán-Puche J, Artacho MJ, Pitart C, Hernández-García M, Vila J, Cantón R, Martinez-Martinez L. Hidden dissemination of carbapenem-susceptible OXA-48-producing Proteus mirabilis. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 3009-3015 [PMID: 35971566 DOI: 10.1093/jac/dkac267]
7 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组; 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国腹腔感染诊治指南(2019版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 1-16 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn 1005-2208.2020.01.01]
8 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则. 中国临床药理学杂志 2014; 9: 844-856 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.09.030]
9 Hansted AK, Møller MH, Møller AM, Vester-Andersen M. APACHE II score validation in emergency abdominal surgery. A post hoc analysis of the InCare trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020; 64: 180-187 [PMID: 31529462 DOI: 10.1111/aas.13476]
10 Matsuda J, Kato S, Yano H, Nitta G, Kono T, Ikenouchi T, Murata K, Kanoh M, Inamura Y, Takamiya T, Negi K, Sato A, Yamato T, Inaba O, Morita H, Matsumura Y, Nitta J, Yonetsu T. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score predicts mortality and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J Cardiol* 2020; 76: 295-302 [PMID: 32305260 DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.03.007]
11 Scott LJ. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs* 2019; 79: 315-324 [PMID: 30783960 DOI: 10.1007/s40265-019-01067-3]
12 Yoon YK, Moon C, Kim J, Heo ST, Lee MS, Lee S, Kwon KT, Kim SW; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society of Infectious Diseases. Korean Guidelines for Use of Antibiotics for Intra-abdominal Infections in Adults. *Infect Chemother* 2022; 54: 812-853 [PMID: 36596690 DOI: 10.3947/ic.2022.0156]
13 Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J, Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 76-90 [PMID: 30872156 DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.067]
14 张璐莹, 刘强. 厄他培南对比哌拉西林/他唑巴坦治疗复杂性腹腔感染的成本效果-分析. 中国药物评价 2017; 34: 386-389 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2017.05.018]
15 Academia EC, Jenrette JE, Mueller SW, McLaughlin JM. Evaluation of First-Dose, Intravenous Push Penicillins and Carbapenems in the Emergency Department. *J Pharm Pract* 2022; 35: 369-376 [PMID: 33302785 DOI: 10.1177/0897190020977758]
16 Surat G, Vogel U, Wiegering A, Germer CT, Lock JF. Defining the Scope of Antimicrobial Stewardship Interventions on the Prescription Quality of Antibiotics for Surgical Intra-Abdominal Infections. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10 [PMID: 33466628 DOI: 10.3390/antibiotics10010073]
17 Abu Rahma MZ, Mahran ZG, Shafik EA, Mohareb DA, Abd El-Rady NM, Mustafa MA, Khalil M, Abo-Amer YE, Abd-Elsalam S. The Role of Serum Procalcitonin Level as an Early Marker of Ascitic Fluid Infection in Post Hepatitic Cirrhotic Patients. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2021; 20: 61-67 [PMID: 32124702 DOI: 10.2174/1871523019666200303104932].]
18 海峰, 郭建凤, 岳柯萌, 吴超叶, 盖东和, 成伟霞. TNF α-308和TOLL样受体4基因多态性与老年胃癌根治术后腹腔感染和临床转归的关联. 中华医院感染学杂志 2022; 32: 1712-1716 [DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211447]
19 刘双庆(编译), 姚咏明(审校). 免疫细胞数量和中性粒细胞/淋巴细胞比值对腹腔感染所致脓毒症患者28天病死率的预测价值. 中华烧伤与创面修复杂志 2022; 38: 300-300 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2022.03.107]
20 李乐, 罗苑苑, 温敏勇. 脓毒症中医证型分布、病原学特征及T淋巴细胞亚群与预后的相关性研究. 广州中医药大学学报 2023; 40: 271-277 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.02.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年11月28日; 31(22): 949-952

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.949

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

腺垂体功能减退症误诊为胃肠炎1例

段盛蕾, 杜林柯, 郑 烈

段盛蕾, 杜林柯, 郑烈, 陕西省中医医院 陕西省西安市 710003

段盛蕾, 中级职称, 主要从事中医药防治胃肠道疾病的基础和临床研究.

基金项目: 西安市科技局计划项目, No. 23YXYJ0162; 陕西省中医医院“苗圃培优”计划项目, No. 2021-07; 陕西省自然科学基础研究计划一般项目, No. 2019JM-580(面上); 陕西省中医药管理局科研项目, No. 2019-ZZ-JC010; 陕西省中医医院院级课题, No. 2018-04和No. 2021-07.

作者贡献分布: 此文章由段盛蕾收集临床资料及执笔; 郑烈负责指导修改; 段盛蕾、郑烈、杜林柯负责查找文献; 论文写作由段盛蕾、郑烈共同完成.

通讯作者: 郑烈, 副主任医师, 710003, 陕西省西安市莲湖区西华门4号, 陕西省中医医院. 492688049@qq.com

收稿日期: 2023-10-22
修回日期: 2023-11-09
接受日期: 2023-11-18
在线出版日期: 2023-11-28

Misdiagnosis of hypopituitarism as gastroenteritis: A case report

Sheng-Lei Duan, Lin-Ke Du, Lie Zheng

Sheng-Lei Duan, Lin-Ke Du, Lie Zheng, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Supported by: Xi'an Science and Technology Bureau Plan Project, No. 23YXYJ0162; "Nursery Cultivation" Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2021-07; General Project of Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program, No. 2019JM-580; Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine Administration of Shaanxi Province, No. 2019-ZZ-JC010; Hospital Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2018-04 and No. 2021-07.

Corresponding author: Lie Zheng, Deputy Chief Physician, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 4 Xihuamen, Lianhu District, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. 492688049@qq.com

Received: 2023-10-22
Revised: 2023-11-09
Accepted: 2023-11-18
Published online: 2023-11-28

Abstract

BACKGROUND

The clinical manifestations of pituitary dysfunction are atypical, complex, and diverse, which can easily lead to misdiagnosis.

CASE SUMMARY

A 72-years-old male patient was admitted to the hospital due to "intermittent diarrhea for more than 10 years". He has previously been diagnosed with gastroenteritis, and the efficacy of oral administration of "norfloxacin and smecta" was not satisfactory. During hospitalization, he had mental symptoms such as delayed response, drowsiness, and difficulty answering questions. Upon examination, thyroid hormone levels, sex hormone levels, and cortisol levels were significantly reduced. Pituitary magnetic resonance imaging showed empty sella and pituitary compression, indicating hypopituitarism. After receiving glucocorticoid treatment, the patient's consciousness returned to normal and his diarrhea disappeared.

CONCLUSION

The clinical manifestations of hypopituitarism are atypical, complex, and diverse, which makes it prone to misdiagnosis and missed diagnosis. If not diagnosed and treated in a timely manner, pituitary crisis may occur, endangering patients' life. Hypofunction of the pituitary gland is not uncommon in clinical practice. For patients with dry and pale skin, poor elasticity or swelling, anemia, anorexia, constipation, hair loss, fear of cold, indifferent expression, low pitch, slow response, weakness, loss of appetite, nausea, vomiting, weight loss, slow heart rate, low heart sound, decreased blood pressure, hypoglycemia, *etc.*, hypofunction of the pituitary gland should be considered.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenohypopituitarism; Gastroenteritis; Misdiagnosis

Citation: Duan SL, Du LK, Zheng L. Misdiagnosis of hypopituitarism as gastroenteritis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(22): 949-952
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/949.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.949

摘要

背景

腺垂体功能减退临床表现不典型, 复杂多样, 易造成误诊.

病例简介

患者, 男, 72岁, 因“间断腹泻10年余”入院, 既往诊断为胃肠炎, 口服“氟哌酸、思密达”等疗效欠佳, 住院期间出现反应迟钝、嗜睡、对答不切题等精神症状, 查甲状腺激素水平、性激素水平、皮质醇水平均明显降低, 脑垂体MR显示空泡蝶鞍、垂体受压, 诊断为腺垂体功能减退, 给予激素治疗后患者神志恢复正常, 腹泻消失.

结论

腺垂体功能减退临床表现不典型, 复杂多样, 易出现漏诊及误诊, 若诊治不及时可出现垂体危象, 危及生命. 在临床中腺垂体功能减退症并不少见, 对于皮肤干燥苍白、弹性差或浮肿、贫血、纳差、便秘、毛发脱落、畏冷、表情淡漠、音调低沉、反应迟钝、虚弱无力、食欲减退、恶心、呕吐、体重减轻、心率缓慢、心音低钝、血压下降、低血糖等表现的患者要考虑是否存在腺垂体功能减退症.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腺垂体功能减退症; 胃肠炎; 误诊

核心提要: 本文对1例误诊为胃肠炎的腺垂体功能减退症患者进行分析, 对该病的定义、诊断、误诊、治疗等进行总结. 腺垂体功能减退症经积极完善相关检查和治疗, 预后尚可, 临床医生则应对此病加强认识, 以免漏诊、误诊.

文献来源: 段盛蕾, 杜林柯, 郑烈. 腺垂体功能减退症误诊为胃肠炎1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(22): 949-952
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i22/949.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i22.949

0 引言

腺垂体功能减退(hypopituitorism)是各种原因导致的腺垂体激素分泌减少, 临床表现以甲状腺、肾上腺、性腺等靶腺功能减退和鞍区占位症状为主, 因临床症状个体差异较大, 缺乏特异性, 加之腺垂体功能减退的诊断较为复杂, 目前部分相关检测方法和确诊阈值尚无统一的标准, 故易被误诊、漏诊[1]. 本文报道我院收治的1例腺垂体功能减退症的患者, 分析其临床特点、诊治方法, 提高临床医生的正确诊断率, 以降低其误诊率, 提高抢救成功率.

1 病例简介

1.1 主诉 患者, 男, 72岁, 因“间断腹泻10年余”入院.

1.2 现病史 患者10余年无明显诱因出现腹泻, 每日3-4次, 粪质稀糊状, 外院多次查胃肠镜检查未见异常, 外院诊断为胃肠炎, 患者一直间断口服“氟哌酸、思密达”及中药汤剂治疗, 疗效欠佳. 入院时症见: 腹泻, 每日可达4-5次, 质稀不成形, 伴腹胀, 畏寒怕冷, 口干, 纳眠差, 小便正常.

1.3 既往史 既往体健.

1.4 个人史和家族史 无特殊.

1.5 查体 查体: 体温35.8 ℃, 心率56次/分, 呼吸17次/分, 血压97/63 mmHg, 神志清, 对答切题, 查体合作, 全身皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结不大, 心肺未见异常. 腹平软, 未扪及明显包块.

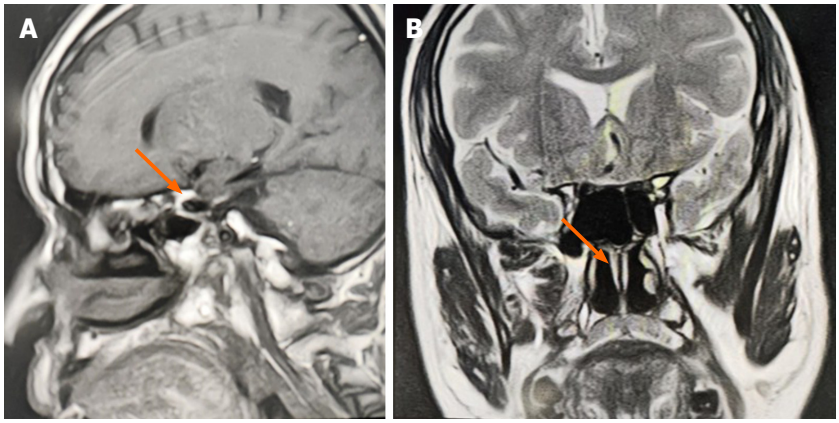
1.6 实验室及影像学检查 入院时查血尿粪常规、便培养、心电图、血凝、免疫球蛋白系列、风湿系列、ANCA、肿瘤标志物、BNP未见明显异常; 电解质: K 3.41 mmol/L. 肝功: 白蛋白正常范围, 前白蛋白95 mg/L. 甲功系列: T4 16.00 nmol/L T3 0.66 nmol/L, TSH正常范围, FT4 2.38 pmol/L、FT3 2.37 pmol/L. 胸部CT提示慢性支气管炎伴双肺间质性改变, 上下腹部CT未见异常, 提示胸腔积液、心包积液少量. 胃肠镜未见明显异常.

2 最终诊断

腺垂体功能减退, 肾上腺皮质功能减退, 甲状腺功能减退, 性腺功能减退.

3 治疗

入院后治疗以纠正电解质、营养支持、调节肠道菌群为主. 排除胃肠镜检查禁忌症, 住院第3天开始口服聚乙二醇电解质散清肠, 次日行胃肠镜检查, 胃肠镜检查结束后患者突然出现反应迟钝、嗜睡、对答不切题等精神症状, 四肢肌力正常, 完善脑垂体MR检查显示空泡蝶鞍、垂体受压(图1), 肾上腺CT未见异常, 性激素测定: 雌二醇<10 pg/mL, 睾酮21.29 ng/dL, 孕酮 0.10 ng/mL, 促卵泡刺激素正常范围, 泌乳素1.44 ng/mL, 促黄体生成素 0.44 mIU/mL. 皮质醇节律: 皮质醇1.57 ug/dL(早8点), 皮



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i22.949 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　本例脑垂体MRI. A: 矢状位T1WI; B: 冠状位T2WI. A、B图箭头所示为蝶鞍区为脑脊液充填, 垂体受压. MRI: 核磁共振成像.

质醇1.37 ug/dL(0点), 促肾上腺皮质激素14.40 pg/mL. 考虑腺垂体功能减退症, 5% GS 500 mL+氢化可的松注射液200 mg ivgtt(3 h内滴完), 之后5% GS 500 mL+氢化可的松注射液50-100 mg q6-8 h酌情给予, q4h复查电解质、血糖. 0.9% NS 400 mL+10%氯化钠130 mL输液泵22 mL/h. 住院4 d后患者病情平稳, 神志渐转清醒, 电解质正常, 激素改为醋酸泼尼松片早5 mg、晚2.5 mg口服.

4 结果和随访

出院后患者一直规律予口服生理剂量激素替代治疗, 精神可, 腹泻、腹胀等消化道症状逐渐消失, 2 mo后复查血、尿常规及肝、肾功能、电解质均未见异常, 甲状腺功能基本正常, 皮质醇10.12 ug/dL(早8点), 嘱患者内分泌科随访.

5 讨论

腺垂体功能减退症又称西蒙氏症(Simmond disease), 是指一种或多种垂体激素分泌不足或减少, 可能是由垂体或下丘脑的病变引起的. 腺垂体功能减退症仍然是一种较为罕见的疾病, 估计患病率为30-45/10万, 发病率为4-5/10万/年[2].

腺垂体功能减退症最常见的病因为产后大出血造成垂体前叶缺血性坏死, 其他原因为垂体、颅咽管、鞍区、下丘脑附近肿瘤术后, 此外还有感染性疾病及全身性疾病. 而男性病因主要以垂体瘤多见, 多数因术后引起, 也可见于空泡蝶鞍等. 其中空泡蝶鞍是指鞍隔扩大或缺如, 鞍上蛛网膜下腔和脑脊液疝入鞍内, 可引起蝶鞍扩大, 垂体受压, 从而导致腺垂体功能减退症[3]. 郑安锡等[4]研究发现, 对于空泡蝶鞍患者, 即使无垂体前叶功能不全减退的临床症状, 亦或者无相应激素水平降低, 其垂体前叶激素的储备功能亦存在缺陷. 空泡蝶鞍患者中合并垂体功能减退者为20%-50%.

腺垂体功能减退症起病隐匿, 其临床表现往往取决于其受损程度, 一般来说, 促性腺激素、生长激素、催乳素缺乏较早出现, TSH缺乏次之, 然后可伴ACTH缺乏[5,6]. 受损50%以上才出现临床症状, 75%时症状明显, 达95%时症状较重[7]. Asano等[8]在研究31名腺垂体功能减退症的老年患者的临床特征, 发现低钠血症(80.6%)和低血糖症(29.0%)的患病率较高, 同时认为低钠血症对该病的早期诊断有重要价值. Tarantini等[9]提出垂体功能减退伴继发性肾上腺功能不全常在早期被误诊, 高度怀疑是早期诊断的必要条件. 对于没有其他原因解释的低钠血症患者, 应始终进行血浆皮质醇水平的测定. 垂体各个内分泌轴激素的分泌各有其独自的特点, 腺垂体功能的评估需对各个内分泌轴的功能进行全面的分析. 腺垂体功能减退的诊断主要依据激素的基础水平测定和相应的激素激发试验.

腺垂体功能减退症可出现皮质醇缺乏性腹泻[10], 由皮质醇分泌不足引起, 胃蛋白酶及胃酸分泌减少, 影响消化吸收而出现腹泻, 腹泻每日可达7-8次, 粪便呈稀糊状. Vega等[11]报道两例患者在腹泻发作后出现意识受损和低血钠, 最后确诊腺垂体功能减退. 结合本例患者, 长期间断腹泻, 无鞍区占位及手术或放疗、颅内感染、外伤等继发因素, 目前考虑空泡蝶鞍所致的腺垂体功能减退, 入院时查电解质血钠正常, 胃肠镜清肠准备后突发意识模糊, 急查电解质血钠极低, 符合腺垂体功能减退发病的特征, 化验显示皮质醇及ACTH、甲功、性激素均明显下降, 同时结合垂体MRI结果, 考虑为空泡蝶鞍所致垂体受压而产生一系列的临床表现[1].

此外, Napier等[12]报道1例医生应用洛哌丁胺治疗慢性腹泻的患者时发生腺垂体功能不全的不良反应, 故当患者慢性腹泻选用止泻剂时应慎重, 避免药物引起的危

及生命的腺垂体功能不全的可能性.

6 结论

腺垂体功能减退临床表现不典型, 复杂多样, 易出现漏诊及误诊, 若诊治不及时可出现垂体危象, 危及生命. 在临床中腺垂体功能减退症并不少见, 对于皮肤干燥苍白、弹性差或浮肿、贫血、纳差、便秘、毛发脱落、畏冷、表情淡漠、音调低沉、反应迟钝、虚弱无力、食欲减退、恶心、呕吐、体重减轻、心率缓慢、心音低钝、血压下降、低血糖等表现的患者要考虑是否存在腺垂体功能减退症. 本例患者入院时查体显示低体温、心率缓慢等腺垂体功能减退症的表现, 因此每位医师在遇到此类患者时详细的病史资料一定要掌握, 以免误诊及漏诊腺垂体功能减退的诊治.

7 参考文献

1 Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 531-536 [PMID: 31082937 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000779]
2 Ebrahimi F, Christ E. Why do patients with hypopituitarism still present an increased mortality? *Ann Endocrinol (Paris)* 2023; 84: 285-290 [PMID: 36809815 DOI: 10.1016/j.ando.2023.02.002]
3 Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavò S, Cirillo S, Colao A, De Marinis L, Ferone D, Gasperi M, Grottoli S, Porcelli T, Ghigo E, degli Uberti E. Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 343-346 [PMID: 20208457 DOI: 10.1007/BF03346597]
4 郑安锡, 黄晓明, 袁晓东, 唐文华, 陈世平, 张瑜, 程文, 刘爽. 原发性空泡蝶鞍综合征临床分析. 重庆医科大学学报 2012; 37: 900-902 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.10.015]
5 Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, Banerji MA, Karam JG. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas* 2012; 72: 277-285 [PMID: 22727068 DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.05.002]
6 Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1651-1662 [PMID: 8043090 DOI: 10.1056/NEJM199406093302306]
7 Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 43A-44A [PMID: 24194624 DOI: 10.1210/jc.2013-v98i11-43A]
8 Asano T, Aoki A, Sasaki M, Ikoma A, Kakei M, Kawakami M, Ishikawa SE. Hyponatremia is the valuable manifestation for initiating diagnosis of hypopituitarism in elderly. *Endocr J* 2012; 59: 1015-1020 [PMID: 22850090 DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0067]
9 Tarantini F, Fumagalli S, Boncinelli L, Cavallini MC, Mossello E, Marchionni N. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: a case report. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 684-687 [PMID: 17923801 DOI: 10.1007/BF03347450]
10 Pierce M, Madison L. Evaluation and Initial Management of Hypopituitarism. *Pediatr Rev* 2016; 37: 370-376 [PMID: 27587639 DOI: 10.1542/pir.2015-0081]
11 Vega J, Goecke H, Carrasco A, Jensen D, Avilés C, Brusco F, González R, Santamarina M. [Hyponatremia associated to pituitary adenomas. Report of three patients]. *Rev Med Chil* 2009; 137: 1607-1612 [PMID: 20361138]
12 Napier C, Gan EH, Pearce SH. Loperamide-induced hypopituitarism. *BMJ Case Rep* 2016; 2016 [PMID: 27681351 DOI: 10.1136/bcr-2016-216384]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年11月28日; 31(22): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任.

3 手稿全文中文格式

3.1 *题名* 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 *作者* 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 *单位* 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 *第一作者简介* 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 *基金资助项目* 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 *通讯作者* 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 *关键词* 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词. 必要时可采用惯用的自由词. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

3.10 *正文标题层次* 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ⋯; B: ⋯; C: ⋯; D: ⋯; E: ⋯; F: ⋯; G:⋯. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用[a]P<0.05或[b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用[c]P<0.05和[d]P<0.01; 第3套为[e]P<0.05和[f]P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告⋯⋯, 研究[2-5]认为⋯⋯; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 12 月 8 日　第 31 卷　第 23 期　(Volume 31 Number 23)



23/2023

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 23>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年十二月八日 第三十一卷 第二十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年12月8日 第31卷 第23期 (总第739期)

述评

953 肥胖在急性胰腺炎中的作用研究进展

李壮丽, 孙昀

960 气囊辅助小肠镜在小肠疾病治疗中的应用

肖年军, 宁守斌

临床研究

965 溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血的关系及预警模型建立

周泽平, 朱书渊, 任玲玲

临床实践

973 结肠镜下息肉高频电切除术后禁食时间长短与出血、感染、穿孔发生的相关性研究

徐军斌

基础研究

981 结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床分期的相关性及对手术治疗预后的指导价值探究

孙兵, 岳世国

消　　息

959　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
964　《世界华人消化杂志》栏目设置
988　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委张涛, 医学博士后, 主任医师, 研究员, 博士生导师, 广西中医药大学附属瑞康医院消化二区主任, 国家中医药管理局重点专科脾胃病科学术带头人, 广西中医药重点学科脾胃病科学科带头人, 第四批全国中医临床优秀人才, 广西高校青年骨干教师, 国家自然科学基金评审专家. 主要研究方向为炎症性肠病中西医结合干预的临床与应用基础. 主持或参与国家级课题6项, 省部级课题12项, 主编及参编专著5部, 发表核心期刊论文40余篇, 其中SCI 3篇、获得实用型专利2项. 牵头或参与制定多项国家行业共识意见及标准. 以第一完成人身份获中国民族医药学会科学技术进步奖二等奖1项、三等奖1项、广西卫生适宜技术推广奖二等奖2项; 以参与者身份获中华中医药科学技术进步奖二等奖1项、上海科学技术进步奖二等奖1项.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-12-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 23 December 8, 2023

EDITORIAL

953 Role of obesity in pathogenesis of acute pancreatitis
Li ZL, Sun Y

960 Application of balloon-assisted enteroscopy in treatment of small intestinal diseases
Xiao NJ, Ning SB

CLINICAL RESEARCH

965 Relationship between periulcer mucosal inflammatory status and recurrent bleeding after successful treatment of gastric ulcer bleeding and establishment of an early warning model
Zhou ZP, Zhu SY, Ren LL

CLINICAL PRACTICE

973 Correlation between fasting time and bleeding, infection, and perforation after high-frequency electroresection of polyps under colonoscopy
Xu JB

BASIC RESEARCH

981 Expression of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p in colon cancer: Correlation with clinical stage and value in predicting prognosis after surgical treatment
Sun B, Yue SG

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 23 December 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tao Zhang, Chief Physician, Gastroenterology Department, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, No. 10 Huadong Road, Xingning District, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 327664246@qq.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 8, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月8日; 31(23): 953-959

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.953

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肥胖在急性胰腺炎中的作用研究进展

李壮丽, 孙 昀

李壮丽, 中国人民解放军联勤保障部队第901医院(安徽医科大学临床学院)重症医学科 安徽省合肥市 230031

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学一科 安徽省合肥市 230601

李壮丽, 主治医师, 研究方向为脓毒症和急性胰腺炎相关方向.

基金项目: 安徽医科大学第二附属医院国家自然科学基金孵育项目(面上), No. 2022GMFY09; 皖南医学院教学医院自然科学基金项目, No. JXYY202109.

作者贡献分布: 论文撰写由李壮丽完成; 论文审阅修改由孙昀完成.

通讯作者: 孙昀, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, 230601, 合肥市经济技术开发区芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院. sunyun15@163.com

收稿日期: 2023-10-22
修回日期: 2023-11-10
接受日期: 2023-11-18
在线出版日期: 2023-12-08

Role of obesity in pathogenesis of acute pancreatitis

Zhuang-Li Li, Yun Sun

Zhuang-Li Li, Department of Critical Care Medicine, The 901 Hospital of The Joint Logistic Support Force of the Chinese People`s Liberation Army, Clinic College, Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China

Yun Sun, The First Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation Incubation Plan of Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 2022GMFY09; The Scientific Research Fund of Wannan Medical College, No. JXYY202109.

Corresponding author: Yun Sun, Chief Physician, Associate Professor, Doctoral Supervisor, The First Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 678 Furong Road, Hefei Economic and Technological Development Zone, Hefei 230601, Anhui Province, China. sunyun15@163.com

Received: 2023-10-22
Revised: 2023-11-10
Accepted: 2023-11-18
Published online: 2023-12-08

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common digestive disorders that cause hospitalization. While most of patients with AP have a mild to moderate disease and recover rapidly, about 20% of patients with AP have a severe disease and experience substantial morbidity and mortality from local and/or systemic compli-cations. The incidence of obesity has increased worldwide, and its epidemiological characteristics and rising trend are consistent with those of AP. Therefore, obesity has probably contributed to the increase in the incidence and severity of AP. However, previous studies have generated conflicting results, and some studies demonstrated that obesity is a protective factor in patients with AP. Here we discuss the role of obesity in the pathogenesis of AP and the underlying mechanisms based on clinically relevant studies.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obesity; Acute pancreatitis; Obesity paradox

Citation: Li ZL, Sun Y. Role of obesity in pathogenesis of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(23): 953-959
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/953.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.953

摘要

急性胰腺炎是导致患者住院的一种最常见消化疾病之一, 多数患者为轻中度, 恢复较快, 临床约20%患者因局部和/或全身并发症而发展为重症, 发病率和死亡率较高. 肥胖在全球范围内发病率日益增多, 其流行病学特点和升高趋势与急性胰腺炎一致, 肥胖可能增加

了急性胰腺炎的发病率和严重程度. 然而, 也有研究得出了相互矛盾的结果, 即肥胖对急性胰腺炎患者有保护作用. 本综述结合临床相关研究, 探讨肥胖在急性胰腺炎发病中的作用及其潜在机制.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肥胖; 急性胰腺炎; 肥胖悖论

核心提要: 急性胰腺炎以局部炎性反应为主, 而重症患者以全身炎症反应, 多器官功能障碍和胰腺局部坏死为特征. 肥胖患者全身脂肪量增加, 基础代谢率增高, 可能对急性胰腺炎病情严重程度产生不利影响; 但同时肥胖患者由于脂肪代偿能力较正常体重者更高, 重症时可能起到延迟病程发展的作用. 目前对于肥胖在急性胰腺炎发病中的作用争议较大, 有待大样本前瞻性临床试验进一步研究.

文献来源: 李壮丽, 孙昀. 肥胖在急性胰腺炎中的作用研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(23): 953-959
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/953.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.953

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种原因致胰酶异常激活消化自身胰腺组织及周围器官引起胰腺局部炎症反应, 甚至多器官功能障碍为特征的疾病, 是临床上最常见的消化系统疾病之一. 发病率约为每10万人中110-140人, 多数患者为轻症, 自限性. 临床上约20%的患者因合并胰腺或胰腺周围组织坏死和器官功能功能衰竭而发展为中度甚至重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 死亡率约20%[1]. 这类患者多需要入住重症监护室治疗. AP常见病因有胆源性, 酒精性胰腺炎等, 近年来随着人们生活水平提高, 高脂血症性胰腺炎明显增加, 在中国, 甚至已成为继胆石症之后的第二大病因[2]; 其他病因还包括自身免疫性, 创伤性, 药物性等; 临床上导致AP加重的危险因素较多, 如并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 脓毒症等全身并发症, 大面积胰腺坏死等局部并发症. 近年来研究发现, AP患者中肥胖人群占比越来越多, 且肥胖的AP患者易进展为SAP, 易并发ARDS及器官功能衰竭等, 预后较非肥胖患者更差[3].

肥胖是目前全球突出的公共卫生问题和疾病负担, 一项纳入了195个国家的人口统计数据显示, 2015年全球约有6亿成人肥胖人群和1亿儿童肥胖人群, 成人超重人口约占总人口的35%, 肥胖者达10%以上, 且这一数字仍在上升趋势[4]. 在中国, 肥胖患病率自2004年的3.1%升高到2018年的8.1%, 人数迅速上升[5]. 肥胖可导致患代谢相关疾病的风险增加, 如心血管疾病, 2型糖尿病, 高血压及慢性肾病等[6], 并可致AP发病率增加和病情加重[7,8]. 然而, 近年来也有研究发现, 肥胖在心血管疾病[9], 慢性阻塞性肺疾病[10]和慢性肾病中[11], 不仅不会加重病情, 反而可以起到保护作用, 即肥胖患者相较于正常体重患者而言, 这些疾病的病死率反而降低, 即“肥胖悖论”. 这种现象在AP患者中亦有发现[12]. 本文就肥胖的定义, 肥胖对AP患者可能的发病机制进一步探讨.

1 肥胖的定义及分级

世界卫生组织[13]将肥胖定义为危害健康的过量或异常脂肪堆积, 人体脂肪含量的测量可通过水下称重法及核磁共振成像(MRI)检查法等. 临床上普遍采用简便易行的体重指数(body mass index, BMI)[体重(kg)/身高(m)^2]来估计体脂量, 并依据BMI将体重分为四级, 分别为, 低于正常体重者: BMI≤18.5 kg/m^2; 正常体重: 18.6-25 kg/m^2; 超重: 25-30 kg/m^2; 肥胖: BMI≥30 kg/m^2. 但这一标准主要是针对欧美人群, 由于种族差异, 这一分级标准并不适应于中国乃至亚洲人群[14], 故而中国肥胖工作组提出了针对中国成年人群的BMI分级标准, BMI≤18.5 kg/m^{2}为低体重, 18.5-24 kg/m^{2}正常, 24-28 kg/m^{2}超重, ≥28 kg/m^{2}为肥胖[15]. 这一分级标准同世界卫生组织对于亚洲人群的BMI分级标准一致.

BMI作为反应肥胖程度的人体计量学指标, 虽简便易行, 临床易获取, 但不能反应全身脂肪分布情况, 如皮下脂肪分布、内脏脂肪组织分布及内脏脂肪与肌肉的比例等. 而腹部肥胖和内脏脂肪/肌肉比值被认为与心血管疾病和重症急性胰腺炎发病成正相关[16,17]. 目前评估腹部脂肪量的方法有腰围(waist circumference, WC), 腰臀比(waist hip rate, WHR)等. 男女由于体型差异, 采用腰围判断肥胖的标准亦不同, 对于男性而言, 腰围≥102 cm为肥胖; 而对于女性而言, 腰围≥88 cm为肥胖. 同样, 腰臀比在男女之间亦存在差异, 男性腰臀比≥0.95为肥胖, 而女性肥胖者腰臀比≥0.80. 腰围和腰臀比被认为比BMI更能反应内脏脂肪组织分布情况, 是腹部肥胖常用的评估手段[18,19].

2 肥胖加重急性胰腺炎

AP作为一种炎症性疾病, 其进展趋势和临床预后取决于疾病严重程度. 鉴于目前对于SAP有限的治疗手段及高死亡率形势下, 对危险因素的干预就显得至关重要. 前已述及, AP常见病因为胆石症及酒精性, 高甘油三酯性胰腺炎占比越来越高, 且高甘油三酯性胰腺炎相较于其他病因更严重[22], 高甘油三酯血症患者发生局部并

发症的频次和程度随着甘油三酯水平的增加而显著增加[23]. 这些引起胰腺炎最常见的病因均与肥胖相关. 研究显示[24], 年轻人群出现胆石症与个体超重或肥胖相关, 肥胖患者体内胆固醇晶体生长过快导致胆汁中胆固醇结石形成, 导致胆石症, 继发胰腺炎, 提示肥胖可能是影响AP发病的一个重要因素. 有研究显示, BMI在23-28 kg/m^{2}范围内AP发病风险显著增加[25]. 而Dobszai的研究指出[26], BMI大于25 kg/m^{2}的AP患者更易进展成SAP, 而BMI大于30 kg/m^{2}的AP患者死亡风险明显增加. Blaszczak的研究也表明[27], 肥胖是AP的独立危险因素, 可加重AP病情及导致死亡率增加. 目前对于肥胖导致胰腺炎病情加重及死亡率增加的机制尚不完全明确, 常见的假说有以下几种.

2.1 脂质介质 肥胖者体内脂肪组织超过体重的30%, 而甘油三酯占脂肪组织的80%以上. 高甘油三酯使得肥胖的胰腺炎患者病情更重, 死亡率增加, 提示甘油三酯在肥胖导致急性胰腺炎过程中可能起到介导作用[25], 血甘油三酯越高, 胰腺坏死越严重[28]. 有研究认为[29], 体内多余的甘油三酯被胰脂肪酶分解为游离脂肪酸, 其对胰腺腺泡细胞和胰腺血管内皮均具有脂毒性, 导致胰腺微循环障碍, 进而致多器官功能损伤, 加重病情. 另外, 高甘油三酯血症使血液粘度增加, 血流减慢, 胰腺导管和腺泡细胞缺血, 导致胰腺自身消化和细胞损伤, 使病情加重[30]. 再次, 胰腺腺泡细胞的体外实验研究表明, 在SAP患者的血清及坏死脂肪组织中, 游离脂肪酸浓度显著升高, 它与钙结合后导致脂肪组织皂化和坏死, 这也是SAP常合并低钙血症的原因; 而未与钙结合的游离脂肪酸则通过促进炎症因子释放, 抑制线粒体复合物I和V, 降低ATP水平, 导致胰腺坏死; 通过抑制肥胖胰腺炎动物模型中脂肪组织分解, 防止游离脂肪酸增加, 可防止全身炎症反应、减少胰腺坏死和降低死亡率[31].

2.2 炎症介质 正常情况下, 脂肪组织主要由前脂肪细胞和脂肪细胞组成, 白细胞较少. 肥胖的过程中, 体内营养物质过度积累, 脂肪组织的组成和功能发生了改变. 有储存能力的脂肪组织被脂肪饱和, 导致脂肪细胞肥大, 进而导致缺氧、脂肪细胞坏死、趋化因子分泌、脂肪酸不规则流动等并发症[32]. 而脂肪细胞的缺氧和坏死导致巨噬细胞浸润, 促进炎症介质的分泌和释放, 炎症介质包括白介素-6、白介素1β、肿瘤坏死因子-α和单核细胞趋化蛋白-1等, 从而使得肥胖患者炎症程度较非肥胖患者更重; 另一方面, 肥大的脂肪细胞干扰了脂肪组织来源的细胞因子和脂肪因子的平衡, 导致前炎症状态, 继而导致脂肪细胞功能障碍, 抑制脂联素mRNA的表达, 脂联素浓度降低, 内皮细胞进入促炎状态, 炎症发生[33]. 实际上, 肥胖期间促炎细胞因子的过度表达被认为是肥胖和炎症之间的联系[34]. 也因此肥胖又被认为是一种慢性低级别炎症的代谢状态. 肥胖患者炎症反应升高, 局部和全身并发症发生风险均增大, 是AP死亡的预后因素[35].

2.3 脂肪因子 脂肪因子是由脂肪组织分泌的具有生物活性的细胞因子及激素, 参与肥胖过程的重要脂肪因子有瘦素和脂联素等. 瘦素是脂肪细胞分泌的一种肽类激素, 在循环中通过与受体结合而发挥作用, 瘦素可抑制食欲并诱导能量消耗[36], 如机体处于饥饿状态, 血清瘦素浓度下降, 降低机体能量消耗; 反之, 营养过剩所致的体脂量累积, 可使循环中瘦素浓度增加, 加速能量消耗, 以此达到减少食物摄入, 调节能量代谢的目的. 研究表明, 肥胖患者中血清瘦素水平各不相同, 可能是由瘦素抵抗或瘦素表达减少引起的[37]. 而在对缺血再灌注AP模型的动物实验研究中发现, 预先注射瘦素可减轻AP大鼠模型的胰腺组织损伤[38]. 瘦素对AP患者的胰腺保护机制可能与其可调节细胞因子的产生、刺激热休克蛋白和改变腺泡细胞的凋亡过程以及激活胰腺组织的抗氧化系统有关[39]. 一项比较了瘦素基因缺陷的肥胖小鼠及瘦素受体缺陷的肥胖小鼠和野生型小鼠AP模型的研究观察到, 前两者AP严重程度较野生型更重, 并且瘦素基因缺陷的肥胖小鼠体内白介素-1和白介素-6浓度增加[40].

我们知道, 脂肪组织除具有储存能量的功能外, 还具有内分泌功能, 脂联素是脂肪组织分泌的另外一种重要脂肪因子, 它通过下调核转录因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)通路, 抑制NF-κB的表达, 降低NF-κB的活性, 降低促炎因子的反应性发挥抗炎作用, 减轻胰腺炎症损伤, 保护胰腺组织[41]. 除此之外, 脂联素参与调节人体外周神经系统, 加速脂肪组织氧化和提升胰岛素敏感性, 降低循环中脂肪酸水平, 降低肝脏组织中甘油三酯水平, 参与肥胖代谢相关疾病, 脂联素水平与肥胖呈负相关关系[42,43]. 肥胖基因小鼠的AP模型中观察到, 先天性肥胖的小鼠, 不仅胰腺炎症程度更重, 且其严重程度与循环中脂联素浓度负相关, 即脂联素浓度越低, 先天性肥胖小鼠的AP严重程度越重[40]. 因此, 相对于高瘦素和低脂联素水平的慢性有害后果, 肥胖患者在危重症的急性应激期可能受益于他们的内分泌状况[44].

除瘦素和脂联素外, 抵抗素也参与炎症过程. 抵抗素是脂肪细胞和巨噬细胞分泌的一种富含半胱氨酸的脂肪因子, 与肥胖和糖尿病的发生发展有关[45]. 抵抗素通过激活NF-κB在肝星状细胞和胰腺腺泡细胞中的表达, 增加促炎趋化因子的表达. 肥胖急性胰腺炎患者胰腺组织中抵抗素水平升高, 且抵抗素表达升高与急性胰

腺炎的严重程度相关[46].

3 关于“肥胖悖论”

在对普通人群的大型队列研究中发现, 超重和肥胖个体的死亡风险增加[47]. 而在ICU和患慢性疾病的患者中研究显示, BMI与死亡率成“J”型或“U”型关系[6,48], 即超重和中度肥胖患者相比于正常体重或重度肥胖而言, 死亡率更低. 这种肥胖增加了患相关慢性疾病的风险, 但同时肥胖患者较正常体重患者死亡率反而下降的现象, 即“肥胖悖论”[6]. 关于“肥胖悖论”的研究不仅存在于心血管疾病[49], 糖尿病[50]及慢性肾脏病[51]等代谢性疾病中, 在脓毒症及SAP患者中也存在“肥胖悖论”现象[12,52]. 如Dahiya的研究指出[53], 肥胖AP患者的住院死亡率和并发症小于正常体重患者. Bala[54]的研究支持AP患者中存在“肥胖悖论”. 产生“肥胖悖论”现象可能及假说有几下几种.

3.1 肥胖患者可能有更强的抗炎性反应 肥胖患者体内的脂蛋白水平较高, 而脂蛋白与脂多糖结合可中和炎症内毒素, 减轻神经内分泌应激反应[55]; 其次, 肥胖患者不仅炎性因子水平升高, 白介素-10和可溶性肿瘤坏死因子α受体水平也升高, 它们具有免疫调节作用, 并可减弱炎症反应[55,56]. 除此之外, 肥胖患者体内脂肪组织增加, 新生分化的小脂肪细胞数量增多, 随后被活化的M2巨噬细胞浸润, 这些M2巨噬细胞具有抗炎和胰岛素增敏特性, 在病情加重时起保护作用[57].

3.2 药物干预更早 肥胖患者由于心输出量及心肌耗氧增加以及胰岛素抵抗的发生, 易合并心血管疾病和糖尿病等代谢相关疾病, 但同时由于肥胖患者症状出现较早, 也促使患者及早接受治疗, 改善临床预后. 其次, 由于人们对肥胖的担忧, 不仅使患者更早就医, 也使得医护人员更重视, 从而得到更积极的干预和更密切的监测[58].

3.3 对代谢障碍的代偿能力更强 肥胖者的代谢储备能力较正常体重和偏瘦者更高, 丢失蛋白质的速度也慢很多, 发生严重高分解代谢的风险较小, 脂肪组织可作为燃料来源, 可提供能量和脂溶性营养物质[44]. 另外, 脂肪细胞分泌的免疫调节物质, 如瘦素、白细胞介素-10和可溶性肿瘤坏死因子-α受体具有免疫调节作用, 减弱炎症反应, 提高重症患者的生存[59]; 不仅如此, 瘦素还具有保护肠粘膜屏障的作用, 减弱胰腺组织的损伤. 前已述及, 肥胖患者体内多伴高瘦素血症, 这也可能是肥胖AP患者预后更好的原因之一.

然而, “肥胖悖论”现象近年来备受质疑, 可能的原因有: 第一, 样本选择的偏差[60]; 第二, 流行病学中观察到的危险因素与死亡率之间的关联与临床研究的不同, 导致因果关系的不成立, 反向因果可能会消弱真正的关联性; 第三, 先前体重降低或低体重的其它决定因素(如患慢性消耗性疾病, 营养不良)造成的混淆, 会高估这类正常体重患者的死亡风险, 从而误认为肥胖具有保护作用[61]; 第四, 采用BMI作为肥胖判断标准的局限性, 如在一些个体中的高BMI可能与肌肉质量增加有关, 或者说这些个体中的脂肪分布更合理, 而与代谢综合征无关, 被称为“代谢健康肥胖”[59,62], 这种情况与较弱的肥胖相关炎症和较低的死亡风险相关. 它会混淆肥胖悖论的研究结果. 事实上, BMI本身作为肥胖的一个判断指标, 不仅未反映脂肪和肌肉比例, 也不能反映脂肪分布情况, 因而评价指标的缺陷使得肥胖悖论现象仍存在质疑. 如针对肥胖与AP患者的相关性研究中, 更多的研究均倾向于腹型肥胖, 而非全身肥胖, 与AP的严重程度和死亡率相关[17,18,63], 而腹型肥胖并不能用BMI指标代替. 因此, 对于肥胖悖论仍需进一步研究.

4 结论

综上, 肥胖可通过促进炎症反应, 影响脂肪因子的分泌及调节, 在一定程度上影响AP的发病过程. 肥胖悖论现象虽在多种疾病中发现, 但缺乏强有力证据支持, 质疑较多, 未来仍需大样本前瞻性临床试验研究验证.

5 参考文献

1 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-734 [PMID: 32891214 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31310-6]

2 Zhu Y, Pan X, Zeng H, He W, Xia L, Liu P, Zhu Y, Chen Y, Lv N. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas* 2017; 46: 504-509 [PMID: 28196012 DOI: 10.1097/mpa.0000000000000776]

3 Lee PJ, Lahooti A, Culp S, Boutsicaris A, Holovach P, Wozniak K, Lahooti I, Paragomi P, Hinton A, Pothoulakis I, Talukdar R, Kochhar R, Goenka MK, Gulla A, Gonzalez JA, Singh V, Bogado MF, Stevens T, Babu ST, Nawaz H, Gutierrez SC, Zarnescu N, Capurso G, Easler J, Triantafyllou K, Peláez Luna M, Thakkar S, Ocampo C, de-Madaria E, Cote GA, Wu BU, Hart PA, Krishna SG, Lara L, Han S, Papachristou GI. Obesity and alcoholic etiology as risk factors for multisystem organ failure in acute pancreatitis: Multinational study. *United European Gastroenterol J* 2023; 11: 383-391 [PMID: 37096304 DOI: 10.1002/ueg2.12390]

4 GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV,

Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27 [PMID: 28604169 DOI: 10.1056/NEJMoa1614362]

5 Wang L, Zhou B, Zhao Z, Yang L, Zhang M, Jiang Y, Li Y, Zhou M, Wang L, Huang Z, Zhang X, Zhao L, Yu D, Li C, Ezzati M, Chen Z, Wu J, Ding G, Li X. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004-18. *Lancet* 2021; 398: 53-63 [PMID: 34217401 DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00798-4]

6 Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, Pickkers P, Reintam-Blaser A, Roberts J, Sakr Y, Jaber S. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019; 45: 757-769 [PMID: 30888440 DOI: 10.1007/s00134-019-05594-1]

7 Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, Lund JL, Moon AM, Pate V, Barnes EL, Schlusser CL, Baron TH, Shaheen NJ, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology* 2022; 162: 621-644 [PMID: 34678215 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.017]

8 McGuire SP, Keller SL, Maatman TK, Lewellen KA, Ceppa EP, House MG, Nakeeb A, Nguyen TK, Quigley SN, Schmidt CM, Zyromski NJ. Obesity Worsens Local and Systemic Complications of Necrotizing Pancreatitis and Prolongs Disease Course. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 2128-2135 [PMID: 35960426 DOI: 10.1007/s11605-022-05383-0]

9 Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1428-1434 [PMID: 25772740 DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.024]

10 Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Takami K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1337-1346 [PMID: 25525351 DOI: 10.2147/copd.S75175]

11 Stenvinkel P, Gillespie IA, Tunks J, Addison J, Kronenberg F, Drueke TB, Marcelli D, Schernthaner G, Eckardt KU, Floege J, Froissart M, Anker SD; ARO Steering Committee. Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1479-1486 [PMID: 26567245 DOI: 10.1681/asn.2015030252]

12 Davis PJ, Eltawil KM, Abu-Wasel B, Walsh MJ, Topp T, Molinari M. Effect of obesity and decompressive laparotomy on mortality in acute pancreatitis requiring intensive care unit admission. *World J Surg* 2013; 37: 318-332 [PMID: 23052814 DOI: 10.1007/s00268-012-1821-8]

13 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-xii, 1-253 [PMID: 11234459]

14 He W, Li Q, Yang M, Jiao J, Ma X, Zhou Y, Song A, Heymsfield SB, Zhang S, Zhu S. Lower BMI cutoffs to define overweight and obesity in China. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 684-691 [PMID: 25645003 DOI: 10.1002/oby.20995]

15 Pan XF, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 373-392 [PMID: 34022156 DOI: 10.1016/s2213-8587(21)00045-0]

16 Arderiu G, Lambert C, Ballesta C, Moscatiello F, Vilahur G, Badimon L. Cardiovascular Risk Factors and Differential Transcriptomic Profile of the Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and Their Resident Stem Cells. *Cells* 2020; 9 [PMID: 33022994 DOI: 10.3390/cells9102235]

17 Yoon SB, Choi MH, Lee IS, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Park JM, Lee BI, Cho YS, Choi MG. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 188-193 [PMID: 28190685 DOI: 10.1016/j.pan.2017.02.002]

18 Wang Z, Xu Y, Yang K, Zhou M, Huang D, Luo L. Early evaluation of waist-to-height ratio for the prediction of worsening acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e34515 [PMID: 37543804 DOI: 10.1097/md.0000000000034515]

19 Ping Z, Pei X, Xia P, Chen Y, Guo R, Hu C, Imam MU, Chen Y, Sun P, Liu L. Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: A meta-analysis with 16,129 participants. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 310-319 [PMID: 30086371 DOI: 10.1016/j.diabres.2018.08.005]

20 Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 288-298 [PMID: 30814686 DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8]

21 Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, Farpour-Lambert NJ, Frühbeck G, Halford JGC, Lissner L, Micic D, Mullerova D, Roman G, Schindler K, Toplak H, Visscher TLS, Yumuk V. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obes Facts* 2017; 10: 284-307 [PMID: 28738325 DOI: 10.1159/000479208]

22 Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 374-382 [PMID: 28719397 DOI: 10.1097/mog.0000000000000386]

23 Pascual I, Sanahuja A, García N, Vázquez P, Moreno O, Tosca J, Peña A, Garayoa A, Lluch P, Mora F. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatology* 2019; 19: 623-629 [PMID: 31229460 DOI: 10.1016/j.pan.2019.06.006]

24 Zhang J, Chen L, Shen K, Zhang J, Zhu Y, Qiao Q, Chen L. Association between metabolically healthy overweight/obesity and gallstones in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)* 2023; 20: 20 [PMID: 37004051 DOI: 10.1186/s12986-023-00741-4]

25 Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Body Mass Index, Triglycerides, and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-Based Study of 118 000 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 [PMID: 31588492 DOI: 10.1210/clinem/dgz059]

26 Dobszai D, Mátrai P, Gyöngyi Z, Csupor D, Bajor J, Erőss B, Mikó A, Szakó L, Meczker Á, Hágendorn R, Márta K, Szentesi A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 729-743 [PMID: 30783376 DOI: 10.3748/wjg.v25.i6.729]

27 Blaszczak AM, Krishna SG, Hart PA, Bradley D, Hsueh W, Lara LF, Hussan H, Hinton A, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z. Class III obesity rather than metabolic syndrome impacts clinical outcomes of acute pancreatitis: A propensity score weighted analysis. *Pancreatology* 2020; 20: 1287-1295 [PMID: 32891531 DOI: 10.1016/j.pan.2020.08.011]

28 Hidalgo NJ, Pando E, Alberti P, Mata R, Fernandes N, Adell M, Villasante S, Blanco L, Balsells J, Charco R. The role of high serum triglyceride levels on pancreatic necrosis development and related complications. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 51 [PMID: 36829113 DOI: 10.1186/s12876-023-02684-9]

29 Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 689-694 [PMID: 25269432 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008]

30 Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. *Clin Nutr* 2018; 37: 1810-1822 [PMID: 29056284 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.028]

31 Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, Durgampudi C, Karlsson JM, Lee K, Bae KT, Furlan A, Behari J, Liu S, McHale T, Nichols L, Papachristou GI, Yadav D, Singh VP. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3: 107ra110 [PMID: 22049070 DOI: 10.1126/scitranslmed.3002573]

32 Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32069832 DOI: 10.3390/biom10020291]

33 Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, Vaidya D, Burke GL, Woodward M, Anderson CA. Obesity Severity and Duration Are Associated With Incident Metabolic Syndrome: Evidence Against Metabolically Healthy Obesity From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4117-4124 [PMID: 27552544 DOI: 10.1210/jc.2016-2460]

34 Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017; 13: 851-863 [PMID: 28721154 DOI: 10.5114/aoms.2016.58928]

35 US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Grossman DC, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Behavioral Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 320: 1163-1171 [PMID: 30326502 DOI: 10.1001/jama.2018.13022]

36 Myers MG Jr, Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature* 2012; 491: 357-363 [PMID: 23151578 DOI: 10.1038/nature11705]

37 Dallner OS, Marinis JM, Lu YH, Birsoy K, Werner E, Fayzikhodjaeva G, Dill BD, Molina H, Moscati A, Kutalik Z, Marques-Vidal P, Kilpeläinen TO, Grarup N, Linneberg A, Zhang Y, Vaughan R, Loos RJF, Lazar MA, Friedman JM. Dysregulation of a long noncoding RNA reduces leptin leading to a leptin-responsive form of obesity. *Nat Med* 2019; 25: 507-516 [PMID: 30842678 DOI: 10.1038/s41591-019-0370-1]

38 Kosacka J, Woidt K, Toyka KV, Paeschke S, Klöting N, Bechmann I, Blüher M, Thiery J, Ossmann S, Baum P, Nowicki M. The role of dietary non-heme iron load and peripheral nerve inflammation in the development of peripheral neuropathy (PN) in obese non-diabetic leptin-deficient ob/ob mice. *Neurol Res* 2019; 41: 341-353 [PMID: 30638160 DOI: 10.1080/01616412.2018.1564191]

39 Jaworek J, Konturek SJ. Hormonal protection in acute pancreatitis by ghrelin, leptin and melatonin. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16902-16912 [PMID: 25493003 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16902]

40 Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, Lu D, Gripe JT, Walker JJ, Yancey K, Wade TE, Swartz-Basile DA. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G552-G558 [PMID: 18583460 DOI: 10.1152/ajpgi.90278.2008]

41 Dikmen K, Bostanci H, Gobut H, Yavuz A, Alper M, Kerem M. Recombinant adiponectin inhibits inflammation processes via NF-kB pathway in acute pancreatitis. *Bratisl Lek Listy* 2018; 119: 619-624 [PMID: 30345768 DOI: 10.4149/bll_2018_110]

42 Anandaraj AA, Syed Ismail PM, Namis SM, Bajnaid YJ, Shetty SB, Almutairi KM. Association of Selected Adipocytokines and Inflammatory Markers on Body Mass Index in Type 2 Diabetes Patients in Saudi Arabia and as Risk Factors to Cardiovascular Disease. *Curr Diabetes Rev* 2017; 13: 330-335 [PMID: 27296168 DOI: 10.2174/1573399812666160614014254]

43 陈倩楠, 伍丽, 朱益民, 张旭慧. 肥胖者血清脂联素水平与代谢状况的关系. 华中科技大学学报(医学版) 2021; 50: 778-782

44 Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit Care Med* 2013; 41: 317-325 [PMID: 23135416 DOI: 10.1097/CCM.0b013e318265f21c]

45 Taouis M, Benomar Y. Is resistin the master link between inflammation and inflammation-related chronic diseases? *Mol Cell Endocrinol* 2021; 533: 111341 [PMID: 34082045 DOI: 10.1016/j.mce.2021.111341]

46 Kwak MS, Lim JW, Kim H. Astaxanthin Inhibits Interleukin-6 Expression in Cerulein/Resistin-Stimulated Pancreatic Acinar Cells. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 5587297 [PMID: 34349610 DOI: 10.1155/2021/5587297]

47 Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med* 2017; 376: 254-266 [PMID: 28099824 DOI: 10.1056/NEJMra1514009]

48 Li S, Zhang W, Fu Z, Liu H. Impact of obesity on all-cause and cause-specific mortality among critically ill men and women: a cohort study on the eICU database. *Front Nutr* 2023; 10: 1143404 [PMID: 37153915 DOI: 10.3389/fnut.2023.1143404]

49 Fröhlich H, Bossmeyer A, Kazmi S, Goode KM, Agewall S, Atar D, Grundtvig M, Frey N, Cleland JGF, Frankenstein L, Clark AL, Täger T. Glycaemic control and insulin therapy are significant confounders of the obesity paradox in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Clin Res Cardiol* 2023 [PMID: 37608126 DOI: 10.1007/s00392-023-02268-3]

50 Cheung YM, Joham A, Marks S, Teede H. The obesity paradox: an endocrine perspective. *Intern Med J* 2017; 47: 727-733 [PMID: 27643504 DOI: 10.1111/imj.13257]

51 Naderi N, Kleine CE, Park C, Hsiung JT, Soohoo M, Tantisattamo E, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Moradi H. Obesity Paradox in Advanced Kidney Disease: From Bedside to the Bench. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61: 168-181 [PMID: 29981348 DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.001]

52 Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, Rhee C, Fram D, Eichacker P, Klompas M, Suffredini AF, Kadri SS. Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients. *Crit Care Med* 2019; 47: 643-650 [PMID: 30789403 DOI: 10.1097/ccm.0000000000003692]

53 Dahiya DS, Sharma NR, Perisetti A, Singh A, Chandan S, Pisipati S, Gangwani MK, Garg R, Aggarwal M, Vennikandam M, Cheng CI, Ali H, Inamdar S, Sanaka M, Al-Haddad M. The Influence of Obesity on Acute Pancreatitis Hospitalizations: Does Body Mass Index Matter? *Pancreas* 2023; 52: e171-e178 [PMID: 37716011 DOI: 10.1097/mpa.0000000000002243]

54 Bala S, Alkhayro A, Hila A. Obesity Paradox in Acute Pancreatitis: 76. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: S36-S37

55 Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JL, Amin AN. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 271-281 [PMID: 28439569 DOI: 10.1016/j.ekir.2017.01.009]

56 Alipoor E, Mohammad Hosseinzadeh F, Hosseinzadeh-Attar MJ. Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. *Biomed Pharmacother* 2018; 108: 1739-1750 [PMID: 30372877 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.165]

57 Trivedi V, Jean RE, Genese F, Fuhrmann KA, Saini AK, Mangulabnan VD, Bavishi C. Impact of Obesity on Outcomes

in a Multiethnic Cohort of Medical Intensive Care Unit Patients. *J Intensive Care Med* 2018; 33: 97-103 [PMID: 27139008 DOI: 10.1177/0885066616646099]
58 O'Brien JM Jr, Philips GS, Ali NA, Aberegg SK, Marsh CB, Lemeshow S. The association between body mass index, processes of care, and outcomes from mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012; 40: 1456-1463 [PMID: 22430246 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823e9a80]
59 Acharya P, Upadhyay L, Qavi A, Naaraayan A, Jesmajian S, Acharya S, Bharati R. The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden. *J Crit Care* 2019; 53: 25-31 [PMID: 31174173 DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.05.004]
60 Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61: 142-150 [PMID: 29981771 DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.003]
61 Tobias DK. Addressing Reverse Causation Bias in the Obesity Paradox Is Not "One Size Fits All". *Diabetes Care* 2017; 40: 1000-1001 [PMID: 28733375 DOI: 10.2337/dci17-0010]
62 Cheng FW, Gao X, Mitchell DC, Wood C, Rolston DD, Still CD, Jensen GL. Metabolic Health Status and the Obesity Paradox in Older Adults. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2016; 35: 161-176 [PMID: 27559852 DOI: 10.1080/21551197.2016.1199004]
63 Chung KH, Choi YH, Cho IR, Son BK, Ryu JK, Kim YT, Lee SH, Han K. Hypertriglyceridaemic waist phenotype and waist circumference triglyceride index are associated with higher incidence of acute pancreatitis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMJ Open* 2023; 13: e071213 [PMID: 37643853 DOI: 10.1136/bmjopen-2022-071213]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月8日; 31(23): 960-964

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.960

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

气囊辅助小肠镜在小肠疾病治疗中的应用

肖年军, 宁守斌

肖年军, 宁守斌, 空军特色医学中心消化内科 北京市 100142

肖年军, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为小肠疾病及肝胆胰疾病的诊治.

作者贡献分布: 本述评由宁守斌指导; 肖年军撰写; 宁守斌审校.

通讯作者: 宁守斌, 博士, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 空军特色医学中心消化内科. ning-shoubin@163.com

收稿日期: 2023-10-07
修回日期: 2023-11-01
接受日期: 2023-11-18
在线出版日期: 2023-12-08

Application of balloon-assisted enteroscopy in treatment of small intestinal diseases

Nian-Jun Xiao, Shou-Bin Ning

Nian-Jun Xiao, Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology and Hepatology, Air Force Medical Center, Air Force Medical University, Beijing 100142, China

Corresponding author: Shou-Bin Ning, Doctor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Air Force Medical Center, Air Force Medical University, No. 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 1000142, China. ning-shoubin@163.com

Received: 2023-10-07
Revised: 2023-11-01
Accepted: 2023-11-18
Published online: 2023-12-08

Abstract

This review focuses on the application of balloon-assisted enteroscopy in the treatment of small bowel diseases which mainly include small bowel bleeding, benign small bowel stenosis, benign small bowel tumors, malignant small bowel obstruction, and foreign body retention in the small intestine. The operations involved in the treatments for those diseases include enteroscopic sclerotherapy injection, argon plasma coagulation, and endoscopic clip ligation; endoscopic balloon dilation and endoscopic stricturotomy; endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and endoscopic full-thickness resection; and self-expanding metal stent placement and small intestinal foreign body retrieval, respectively.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Balloon-assisted enteroscopy; Small bowel bleeding; Endoscopic stricturotomy; Small bowel tumor; Small intestinal foreign body

Citation: Xiao NJ, Ning SB. Application of balloon-assisted enteroscopy in treatment of small intestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(23): 960-964
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/960.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.960

摘要

本述评以气囊辅助小肠镜在小肠疾病治疗中的应用为主要内容, 重点阐述气囊辅助小肠镜在小肠出血、小肠良性狭窄、小肠良性肿瘤、恶性小肠梗阻、小肠异物滞留五个方面的应用, 分别涉及到小肠镜下硬化注射、氩离子凝固术、金属夹夹闭; 小肠镜下球囊扩张、狭窄切开; 小肠镜下黏膜切除术、小肠镜下黏膜下剥离术、小肠镜下全层切除术; 小肠镜下自膨式金属支架置入术以及小肠镜下异物取出术等多项小肠镜治疗技术.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 气囊辅助小肠镜; 小肠出血; 内镜狭窄切开; 小肠肿瘤; 小肠异物

核心提要: 气囊辅助小肠镜为小肠出血、小肠良性狭窄、小肠良性肿瘤等小肠疾病的微创治疗提供了良好途径, 根据病变特征合理选择相应治疗方法是取得微创治疗成功的关键, 本述评总结了气囊辅助小肠镜在不同小肠疾病治疗中的应用及特点.

文献来源: 肖年军, 宁守斌. 气囊辅助小肠镜在小肠疾病治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2023; 31(23): 960-964
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/960.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.960

0 引言

双气囊小肠镜于2001年由日本学者首次报道, 2003年产品商品化并同步在日本、中国及德国等少数国家推广应用. 2007年单气囊小肠镜诞生, 与双气囊小肠镜统称为气囊辅助小肠镜(balloon assisted enteroscopy, BAE), BAE是小肠疾病诊治领域里程碑式的进步, 首次实现内镜下对深部小肠黏膜的直视观察及病理活检, 为小肠疾病的诊治提供了新的工具及途径. 近年来, 在从事小肠镜诊治领域专家学者们的共同努力下, 小肠镜临床应用日趋完善, 不仅成为小肠疾病诊断的“金标准”, 而且在小肠疾病治疗领域也发挥越来越重要的作用, 为部分小肠疾病提供了全新的治疗思路. 随着BAE在中国的广泛应用, 中国专家在BAE诊治领域也取得了不菲成绩, 为国际小肠镜临床应用提供了宝贵经验[1]. 笔者所在单位作为中国大陆首批开展双气囊小肠镜诊治的单位之一, 并一直致力于BAE治疗小肠疾病方面的探索, 以下分别从小肠镜治疗的适应症与禁忌症, 以及小肠镜在小肠出血、小肠良性狭窄、小肠良性肿瘤、恶性小肠梗阻、小肠异物滞留五大类疾病中的应用分别作简要述评, 供大家参考.

1 小肠镜治疗的适应症、禁忌症以及并发症

小肠镜治疗禁忌症相对较少, 主要禁忌症包括心肺等器官功能严重障碍无法耐受或配合小肠镜治疗者, 另外对于合并严重的食管静脉曲张、食管狭窄(影响经口小肠镜)、直肠狭窄(影响经肛小肠镜)、消化道穿孔等影响小肠镜进镜者也尽量避免应用小肠镜进行治疗. 其适应症目前主要集中于小肠出血、小肠良性狭窄、小肠良性肿瘤、小肠梗阻、小肠异物等几个方面, 以下将分别阐述. 小肠镜治疗总体安全性较高, 并发症发生率低, 主要并发症包括小肠出血、小肠穿孔、胰腺炎以及黏膜损伤等. 小肠镜治疗术中合并的小肠出血, 通常可予以金属夹夹闭止血; 术后出现的少量的消化道出血可考虑禁食、止血药物等对症支持治疗; 对于小肠镜治疗后较大量的出血则需要进一步行小肠镜干预, 甚至必要时行介入治疗或外科手术治疗. 小肠镜治疗过程中出现小肠穿孔较为罕见, 术中发生的小肠穿孔, 大多数可予以金属夹关闭. 对于较大范围的穿孔, 必要时需要进行外科手术进一步修补. 经口小肠镜治疗的患者偶可出现轻症胰腺炎或高淀粉酶血症, 通过对症支持治疗, 患者通常可顺利恢复.

2 小肠出血

疑似小肠出血(suspected small bowel bleeding, SSBB)是指经胃镜及结肠镜检查后仍不能明确出血原因的持续或反复发作的消化道出血, 占所有消化道出血的5%-10%[2], 约75%的SSBB的出血部位在深部小肠, 由于小肠特殊的解剖学特点以及传统检查方法的局限性, SSBB临床诊治较为困难. BAE的临床应用, 不仅提高了SSBB的病因诊断率, 也彻底改变了既往药以物治疗、外科手术、介入手术等方法治疗小肠出血的传统模式, 提高了小肠出血的诊治效率[3], 已成为大多数小肠出血的首选治疗方案[4].

小肠血管性病变是小肠出血的主要原因之一, BAE治疗小肠血管性出血疗效确切, 特别对于单发小肠血管性病变, 治疗效果肯定, 再发出血率很低. 通常, 对伴有搏动的活动性出血, 可首选金属夹夹闭出血血管, 并于血管附近黏膜下注射硬化剂, 以彻底毁损畸形出血血管, 预防再次出血. 既往应用经验表明, BAE治疗小肠动脉性血管出血, 若单纯予以金属夹夹闭出血血管, 则存在较高的金属夹脱落并再发小肠出血风险. 而联合应用BAE下金属夹夹闭及硬化剂注射, 可有效降低术后再出血风险. 对于不伴活动性出血的搏动性微小血管, 血管旁黏膜下注射硬化剂即可达到较好的治疗效果[3].

由无搏动性血管病变导致的小肠出血, BAE治疗过程中可根据病变大小选择硬化注射、氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)等方法. 根据Yano-Yamamoto小肠血管畸形分类, 对于1a类(点状红斑伴或不伴表面渗血)血管性病变, 可优先选择APC治疗, 对于1b类(片状红斑伴或不伴表面渗血)血管性病变, 可考虑应用APC、硬化注射或两者联合进行治疗[5]. 小肠内其他的静脉血管畸形, 也可以尝试应用BAE进行治疗. 笔者曾应用硬化注射技术对蓝色橡皮疱痣综合征患者小肠多发血管瘤进行治疗[6], 也曾应用硬化注射联合APC技术治疗小肠脉管瘤[7], 两者均显著改善了患者血红蛋白水平、减少输血需求、提高了患者生活质量. 总体来讲, BAE对于小肠血管性病变具有良好的治疗价值, 根据病变性质、大小等特点, 选择相应的治疗措施可以更好地达到相应的治疗效果[8].

小肠梅克尔憩室(Meckel's diverticulum, MD)出血是青年人群中小肠出血的主要原因之一, BAE对于MD具有良好的诊断价值[9], 目前对于小肠憩室出血的主流治疗方案为外科手术治疗[10]. 近年来, 在应用APC充分烧灼毁损憩室黏膜联合钛夹夹闭治疗结肠憩室出血的基础上[11,12], 笔者探索应用BAE治疗小肠憩室出血, 取得了一定的效果. 目前来看, 该技术主要适用于憩室内出血灶明确, 且排除恶性肿瘤性病变的病例, 治疗的长期疗效还需要进一步验证.

3 小肠良性狭窄

小肠良性狭窄是克罗恩病(Crohn's disease, CD)、非甾体抗炎类药物小肠黏膜损伤、小肠吻合术后、缺血性小肠炎、隐源性多灶性溃疡性狭窄性小肠炎(cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis, CMUSE)等小肠疾病常见的合并症. 在BAE应用之前, 除药物治疗以外, 外科手术是治疗小肠良性狭窄最主要的治疗手段. 随着BAE下球囊扩张术(endoscopic balloon dilatation, EBD)的应用, 该技术已逐步成为治疗小肠狭窄最为常用的方法[13]. EBD主要适用于长度在5 cm以内的狭窄[4]. 相较于CD相关小肠狭窄, EBD对于非CD相关良性小肠狭窄的远期疗效似乎更佳[14].

作为小肠良性狭窄中最为常见的类型, CD相关小肠狭窄一直是临床研究的热点. 然而EBD治疗后, 2/3的患者可能需要进一步治疗或选择外科手术[15], 因而探索BAE下CD相关性狭窄的其他治疗方法成为临床研究的重点问题. 笔者参与了CD相关小肠狭窄BAE下切开治疗的多中心研究[16], 28例患者在519.5天的中位随访时间内共进行了58次狭窄切开治疗, 其中56次(96.0%)手术获得技术成功; 20例(71.4%)患者在术后8 wk获得临床症状改善, 术后1年无外科手术累积生存率为74.8%. BAE小肠狭窄切开治疗中发生的需要外科干预的并发症发生率为3.4%. 从我们的研究结果中可以发现, BAE狭窄切开技术对于CD相关小肠狭窄具有良好的安全性及有效性, 值得进一步推广.

4 小肠良性肿瘤

根据病理类型分类, 常见的小肠良性肿瘤包括错构瘤、腺瘤、平滑肌瘤、脂肪瘤和淋巴管瘤等. 较大的小肠良性肿瘤可导致不完全性小肠梗阻, 严重时可出现小肠套叠甚至完全性梗阻及坏死, 因而需要积极干预. 既往对于小肠良性肿瘤的检出率较低, 往往在出现肠套叠、肠梗阻、小肠出血等严重并发症时才得到临床重视, 外科手术是最主要的干预方式. BAE的应用彻底改变了小肠良性肿瘤的诊疗模式, 越来越多的小肠良性肿瘤通过BAE获得确诊, 尤其可以利用BAE进行镜下治疗, 大大提高了小肠良性肿瘤的诊治效率.

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种以消化道多发息肉, 口唇黏膜、四肢末端皮肤色素沉着及多器官恶性肿瘤好发倾向为特征的一种常染色体显性遗传性疾病, 息肉尤其好发于小肠, 是小肠良性肿瘤中相对多见的一种. 笔者所在单位自2004年开始应用BAE对PJS进行诊治[17], 积累了大量经验, 充分验证了BAE治疗PJS小肠息肉的安全性与有效性[18,19], 在此基础上, 结合对PJS小肠息肉发生、转归规律的研究及认识[20], 提出对PJS小肠息肉进行早期干预的治疗理念[21,22], 并且率先提出根据小肠息肉的形态特征及体积大小, 选择合适的方法进行内镜下治疗, 例如: 常见的长蒂息肉可以直接选择圈套切除的方法; 粗短蒂、宽蒂和无蒂小肠息肉, 可采用内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)进行切除治疗; 对于3 cm及以上的或单次圈套切除困难的较大息肉, 可考虑选择分块切除技术予以治疗; 对于顺镜状态下息肉基底暴露不清楚的巨大小肠息肉, 倒镜切除技术(小肠镜U型反转)通常会有更好的视野及治疗效果. 在充分发挥BAE微创治疗PJS小肠息肉的背景下, PJS的治疗模式得革命性颠覆[22]. 需要特别提出的是, 对于小肠良性息肉导致的小肠套叠, 目前仍有许多单位认为必须应用外科手术的方法进行治疗. 笔者在多年来应用BAE治疗PJS小肠息肉的基础上研究发现, 对于合并小肠套叠的PJS患者, 大多数仍有机会应用BAE进行息肉切除治疗并解除相关套叠[23], 尤其是对于那些息肉直径小于4 cm, 套叠长度小于8 cm, 无明显腹痛症状的PJS患者, BAE治疗具有良好的安全性及有效性[24], 极大地拓宽了BAE治疗PJS小肠息肉的适用范围, 使更多的PJS患者免于外科手术治疗.

对于小肠黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT), 通常需要采取内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)或者内镜全层切除术(endoscopic full thickness resection, EFTR). 由于小肠壁纤薄, 小肠镜下良性肿瘤的ESD/EFTR较消化道其他部位的相应手术更具有挑战. 2022年Wu等[25]报道了一项包含21例应用ESD(11例)或EFTR(10例)治疗小肠SMT的前瞻性研究, 入组病变平均直径为113.50 mm, 所有病变均获完整切除, 1例术后6 d感轻度腹痛不适, 余患者均顺利恢复. 笔者曾应用BAE完成小肠脂肪瘤的ESD治疗, 两例小肠脂肪瘤(共4个病变)患者经BAE治疗后恢复良好, 病变均获完全切除[26]. 可见应用BAE实施ESD或EFTR对于小肠SMT具有较好的治疗潜力.

5 恶性小肠梗阻

恶性小肠梗阻是临床工作中较为少见的案例, 且部分患

者可合并肿瘤多发转移、恶病质、或腹腔粘连(既往外科手术史)等不适合外科开腹手术或腹腔镜手术治疗的情况, 对于这类患者, 探索微创、姑息治疗方法, 以改善梗阻症状、增强患者营养, 是临床亟待解决的问题. 随着BAE技术的推广应用, BAE引导下自膨式金属支架(self-expand metal stent, SEMS)置入术被大家所关注. 2012年Lee等[27]报道了对19例恶性小肠梗阻患者实施双气囊小肠镜辅助下的SEMS置入术的结果, 其技术成功率高达94.7%(18/19), 临床成功率达84.2%(16/19). 笔者曾联合应用单气囊辅助小肠镜及结肠镜实施SEMS置入术治疗晚期恶性小肠梗阻患者, 技术成功率为95.5%(21/22), 临床成功率为86.4%(19/21)[28]. 同时, 由于BAE治疗具有微创等优点, 对于无手术治疗条件的晚期小肠恶性梗阻患者尤其适用, 可明显提高患者的生活质量.

6 小肠异物滞留

小肠异物属于消化道异物中较为少见的一种, 其中医源性异物中最常见的为小肠胶囊内镜, 既往研究显示, 胶囊内镜滞留率在SSBB、疑似IBD、确诊IBD患者中的滞留率分别为2.1%、3.6%、8.2%[29]. 在BAE出现之前, 胶囊内镜的取出通常需要采取外科手术, 随着BAE技术的广泛应用, 目前绝大多数滞留的胶囊内镜可经BAE取出, 成功率在86.5%左右[30], 使BAE成为了胶囊内镜滞留的首选治疗措施, 也为胶囊内镜的广泛应用提供了有力保障. 小肠其他常见的异物还包括义齿[31]、异物石[32]等, BAE对于部分此类异物也具有良好的治疗效果, 笔者曾应用双气囊小肠镜多次取出小肠异物[33], 从而使患者有效避免了外科手术, 也反应了BAE在各种小肠异物滞留中良好的治疗价值.

7 结论

总之, BAE在小肠疾病治疗领域中应用广泛, 在各类小肠疾病中均具有良好的诊治潜力. 在熟练开展BAE检查技术的基础上, 逐步开展BAE治疗技术是安全实施BAE治疗的保障. 准确把握小肠疾病BAE治疗的适应症, 根据病变特点合理选择相应的治疗技术, 是保证小肠疾病治疗效果的基础. 充分发挥BAE微创特点, 探索其对于小肠疾病的治疗价值, 可有效拓展BAE在小肠疾病治疗领域的应用范围, 也将为小肠疾病的微创治疗提供新途径.

8 参考文献

1 中华医学会消化内镜学分会小肠镜和胶囊内镜学组. 中国小肠镜临床应用指南. 中华消化内镜杂志 2018; 35: 693-702 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.10.001]

2 Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-87; quiz 1288 [PMID: 26303132 DOI: 10.1038/ajg.2015.246]

3 宁守斌, 李白容, 肖年军. 如何提高小肠出血的诊治效率. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 295-301 [DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2020.03.006]

4 Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, Sanders DS, Spada C, Carretero C, Cortegoso Valdivia P, Elli L, Fuccio L, Gonzalez Suarez B, Koulaouzidis A, Kunovsky L, McNamara D, Neumann H, Perez-Cuadrado-Martinez E, Perez-Cuadrado-Robles E, Piccirelli S, Rosa B, Saurin JC, Sidhu R, Tacheci I, Vlachou E, Triantafyllou K. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy* 2023; 55: 58-95 [PMID: 36423618 DOI: 10.1055/a-1973-3796]

5 Igawa A, Oka S, Tanaka S, Kunihara S, Nakano M, Aoyama T, Chayama K. Major predictors and management of small-bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 108 [PMID: 26302944 DOI: 10.1186/s12876-015-0337-8]

6 Ning S, Zhang Y, Zu Z, Mao X, Mao G. Enteroscopic sclerotherapy in blue rubber bleb nevus syndrome. *Pak J Med Sci* 2015; 31: 226-228 [PMID: 25878650 DOI: 10.12669/pjms.311.5858]

7 Xiao NJ, Ning SB, Li T, Li BR, Sun T. Small intestinal hemolymphangioma treated with enteroscopic injection sclerotherapy: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1540-1545 [PMID: 32308353 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1540]

8 中国中西医结合学会消化内镜学分会小肠镜专家委员会, 中国中西医结合学会消化内镜学分会胶囊内镜专家委员会. 小肠出血中西医结合诊治专家共识. 中国中西医结合杂志 2020; 40: 517-527 [DOI: 10.7661/j.cjim.20200321.313]

9 肖年军, 宁守斌, 金晓维, 朱鸣, 周平, 李静, 张静. 经肛气囊辅助小肠镜对成人梅克尔憩室术前诊断的价值. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 852-854 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.11.015]

10 银新, 陈虹羽, 张同真, 张静, 宁守斌, 孙涛. 气囊辅助内镜诊治成人梅克尔憩室并出血病例分析. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 1041-1045 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.08.012]

11 宁守斌, 银新, 余金钟, 孙涛, 陈虹羽, 张静. 内镜下APC毁损性治疗结肠出血性憩室3例并文献回顾. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 688-690 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.05.033]

12 巫锦程, 孙涛, 李白容, 肖年军, 范崇熙, 张静, 郭锐, 田芝雷, 宁守斌. 内镜氩等离子体凝固术充分烧灼联合钛夹夹闭治疗结肠憩室出血的疗效和安全性初步分析. 中华消化杂志 2022; 42: 814-820 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220705-00322]

13 Baars JE, Theyventhiran R, Aepli P, Saxena P, Kaffes AJ. Double-balloon enteroscopy-assisted dilatation avoids surgery for small bowel strictures: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8073-8081 [PMID: 29259383 DOI: 10.3748/wjg.v23.i45.8073]

14 Tsuboi A, Oka S, Tanaka S, Iio S, Otani I, Kunihara S, Hayashi R, Chayama K. Experience with Balloon Dilatation in Crohn's and Non-Crohn's Benign Small-Bowel Strictures: Is There a Difference? *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 1262595 [PMID: 31198420 DOI: 10.1155/2019/1262595]

15 Bettenworth D, Bokemeyer A, Kou L, Lopez R, Bena JF, El Ouali S, Mao R, Kurada S, Bhatt A, Beyna T, Halloran B, Reeson M, Hosomi S, Kishi M, Hirai F, Ohmiya N, Rieder F. Systematic review with meta-analysis: efficacy of balloon-assisted enteroscopy for dilation of small bowel Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1104-1116 [PMID: 32813282 DOI: 10.1111/apt.16049]

16 Ning SB, Yang H, Li B, Zhang Y, Huang S, Peng B, Lin H, Kurban M, Li M, Guo Q. Balloon-assisted enteroscopy-based endoscopic stricturotomy for deep small bowel strictures from Crohn's disease: First cohort study of a novel approach. *Dig Liver Dis* 2023; 55: 1397-1402 [PMID: 37316359 DOI: 10.1016/j.dld.2023.05.033]

17 毛高平, 宁守斌, 白莉, 唐杰, 曹传平, 杨春敏, 陈英, 周平, 杜斌. 双气囊电子小肠镜在小肠疾病诊断中的应用价

值. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3049-3053 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.28.019]
18 宁守斌, 毛高平, 曹传平, 白莉, 唐杰, 杨春敏, 周平, 陈英, 杜斌. 双气囊小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉的治疗价值. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1588-1591 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.14.020]
19 张同真, 肖年军, 宁守斌. 气囊辅助小肠镜分期治疗波伊茨-耶格综合征小肠息肉165例的安全性和有效性随访研究. 中华消化杂志 2021; 41: 107-111 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200426-00269]
20 张卓超, 李白荣, 李欣, 宁守斌, 毛高平, 张亚飞, 步晓华, 唐杰, 朱鸣. 色素沉着息肉综合征患者多发性息肉的分布、生长和临床转归规律. 中华消化杂志 2016; 36: 593-596 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.09.004]
21 李蒙, 肖年军, 周平, 宁守斌, 李静. 早期小肠镜干预对Peutz-Jeghers综合征患者的影响. 空军医学杂志 2019; 35: 167-169 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2019.01.022]
22 宁守斌, 杜奕奇, 戈之铮. 中国小肠镜诊治Peutz-Jeghers综合征的专家共识意见(2022年). 中华消化内镜杂志 39: 505-515 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220224-00088]
23 张同真, 肖年军, 孙涛, 张燕双, 宁守斌. 气囊辅助小肠镜治疗Peutz-Jeghers综合征小肠息肉肠套叠的临床探讨. 天津医药 2020; 48: 426-429 [DOI: 10.11958/20193585]
24 Xiao N, Zhang T, Zhang J, Zhang J, Li H, Ning S. Proposal of a Risk Scoring System to Facilitate the Treatment of Enteroenteric Intussusception in Peutz-Jeghers Syndrome. *Gut Liver* 2023; 17: 259-266 [PMID: 36424719 DOI: 10.5009/gnl210390]
25 Wu J, Yang X, Wang G. Efficacy and Safety of Small Bowel Submucosal Tumors Treated by Endoscopic Submucosal Dissection or Endoscopic Full-thickness Resection During Single-balloon Enteroscopy: Prospective Data From a Single-center Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2022; 32: 637-642 [PMID: 36375110 DOI: 10.1097/SLE.0000000000001121]
26 Chen HY, Ning SB, Yin X, Li BR, Zhang J, Jin XW, Sun T, Xia ZB, Zhang XP. Balloon-assisted endoscopic submucosal dissection for treating small intestinal lipomas: Report of two cases. *World J Clin Cases* 2021; 9: 1631-1638 [PMID: 33728306 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i7.1631]
27 Lee H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Preliminary study of enteroscopy-guided, self-expandable metal stent placement for malignant small bowel obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1181-1186 [PMID: 22414138 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07113.x]
28 Zhang YF, Ning SB, Li BR, Zhang J, Li J, Tang J, Zhu M, Jin XW, Zhao Q, Mao GP. Combined use of single-balloon enteroscope and colonoscope for self-expandable metal stent placement in patients with malignant small intestinal obstruction: a single-center comparative clinical observation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017; 37: 357-361 [PMID: 28585148 DOI: 10.1007/s11596-017-1740-x]
29 Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 1157-1168.e2 [PMID: 28069475 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.024]
30 Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 1157-1168.e2 [PMID: 28069475 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.024]
31 Yin X, Ning S, Sun T, Niu J, Yuan P. Use of double-balloon enteroscopy to extract a partial denture embedded in the ileum for 5 weeks. *Br J Hosp Med (Lond)* 2021; 82: 1-2 [PMID: 34191559 DOI: 10.12968/hmed.2020.0759]
32 Ma T, Liu GQ, Zuo XL. Phytobezoar-Induced Small-Bowel Obstruction Successfully Diagnosed and Treated by Single-Balloon Enteroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: A23-A24 [PMID: 28351795 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.029]
33 张燕双, 李白容, 李静, 孙涛, 肖年军, 金晓维, 张静, 宁守斌. 双气囊小肠镜在小肠异物取出中的临床价值. 空军医学杂志 2020; 36: 333-335, 343 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2020.04.018]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月8日; 31(23): 965-972

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.965

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血的关系及预警模型建立

周泽平, 朱书渊, 任玲玲

周泽平, 丽水市第二人民医院老年科 浙江省丽水市 323000

朱书渊, 丽水市第二人民医院消化科 浙江省丽水市 323000

任玲玲, 丽水市第二人民医院消化内镜中心 浙江省丽水市 323000

周泽平, 主治医师, 本科学历, 主要研究消化内科疾病、特别是老年消化科疾病.

作者贡献分布: 论文撰写、投稿、修改、数据分析由周泽平完成; 研究设计、数据收集由朱书渊完成; 论文审阅、指导由任玲玲完成.

通讯作者: 周泽平,主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区北环路69号, 丽水市第二人民医院老年科. zhouzeping1992@163.com

收稿日期: 2023-10-16
修回日期: 2023-11-08
接受日期: 2023-11-18
在线出版日期: 2023-12-08

Relationship between periulcer mucosal inflammatory status and recurrent bleeding after successful treatment of gastric ulcer bleeding and establishment of an early warning model

Ze-Ping Zhou, Shu-Yuan Zhu, Ling-Ling Ren

Ze-Ping Zhou, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Shu-Yuan Zhu, Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Ling-Ling Ren, Digestive Endoscopy Center, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ze-Ping Zhou, Attending Physician, Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Lishui, No. 69 North Ring Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zhouzeping1992@163.com

Received: 2023-10-16
Revised: 2023-11-08
Accepted: 2023-11-18
Published online: 2023-12-08

Abstract

BACKGROUND

Gastrointestinal bleeding tends to recur and may cause mortality, and there are multiple risk factors for gastrointestinal bleeding. Therefore, comprehensive data is urgently needed in clinical practice to predict the adverse prognosis of peptic ulcer bleeding, in order to more accurately manage patients in a hierarchical manner.

AIM

To analyze the relationship between periulcer mucosal inflammatory status and recurrent bleeding after successful treatment of gastric ulcer bleeding, and establish an early warning model based on this.

METHODS

Three hundred and seven patients with gastric ulcer bleeding admitted to the Second People's Hospital of Lishui City from January 2020 to December 2022 were retrospectively selected. The situation and duration of gastric ulcer rebleeding after successful initial hemostasis were recorded. The differences in clinical indicators, including periulcer mucosal inflammatory status, were compared between the recurrent bleeding group and the non-recurrent bleeding group, using a multifactor Cox regression model, to identify the factors that affect rebleeding and establish a nomogram model for predicting rebleeding.

RESULTS

Kaplan-Meier curve analysis showed that there was a statistically significant difference in the occurrence of

gastric ulcer rebleeding during the follow-up period between groups with different levels of periulcer mucosal inflammation ($P < 0.05$). Periulcer mucosal inflammatory status, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, alcohol consumption, ulcer size, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, and Forrest grade were identified to be factors affecting the recurrence of bleeding after successful treatment of gastric ulcer bleeding ($P < 0.05$). Multifactor Cox regression analysis showed that periulcer mucosal inflammatory status, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, alcohol consumption, *H. pylori* infection, and Forrest grade were independent risk factors for recurrent bleeding after successful treatment of gastric ulcer bleeding ($P < 0.05$). The discriminability and calibration of the nomogram developed for the prediction of rebleeding risk were good.

CONCLUSION

The more severe the periulcer mucosal inflammation, the higher the risk of rebleeding. The development of the predictive model for the recurrence of gastric ulcer bleeding after successful treatment based on periulcer mucosal inflammatory status can help clinicians identify high-risk patients early.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Periulcer mucosa; Inflammation; Gastric ulcer; Bleeding; Early warning model

Citation: Zhou ZP, Zhu SY, Ren LL. Relationship between periulcer mucosal inflammatory status and recurrent bleeding after successful treatment of gastric ulcer bleeding and establishment of an early warning model. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(23): 965-972
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/965.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.965

摘要

背景

消化性溃疡是由消化道黏膜损伤和黏膜屏障功能减弱等多种因素引起, 溃疡周围黏膜炎症严重程度是反映消化性溃疡表面损伤和恢复状态的重要指标, 可能为溃疡再出血的预测因素.

目的

分析溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血的关系, 并基于此建立预警模型.

方法

回顾性选取2020-01/2022-12丽水市第二人民医院收治的胃溃疡出血患者150例, 记录初次止血成功后胃溃疡再出血情况及再出血时间, 比较再出血组与非再出血组包含溃疡周围黏膜炎症状态在内各临床指标的差异, 采用多因素Cox回归模型进一步筛选影响再出血的因素, 并绘制列线图.

结果

Kaplan-Meier曲线分析结果发现, 不同溃疡周围黏膜炎症状态组随访期间出现胃溃疡再出血情况差异有统计学意义($P<0.05$). 溃疡周围黏膜炎症状态、使用非甾体抗炎药、饮酒、溃疡大小、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染以及Forrest分级是影响胃溃疡出血治疗成功后再出血的因素(均$P<0.05$). 多因素Cox回归模型分析结果发现, 溃疡周围黏膜炎症状态、使用非甾体抗炎药、饮酒、*H. pylori*感染以及Forrest分级是胃溃疡出血治疗成功后再出血的独立影响因素(均$P<0.05$). 基于多因素Cox回归模型建立预测再出血风险列线图的区分度及校准度均较好.

结论

溃疡周围黏膜炎症状态越严重再出血的风险也越高, 基于溃疡周围黏膜炎症状态建立胃溃疡出血治疗成功后再出血预测模型有助于临床医生早期识别高危患者.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡周围黏膜; 炎症; 胃溃疡; 出血; 预警模型

核心提要: 既往研究均集中于溃疡本身, 少见对周边炎症的研究. 本研究关注了溃疡周围黏膜炎症严重程度对于消化性溃疡表面损伤和恢复的影响, 并利用溃疡周围黏膜炎症状态、非甾体抗炎药使用情况、饮酒、幽门螺杆菌感染以及Forrest分级建立了预测再出血风险列线图.

文献来源: 周泽平, 朱书渊, 任玲玲. 溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血的关系及预警模型建立. 世界华人消化杂志 2023; 31(23): 965-972
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/965.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.965

0 引言

上消化道出血指的是出血部位发生在Treitz韧带以上, 其发病率近年来有明显上升的趋势, 而消化性溃疡(包括胃溃疡、十二指肠溃疡等)是上消化道出血的主要原因[1]. 随着内镜下止血技术的进步, 内镜止血的成功率也有所提高; 然而, 7.70%-20.00%的上消化道出血患者在内镜治疗或药物成功止血后仍会再次出血, 这也是导致此类患者死亡率显著增加的重要因素[2,3]. 此外, 人口老龄化和患者复杂的合并症可能会导致上消化道出血不良预后风险增大, 但目前具体原因或机制尚不明确[4]. 因此, 确定消化性溃疡出血治疗成功后再出血的独立危险因素有助于更准确地预测该病预后, 并将帮助临床医生制定

适当的治疗方案. 有研究认为消化性溃疡是由消化道黏膜损伤和黏膜屏障功能减弱等多种因素引起, 而导致溃疡形成并干扰溃疡愈合的上述因素可能是溃疡再出血的原因[5,6]. 溃疡周围黏膜炎症严重程度是反映消化性溃疡表面损伤和恢复状态的重要指标, 可能为溃疡再出血的预测因素, 但到目前为止相关研究或报告相对较少. 因此, 本研究通过分析溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血的关系, 并基于此建立预警模型, 以供临床借鉴.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性选取2020-01/2022-12丽水市第二人民医院收治的胃溃疡出血患者150例.

纳入标准: (1)年龄≥18岁; (2)有上消化道出血的体征或症状[7]; (3)入院8 h内内镜检查提示胃溃疡出血是上消化道出血的原因[8]; (4)无胃、十二指肠或胆管手术史; (5)病历数据完整.

排除标准: (1)食管胃底静脉曲张; (2)严重凝血功能障碍; (3)上消化道血管畸形; (4)恶性肿瘤; (5)精神障碍; (6)酒精依赖; (7)随访期间因各种原因死亡者.

本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》相关要求以及伦理委员会的伦理标准进行, 回顾性资料收集免除患者对本研究的知情同意, 患者信息均采取了匿名化处理措施.

1.2 方法 (1)上消化道再出血判断, 胃溃疡出血治疗成功7 d后按照如下标准判断上消化道再出血情况, 并记录再出血时间: ①呕血或血液从鼻胃管流出; ②便血或黑便, 同时存在血红蛋白24 h内降低≥2 g/dL或每分钟心率>100次、收缩压<100 mmHg等其他反复出血的指征; ③血红蛋白24 h内降低≥4 g/dL; ④为了维持血红蛋白及血压水平, 24 h内输血超过4个单位; ⑤胃镜检查或血管造影显示出血[9]. (2)溃疡周围黏膜炎症状态及其他数据收集, 溃疡周围黏膜炎症状态指的是溃疡边缘2 cm范围内的黏膜炎症严重程度, 其中轻度为黏膜光滑柔软, 轻度充血水肿, 无糜烂、胃皱襞增厚(见图1A); 中度为黏膜明显充血水肿, 有纤维蛋白样渗出物, 无侵蚀, 有或无胃褶增厚(图1B); 重度为黏膜明显充血、水肿、脆性, 伴有纤维蛋白样渗出物、侵蚀和胃褶皱增厚(见图1C)或者黏膜严重充血、水肿、脆性, 伴有纤维蛋白样渗出物和胃皱襞增厚, 伴有或不伴有侵蚀(见图1D)[10]. 另外, 从患者住院记录、内镜报告以及病历中收集如下指标用于分析其他胃溃疡再出血的潜在危险因素: 黏膜损伤因素[非甾体抗炎药、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、饮酒、胆汁反流]以及其他数据[如年龄、性别、胃炎类型、内镜治疗情况、Glasgow Blatchford评分(glasgow blatchford score, GBS)、Forrest分级等].

统计学处理 所有统计学分析均采用SPSS 26.0软件处理, 不同溃疡周围黏膜炎症状态的再出血情况采用Kaplan-Meier曲线分析; 研究中计量资料采用(mean±SD)表示, 计数资料采用例(%)表示, 根据数据类型及正态分布情况用t检验、χ^2检验, 溃疡周围黏膜炎症状态、Forrest分级属于等级资料采用Wilcoxon秩和检验. 采用多因素Cox回归模型以及逐步回归算法(前进法)进一步筛选影响再出血的因素, 并绘制列线图, 使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估区分度, Hosmer-lemeshow χ^2评估校准度. 检验水准α均为0.05(双侧检验).

2 结果

2.1 患者一般资料 入选的150例胃溃疡出血患者中, 男91例, 女59例; 平均年龄(63.04±10.79)岁; 溃疡周围黏膜炎症状态: 轻度61例, 中度67例, 重度22例. 随访截止至2023-08, 随访时间7 d-294 d, 中位随访时间96 d, 随访期间出现胃溃疡再出血41例(占比27.33%).

2.2 不同溃疡周围黏膜炎症状态组随访结局的差异 Kaplan-Meier曲线分析结果发现, 不同溃疡周围黏膜炎症状态组随访期间出现胃溃疡再出血情况差异有统计学意义(Log rank $\chi^2=53.285$, $P<0.05$). 见图2.

2.3 影响胃溃疡出血治疗成功后再出血的因素单因素分析 溃疡周围黏膜炎症状态、使用非甾体抗炎药、饮酒、溃疡大小、*H. pylori*感染以及Forrest分级是影响胃溃疡出血治疗成功后再出血的因素(均$P<0.05$). 见表1、表2.

2.4 影响胃溃疡出血治疗成功后再出血的因素多因素分析 将单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素Cox回归模型, 结果发现溃疡周围黏膜炎症状态、使用非甾体抗炎药、饮酒、*H. pylori*感染以及Forrest分级是胃溃疡出血治疗成功后再出血的独立影响因素(均$P<0.05$). 见表3.

2.5 用于胃溃疡出血治疗成功后再出血的预测模型 将多因素Cox回归模型中有统计学意义的指标作为预测变量, 建立预测再出血风险的列线图(见图3), 该列线图预测30 d、90 d以及150 d出血风险的ROC曲线下面积分别为0.880、0.873、0.894(见图4), Hosmer-lemeshow χ^2分别为7.011、7.603、7.480(均$P>0.05$).

3 讨论

近十年来, 随着质子泵抑制剂的广泛使用和内镜止血技术改进, 上消化道出血患者的死亡率显著降低, 但消化性溃疡再出血率仍然偏高[11]. 张丽娜等[12]学者研究表明,

表 1　影响胃溃疡出血治疗成功后再出血的因素单因素分析[例(%)/mean ± SD]

项目	再出血组(41例)	非再出血组(109例)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			1.375	0.241
男	28(68.29)	63(57.80)		
女	13(31.71)	46(42.20)		
年龄(岁)	61.91 ± 8.05	63.25 ± 9.33	−0.183	0.418
溃疡周围黏膜炎症状态			−5.186	<0.001
轻度	6(14.63)	55(50.46)		
中度	19(46.34)	48(44.04)		
重度	16(39.02)	6(5.50)		
溃疡形态			0.473	0.492
单发	16(39.02)	36(33.03)		
多发	25(60.98)	73(66.97)		
溃疡部位			0.141	0.986
胃窦	25(60.98)	63(57.80)		
胃体	7(17.07)	21(19.27)		
贲门	5(12.19)	14(12.84)		
其他	4(9.76)	11(10.09)		
使用非甾体抗炎药			6.330	0.012
是	9(21.95)	8(7.34)		
否	32(78.05)	101(92.66)		
使用抗凝药物			Fisher's精确检验	1.000
是	1(2.44)	3(2.75)		
否	40(97.56)	106(97.25)		
饮酒			9.572	0.002
是	10(24.39)	7(6.42)		
否	31(75.61)	102(93.58)		
溃疡大小			8.893	0.003
<2 cm	30(73.17)	100(91.74)		
≥2 cm	11(26.83)	9(8.26)		
*H. pylori*感染			14.314	<0.001
是	28(68.29)	37(33.94)		
否	13(31.71)	72(66.06)		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

消化性溃疡出血患者早期(出血停止后1 wk)再出血率为14.05%. 国外一项影响因素的研究也表明[13], 消化性溃疡出血患者再出血率为7.10%. 本研究结果发现, 胃溃疡出血治疗成功后再出血发生率为15.64%, 比上述国外研究稍高. 因此, 临床中迫切需要额外的数据来预测消化性溃疡出血不良预后, 以便更准确地对患者进行分层管理. 既往多项研究已经确定了一些影响消化性溃疡出血患者预后的独立危险因素, 这些因素包括溃疡面积、解剖位置、治疗方法以及合并症等, 但预测再出血的区分度仍有较大提升空间[14,15].

包含胃溃疡在内的消化性溃疡是由黏膜损伤与修复机制失衡所致的黏膜屏障破坏引起[10]. 质子泵抑制剂的使用可以抑制胃酸分泌, 这是减少黏膜损伤的重要因素[12]. 但使用质子泵抑制剂后该区域的炎症并没有立即消退, 可能会导致溃疡愈合缓慢或再次出血. 同时, 侵蚀性病变是黏膜炎症的一种表现, 据报道45%消化性溃疡都存在侵蚀性病变, 而侵蚀性病变的进一步发展可导致上消化道出血[16]. 除此之外, 黏膜炎症的其他表现还包括充血和水肿, 其可导致毛细血管扩张和充血, 营养和代谢废物不能有效运输, 进而减慢溃疡组织愈合速度[10]. 此外, 毛细血管扩张和水肿还会使组织变脆, 从而增加出血风险[17]. 本研究集合了所有黏膜炎症特征在内镜下的表现, 将胃溃疡周围黏膜炎症程度分为轻度、中度以及重度三类, 经过单因素及多因素分析显示, 溃疡周围黏膜炎症状态是胃溃疡再出血的独立影响因素(P<0.05), 溃疡周围黏膜炎症状态越严重再出血的风险也越高.

本研究结果还发现, 使用非甾体抗炎药、饮酒、*H. pylori*感染以及Forrest分级是胃溃疡出血治疗成功后再

表 2　影响胃溃疡出血治疗成功后再出血的因素单因素分析[例(%)/mean ± SD]

项目	再出血组(41例)	非再出血组(109例)	$\chi^2/t/Z$	P
胆汁返流			0.313	0.576
是	12(29.27)	27(24.77)		
否	29(70.73)	82(75.23)		
上消化道出血史			0.236	0.627
有	4(9.76)	8(7.34)		
无	37(90.24)	101(92.66)		
胃炎类型			0.005	0.945
慢性浅表性胃炎	10(24.39)	26(23.85)		
慢性萎缩性胃炎	31(75.61)	83(76.15)		
内镜治疗			0.302	0.583
是	19(46.34)	56(51.38)		
否	22(53.66)	53(48.62)		
输血量≥1000 mL			0.329	0.566
是	8(19.51)	17(15.60)		
否	33(80.49)	92(84.40)		
GBS评分(分)	8.03 ± 2.80	7.59 ± 2.17	0.909	0.367
Forrest分级			−5.536	<0.001
I	28(68.29)	23(21.10)		
II	10(24.39)	38(34.86)		
III	3(7.32)	48(44.04)		
休克			0.236	0.627
是	4(9.76)	8(7.34)		
否	37(90.24)	101(92.66)		
合并高血压			0.197	0.657
是	6(14.63)	13(11.93)		
否	35(85.37)	96(88.07)		
合并糖尿病			0.042	0.838
是	5(12.20)	12(11.01)		
否	36(87.80)	97(88.99)		

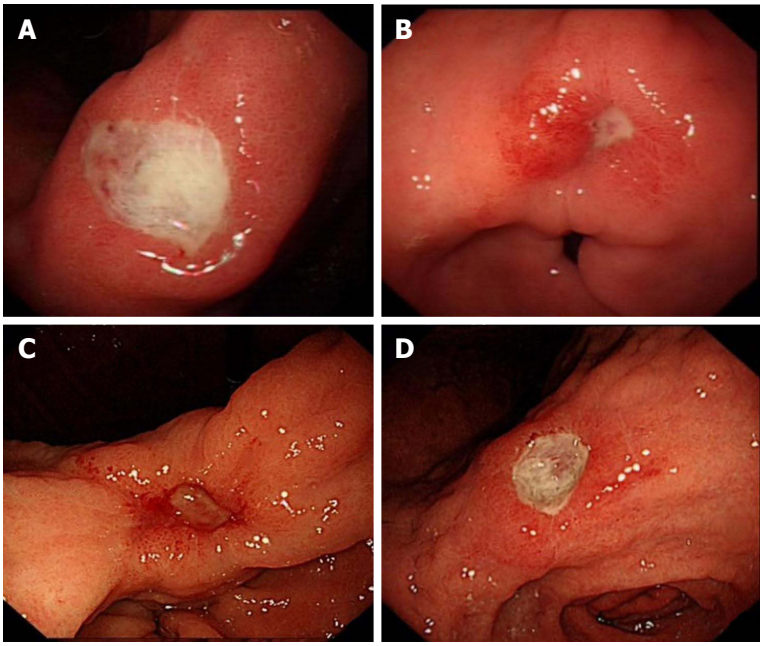
GBS: Glasgow Blatchford评分.

表 3　影响胃溃疡出血治疗成功后再出血的因素多因素分析

项目	B	SE	Wald	P	HR(95%CI)
溃疡周围黏膜炎症状态	0.607	0.101	13.218	<0.001	1.835(1.505−2.234)
使用非甾体抗炎药	0.740	0.134	9.854	0.002	2.096(1.612−2.722)
饮酒	0.907	0.181	20.017	<0.001	2.477(1.737−3.525)
溃疡大小	0.516	0.304	1.270	0.260	1.675(0.923−3.031)
*H. pylori*感染	0.968	0.250	8.701	0.003	2.633(1.613−4.287)
Forrest分级	−0.471	0.119	16.068	<0.001	0.624(0.494−0.787)

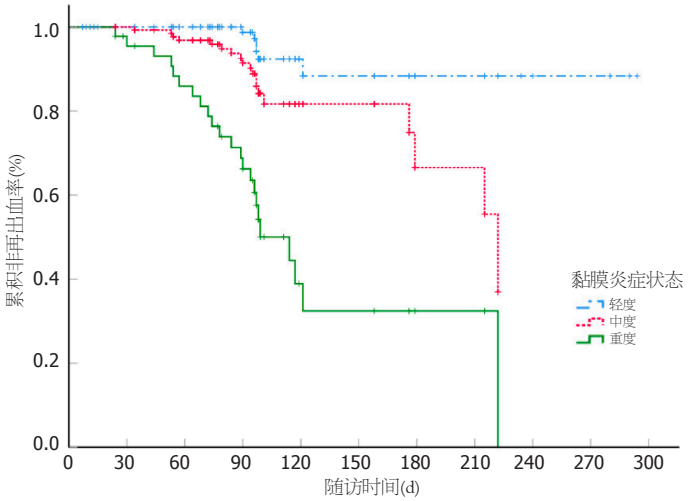
H. pylori: 幽门螺杆菌.

出血的独立影响因素(均P<0.05). 其中, 使用非甾体抗炎药方面: 非甾体抗炎药多呈弱酸性, 可导致胃内pH值降低, 使胃黏膜通透性增加并发生病变, 而且非甾体抗炎药还会抑制环氧合酶活性, 增加胃溃疡并发症的发生风险; 若同时还使用糖皮质激素、抗凝剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂等, 将会导致上消化道出血风险明显增高[18]. 饮酒方面: 高莉莎等[19]研究表明, 饮酒可导致老年2型糖尿病上消化道出血风险增加, 原因可能为酒精可导



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.965 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　溃疡周围黏膜炎症状态判断. A: 轻度; B: 中度; C、D: 重度.



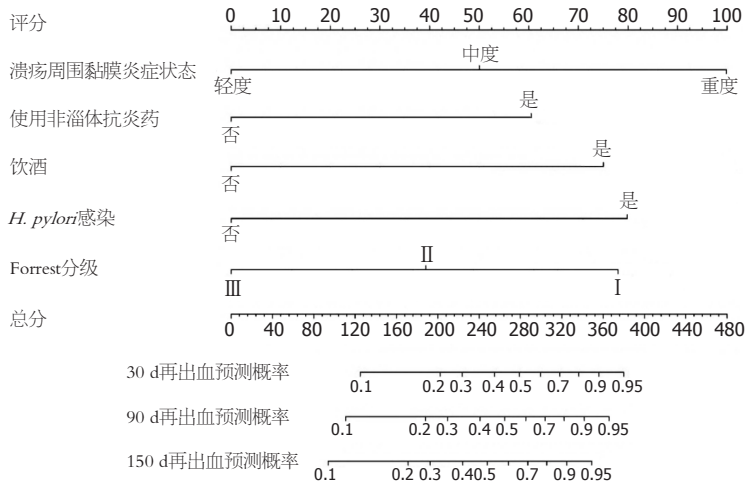
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.965 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　不同溃疡周围黏膜炎症状态组的随访结局Kaplan–Meier曲线分析.

致胃液氢离子逆向弥散, 促进胃黏膜肥大细胞释放大量组胺, 最终导致黏膜毛细血管扩张与水肿变性, 甚至出现出血坏死. *H. pylori*感染方面: 长期感染*H. pylori*可对胃黏膜构成损伤, 影响胃黏膜自身修复速度, 增高再出血风险. 同时还需注意的是, 临床中部分患者上次胃溃疡出血诊治期间并未检测是否感染*H. pylori*, 患者不知晓感染*H. pylori*与胃溃疡出血的相关性, 重视程度不够; 据报道还有一些患者在之前胃溃疡出血诊治期间已行*H. pylori*根除治疗, 但并未复查; 另外, 因为急诊或院外质子泵抑制剂大量使用也有假阴性的可能存在[20]. 上述*H. pylori*无法及时发现或根治的问题临床中均需引起重视. Forrest分级方面: 是评估消化性溃疡出血严重程度的重要指标; 张丽娜等[13]研究证实, Forrest分级是消化性溃疡出血患者早期再出血的危险因素, 原因可能与Forrest分级低的患者出血量更大影响术野与累及动脉血管有关. 此外, 本研究基于上述指标建立了预测再出血风险的列线图, 而且区分度及校准度均较好, 说明有一定应用价值.

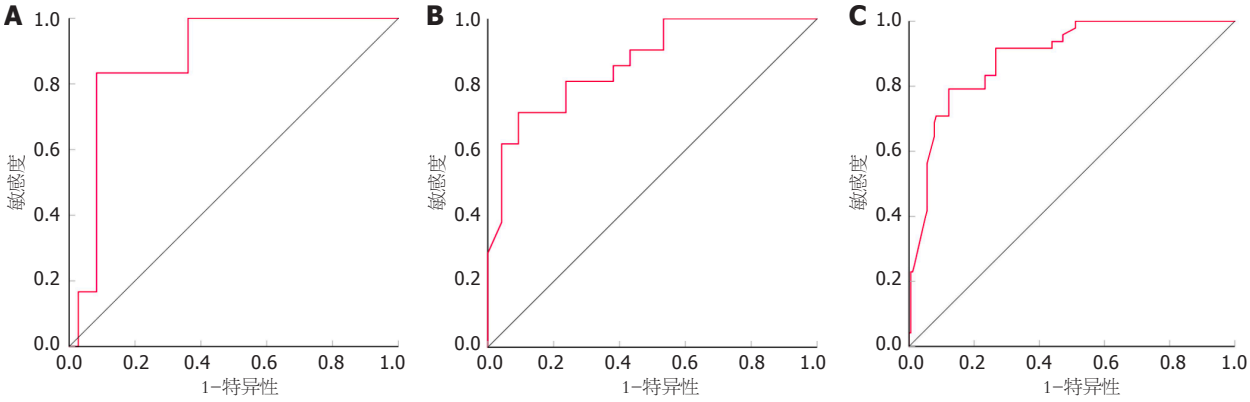
4　结论

综上所述, 溃疡周围黏膜炎症状态越严重胃溃疡再出血的风险也越高, 基于溃疡周围黏膜炎症状态建立胃溃疡



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.965 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　用于预测胃溃疡出血治疗成功后再出血的列线图.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.965 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　预测出血风险的ROC曲线. A: 列线图预测30 d出血风险的ROC曲线;B: 列线图预测90 d出血风险的ROC曲线; C: 列线图预测150 d出血风险的ROC曲线. ROC曲线: 受试者操作特征曲线.

出血治疗成功后再出血预测模型有助于临床医生早期识别高危患者.

文章亮点

实验背景

上消化道出血指的是出血部位发生在Treitz韧带以上, 其发病率近年来有明显上升的趋势, 其中消化性溃疡(包括胃溃疡、十二指肠溃疡等)是上消化道出血的主要原因. 消化性溃疡是由消化道黏膜损伤和黏膜屏障功能减弱等多种因素引起, 而导致溃疡形成并干扰溃疡愈合的上述因素可能是溃疡再出血的原因.

实验动机

既往研究均集中于溃疡本身, 如血管、病因和Forrest分级等, 少见对周边炎症的研究. 通过对胃溃疡出血的周围黏膜炎症因素进行分析, 能够较好的帮助临床医生制订诊疗计划, 改善患者预后.

实验目标

进一步明确溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血的关系, 探索其在再出血预测中的价值.

实验方法

将胃溃疡出血患者分为再出血组与非再出血组, 通过单因素分析及多因素Cox回归模型筛选胃溃疡出血治疗成功后再出血的预测指标, 控制混杂因素以研究溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血的关系, 并基于溃疡周围黏膜炎症状态构建预警模型.

实验结果

本研究获得了较为理想的结果, 达到了预期目标, 发现不同溃疡周围黏膜炎症状态组随访期间出现胃溃疡再出血情况差异有统计学意义(P<0.05). 而且溃疡周围黏

膜炎症状态、使用非甾体抗炎药、饮酒、幽门螺杆菌感染以及Forrest分级是胃溃疡出血治疗成功后再出血的独立影响因素($P<0.05$). 预警模型具有较好的区分度和校准度.

实验结论

本研究创新性提出了溃疡周围黏膜炎症状态与胃溃疡出血治疗成功后再出血具有一定关系, 基于黏膜炎症状态构建的预警模型能够帮助临床医生早期识别再出血高危患者, 实用性较好.

展望前景

溃疡周围黏膜炎症严重程度可以在内窥镜检查期间快速评估和记录, 今后内镜医生可根据这些结果更快、更直观地评估患者的病情, 并适当选择积极治疗或保守治疗. 此外, 还需进一步研究影响溃疡周围黏膜炎症的因素, 以指导临床医生根据上述因素早期进行干预以及更加精准的预测预后.

5 参考文献

1 张佳慧. 近10年上消化道出血住院患者临床流行病学变化趋势. 延边大学 2021 [DOI: 10.27439/d.cnki.gybdu.2020.000240]
2 Lau LHS, Sung JJY. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes. *Dig Endosc* 2021; 33: 83-94 [PMID: 32216134 DOI: 10.1111/den.13674]
3 Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 899-917 [PMID: 33929377 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001245]
4 Uysal E, Acar YA. Features of patients with upper gastrointestinal bleeding and factors affecting the re-bleeding risk. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2022; 28: 147-154 [PMID: 35099025 DOI: 10.14744/tjtes.2021.00670]
5 张杨. 质子泵抑制剂相关的胃黏膜变化研究进展. 临床医学研究与实践 2021; 6: 196-198 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202136063]
6 Jalil AT, Hassan MM, Ziyad RA, Jasim I, Zabibah R, Fadhil A. PDE5 inhibitors and gastric mucosa: implications for the management of peptic ulcer disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2023; 396: 2261-2267 [PMID: 37119288 DOI: 10.1007/s00210-023-02503-8]
7 徐军, 戴佳原, 尹路. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识. 中国急救医学 2021; 41: 1-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.01.001]
8 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332 [PMID: 33567467 DOI: 10.1055/a-1369-5274]
9 陈娟, 薛建波, 康晓, 徐涛. 急性消化性溃疡患者反复上消化道出血的危险因素研究. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2023; 18: 510-513+521 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.04.021]
10 Bai Y, Lei C, Zhang N, Liu Y, Hu Z, Li Y, Qi R. Peri-Ulcerative Mucosal Inflammation Appearance is an Independent Risk Factor for 30-Day Rebleeding in Patients with Gastric Ulcer Bleeding: A Multicenter Retrospective Study. *J Inflamm Res* 2022; 15: 4951-4961 [PMID: 36065317 DOI: 10.2147/JIR.S378263]
11 邱嘉裕, 徐珺, 潘晓林. 2021年美国胃肠病学会《上消化道溃疡出血的管理指南》解读. 中国全科医学 2021; 24: 4549-4554 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.055]
12 张丽娜, 马治国, 杨少奇, 黄李雅, 杨力. 消化性溃疡出血患者早期再出血的危险因素分析. 中华消化杂志 2018; 38: 543-547 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.08.008]
13 Kim JS, Kim BW, Park SM, Shim KN, Jeon SW, Kim SW, Lee YC, Moon HS, Lee SH, Jung WT, Kim JI, Kim KO, Park JJ, Chung WC, Kim JH, Baik GH, Oh JH, Kim SM, Kim HS, Yang CH, Jung JT, Lim CH, Song HJ, Kim YS, Kim GH, Kim JH, Chung JI, Lee JH, Choi MH, Choi JK. Factors Associated with Rebleeding in Patients with Peptic Ulcer Bleeding: Analysis of the Korean Peptic Ulcer Bleeding (K-PUB) Study. *Gut Liver* 2018; 12: 271-277 [PMID: 29409302 DOI: 10.5009/gnl17138]
14 许悦. 425例非静脉曲张性上消化道出血患者的临床特征、治疗现状及预后. 内蒙古医科大学 2022 [DOI: 10.27231/d.cnki.gnmyc.2021.000238]
15 王晶晶, 马睿婷, 杨少奇, 黄李雅. 高危消化性溃疡出血患者再出血的危险因素分析. 重庆医学 2021; 52: 195-199 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.02.007]
16 Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 697-703 [PMID: 30947833 DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.022]
17 Romstad KK, Detlie TE, Søberg T, Ricanek P, Jahnsen ME, Lerang F, Jahnsen J. Gastrointestinal bleeding due to peptic ulcers and erosions - a prospective observational study (BLUE study). *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 1139-1145 [PMID: 32931710 DOI: 10.1080/00365521.2020.1819405]
18 中华消化杂志编辑委员会. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年, 上海). 中华消化杂志 2023; 43: 176-192 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230115-00022]
19 高莉莎, 任宏飞, 张铭光. 老年2型糖尿病合并上消化道出血临床特征及其高危因素分析. 河北医学 2022; 28: 675-679 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2022.04.029]
20 何凤, 蓝宇. 消化性溃疡反复出血危险因素分析. 临床内科杂志 2022; 39: 535-538 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.010]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月8日; 31(23): 973-980

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.973

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

结肠镜下息肉高频电切除术后禁食时间长短与出血、感染、穿孔发生的相关性研究

徐军斌

徐军斌, 台州市路桥区第二人民医院消化内科 浙江省台州市 318058

徐军斌, 主治医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 此课题由徐军斌设计; 病理分析由徐军斌完成; 论文写作由徐军斌完成.

通讯作者: 徐军斌, 主治医师, 318058, 台州市路桥区金清镇工业路500号, 第二人民医院消化内科. 390108330@qq.com

收稿日期: 2023-08-28
修回日期: 2023-09-14
接受日期: 2023-11-27
在线出版日期: 2023-12-08

Correlation between fasting time and bleeding, infection, and perforation after high-frequency electroresection of polyps under colonoscopy

Jun-Bin Xu

Jun-Bin Xu, Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Luqiao District, Taizhou 318058, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jun-Bin Xu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Second People's Hospital, No. 500 Gongye Road, Jinqing Town, Luqiao District, Taizhou 318058, Zhejiang Province, China. 390108330@qq.com

Received: 2023-08-28
Revised: 2023-09-14
Accepted: 2023-11-27
Published online: 2023-12-08

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic mucosal resection (EMR) is a common method for treating colorectal polyps. The duration of fasting after the operation has been the focus of clinical attention. However, there is currently a lack of research on the correlation between fasting duration and the occurrence of bleeding, infection, and perforation.

AIM

To explore the relationship between fasting time and bleeding, infection, and perforation after colonoscopic electroresection of polyps to provide guidance on fasting strategies for postoperative patients.

METHODS

In a cohort of 14857 colorectal polyp patients admitted to the Second People's Hospital of Luqiao District from 2000 to 2023, a case-control study design with matching propensity scores was used to evaluate the risk of bleeding and perforation after polypectomy in adults aged 40 years and older; 3505 patients with short-term postoperative fasting and 9669 patients with prolonged postoperative fasting met the study criteria. A total of 2560 patients in each group were matched for further analysis. The postoperative fasting time of the experimental group was 2 h, and the postoperative fasting time of the control group was 24 h. The liquid food was gradually replaced with semi-liquid food and ordinary food according to the size of the incision and the effect of the operation. The postoperative follow-up duration was 1 mo, and the incidence of postoperative bleeding, infection, and perforation in both groups was recorded.

RESULTS

In the short fasting group, the rates of bleeding, infection, and perforation were 0.64%, 0.07%, and 0.07%, respectively. In the long fasting group, the rates of bleeding, infection, and perforation were 0.40%, 0.04%, and 0.04%, respectively. There was no significant difference between the two groups in terms of the rates of bleeding, infection, and perforation.

CONCLUSION

Based on these results, it can be preliminarily concluded

that the duration of postoperative fasting may not have a significant effect on the incidence of bleeding, infection, and perforation after colonoscopic high-frequency electroresection of polyps. For choosing fasting time, strategies can be developed according to the specific situation and actual needs of the patient. However, it is important to note that this is only a retrospective study and more clinical studies are needed to further validate our findings and explore other possible influencing factors.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High-frequency electroresection; Colon polyps; Bleeding; Infection; Perforation

Citation: Xu JB. Correlation between fasting time and bleeding, infection, and perforation after high-frequency electroresection of polyps under colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(23): 973-980
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/973.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.973

摘要

背景

结肠镜下息肉高频电切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是治疗结直肠息肉的常见方法. 手术后的禁食时间长短一直是临床关注的焦点, 然而目前对于禁食时间与出血、感染、穿孔发生之间的相关性研究相对不足.

目的

探讨EMR术后禁食时间长短与出血、感染、穿孔发生的关系, 以提供术后患者禁食策略的指导.

方法

在2000-2023路桥区第二人民医院收治的14857例结直肠息肉患者队列中, 采用倾向评分匹配的病例对照研究设计, 评估40岁及以上成年人息肉切除术后出血和穿孔的相关风险; 3505例术后短时间禁食和9669例术后长时间禁食患者符合研究标准. 每组共匹配2560例患者进行进一步分析. 试验组术后禁食时间2 h, 对照组术后禁食时间24 h, 根据切口的大小、手术的效果逐渐将流质食物换成半流质食物、普通食物. 术后均随访1 mo, 记录两组患者的术后出血、感染和穿孔发生率.

结果

在短时间禁食组中出血、感染或穿孔的出现率分别为0.64%, 0.07%和0.07%. 在长时间禁食组中出血、感染或穿孔的出现率分别为0.40%, 0.04%和0.04%. 在出血、感染和穿孔发生率方面, 两组之间没有显著差异.

结论

术后禁食时间对于结肠镜下息肉高频电切除手术后的出血、感染和穿孔发生率没有显著影响. 对于选择禁食时间, 可以根据患者的具体情况和实际需要来制定策略. 然而, 需要注意的是, 这只是一项回顾性分析研究, 还需要更多的临床研究来进一步验证这一观察结果, 并探讨其他可能的影响因素.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高频电切除术; 结肠息肉; 出血; 感染; 穿孔

核心提要: 结肠镜下息肉高频电切除术术后禁食时间短与长对出血、感染、穿孔发生率无显著影响. 研究通过倾向评分匹配病例对照研究设计, 发现术后禁食时间对并发症发生率无显著关联, 提示禁食策略可根据患者具体情况制定. 然而, 本研究还需更多临床研究验证观察结果, 探讨其他可能影响因素.

文献来源: 徐军斌. 结肠镜下息肉高频电切除术后禁食时间长短与出血、感染、穿孔发生的相关性研究. 世界华人消化杂志 2023; 31(23): 973-980
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/973.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.973

0 引言

结肠息肉是一种在结肠内形成的良性肿瘤, 通常是由于结肠壁上的细胞过度生长和分裂而引起的, 包括腺瘤性息肉、管状腺瘤、绒毛状腺瘤等. 它们通常是无症状的, 只有在发展到较大或数目增多时才可能引起问题. 结肠息肉的主要风险是其中的一些可能会发展成为恶性肿瘤, 即结直肠癌. 因此, 及早发现和切除结肠息肉对预防结直肠癌的发生至关重要. 在消化内科领域, 结肠镜下息肉高频电切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是常见的治疗结肠息肉的方法之一[1,2]. 该手术通过利用高频电切技术, 能够有效地切除结肠内的息肉组织[3,4]. 术后禁食时间是手术后患者进食恢复的关键阶段, 对于术后患者的康复和并发症发生具有重要的影响[5].

在一般情况下, 结肠镜检查后并发症的比例差异很大. 结肠出血和穿孔是最严重的不良事件, 结肠镜检查后“出血”率为1.0%至6.1%[6], 结肠镜检查后“穿孔”率为0.03%至0.19%[7]. 了解影响术后出血、感染、穿孔发生风险的禁食时间长短将使临床医生能够为被视为高危患者制定更合适的术后监测计划[8]. 然而, 关于术后禁食时间与出血、感染、穿孔发生之间的相关性, 目前尚缺乏清晰的共识.

早期的研究表明, 延长禁食时间可以减少出血、感

染和穿孔的风险, 因为较长的禁食时间可以使术后伤口更好地修复和愈合. 然而, 近年来一些研究却提出了相反的观点, 认为过长的禁食时间可能导致饥饿和营养不良, 增加患者出血、感染和穿孔的风险[9]. 因此, 本研究旨在探索EMR后禁食时间与出血、感染、穿孔发生之间的相关性. 通过系统地收集和分析患者的临床数据, 我们将评估不同禁食时间对并发症发生的影响. 研究结果有望为临床医生提供更加准确的饮食指导, 优化患者的康复和预防并发症的发生. 尽管该研究具有一定的局限性, 如样本容量有限、研究设计的限制等, 但我们相信通过深入探讨禁食时间与并发症之间的关系, 可以为结肠镜下手术后的护理提供更科学的依据, 进一步提高手术治疗的安全性和效果.

1 材料和方法

1.1 材料 路桥区第二人民医院消化内科在2000-02/2023-04进行的结肠镜检查及治疗的患者13064例, 为了确定息肉切除术后长禁食时间患者与短禁食时间患者出血、感染、穿孔的发生率, 我们使用国际疾病分类第九版临床修改(ICD-9-CM)程序代码(4542、4543、4836)或NHI计费代码(49014C、49027C、74207C、72050B)对住院和门诊患者进行结肠镜息肉切除术干预. 在研究期间的第一次息肉切除术日期被定义为索引日期. 在研究期间(2000-2023), 年龄小于40岁、诊断为炎症性肠病(ICD-9 CM代码: 555, 556)或放射性肠炎(ICD-9 CM代码: 558.1)的患者被排除在外. 对于本研究的主要兴趣, 进一步的排除标准是在索引日期前30 d近期发生胃肠道出血事件(ICD-9 CM代码: 569.3, 578.1, 578.9), 接受下消化道内窥镜检查(NHI计费代码: 28017C, 49014C, 49023C, 49026C, 49027C, 72050B, 74207C)或任何上消化道内窥镜止血(NHI计费代码: 47043B, 47067B, 47078B)的患者.

息肉切除术后长禁食时间患者与短禁食时间患者按倾向评分(PS)1:1的比例进行匹配, 以尽量减少潜在的选择偏倚. 使用基于基线协变量的多变量Logistic回归计算个体患者的PS: 指数息肉切除术时的年龄、性别、高血压、高脂血症、Charlson合并症指数评分, 以及阿司匹林、类固醇、氯吡格雷、噻氯匹定和非甾体抗炎药(NSAIDs)的使用. 图1显示了研究设计的流程图. 结肠镜下病变部位为乙状结肠、升结肠、降结肠、横结肠、直肠、结肠, 在内镜下行息肉高频电切除术的患者纳入本研究, 仅行结肠镜检查未实施息肉高频电切术的患者予以排除. 其中符合标准的5300例大肠息肉行高频电切术的患者纳入本研究进行回顾性分析. 患者主诉症状包括便秘、腹痛、腹泻、便血或黏液. 内镜检查发现: 息肉直径0.2 cm-4.0 cm, 每例患者息肉个数从一枚至数十枚不等, 息肉形态有无蒂、亚蒂、长蒂及侧向发育型. 最大病变直径在1.0 cm-4.0 cm之间.

所有实验均按照《赫尔辛基宣言》进行, 涉及人类参与者的研究中进行的所有程序均按照伦理委员会的伦理标准进行. 由于本研究是回顾性研究, 使用并分析了回顾性数据, 因此放弃IRB书面知情同意.

1.2 方法

1.2.1 术前准备工作: 这包括对所有患者进行血凝常规和心电图检查, 以评估患者的整体健康状况和手术风险. 此外, 患者需要提前停用抗凝类药物(如阿司匹林、波立维、华法林等), 停药时间至少为1 wk, 以避免手术过程中出血的风险. 在术前24 h, 患者需要采取流质饮食, 以准备清空结肠的需要. 术前4-6 h, 患者需要口服一定量的清肠剂, 通常是137.15 g爽剂溶于2 L温水中, 以帮助清洁结肠内的残留物. 而在术前3-4 h, 患者通常需要口服西甲硅油15 mL, 以润滑结肠, 有助于顺利进行结肠镜检查. 这些术前准备步骤旨在确保结肠镜检查手术可以在清晰的视野下进行, 并降低患者的手术风险.

1.2.2 手术过程: 在结肠镜检查手术过程中, 医生会根据息肉的大小、电切过程以及个人经验和技术水平来预防出血和穿孔, 并进行相应的止血处理, 如使用生理盐水喷洒、副肾素注射、高频电凝、氩气烧灼以及钛夹置放等方法, 以确保创面的止血和预防出血穿孔的处理. 这些措施旨在最大程度地降低手术风险, 保障患者的安全和手术的成功进行.

1.2.3 部分息肉结肠镜下高频电切除术前及术后处理情况: 在部分长蒂息肉的处理中, 为预防出血, 可以在高频电切除术前进行尼龙绳结扎, 并直接进行电切, 省去先进行电凝的步骤. 对于亚蒂息肉, 如果尼龙绳结扎困难, 内镜医师可选择使用圈套器进行高频电凝切除, 并在切除后进行预防出血处理. 对于广基扁平直径超过0.6 cm的息肉, 在进行高频电凝电切术前, 可以先进行息肉黏膜下注射术, 如有出血, 可以常规置放钛夹. 如果由于多种因素导致钛夹止血效果不佳且无法放置更多钛夹, 可以考虑联合使用尼龙绳结扎装置. 这些处理方法的选择可能受到息肉类型、位置、操作医师和内镜助手等因素的影响.

1.2.4 资料分析: 息肉切除术后出血被定义为住院或急诊科就诊时需要内镜止血手术或重复下消化道镜检查联合输血或血管造影干预进行处理的事件. 息肉切除术后穿孔被定义为需要住院或手术的症状和X线异常(即腹腔内自由空气)的存在. 息肉切除术后感染被定义为在结肠镜检查过程中或之后出现的与感染相关的并发症. 根据EMR术后禁食时间长短将患者分为试

验组和对照组, 每组2650例. 试验组术后禁食时间2 h, 对照组术后禁食时间24 h, 根据切口的大小、手术的效果逐渐将流质食物换成半流质食物、普通食物. 息肉切除术后30 d内随访所有患者, 直至首次出现肠出血、感染或穿孔. 对所收集的结肠镜下息肉高频电切除手术资料进行整理、汇总, 结合禁食时间与出血、感染、穿孔发生的结果, 做相关分析.

统计学处理 为了对连续数据进行描述性统计, 我们通常使用平均值±标准差(mean±SD)的方式进行表示. 而对于分类数据, 则可以使用实际频率和百分比进行表示. 为了比较不同组之间的差异, 我们可以采用学生*t*检验来比较连续变量, 使用名义变量的列联表χ^2分析. Deyo修改的CCI包括13种疾病, 根据它们与死亡率的关联进行加权. 得分越高, 预测结果越有可能导致死亡率或更高的资源使用.

2 结果

2.1 *病人的特点* 在研究期间, 3505例短时间禁食患者和9559例长时间禁食患者符合研究标准. 在指数息肉切除术时, 短时间禁食患者比长时间禁食患者年龄更大(65.79岁±10.34岁 *vs* 61.21岁±11.18岁), 且合并症更多(表1). 共有2650名短时间禁食患者和2650名长时间禁食患者被匹配进行进一步分析. 一般来说, 在匹配的PS配对队列中, 短时间禁食组和长时间禁食组的基线特征相似. 表1列出了短时间禁食组和长时间禁食组匹配前后的人口统计信息.

2.2 *结肠镜下息肉高频电切除术后出血、感染和穿孔的发生率* 在试验组和对照组中, 息肉切除术后短时间禁食组的出血、感染或穿孔的总发生率高于长时间禁食组组(0.7% *vs* 0.40%). 表2总结了息肉切除术后短时间禁食组和长时间禁食组的出血、感染和穿孔发生率. 结肠镜下息肉高频电切除术后0.64%的短时间禁食组患者(17/2650)和0.40%的长时间禁食组患者(10/2650)最可能发生出血事件. 虽然感染率和穿孔率较低, 但短时间禁食组中0.07%的患者似乎在出院后发生感染或穿孔事件(2/2650), 长时间禁食组中0.04%的患者似乎在出院后发生感染或穿孔事件(2/2650). 出血、感染和穿孔均为非致死性. 短时间禁食组患者的平均住院时间(15.82 d±14.71 d)与长时间禁食组患者(14.59 d±13.76 d, ^aP<0.05)相似.

3 讨论

结肠镜检查是最常用的检查之一, 确保患者的安全无疑是首要条件[10]. 无论检查的适应症如何, 我们都应该将结肠镜检查后并发症的发生率降至最低. 为确保结肠镜检查的安全性, 医生应采取一系列预防措施和控制措施, 包括详细的术前评估、禁食指导、熟练的技术操作、设备和消毒措施以及对并发症的及时管理. 这些步骤可以帮助降低并发症的发生率, 保障患者的安全[11]. 一些研究表明, 结肠镜检查的频率与并发症风险之间存在关联. 其中一项研究发现[12], 结肠镜检查频率较低的人群与较高的人群相比, 发生并发症的几率更高. 这表明[13], 结肠镜医师的经验和手术量可能对检查的安全性和质量有重要影响.

目前, 对于结直肠手术后的禁食时间与出血、感染、穿孔发生的相关性尚未达成共识. 不同地区和医疗机构可能存在不同的指南和实践[14], 有研究建议, 术后禁食时间应根据患者的特定情况来确定, 对于一些低危患者, 可以在手术后立即开始饮食[15,16]. 相关研究通常通过回顾性或前瞻性分析患者的临床资料, 包括手术后禁食时间和出血、感染、穿孔等并发症的发生情况. 通过统计学方法和数据分析, 可以评估禁食时间与这些并发症之间的关联性. 然而, 由于临床研究存在多样性和潜在的偏倚, 目前尚无一致的结论[17,18]. 因此, 仍需要大规模、多中心的随机对照试验和研究, 以确立禁食时间与结直肠手术后并发症的最佳关联性和指导原则. 同时, 个体化的治疗策略和医生的临床经验也应该被考虑进来.

本研究旨在探索EMR后禁食时间长短与出血、感染、穿孔发生之间的相关性. 我们纳入了2000-02/2023-04结肠镜检查患者结肠镜检查后并发症的基于人群的研究. 试验组术后禁食时间2 h, 对照组术后禁食时间24 h, 根据切口的大小、手术的效果逐渐将流质食物换成半流质食物、普通食物. 术后均随访1 mo, 记录两组患者的术后出血、感染和穿孔发生率[19]. 分析结果显示, 禁食时间与术后出血、感染、穿孔发生之间不存在显著性差异. 实际上, 数据表明短时间禁食的情况下出血的风险似乎比长时间禁食更高. 这一结果需要进一步的研究和解释. 可能的解释之一是, 在术前短时间禁食的情况下, 患者可能更早地开始进食, 导致食物刺激肠道黏膜和切口, 增加了术后出血的风险. 然而, 这仅是推测性解释, 还需进行更深入的研究来确定具体原因. 其次, 对于禁食时间与感染的关系, 我们的研究结果显示禁食时间对感染的发生没有明显的影响. 研究认为较长的禁食时间可以降低感染风险, 因为它有助于伤口修复和免疫系统恢复, 从而减少感染的潜在机会. 感染的发生可能与其他因素, 如手术操作技术、个体免疫状况等有关. 因此, 进一步的研究仍然很有必要来深入了解禁食时间与感染之间的关系及其潜在的生理机制. 最后, 针对禁食时间与穿孔发生的相关性, 检查中短时间禁食组有2例穿孔并发症. 然而, 只有一例需要手术治疗: 小肠恶性淋巴瘤化疗后内镜检查后穿孔. 手术显示小肠淋

表 1　配对前后患者的临床特征

	匹配前			匹配后		
	短时间禁食组(n = 3505), n(%)	长时间禁食组(n = 9559), n(%)	SMD	短时间禁食组(n = 2650), n(%)	长时间禁食组(n = 2650), n(%)	SMD
年龄, 年(平均值 ± SD)	65.79 ± 10.34	61.21 ± 11.18	0.42	65.12 ± 10.46	65.95 ± 11.00	0.08
年龄段						
40–49	213(6.08)	1616(16.91)		185(6.98)	209(7.89)	
50–59	878(25.05)	3016(31.56)		725(27.35)	622(23.47)	
60–69	1159(33.07)	2727(28.53)		848(32.00)	826(31.17)	
≥70	1253(35.75)	2196(22.97)		892(33.66)	992(37.43)	
性别						
男性	1896(54.10)	6056(63.63)	0.19	1475(55.64)	1465(55.28)	0.01
女性	1609(45.90)	3502(36.64)	0.19	1176(44.36)	1185(44.72)	0.01
实践背景						
住院	1437(41.00)	1201(12.56)		854(32.22)	503(18.98)	
门诊	2007(57.26)	8334(87.18)		1706(64.38)	2156(81.36)	
基线并发症						
急性心肌梗死	108(3.08)	66(0.69)	0.2	50(1.89)	49(1.85)	0
充血性心力衰竭	504(14.38)	247(2.58)	0.47	227(8.58)	214(8.09)	0.02
脑血管	516(14.72)	655(6.58)	0.26	319(12.05)	336(12.69)	0.02
痴呆	83(2.36)	108(1.13)	0.12	62(2.34)	64(2.43)	0.01
肺病	442(12.61)	1076(11.25)	0.03	324(12.22)	341(12.88)	0.02
结缔组织紊乱	61(1.74)	79(0.82)	0.08	40(1.53)	41(1.55)	0
消化性溃疡	1314(37.49)	2164(22.63)	0.33	887(33.46)	908(34.25)	0.02
肝脏疾病	486(13.87)	931(9.74)	0.11	334(12.62)	346(34.25)	0.01
糖尿病	1365(38.94)	1371(14.34)	0.53	688(25.95)	676(25.52)	0.01
截瘫	19(0.54)	34(0.35)	0.05	15(0.57)	16(0.62)	0.01
癌症	578(16. 49)	704(7.37)	0.28	392(14.79)	403(15.22)	0.01
高血压	2617(74.66)	3521(36.83)	0.67	1619(61.07)	1702(61.22)	0.07
高脂血	743(21.20)	1865(19.51)	0.06	551(20.78)	577(21.77)	0.02
CCI的Deyo修饰						
0	15(0.43)	4647(48.61)		16(0.60)	718(27.09)	
1	7(0.20)	2433(25.45)		7(0.26)	646(24.38)	
2	608(16.86)	1182(12.36)		656(24.75)	505(19.06)	
≥3	2863(81.68)	1066(11.15)		1977(74.45)	764(28.83)	
药物的使用						
阿司匹林	1591(45.40)	1712(17.91)	0.62	983(37.10)	1037(39.14)	0.04
类固醇	575(16.40)	1151(12.04)	0.13	384(15.05)	417(15.75)	0.02
氯吡格雷	339(9.68)	133(1.39)	0.37	126(4.75)	117(4.41)	0.02
非甾体抗炎药	1207(34.43)	4116(43.09)	0.18	958(36.13)	987(37.23)	0.02
噻氯匹定	77(2.21)	84(0.87)	0.11	49(1.85)	46(1.75)	0.01

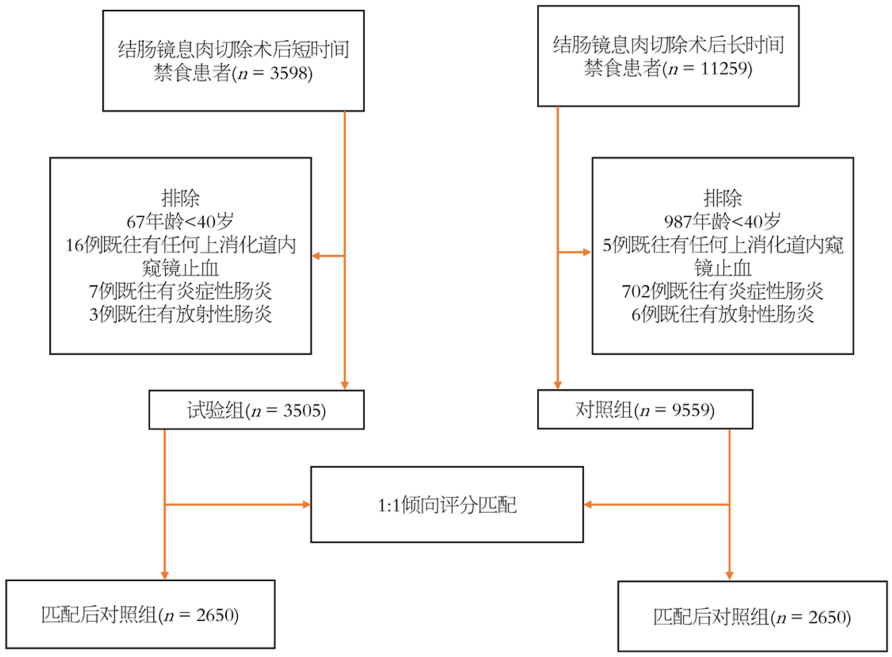
药物使用定义为在索引日期前90 d内接触这些药物至少28 d. SMD<0.1被认为平衡良好. CCI: charlson共病指数; NSAID: 非甾体抗炎药; SMD: 标准化平均差值.

巴瘤浸润区多处穿孔, 部分穿孔位于内窥镜未到达的区域. 这些发现暗示穿孔不是由内窥镜检查引起的, 而是由化疗引起的, 化疗有时会导致肿瘤坏死. 小肠肿瘤化疗后自发性穿孔的风险是众所周知的, 本例内镜的适应症应提前更彻底的考虑. 另一个并发症发生在双球囊内窥镜诊断为小肠克罗恩病的患者. 患者内镜检查后腹痛发热, 需禁食并给予抗生素治疗, 几天后症状消退, 无需开腹手术. 因此, 当在插入过程中观察到小肠内的脆弱病变, 如活动性溃疡时, 应避免进一步穿过病变插入内窥镜. 没有其他并发症的病例报道, 支持这种内镜检查方法的安全性. 我们的数据未显示出明确的关联. 禁食时间对穿孔风险的影响可能受到其他因素的干扰, 例如手术操作技术的熟练程度、息肉大小和位置等.

除了禁食时间以外, 饮食内容也可能对穿孔风险产

表 2　短时间禁食组和长时间禁食组之间息肉切除术后结肠镜检查的并发症发生情况比较(30 d随访)

结果	短时间禁食组	长时间禁食组	*P*值
	(*n* = 2650), *n*(%)	(*n* = 2650), *n*(%)	
出血	17(0.64)	10(0.40)	0.0788
感染	2(0.07)	1(0.04)	0.6249
穿孔	2(0.07)	1(0.04)	0.6249
出血、感染或穿孔	21(0.7)	12(0.4)	0.6249
总住院时间(d)	15.82 ± 14.71	14.59 ± 13.76	0.4641



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.973 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1　研究流程图. 倾向评分按1:1比例匹配[倾向评分计算包括年龄、性别、高血压、高脂血症、个体Charlson合并症(肾脏疾病除外)、阿司匹林、类固醇、氯吡格雷、噻氯匹定和非甾体抗炎药].

生影响. 例如, 高脂肪或辛辣食物可能增加穿孔的风险. 穿孔的风险可能与个体的年龄和健康状况相关. 老年人和已有胃肠道疾病的人可能更容易出现穿孔. 某些药物如非甾体抗炎药(NSAIDs)和类固醇, 某些疾病如胃溃疡或胃食管反流病, 可能增加穿孔的风险[20]. 术后的饮食和休息对于结肠息肉电切术后的患者来说非常重要, 特别是要控制饮食, 避免剧烈活动, 尤其对于年轻患者更应注意[21]. 此外, 患者的营养状况也会对术后综合征产生影响, 因此在手术前需对患者的营养状态进行评估和调整. 不同的内镜下止血方法各有优缺点, 内镜医师应根据具体情况选择最合适的方法来预防术后出血并确保手术安全[22].

息肉切除的体积和技术难度增加确实会增加并发症的发生率[23]. 尤其是对于老年患者, 年龄和合并症会进一步增加手术风险. 然而, 通过荟萃分析发现, 尽管手术变得更加频繁和具有挑战性, 结肠镜检查后穿孔和死亡率趋于稳定, 甚至出血率有所下降[24]. 这可能是由于结肠镜检查设备的改进, 例如采用高清结肠镜, 以及技术方面的改进, 例如引入二氧化碳而不是空气注入. 此外, 更好的培训包括知识和技术技能也起到了积极的作用. 目前, 粘膜下生理盐水注射和夹持多用于预防或治疗出血或穿孔. 然而, 即使在经验丰富的结肠镜医师中, 内镜切除技术的培训和熟练程度也存在差异[25]. 为了优化常规手术中的息肉切除术的有效性和安全性, 欧洲胃肠内镜学会(ESGE)推荐了临床指南[26]. 同时, 内镜切除技术的系统培训也越来越多地实施, 包括动手培训和视频培训. 这些努力有助于传播实用技能, 提高结肠镜检查在常规临床实践中的安全性. 在全球范围内, 大多数结肠镜检查由胃肠病学家和外科医生进行. 客观测量的关键绩效指标显示, 相比于外科医生, 胃肠病学培训生和专科医生的绩效更高[27]. 因此, 在一些国家, 结肠镜检查可能仅限于委员会认证的胃肠病学家. 除了常见的并

发症, 如果结肠镜检查由非胃肠病学家进行, 更容易发现间隔期癌. 而内窥镜医师的培训、手术量和经验差异可以部分解释这种结果的差异[28,29].

4 结论

总体而言, EMR后禁食时间与出血、感染、穿孔发生之间不存在关联. 在结肠镜检查后, 短时间禁食后的出血、穿孔和感染的发生率有所上升. 这一结果很可能是由于短时间禁食后, 患者可能更早地开始进食, 消化系统可能没有足够的时间来完全恢复和稳定, 而食物的摄入可能刺激肠道黏膜和切口, 增加了术后出血的风险. 然而, 由于本研究的限制性特点, 如数据来源的局限性和回顾性设计的局限性等, 我们需要进一步的前瞻性研究来验证这些结果, 并更深入地探究禁食时间对术后并发症的影响机制. 这将有助于为临床医生提供更准确的饮食指导, 以最大程度地减少术后并发症的风险, 同时优化患者的康复过程.

文章亮点

实验背景

结肠镜下息肉高频电切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是治疗结直肠息肉的常见方法, 然而关于手术后禁食时间与并发症之间的关联性研究尚不充分.

实验动机

本研究旨在探索EMR术后禁食时间长短与出血、感染、穿孔发生的关系, 以解决临床对于手术后禁食时间最佳安排的疑问, 并为患者术后恢复提供更科学的依据.

实验目标

本研究的主要目标是明确EMR术后禁食时间与出血、感染、穿孔发生的相关性, 为临床提供指导意见, 促进患者术后恢复和减少并发症发生.

实验方法

研究采用回顾性分析EMR患者的临床资料, 对手术后禁食时间、出血、感染、穿孔等因素进行统计分析, 并探讨它们之间的关联性和可能的影响因素.

实验结果

研究结果表明不同禁食时间与出血、感染、穿孔发生之间存在一定的相关性, 为临床实践提供了一定的参考价值, 对于手术后禁食管理具有一定的临床指导意义.

实验结论

本研究通过实际数据分析发现了不同禁食时间与EMR并发症之间的潜在关联, 为临床实践提供了一定的理论支持和指导意见.

展望前景

未来的研究可以进一步扩大样本量, 采用多中心、前瞻性的研究设计, 以验证禁食时间对EMR术后并发症发生的影响, 并探索更精细的管理策略.

5 参考文献

1 翟春颖, 柯小丽, 徐耀华, 程晓荷, 邱宇, 王雪萍. 结肠镜下高频电凝电切术与冷圈套切除术治疗结肠微小息肉的临床效果观察. 结直肠肛门外科 2021; 27: 360-363 [DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2021.04.011]

2 张凌云, 姜永梅, 纪凤芝, 刘佳, 刘希双. 大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对术后并发症的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2087-2092 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i13.2087]

3 施光亚, 张旭, 李皖平, 穆良珍. 结肠镜高频电切除术治疗大肠息肉. 淮海医药 2004; 3: 188-189 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7044.2004.03.008]

4 苏鲁, 杨太根, 潘洪珍, 翁敬飚, 徐艺华. 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1227-1229 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2003.08.037]

5 王石林, 顾国利. 遗传性结直肠肿瘤研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3075-3085 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.30.001]

6 郭建春, 李加龙. 经结肠镜高频电治疗大肠息肉52例临床分析. 淮海医药 2007; 25: 427-428 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7044.2007.05.020]

7 Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1092-1101 [PMID: 27296945 DOI: 10.1038/ajg.2016.234]

8 Prabhakaran S, Kong JC, Chin M, Carne P, Farmer C, Skinner S, Warrier SK, Bell S. Predictive factors for distant recurrence of colorectal cancer in patients after curative resection for stage I-III colorectal cancer in Australia. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 2789-2796 [PMID: 34338847 DOI: 10.1007/s00423-021-02273-y]

9 余昌勇. 结肠息肉高频电切除术后18天延迟出血1例. 临床消化病杂志 2012; 24: 319 [DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2012.05.25]

10 Basch CH, Basch CE, Zybert P, Wolf RL. Failure of Colonoscopy Knowledge to Predict Colonoscopy Uptake. *J Community Health* 2016; 41: 1094-1099 [PMID: 27098522 DOI: 10.1007/s10900-016-0194-6]

11 Yang C, Sriranjan V, Abou-Setta AM, Poluha W, Walker JR, Singh H. Anxiety Associated with Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1810-1818 [PMID: 30385831 DOI: 10.1038/s41395-018-0398-8]

12 孙延君, 丁雪梅, 钟丽梅. 结肠镜下高频电圈套切除术切除大肠息肉的安全性分析. 吉林医学 2010; 31: 3421-3422 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2010.21.018]

13 Zessner-Spitzenberg J, Jiricka L, Waldmann E, Rockenbauer LM, Cook J, Hinterberger A, Majcher B, Szymanska A, Asaturi A, Trauner M, Ferlitsch M. Polyp characteristics at screening colonoscopy and post-colonoscopy colorectal cancer mortality: a retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 1109-1118.e2 [PMID: 36649747 DOI: 10.1016/j.gie]

14 钟鸣, 骆洋. 腹腔镜结直肠手术中并发症的预防与处理. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2017; 10: 343-346 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.06.004]

15 Leung VWY, Baldini G, Liberman S, Charlebois P, Stein B, Feldman LS, Fiore JF Jr, Lee L. Tolerating clear fluids diet on

postoperative day 0 predicts early recovery of gastrointestinal function after laparoscopic colectomy. *Surg Endosc* 2022; 36: 9262-9272 [PMID: 35254522 DOI: 10.1007/s00464-022-09151-8]
16 van Noort HHJ, Eskes AM, Vermeulen H, Besselink MG, Moeling M, Ubbink DT, Huisman-de Waal G, Witteman BJM. Fasting habits over a 10-year period: An observational study on adherence to preoperative fasting and postoperative restoration of oral intake in 2 Dutch hospitals. *Surgery* 2021; 170: 532-540 [PMID: 33712307 DOI: 10.1016/j.surg.2021.01.037]
17 Zhang J, Chen G, Li Z, Zhang P, Li X, Gan D, Cao X, Du H, Zhang J, Zhang L, Ye Y. Colonoscopic screening is associated with reduced Colorectal Cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2020; 11: 5953-5970 [PMID: 32922537 DOI: 10.7150/jca.46661]
18 Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P, Franczyk R, Didkowska J, Wojciechowska U, Pisera M, Rupinski M, Regula J, Kaminski MF. Long-Term Colorectal Cancer Incidence and Mortality After a Single Negative Screening Colonoscopy. *Ann Intern Med* 2020; 173: 81-91 [PMID: 32449884 DOI: 10.7326/M19-2477]
19 卢敏. 结肠镜下高频电切术治疗小儿大肠息肉103例分析. 温州医学院学报 2010; 40: 84-85 [DOI: 10.13771/j.cnki.33-1386/r.2010.01.023]
20 Jagpal A, Curtis JR. Gastrointestinal Perforations with Biologics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for Clinicians. *Drug Saf* 2018; 41: 545-553 [PMID: 29392593 DOI: 10.1007/s40264-018-0639-1]
21 Lee JH, Kedia P, Stavropoulos SN, Carr-Locke D. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Management of Perforations in Gastrointestinal Tract: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2252-2261.e2 [PMID: 34224876 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.045]
22 Park SK, Seo JY, Lee MG, Yang HJ, Jung YS, Choi KY, Kim H, Kim HO, Jung KU, Chun HK, Park DI. Prospective analysis of delayed colorectal post-polypectomy bleeding. *Surg Endosc* 2018; 32: 3282-3289 [PMID: 29344790 DOI: 10.1007/s00464-018-6048-9]
23 Garg R, Singh A, Ahuja KR, Mohan BP, Ravi SJK, Shen B, Kirby DF, Regueiro M. Risks, time trends, and mortality of colonoscopy-induced perforation in hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1381-1386 [PMID: 32003069 DOI: 10.1111/jgh.14996]
24 Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, Loberg M, Kobiela J, Rupinska M, Kocot B, Rupinski M, Holme O, Wojciechowska U, Didkowska J, Ransohoff D, Bretthauer M, Kalager M, Regula J. Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Removal of Adenomas During Screening Colonoscopies. *Gastroenterology* 2020; 158: 875-883.e5 [PMID: 31563625 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.011]
25 胡萍, 宋冬梅. 结肠镜下黏膜切除术与高频电切术治疗结肠息肉患者的临床对比研究. 医疗装备 2022; 35: 108-111
26 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270-297 [PMID: 28212588 DOI: 10.1055/s-0043-102569]
27 Joseph M, Jared V, Fadel N, Sajid J. Comparison of Interval Colon Cancer After Colonoscopies Done by Gastroenterologists and Nongastroenterologist. *Am. J. Gastroenterol* 2016; 111: S1279-90 [DOI: 10.14309/00000434-201610001-02516]
28 Tate DJ, Argenziano ME, Anderson J, Bhandari P, Boškoski I, Bugajski M, Desomer L, Heitman SJ, Kashida H, Kriazhov V, Lee RRT, Lyutakov I, Pimentel-Nunes P, Rivero-Sánchez L, Thomas-Gibson S, Thorlacius H, Bourke MJ, Tham TC, Bisschops R. Curriculum for training in endoscopic mucosal resection in the colon: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2023; 55: 645-679 [PMID: 37285908 DOI: 10.1055/a-2077-0497]
29 黄敏, 翁雅萍. 溃疡性结肠炎治疗后内镜下不同进展情况的预测因素. 世界华人消化杂志 2023; 31: 230-237 [DOI: 10.11569/wcjd.v31.i6.230]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月8日; 31(23): 981-988

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.981

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床分期的相关性及对手术治疗预后的指导价值探究

孙 兵, 岳世国

孙兵, 岳世国, 金华市中医医院外二科 浙江省金华市 321017

孙兵, 副主任医师, 主要从事胃肠、肝胆外科研究.

作者贡献分布: 此课题主要由孙兵设计并负责完成; 岳世国负责研究中新试剂及分析工具的提供.

通讯作者: 孙兵, 副主任医师, 321017, 浙江省金华市双溪西路429号, 金华市中医医院外二科. bailia591246@163.com

收稿日期: 2023-09-15
修回日期: 2023-11-08
接受日期: 2023-11-27
在线出版日期: 2023-12-08

Expression of long noncoding RNA MEG3 and microRNA-302b-3p in colon cancer: Correlation with clinical stage and value in predicing prognosis after surgical treatment

Bing Sun, Shi-Guo Yue

Bing Sun, Shi-Guo Yue, Second Department of Surgery, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321017, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bing Sun, Associate Chief Physician, Second Department of Surgery, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 429 Shuangxi West Road, Jinhua 321017, Zhejiang Province, China. bailia591246@163.com

Received: 2023-09-15
Revised: 2023-11-08
Accepted: 2023-11-27
Published online: 2023-12-08

Abstract

BACKGROUND

More and more long non-coding RNAs and microRNAs have been found to have significant changes in expression levels during the occurrence and development of tumors, which can affect the expression of tumor suppressor genes or oncogenes and play an important role in the proliferation and metastasis of cancer cells.

AIM

To investigate the correlation between the expression of long non-coding RNA maternal imprinted gene 3 (LncRNA MEG3) and microRNA (miR)-302b-3p in colon cancer and clinical stage and analyze their value in predicting the prognosis after surgical treatment.

METHODS

A total of 97 patients with colon cancer treated at Jinhua Hospital of TCM from January 2017 to March 2022 were selected to compare the expression of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p in different tissues, analyze the correlation between the expression of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p and clinical pathological characteristics, compare the recurrence in patients with different LncRNA MEG3 and miR-302b-3p expression, analyze the factors affecting the recurrence of colon cancer after surgery, and analyze the impact of the interaction between LncRNA MEG3 and miR-302b-3p on the recurrence of colon cancer. The predictive value of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p expression for the recurrence of colon cancer after surgery was evaluated.

RESULTS

The expression of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p in colon cancer tissues was lower than that in tumor-adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p in colon cancer tissues was not correlated with sex, age, or tumor size ($P > 0.05$), but was correlated with tumor differentiation, clinical stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). In colon cancer tissues, the recurrence rate in patients with high LncRNA MEG3 and miR-302b-3p expression was lower than that of patients with lower LncRNA MEG3 and

miR-302b-3p expression ($P < 0.05$). Tumor differentiation degree, clinical stage, and lymph node metastasis were all identified to be risk factors for colon cancer recurrence, and LncRNA MEG3 and miR-302b-3p expression were protective factors for colon cancer recurrence ($P < 0.05$). The interaction analysis showed that the synergistic effect of simultaneous exposure to LncRNA MEG3 and miR-302b-3p was 15.888 times greater than the effect of exposure to either LncRNA MEG3 or miR-302b-3p alone, and when simultaneously exposing to both, 56.98% of the risk of colon cancer recurrence was attributed to their synergistic effect. The area under the curve (AUC) (95% confidence interval [CI]) of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p in predicting the prognosis of colon cancer patients was 0.720 (0.620-0.807) and 0.767 (0.670-0.847), respectively, and that of the combined prediction was 0.892 (0.813-0.946), with a sensitivity and specificity of 92.31% and 83.33%, respectively, which were significantly higher than those of either LncRNA MEG3 or miR-302b-3p alone.

CONCLUSION
The down-regulated expression of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p in colon cancer is related to clinical stage. Clinical detection of their expression can be used to determine the malignant degree of tumor and predict the prognosis of surgical treatment, thus providing reference for adjustment of clinical treatment plan.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; LncRNA MEG3; miR-302b-3p; Clinical stage

Citation: Sun B, Yue SG. Expression of LncRNA MEG3 and miR-302b-3p in colon cancer: Correlation with clinical stage and value in predicting prognosis after surgical treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(23): 981-988
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/981.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.981

摘要

背景
越来越多的长非编码RNA与微小RNA被发现在肿瘤的发生和发展中表达量变化显著, 能够影响抑癌基因或者癌基因的表达, 在癌细胞的增殖、转移中发挥了重要的作用.

目的
探究结肠癌组织长链非编码RNA母系印记基因3(LncRNA MEG3)、微小RNA(miR)-302b-3p表达与临床分期的相关性及对手术治疗预后的指导价值.

方法
选取2017-01/2022-03金华市中医医院97例结肠癌患者, 观察比较不同组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达, 分析LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床病理特征的相关性; 比较不同LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达患者复发情况, 分析结肠癌术后复发影响因素, 并分析LncRNA MEG3、miR-302b-3p交互作用对结肠癌复发的影响, 评价LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达对结肠癌术后复发的预测价值.

结果
结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达均低于癌旁组织($P<0.05$); 结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与性别、年龄、肿瘤大小无关($P>0.05$), 与分化程度、临床分期及淋巴结转移有关($P<0.05$); 结肠癌组织中LncRNA MEG3、miR-302b-3p高表达组1年内复发率低于LncRNA MEG3、miR-302b-3p低表达组($P<0.05$); 分化程度、临床分期、淋巴结转移均为结肠癌复发危险因素, 癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达均为结肠癌复发保护因素($P<0.05$); 交互作用分析显示, LncRNA MEG3、miR-302b-3p同时暴露的协同效应是LncRNA MEG3或miR-302b-3p单纯暴露产生效应的15.888倍, 且二者同时暴露时, 结肠癌复发风险中有56.98%归因于二者协同作用; LncRNA MEG3、miR-302b-3p预测结肠癌患者预后的曲线下面积(area under the curve, AUC)(95%CI)分别为0.720(0.620-0.807)、0.767(0.670-0.847), 二者联合预测AUC(95%CI)为0.892(0.813-0.946), 明显高于LncRNA MEG3、miR-302b-3p单独预测, 最佳敏感度及特异度分别为92.31%、83.33%.

结论
结肠癌患者癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达下调, 与临床分期有关, 临床检测其表达可用于明确肿瘤恶性程度、预测手术治疗预后, 为临床后续治疗方案调整提供参考依据.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; LncRNA MEG3; miR-302b-3p; 临床分期

核心提要: LncRNA MEG3与miR-302b-3p在结直肠癌中的协同表达与临床分期和手术治疗的预后有较强的关系, 为结直肠癌的进展诊断和预后干预提供新的指标.

文献来源: 孙兵, 岳世国. 结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床分期的相关性及对手术治疗预后的指导价值探究. 世界华人消化杂志 2023; 31(23): 981-988
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i23/981.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i23.981

0 引言
结肠癌为临床常见消化系统恶性肿瘤之一, 近年来, 受

人口老龄化趋势、国民饮食习惯及结构改变等影响, 其发病率不断攀高, 且以每年4.2%速率递增[1-3]. 结肠癌恶性程度较高, 病理特征是影响其治疗决策及预后的重要因素[4,5], 因此, 探究影响结肠癌病理特征的分子标志物尤为关键. 微小RNA(miRNA)作为一类内源性非编码小分子RNA, 不仅在正常细胞生物学行为中发挥重要作用, 还参与调控肿瘤细胞增殖、分化及凋亡等过程[6-8]. 相关研究指出, miR-302b-3p在结肠癌中表达过低, 可能扮演抑癌基因角色[9], 但关于其与病理特征及预后关系的研究并不常见. 长链非编码RNA(LncRNA)是近年来发现的一类RNA分子, 可作为分子海绵体与染色质修饰因子或miRNA相结合, 调控靶基因表达[10,11]. 研究指出, LncRNA母系印记基因3(MEG3)在卵巢癌、胰腺癌及肾上腺癌等多种肿瘤细胞中表达缺失, 可能发挥抑癌基因功能[12,13]. LncRNA MEG3、miR-302b-3p均为抑癌基因, 关于二者在恶性肿瘤中是否存在协同效应尚无研究. 基于此, 本研究观察结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达, 探究其与临床分期的关系及对预后的指导价值, 并分析其交互作用对结肠癌复发的影响, 旨在为结肠癌治疗提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2022-03金华市中医医院97例结肠癌患者, 其中男55例, 女42例, 年龄43-77(62.87±5.25)岁. 入组标准: 纳入标准: 均符合结肠癌诊断标准[14], 并经术后病理学证实; 年龄>18岁, 既往无肿瘤相关治疗史; 知情、同意本研究. 排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 转移性结肠癌者; 结肠多原发癌或息肉、结肠转移癌、腺瘤样结肠癌者; 伴有心、肾或肝等重要器官功能障碍者; 合并免疫或血液系统疾病者; 伴有溃疡性结肠炎、克罗恩病等结肠疾病者; 合并新冠肺炎者; 因疫情封控或其他原因中断随访者.

1.2 方法 LncRNA MEG3、miR-302b-3p检测: 取术中切除结肠癌组织及癌旁组织标本, 以荧光定量PCR法检测, Trizol法提取细胞总RNA, 反转获取cDNA, 上机进行PCR检测, 反应条件设置为: 预变性95 ℃、2 min, 变性95 ℃、30 s, 退火60 ℃、30 s, 延伸72 ℃、30 s, 循环40次. 比较阈值法定量分析数据, LncRNA MEG3、miR-302b-3p分别以GAPDH、U6为内参基因, 检测基因相对表达量=$2^{-\Delta\Delta Ct}$.

结肠癌治疗及预后: 97例结肠癌患者均接受根治性手术治疗, 并进行为期1年随访, 随访方式为门诊复查, 3个月/次, 随访终点为肿瘤复发, 针对疑似复发肿瘤进行穿刺活检, 确认是否复发. 根据结肠癌患者1年内复发情况判定预后.

1.3 观察指标 观察比较不同组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达, 分析LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床病理特征的相关性; 比较不同LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达患者复发情况, 分析结肠癌术后复发影响因素, 评价LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达对结肠癌术后复发的预测价值.

统计学处理 SPSS 23.0分析, 计量资料用(mean±SD)表示, *t*检验, 多组间比较用单因素方差分析, 两两比较用LSD-*t*检验, 计数资料用*n*(%)表示, 卡方检验, 卡普兰-迈耶曲线(K-M)比较不同LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达患者复发情况, 采用Cox回归模型分析复发影响因素, 相乘、相加模型分析LncRNA MEG3、miR-302b-3p交互作用对结肠癌复发的影响, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达对结肠癌术后复发的预测价值. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达 结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达均低于癌旁组织($P<0.05$). 表1.

2.2 LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床病理特征的相关性 对LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床病理特征进行相关性分析显示, 结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与性别、年龄、肿瘤大小无关($P>0.05$), 与分化程度、临床分期及淋巴结转移有关($P<0.05$). 表2.

2.3 复发情况 结肠癌患者以中位值为界, 分为高表达组与低表达组, 结肠癌组织中LncRNA MEG3、miR-302b-3p高表达组1年内复发率分别为2.70%(1/37)、5.00%(2/40), 分别低于LncRNA MEG3、miR-302b-3p低表达组20.00%(12/60)、19.30%(11/57), 差异有统计学意义($P<0.05$). 图1.

2.4 复发相关因素的Cox分析 以结肠癌患者1年内复发为因变量, 分化程度、临床分期、淋巴结转移及癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达为自变量, 赋值(表3), 进行Cox回归分析, 结果显示, 分化程度、临床分期、淋巴结转移均为结肠癌复发危险因素, 癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达均为结肠癌复发保护因素($P<0.05$). 表4.

2.5 LncRNA MEG3、miR-302b-3p交互作用对结肠癌复发的影响

2.5.1 LncRNA MEG3、miR-302b-3p交互作用对结肠癌复发的影响: 以结肠癌复发为因变量, 将LncRNA MEG3、miR-302b-3p及二者乘积作为自变量纳入回

表 1　不同组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达比较(mean ± SD)

组织	例数	LncRNA MEG3	miR-302b-3p
癌组织	97	7.75 ± 1.23	0.35 ± 0.12
癌旁组织	97	9.38 ± 1.54	1.02 ± 0.17
*t*值		8.145	31.711
*P*值		<0.001	<0.001

表 2　LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与临床病理特征的相关性

病理特征	例数	LncRNA MEG3			miR-302b-3p		
		表达量	*F*/*t*/*P*值	*r*/*P*值	表达量	*F*/*t*/*P*值	*r*/*P*值
性别							
男	55	7.78 ± 1.30	0.267/0.790	0.125/0.985	0.34 ± 0.14	0.741/0.461	0.142/0.779
女	42	7.71 ± 1.25			0.36 ± 0.12		
年龄							
<60岁	45	7.82 ± 1.29	0.489/0.626	0.139/0.874	0.37 ± 0.15	1.407/0.163	0.150/0.674
≥60岁	52	7.69 ± 1.32			0.33 ± 0.13		
肿瘤大小							
<5 cm	48	7.98 ± 1.41	1.641/0.104	0.145/0.792	0.37 ± 0.17	1.229/0.222	0.148/0.785
≥5 cm	49	7.52 ± 1.35			0.33 ± 0.15		
分化程度							
高	26	8.75 ± 1.23	23.358/<0.001	0.685<0.001	0.42 ± 0.14	9.327/<0.001	0.624<0.001
中	49	7.76 ± 1.10			0.35 ± 0.12		
低	22	6.55 ± 0.98			0.27 ± 0.09		
临床分期							
Ⅰ期	24	8.57 ± 1.35	12.093/<0.001	0.631<0.001	0.49 ± 0.14	30.863/<0.001	0.692<0.001
Ⅱ期	55	7.69 ± 1.09			0.33 ± 0.11		
Ⅲ期	18	6.84 ± 0.95			0.22 ± 0.08		
淋巴结转移							
是	18	6.94 ± 1.12	2.966/0.004	0.574<0.001	0.29 ± 0.07	2.812/0.006	0.569<0.001
否	79	7.93 ± 1.31			0.36 ± 0.10		

表 3　赋值量表

变量	序号	赋值
分化程度	X1	高分化 = 1, 中分化 = 2, 低分化 = 3
临床分期	X2	Ⅰ期 = 1, Ⅱ期 = 2, Ⅲ期 = 3
淋巴结转移	X3	否 = 0, 是 = 1
LncRNA MEG3	X4	连续变量, 纳入实测值
miR-302b-3p	X5	连续变量, 纳入实测值
复发情况	Y	未复发 = 0, 复发 = 1

归方程, 构建模型1、模型2. 校正混杂因素后发现, LncRNA MEG3、miR-302b-3p均对结肠癌复发有影响(*P*<0.05); LncRNA MEG3与miR-302b-3p间并无相乘交互效应, 差异无统计学意义(*P*>0.05). 表5.

2.5.2 LncRNA MEG3、miR-302b-3p交互作用对结肠癌复发的影响: 以LncRNA MEG3<中位值、miR-302b-3p<中位值为暴露, 否则为非暴露. LncRNA MEG3、miR-302b-3p同时暴露的协同效应是LncRNA MEG3或miR-302b-3p单纯暴露产生效应的15.888倍, 且二者同时暴露时, 结肠癌复发风险中有56.98%归因于二者协同作用. 表6.

2.6 LncRNA MEG3、miR-302b-3p对结肠癌复发的预测价值 以癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表

表 4 复发相关因素的Cox分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2	RR	95%CI	*P*值
分化程度	1.884	0.474	15.798	6.580	2.374-18.236	<0.001
临床分期	2.534	0.491	26.625	12.598	5.078-31.255	<0.001
淋巴结转移	2.971	0.455	42.648	19.519	7.274-52.378	<0.001
LncRNA MEG3	-0.249	0.074	11.278	0.780	0.682-0.892	<0.001
miR-302b-3p	-0.222	0.070	10.095	0.801	0.709-0.904	<0.001

表 5 相乘交互作用

自变量	模型1		模型2	
	OR(95%CI)	*P*值	OR(95%CI)	*P*值
LncRNA MEG3	0.592(0.478-0.733)	<0.001	0.588(0.502-0.689)	<0.001
miR-302b-3p	0.555(0.374-0.825)	<0.001	0.551(0.452-0.671)	<0.001
二者乘积	1.558(0.755-3.214)	>0.05	1.206(0.927-1.569)	>0.05

模型1: 未调整其他变量; 模型2: 调整分化程度、临床分期、淋巴结转移.

表 6 相加交互作用

交互项	复发(*n* = 13)	未复发(*n* = 84)	模型1		模型2	
			OR(95%CI)	*P*值	OR(95%CI)	*P*值
低LncRNA MEG3/低miR-302b-3p						
-/-	1	37	1.000		1.000	
-/+	2	24	1.026(0.572-1.839)	>0.05	1.006(0.636-1.194)	>0.05
+/-	4	18	1.285(0.694-2.378)	>0.05	1.263(0.802-1.989)	>0.05
+/+	6	5	4.242(2.138-8.415)	<0.001	5.274(3.015-9.226)	<0.001

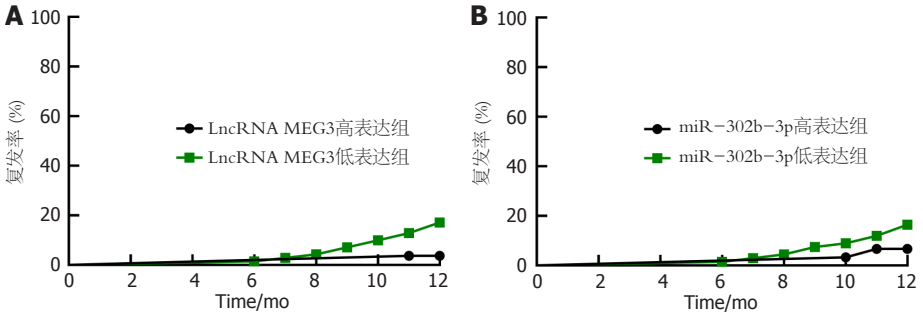
模型1: 未调整其他变量; 模型2: 调整分化程度、临床分期、淋巴结转移.

达为源数据, 结肠癌患者术后1年内复发为阳性, 未复发为阴性, 绘制ROC曲线, 结果显示, LncRNA MEG3、miR-302b-3p预测结肠癌患者复发的曲线下面积(area under the curve, AUC)(95%CI)分别为0.720(0.620-0.807)、0.767(0.670-0.847), 二者联合预测AUC(95%CI)为0.892(0.813-0.946), 明显高于LncRNA MEG3、miR-302b-3p单独预测, 最佳敏感度及特异度分别为92.31%、83.33%. 图2.

3 讨论

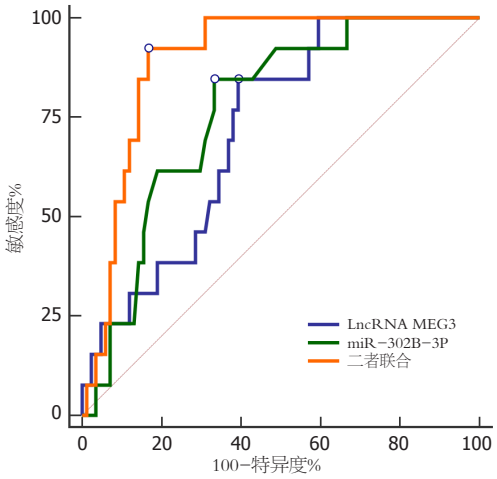
miRNA表达异常可诱发肿瘤等多种疾病, 随着生物信息技术不断优化, miRNA成为肿瘤治疗靶点. 迄今为止, 已发现500多个人类基因组中的miRNA广泛参与恶性肿瘤发生、肿瘤细胞增殖及凋亡等病理生理过程[15,16]. 研究显示, 部分miRNA发挥抑癌基因作用, 其在肿瘤细胞或组织中表达缺失或低表达, 调控miRNA表达为肿瘤治疗新方向[17,18]. 本研究中结肠癌组织miR-302b-3p表达低于癌旁组织, 提示miR-302b-3p可能为结肠癌抑癌基因. 相关功能学分析指出, miR-302b-3p可通过与ERBB4的3'-非编码区域结合, 致使ERBB4表达下调, 从而影响细胞增殖、侵袭, 并加速凋亡进程, 发挥抑癌基因作用[19,20]. 在一项miR-302b在结肠癌组织的研究中显示, miR-302b在低分化、有淋巴结转移及远处转移的结肠癌患者中表达显著低于分化较好、无淋巴结转移及远处转移患者[21]. 进一步研究显示, miR-302b-3p表达与分化程度、临床分期及淋巴结转移有关(*P*<0.05), 提示结肠癌患者癌组织miR-302b-3p表达与病理特征有关, miR-302b-3p表达下调预示着更强的肿瘤侵袭性, 推测可作为结肠癌预后预测指标.

LncRNA作为继miRNA后发现的非编码RNA, 同样在人类疾病中发挥至关重要作用, 尤其是在肿瘤发生、演变过程中扮演重要角色[22]. LncRNA调控基因表达涉



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.981 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 无复发K-M曲线. K-M曲线: 卡普兰-梅尔曲线.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i23.981 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 LncRNA MEG3、miR-302b-3p预测结肠癌复发的ROC曲线. ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

及表观遗传、转录及转录后三个层面, 主要通过转录激活、染色体修饰及干扰等方式调控[23,24]. 作为首个被发现具有肿瘤抑制作用的LncRNA, MEG3在人体正常组织中表达较高, 特别是在脑垂体中表达最高, 但在多种肿瘤细胞系中表达较少或缺乏[25]. 既往文献表明, LncRNA MEG3可促使细胞循环停滞, 对肿瘤细胞增殖及侵袭行为发挥抑制作用, 并可促进肿瘤细胞凋亡, 阻碍肿瘤的发生[26]. 现阶段, 临床认为LncRNA MEG3发挥抑癌作用的途径较多, 其中DNA甲基化、影响血管新生、p53途径及Rb途径等已经研究证实, 致使LncRNA MEG3基因沉默或表达下调, 造成正常细胞增殖异常发生癌变[27,28]. 有学者指出, 结肠癌患者癌组织LncRNA MEG3表达明显下调[29,30], 与本研究结果一致, 充分说明其在结肠癌中发挥抑癌基因作用, 且本研究中LncRNA MEG3表达与分化程度、临床分期及淋巴结转移有关(P<0.05), 提示LncRNA MEG3表达与结肠癌患者病理特征有关, 而病理特征是影响患者预后的重要因素, 因此, 本研究认为LncRNA MEG3表达可能与结肠癌患者预后有关.

本研究中结肠癌组织中LncRNA MEG3、miR-302b-3p高表达组1年内复发率分别低于LncRNA MEG3、miR-302b-3p低表达组, 且Cox回归分析显示, 癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达均为结肠癌复发保护因素, 提示LncRNA MEG3、miR-302b-3p可能是结肠癌复发的重要预测指标. 此外, 本研究还显示, LncRNA MEG3与miR-302b-3p存在交互作用, 可增加结肠癌术后复发风险, 推测LncRNA MEG3可通过miR-302b-3p促进结肠癌增殖、侵袭和迁移, 从而参与结肠癌发生发展过程, 但其具体机制不明, 有待临床进一步研究证实. 基于LncRNA MEG3、miR-302b-3p对结肠癌预后的交互作用, 以癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达为源数据, 结肠癌患者术后1年内复发为阳性, 未复发为阴性, 绘制ROC曲线, 结果显示二者联合预测AUC最大, 为0.892, 最佳敏感度及特异度分别为92.31%、83.33%, 具有良好预测效能.

4 结论

综上所述, 结肠癌患者癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达下调, 与临床分期有关, 临床检测其表达可

用于明确肿瘤恶性程度、预测手术治疗预后, 为临床后续治疗方案调整提供参考依据. 但本研究尚存在一定不足, 受限于科研经费等问题, 未进行长期随访, 且缺乏细胞实验、动物实验, 有待临床日后延长随访时间, 增设细胞实验及动物实验, 进一步证实二者协同效应对预后的影响.

文章亮点

实验背景

结直肠癌发病率高, 病程恶化快, 仅通过常规筛查较难早发现早治疗, 长非编码RNA与微小RNA在肿瘤的不同时期都会发生表达变化, 适宜早发现, 对患者的治疗和预后均有一定影响.

实验动机

在结肠癌中miR-302b-3p表达较低, LncRNA母系印记基因3(MEG3)在卵巢癌、胰腺癌及肾上腺癌等多种肿瘤细胞中表达缺失, 表明这两种RNA与癌症的发生与发展有着一定的联系.

实验目标

miR-302b-3p与LncRNA MEG3均与癌症的抑制有较大的关系, 但是在结直肠癌的不同临床分期以及手术预后中是否存在差异性, 且二者是否在结直肠癌中表现出协同效应, 对结直肠癌患者的诊断具有重要意义.

实验方法

通过经典的分子检测方法对癌症患者的组织样本进行核酸提取和检测, 分析表达的差异性, 并对术后患者进行定期随访, 了解预后情况.

实验结果

结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达均低于癌旁组织, 结肠癌组织LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达与分化程度、临床分期及淋巴结转移有关, 二者联合预测曲线下面积(95%CI)明显高于LncRNA MEG3、miR-302b-3p单独预测.

实验结论

结肠癌患者癌的LncRNA MEG3、miR-302b-3p表达, 与临床分期有一定的关系,可作为判断癌症恶性进展和预测手术治疗预后的检测标志物, 为临床的治疗提供参考.

展望前景

LncRNA MEG3、miR-302b-3p在结直肠癌患者中同时检测可以更灵敏发现临床分期. 但是本研究仍存在一定的缺陷, 如长期随访时间较短, 缺少临床前实验的支持等. 接下来重点补充临床前实验的事实和数据, 以期更好地验证说明LncRNA MEG3、miR-302b-3p在结直肠癌分期检测中的重要性.

5 参考文献

1 齐景红, 郭振军, 牛玉军. 多层螺旋CT平行与垂直肿瘤长径多平面重建对结肠癌术前TN分期诊断价值. 实用放射学杂志 2021; 37: 420-423 [DOI: 10.3969/j.issn. 1002-1671.2021.03.020]
2 Liu M, Fu X, Jiang L, Ma J, Zheng X, Wang S, Guo H, Tian T, Nan K, Wang W. Colon cancer cells secreted CXCL11 via RBP-Jκ to facilitated tumour-associated macrophage-induced cancer metastasis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 10575-10590 [PMID: 34655278 DOI: 10.1111/jcmm.16989]
3 Chong W, Shang L, Liu J, Fang Z, Du F, Wu H, Liu Y, Wang Z, Chen Y, Jia S, Chen L, Li L, Chen H. m(6)A regulator-based methylation modification patterns characterized by distinct tumor microenvironment immune profiles in colon cancer. *Theranostics* 2021; 11: 2201-2217 [PMID: 33500720 DOI: 10.7150/thno]
4 Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, Thorsen AJ, Weiser MR, Chang GJ, Lightner AL, Feingold DL, Paquette IM. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2022; 65: 148-177 [PMID: 34775402 DOI: 10.1097/DCR.0000000000002323]
5 Khan FA, Albalawi R, Pottoo FH. Trends in targeted delivery of nanomaterials in colon cancer diagnosis and treatment. *Med Res Rev* 2022; 42: 227-258 [PMID: 33891325 DOI: 10.1002/med.21809]
6 Ji H, Kim TW, Lee WJ, Jeong SD, Cho YB, Kim HH. Two circPPFIA1s negatively regulate liver metastasis of colon cancer via miR-155-5p/CDX1 and HuR/RAB36. *Mol Cancer* 2022; 21: 197 [PMID: 36224588 DOI: 10.1186/s12943-022-01667-w]
7 陈文霞, 刘艳红, 肖兴国, 张磊, 王琳, 吴慧丽. 结肠癌患者血清miR-17-5p、miR-25-3p的表达水平及临床意义. 中国老年学杂志 2022; 42: 2099-21023 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.09.017]
8 Ma J, Wang P, Huang L, Qiao J, Li J. Bioinformatic analysis reveals an exosomal miRNA-mRNA network in colorectal cancer. *BMC Med Genomics* 2021; 14: 60 [PMID: 33639954 DOI: 10.1186/s12920-021-00905-2]
9 Li C, Zhu Z, Hou Q, Wang B, Zou L, Liu L, Gong W, Guo H. Revealing potential immunotherapy targets through analysis of a ceRNA network in human colon adenocarcinoma. *Transl Cancer Res* 2021; 10: 5319-5336 [PMID: 35116380 DOI: 10.21037/tcr-21-2380]
10 Luo Y, Huang S, Wei J, Zhou H, Wang W, Yang J, Deng Q, Wang H, Fu Z. Long noncoding RNA LINC01606 protects colon cancer cells from ferroptotic cell death and promotes stemness by SCD1-Wnt/β-catenin-TFE3 feedback loop signalling. *Clin Transl Med* 2022; 12: e752 [PMID: 35485210 DOI: 10.1002/ctm2.752]
11 Li Q, Sun H, Luo D, Gan L, Mo S, Dai W, Liang L, Yang Y, Xu M, Li J, Zheng P, Li X, Li Y, Wang Z. Lnc-RP11-536K7.3/SOX2/HIF-1α signaling axis regulates oxaliplatin resistance in patient-derived colorectal cancer organoids. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 348 [PMID: 34740372 DOI: 10.1186/s13046-021-02143-x]
12 谢利华, 周琳. lncRNA MEG3在肿瘤发生发展中的功能作用与机制研究进展. 现代肿瘤医学 2022; 30: 2086-2090 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.11.036]
13 张丽萍, 吴卫春, 陈丽娟. LncRNA MEG3过表达对胰腺癌细胞PANC1自噬、凋亡及mTOR通路的影响. 中华内分泌外科杂志 2021; 15: 413-418 [DOI: 10.3760/cma.j.cn.115807-20200701-00205]
14 国家卫生计生委医政医管局; 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 92-106 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
15 Wang D, Wang X, Song Y, Si M, Sun Y, Liu X, Cui S, Qu X, Yu

X. Exosomal miR-146a-5p and miR-155-5p promote CXCL12/CXCR7-induced metastasis of colorectal cancer by crosstalk with cancer-associated fibroblasts. *Cell Death Dis* 2022; 13: 380 [PMID: 35443745 DOI: 10.1038/s41419-022-04825-6]
16 Sampath SS, Venkatabalasubramanian S, Ramalingam S. Role of MicroRNAs in the Progression and Metastasis of Colon Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21: 35-46 [PMID: 32842949 DOI: 10.2174/1871530320666200825184924]
17 徐慧慧, 董陆佳, 罗育骏, 祝家欣, 牛天宝, 刘德纯. 微小RNA在胃癌中的研究现状. 中国临床药理学杂志 2021; 37: 755-758 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.06.028]
18 刘翼, 祝琳, 康敏. miR-302b-3p对食管癌EC-109细胞增殖和凋亡的影响及其机制. 吉林大学学报(医学版) 2019; 45: 1346-1352 [DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190626]
19 Wang D, Jiang X, Liu Y, Cao G, Zhang X, Kuang Y. Circular RNA circ_HN1 facilitates gastric cancer progression through modulation of the miR-302b-3p/ROCK2 axis. *Mol Cell Biochem* 2021; 476: 199-212 [PMID: 32949310 DOI: 10.1007/s11010-020-03897-2]
20 Xu H, Miao X, Li X, Chen H, Zhang B, Zhou W. LncRNA SNHG16 contributes to tumor progression via the miR-302b-3p/SLC2A4 axis in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 51 [PMID: 33435953 DOI: 10.1186/s12935-020-01715-9]
21 Hu F, Li M, Mo L, Xiao Y, Wang X, Xie B. SOX-17 is involved in invasion and apoptosis of colorectal cancer cells through regulating miR-302b-3p expression. *Cell Biol Int* 2021; 45: 1296-1305 [PMID: 33739578 DOI: 10.1002/cbin.11594]
22 Wang Y, Huang X, Chen S, Jiang H, Rao H, Lu L, Wen F, Pei J. In Silico Identification and Validation of Cuproptosis-Related LncRNA Signature as a Novel Prognostic Model and Immune Function Analysis in Colon Adenocarcinoma. *Curr Oncol* 2022; 29: 6573-6593 [PMID: 36135086 DOI: 10.3390/curroncol29090517]
23 Huang T, Wu Z, Zhu S. The roles and mechanisms of the lncRNA-miRNA axis in the progression of esophageal cancer: a narrative review. *J Thorac Dis* 2022; 14: 4545-4559 [PMID: 36524088 DOI: 10.21037/jtd-22-1449]
24 Carlevaro-Fita J, Lanzós A, Feuerbach L, Hong C, Mas-Ponte D, Pedersen JS; PCAWG Drivers and Functional Interpretation Group, Johnson R; PCAWG Consortium. Author Correction: Cancer LncRNA Census reveals evidence for deep functional conservation of long noncoding RNAs in tumorigenesis. *Commun Biol* 2022; 5: 1347 [PMID: 36482178 DOI: 10.1038/s42003-022-03769-z]
25 Yang Z, Wang Z, Duan Y. LncRNA MEG3 inhibits non-small cell lung cancer via interaction with DKC1 protein. *Oncol Lett* 2020; 20: 2183-2190 [PMID: 32782535 DOI: 10.3892/ol.2020.11770]
26 贾旻蕾, 刘瑞丽, 李兰军. 胃癌组织lncRNA MEG3、miR-7-5p表达水平变化及与患者临床分期和预后的关系. 国际检验医学杂志 2022; 43: 2857-2862 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.009]
27 崔大炜, 姜峰, 陈大欣. LncRNA MEG3在甲状腺乳头状癌中的表达及对增殖、侵袭与转移能力的影响. 中国医药导报 2017; 14: 15-18, 42
28 张艳, 李封, 徐婉, 张莉, 段亚亭, 余作琼. lncRNA MEG3通过miR-9-5p/SOCS5轴对宫颈癌细胞恶性生物学行为的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2020;27: 725-734 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.002]
29 赵芝, 张刚, 李哲丽, 刘玉凤, 郑少华, 刘楠. 结直肠癌组织LncRNA MEG3、miR-31表达及与病理特征的相关性. 解放军医药杂志 2022; 34: 39-43 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.07.009]
30 司君利, 孟菲菲, 崔京远, 亓玉琴, 吴健婷. 结肠癌中MEG3和GAS5的表达及与预后的关系. 中国现代普通外科进展 2017; 20: 673-676 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.09.001]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年12月8日; 31(23): I-V

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任.

3 手稿全文中文格式

3.1 *题名* 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 *作者* 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 *单位* 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 *第一作者简介* 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 *基金资助项目* 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 *通讯作者* 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 *关键词* 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词. 必要时可采用惯用的自由词. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

3.10 *正文标题层次* 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ⋯; B: ⋯; C: ⋯; D: ⋯; E: ⋯; F: ⋯; G:⋯. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用$^{a}P<0.05$或$^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则用$^{c}P<0.05$和$^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$和$^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告⋯⋯, 研究[2-5]认为⋯⋯; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 12 月 28 日　第 31 卷　第 24 期　(Volume 31 Number 24)



24/2023

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 24>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二三年十二月二十八日 第三十一卷 第二十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2023年12月28日 第31卷 第24期 (总第740期)

述评

989 免疫精准化治疗背景下肝癌临床前模型的应用与展望
宋飞, 陈钟

1001 肠道微生态与胰腺癌的相关研究进展
秦雨萌, 沙杰

1007 MSS型mCRC的免疫治疗策略及中医药研究探索
江雨静, 郭乃婷, 夏雪萍, 季潍, 霍介格

临床实践

1014 乙肝病毒感染相关肝细胞癌组织中转化因子-β1/Smad2信号通路表达及其与临床病理特征、预后相关性
张利, 郭明

文献综述

1022 浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用
时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐

消　　息

1000　《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
1013　《世界华人消化杂志》栏目设置
1028　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

本刊编委胡良峰, 副主任医师, 副教授, 上海市长海医院消化内科. 致力于开展慢性胰腺炎基础、临床和转化医学研究, 获上海市科技进步一等奖. 主持国家自然科学基金5项和上海市级基金8项, 获国家专利14项, 主编、主译、副主编专著10部, 执笔并参与制定7部全国指南和标准. 以第一/通讯作者(含共同)发表SCI收录论文121篇, 一区43篇, 他引2395次, 单篇最高138次, H指数24, 研究内容写入7部国际指南和10篇顶级期刊年度综述. 2020年入选教育部“青年长江学者”.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2023-12-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编
党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科
霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科
江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心
田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科
王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 31 Number 24 December 28, 2023

EDITORIAL

989 Preclinical liver cancer models in the context of immunoprecision therapy: Application and perspectives
Song F, Chen Z

1001 Progress in understanding of relationship between intestinal microecology and pancreatic cancer
Qin YM, Sha J

1007 Immunotherapy strategies and traditional Chinese medicine treatment for microsatellite stable metastatic colorectal cancer
Jiang YJ, Guo NT, Xia XP, Ji Y, Huo JG

CLINICAL PRACTICE

1014 Correlation of TGF-β1 and Smad2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma
Zhang L, Guo M

REVIEW

1022 Role of autophagy in pathogenesis of ulcerative colitis
Shi YR, Hao WW, Zhang EX, Wang ZH, Li L

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, No. 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@hotmail.com

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xu Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 28, 2023

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月28日; 31(24): 989-1000

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.989

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

免疫精准化治疗背景下肝癌临床前模型的应用与展望

宋 飞, 陈 钟

宋飞, 陈钟, 南通大学附属医院肝胆胰脾外科 江苏省南通市 226001

宋飞, 陈钟, 南通大学医学院 江苏省南通市 226001

宋飞, 博士研究生(在读), 主治医师, 研究方向为肝癌的PDOTS模型构建与靶向免疫治疗耐药机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 21235003和81172503; 江苏省“科教兴卫工程”医学领军人才和创新团队项目, No. LJ201134; 江苏省临床医学科技专项, No. BL2014060; 南通市肝胆胰外科临床医学中心建设项目; 江苏省研究生科研与实践创新计划项目, No. KYCX23_3423.

作者贡献分布: 本文主要内容由宋飞起草; 陈钟进行核心内容的整合、深度修改与润色.

通讯作者: 陈钟, 教授, 主任医师, 博士生导师, 226001, 江苏省南通市崇川区西寺路20号, 南通大学附属医院. chenz9806@163.com

收稿日期: 2023-11-01
修回日期: 2023-11-21
接受日期: 2023-12-20
在线出版日期: 2023-12-28

Preclinical liver cancer models in the context of immunoprecision therapy: Application and perspectives

Fei Song, Zhong Chen

Fei Song, Zhong Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Fei Song, Zhong Chen, Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 21235003 and No. 81172503; Jiangsu Province ‘Science and Education Strengthening Health Project’ Medical Leading Talents and Innovation Team Project, No. LJ201134; Jiangsu Province Clinical Medical Science and Technology Special Project, No. BL2014060; Nantong City Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Clinical Medical Center Construction Project; Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province, No. KYCX23_3423.

Corresponding author: Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, No. 20 Xisi Road, Chongchuan District, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. chenz9806@163.com

Received: 2023-11-01
Revised: 2023-11-21
Accepted: 2023-12-20
Published online: 2023-12-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC), ranking as the third leading cause of cancer-related mortality globally, continues to pose challenges in achieving optimal treatment outcomes. The complex nature of HCC, characterized by high spatiotemporal heterogeneity, invasive potential, and drug resistance, presents difficulties in its research. Consequently, an in-depth understanding and accurate simulation of the immune microenvironment of HCC are of paramount importance. This article comprehensively explores the application of preclinical models in HCC research, encompassing cell line models, patient-derived xenograft mouse models, genetically engineered mouse models, chemically induced models, humanized mouse models, organoid models, and microfluidic chip-based patient derived organotypic spheroids models. Each model possesses its distinct advantages and limitations in replicating the biological behavior and immune microenvironment of HCC. By scrutinizing the limitations of existing models, this paper aims to propel the development of next-generation cancer models, enabling more precise emulation of HCC characteristics. This will, in turn, facilitate the optimization of treatment strategies, drug efficacy prediction, and safety assessments, ultimately contributing to the realization of personalized and precision therapies. Additionally, this article also provides insights into future trends and challenges in the fields of tumor biology and preclinical research.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Preclinical models; Tumor biology; Immune microenvironment; Precision medicine

Citation: Song F, Chen Z. Preclinical liver cancer models in the context of immunoprecision therapy: Application and perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(24): 989-1000
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/989.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.989

摘要

肝癌在全球癌症致死率中位列第三, 但其治疗效果仍未达到理想水平. 肝癌研究中的挑战之一是肝癌高度时空异质性、侵袭转移能力和抗药性. 因此, 深刻理解和模拟肝癌的免疫微环境对于研究至关重要. 本文探讨了肝癌研究中的临床前模型, 包括细胞系模型、患者来源性肿瘤移植小鼠模型、基因编辑小鼠模型、化学诱导模型、人源化小鼠模型、类器官模型和基于患者源性器官样肿瘤球模型. 各模型在模拟肝癌生物学行为和免疫微环境方面有各自的优势和不足. 通过深入了解现有模型的局限性, 我们有望推动下一代癌症模型的发展, 使其更精确地反映肝癌的特征, 为优化治疗策略、药物疗效预测和安全性评估提供支持, 促进个性化和精准化治疗. 此外, 文章还展望了未来的趋势和挑战, 以促进肝癌生物学和临床前研究的进展.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 临床前模型; 肿瘤生物学; 免疫微环境; 精准医学

核心提要: 本文综合评估了当前各类常用的肝癌临床前模型, 强调了在高度异质和复杂的肝癌免疫微环境中, 各类模型的优势和局限性, 并展望未来临床治疗和基础研究的趋势,为肝癌的免疫精准化治疗提供重要视角和科学依据.

文献来源: 宋飞, 陈钟. 免疫精准化治疗背景下肝癌临床前模型的应用与展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(24): 989-1000
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/989.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.989

0 引言

肝癌是全球范围内第三大癌症类型, 每年新发病例超过840000例, 年死亡病例超过780000例, 占全球所有癌症死亡数的近9%[1,2]. 尽管手术、介入、放射、化疗、靶向和免疫治疗等多种手段的开发, 如索拉非尼、乐伐替尼的上市以及免疫治疗的进步[3,4], 使得肝癌的治疗有了新的突破. 然而, 肝癌的整体治疗效果仍不理想, 五年生存率仅有18%, 复发率高达70%[5,6].

免疫和靶向治疗的局限性部分归因于临床前模型模拟肝癌特性时所遇到的挑战. 这些挑战包括肝癌的复杂异质性、侵袭转移能力和抗药性[7]. 当前的临床前模型如患者源性类器官(patient-derived organoids, PDO)和患者源性异种移植瘤模型(patient-derived xenografts, PDX), 虽然在评估新药疗效上取得了一定的成效, 但它们在模拟肿瘤免疫微环境方面却显得力不从心[8,9]. 由于肿瘤免疫微环境在肝癌发展和疗效中的重要作用, 对于这一领域的深入理解和模拟显得至关重要. 近期研究显示, 结合免疫疗法和抗血管生成药物可显著提升晚期肝癌患者的生存率, 这一发现突显了发展能够精确模拟肝癌免疫微环境和生物学特性的临床前模型的重要性, 为评估和优化治疗策略提供了必要的基础[10,11].

这篇专家评述的目的是在当前肝癌治疗的研究背景下, 系统性地梳理和讨论现有广泛使用的临床前模型的优缺点, 以及它们在肝癌研究中的应用. 我们期望, 通过了解现有模型的局限性, 能推动下一代癌症模型的发展, 以更好地模拟肝癌的生物学行为和免疫微环境, 从而为优化治疗策略、预测药物的疗效和安全性, 以及实现患者的个性化和精准化治疗提供帮助. 此外, 我们还将前瞻性地讨论未来的发展趋势和挑战, 为肿瘤生物学及临床前癌症研究的未来发展方向提供参考.

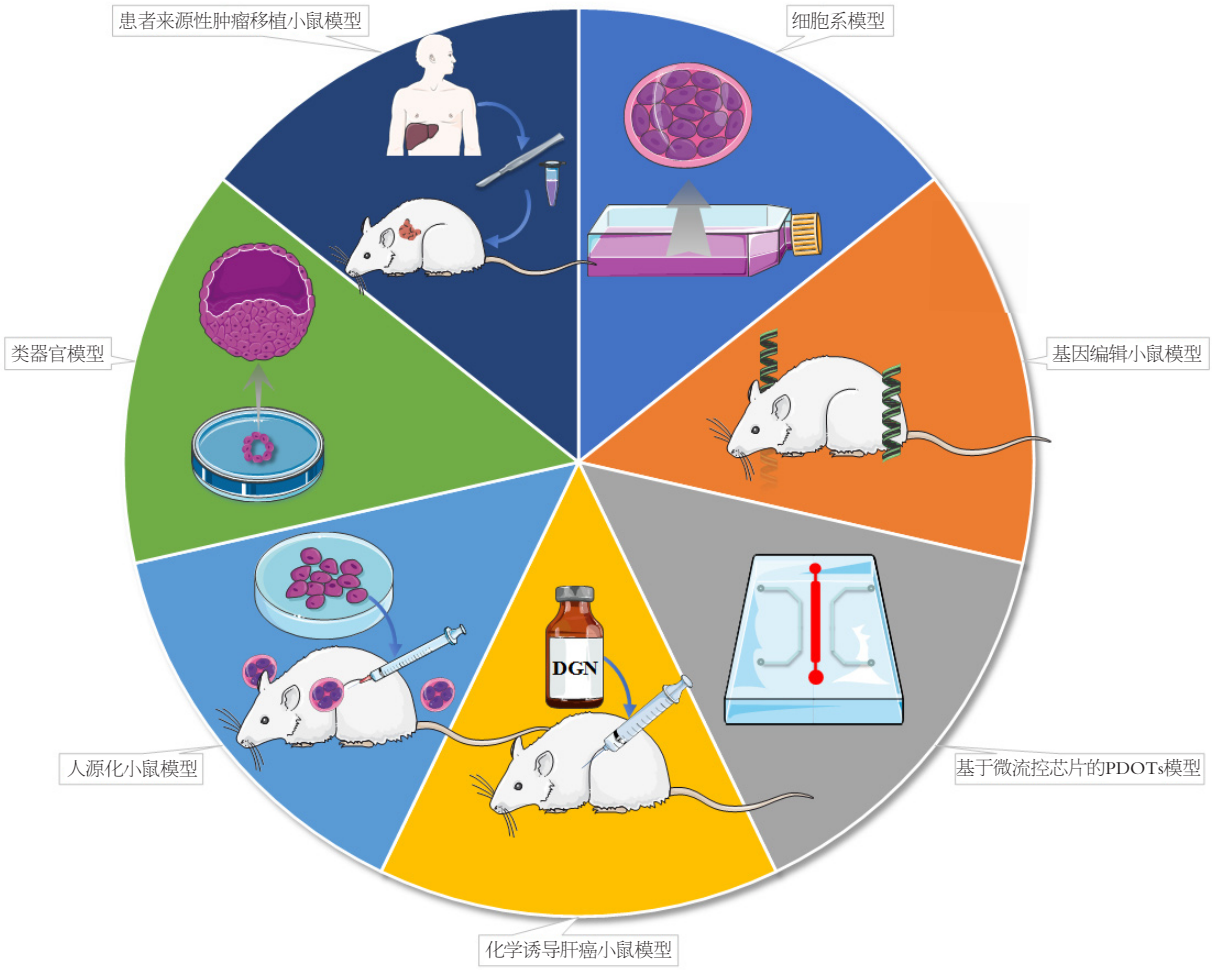
1 肝癌临床前模型的种类: 多元化

在现代肿瘤研究中, 临床前模型起到了至关重要的作用. 不同的模型在模拟肿瘤生物学行为、评估新型治疗策略及预测药物疗效方面具有独特的优势, 而各种模型的综合运用则可为我们提供更为全面的研究视角. 为了满足不同的临床应用场景和科研目的, 各类不断被开发出来[12,13], 如图1所示. 现有临床前模型大概分为以下几类: (1)肝癌体外细胞培养模型: 这是最早使用的临床前模型, 其中最常见的就是二维细胞培养模型. 近年来, 也出现了三维细胞培养模型, 如类器官(organoids), 它们可以更好地模拟体内的肿瘤微环境[12,14]; (2)体内动物模型: 动物模型是一种重要的临床前模型, 包括自发肿瘤模型、化学诱导肿瘤模型、移植肿瘤模型(包括同种异位移植模型和异种移植模型)以及基因工程肿瘤模型等、人源化小鼠模型[15-17]; (3)新型肿瘤模型: 这是一种新型的临床前模型, 如微流控芯片(Microfluidic Chip)或生物打印技术构建的体外肿瘤模型[18-20], 可以在体外模拟肿瘤微环境和药物治疗过程.

2 常见肝癌临床前模型研究现状

2.1 肝癌体外细胞培养模型

2.1.1 肝癌细胞系模型: 肝癌细胞系作为最早使用的传统临床前模型, 因其基因型和表型的一致性、较低的



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.989 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 1 常见的肝癌临床前模型.

维护费用、易于基因编辑性等优点, 在科学研究中扮演着重要的角色. 目前, 有大约40种不同的肝癌细胞系, 但最常用的是HepaRG、Huh 7、SK-Hep-1、Hep 3B和HepG2, 它们是从各种肝肿瘤中获得的[21]. 对这些文章的荟萃分析表明, 每种细胞类型都来自一种特定类型的癌症. 例如, Huh 7细胞系具有肝细胞癌的特征[22], MT-CHC01来源于肝内胆管癌细胞[23]和HepG2来源于肝母细胞癌[24]. 长期培养的肝癌细胞系在癌症和肝炎病毒感染的研究中具有广泛应用, 如HepG2和Huh7细胞系用于研究HDV的复制以及HBV的表达/复制[25], 而HepaRG细胞系则用于探讨HBV病毒进入宿主细胞的机制[26,27].

2.1.2 肝癌类器官模型: 基于肝衍生的类器官培养系统被应用于多种肝脏疾病模型中, 包括单基因疾病、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、原发性硬化性胆管炎、病毒性肝炎和原发性肝癌等. 与传统细胞系和PDX模型相比, 类器官技术很好结合了这两种系统的优势[28,29]. 2017年《Nature Medicine》报道了一项研究[30], 其中构建了三种常见的原发性肝癌类器官(肝细胞癌、胆管癌和混合样癌). 通过长期培养扩增, 原发性肝癌衍生的类器官保留了原始肿瘤的组织学结构、基因表达和基因组景观, 并且适合于生物标志物鉴定和药物筛选测试. 作为体外模型, 肝癌类器官很好的保留了肿瘤内和患者间的遗传和表型异质性, 并且适合高通量药物的筛选. 研究表明[9], 使用3D类器官模型进行分子靶向药物敏感性测试得到的药物半数抑制浓度高于2D模型, 更接近人体真实有效血药浓度[9]. 这一有趣的发现从侧面证实了类器官药物反应的真实性. 此外, 类器官在测试多种药物组合方面也展现出优势[31]. 通过将现有的治疗方案与其他药物结合, 可以筛选出可能增强对某些靶向药物敏感性并降低耐药性问题的候选药物. 利用肝细胞癌患者源性类器官证实, 索拉非尼对$CD44^+$PDO的疗效显著不足, 而Hedgehog信号通路抑制剂GANT61能够扭转对索拉非尼产生的耐药[32]. 总的来说, 对于评估靶向药物的敏感性方面, 类器官展示出了巨大的潜力和广阔的应用前景.

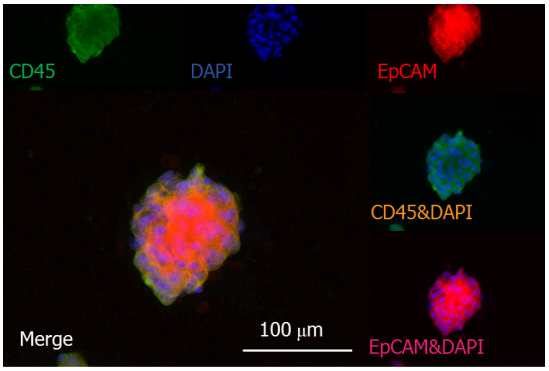
2.1.3 肝癌患者来源器官肿瘤球模型: 为了增强类器官

的功能性, 研究者们提出了一种新颖的体外微流体培养系统, 该系统由胶原水凝胶中的上皮细胞和基质细胞组成[19]. 他们最近的一项研究验证了, 肿瘤产生的球状体(40-100 μm)含有相对类似比例的T淋巴细胞和髓样细胞群. 他们利用患者源性器官样肿瘤球(PDOTs)和鼠源性器官样肿瘤球状体(MDOTs)来评估对程序性死亡受体1(programmed death receptor1, PD-1)/细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)靶向疗法的短期反应, 而通过对培养上清中的细胞因子检测也可以作为评估免疫疗效的手段. PDOTs模型能够很好地再现体内免疫微环境(如图2). 此外, 这个模型以相对相似的比例反映了免疫微环境中的T淋巴细胞(CD3+、CD4+和CD8+)和髓样细胞(CD11b+和/或CD11c+)群体[33]. 最近的研究表明, CDK4/6抑制剂与抗PD-1抗体联合使用可以增加肿瘤细胞的死亡并减少趋化因子[34], 并且借助PDOTs模型证实了CDK4/6抑制剂增强抗PD-1抗体的免疫疗效.

在以往的研究中, Yong Beom Cho教授团队构建了来自肿瘤患者的器官样肿瘤球模型, 利用EpCAM和CD3抗体分别对肿瘤细胞和免疫细胞进行标识, 从而鉴定出PDOTs中存在的效应CD3+T细胞, 这类细胞在免疫疗法后的反应过程中具有必要的作用[18]. 因此, 我们能够清晰地确认在这个模型中, 肝肿瘤细胞和免疫细胞得到了成功的共培养, 并且他们的空间排列模式有效地模拟了肿瘤微环境. 这个模型对于深入理解肿瘤微环境并筛选免疫治疗药物具有巨大的研究潜力[35,36]. 此外, 这种微流控系统通过精细的隔离和设计良好的溶质扩散控制, 有效的模拟了体内肿瘤与血管、肿瘤与基质以及肿瘤与免疫微环境之间的相互作用. 此外, 这些培养系统可以用作药物的筛选工具. 因此, 它们有着实现高通量药物筛选的巨大潜力.

2.2 小鼠模型

2.2.1 基因工程小鼠模型: 癌症基因组测序和突变分析为我们提供了丰富的信息, 揭示了许多高频突变的癌症基因, 例如MET, MYC, PTEN, RB1, TP53和CTNNB1, 以及涉及的信号通路, 如p53, WNT, NF-κB和TGF-β等[37-39]. 基因工程小鼠模型能进一步帮助我们理解这些癌症驱动基因在癌症发展中的作用. 利用Cre-LoxP重组, 我们可以在小鼠中诱导肝肿瘤, 如在AlfpCre+Trp53Δ2-10/Δ2-10小鼠中[40]. 同时, 利用流体动力学转染的Crispr-Cas9系统, 我们可以在几个月内在小鼠肝脏中诱导肿瘤[41]. 有研究证明[42], 具有c-MYC和E2F1双转基因的小鼠在诱发肝癌的过程中, 发病率比只有一个基因转基因的小鼠要高.在MET过表达且CTNNB1缺失的小鼠中, 大多数在一个月内就出现了肝肿瘤[43]. 此外, 通过流体动力学注射将



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.989 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2 肝癌患者来源器官肿瘤球的免疫荧光染色.

CRISPR-Cas9和睡美人系统构建的突变体输送到小鼠肝脏中, PTEN和p53被敲除, MET和CTNNB1被过表达, 这样的多基因组合突变的小鼠在六周内就出现了癌症[44]. 这些结果表明, 多基因突变能更快地、更高效地诱导肿瘤的形成.

尽管对PD-1通路的抑制作为一种治疗方法效果有限, 然而, 借助新型HCC基因工程小鼠模型揭示了CD8+T细胞在抑制外源抗原中的扮演的关键作用[45].研究进一步揭示了β-catenin在免疫逃逸过程中的激活作用, 并说明了β-catenin能通过削弱树突细胞的募集来促进免疫逃逸, 且CCL5能恢复免疫监视[46]. 总的来说, 基因工程小鼠模型为我们提供了一个研究平台, 使我们能够理解特定基因突变对肿瘤发生的影响, 并寻找可能的基因治疗的新靶点.

2.2.2 化学诱导的小鼠模型: 毒性化合物, 特别是肝癌诱导剂, 如二乙基硝胺(DEN)和黄曲霉毒素B1(AFB1), 会对肝脏产生直接或间接的影响, 破坏其稳态并引发肝细胞癌[47]. 这些化合物被广泛应用于构建小鼠肝癌模型, 帮助研究人员模拟人类疾病, 探索病因并评估潜在的治疗方案[48]. 首先, 基于DEN的化学诱导模型在小鼠肝癌研究中占有一席之地. 在一项研究中, 当小鼠在幼年期接触DEN, 然后在生长过程中反复给予四氯化碳(CCL4), 5个月后, 所有小鼠都能成功诱发肝癌[49]. 然而, 不同的年龄、性别和遗传背景会影响肿瘤发展的速度和方式. 例如, 一项实验研究发现, 幼年小鼠比成年小鼠更容易产生肝癌, 因为其肝细胞复制更快[50]. 其次, AFB1也是HCC的主要风险因素[51]. 举例来说, 研究发现, 7日龄的C57BL/6J和DBA/2J小鼠在接受相同剂量的AFB1注射后, DBA/2J小鼠的HCC发生率高达90%, 而C57BL/6J小鼠的发病率则只有27%[52]. 这种差异可能与这两种小鼠品系的基因特性有关, 这为我们找到AFB1诱导的肝细胞癌的潜在靶点提供了可能性.

然而, 这些化学诱导模型的有效性并非毫无问题.

一方面, 化学诱导的模型在一定程度上可以模拟肝细胞癌的发展过程, 包括肝损伤、肝硬化和肿瘤形成[48]. 但由于这种方式可能过于人为, 无法真实反映疾病发展的实际情况. 另一方面, 这些模型的制备时间长, 死亡率高, 并且癌症的发生时间、部位和数量存在个体差异. 据一项研究, 使用DEN和CCL4的传统化学诱导方法, 小鼠死亡率较高, 且癌症发生的时间和位置存在明显的个体差异[53]. 总之, 尽管化学诱导模型在肝癌研究中发挥了重要作用, 但我们仍需谨慎对待其局限性, 并积极寻找其他更有效的模型.

2.2.3 小鼠植入模型: 小鼠植入模型是研究肝细胞癌最常见的方法之一, 通过将肝癌细胞系或肿瘤组织片段注射到小鼠体内, 产生可靠、可重复的数据, 尤其在新抗癌药物和治疗策略的测试中广泛应用[54,55]. 按照肿瘤是否植入原始组织进行分类, 植入模型可分为原位模型和异位模型[56]. 异位模型通过皮下注射细胞或肿瘤组织, 便于直接观察肿瘤的生长和对抗癌药物的反应[57]. 然而, 原位模型在肝癌研究中更为普遍, 由于肝脏的复杂肿瘤微环境, 原位模型能更真实地模拟肝细胞癌的生理环境[58]. 不过, 原位植入需要更高技术挑战, 且需要注意小鼠肝脏微环境与人类的差异.

使用患者肝癌细胞系或肿瘤组织的异种移植模型, 必须在免疫缺陷小鼠中进行, 以避免产生排斥反应. 而无胸腺裸鼠和严重联合免疫缺陷小鼠则被广泛用于这种方法[59]. 在医学研究中, 非肥胖糖尿病严重联合免疫缺陷小鼠(non-obese diabetic severe combined immunodeficiency, NOD-SCID mice)以及基于NOD-SCID的NOD/LtSz SCID白细胞介素2受体共同γ链缺陷型(interleukin-2 receptor gamma chain null, IL2rγnull), 也称为NSG小鼠, 和NOD/Shi SCID IL2rβnull型(interleukin-2 receptor beta chain null, IL2rβnull), 也称为NOG小鼠, 在各类生物医学研究中得到了广泛的应用[60-62]. BALB/c小鼠中, 带有重组激活基因2(RAG2)基因失活(Rag2-null)和白细胞介素2受体γ链无效(IL2rγ-null)的品系, 以及新近开发的经过γ射线辐射免疫抑制(gamma irradiation immunosuppressed, GIS)的肿瘤异种移植小鼠模型, 均为新兴的免疫缺陷小鼠模型[63,64].

但这些模型均有其局限性, 同种异体移植小鼠虽然具有完整的免疫系统, 但其植入的组织或细胞来源于小鼠, 无法全面反映人类HCC的特性. 即使小鼠与人类有相似的基因, 人类和小鼠的免疫系统之间也存在显著的表型和功能差异. 因此, 我们需要在使用这些模型时充分认识到它们的局限性, 并寻求改进和更为有效的研究方法.

2.2.4 人源化小鼠模型: 人源化小鼠模型, 如NOG-TK-Tg小鼠[65]被设计来模拟人类的生理环境, 这是通过将人类的细胞、肿瘤、基因或功能性免疫系统植入到小鼠体内实现的[66]. 这些模型提供了一个高度复制人类肝脏功能的环境, 如表达肝脏特异性酶和成熟的人类肝脏基因表达谱, 以及呈现出人类特异性药物代谢模式[67-69].

对于免疫治疗研究, HIS小鼠模型的出现提供了重现人类免疫反应的可能性[70-72]. 例如, Hu PBL小鼠通过将外周血单核细胞移植到免疫缺陷小鼠中而产生, 用于研究病毒感染(如HIV或EB病毒)或移植物抗宿主(GVH)反应[60,70]. Hu HSC小鼠是通过注射人CD34+HSC并进行亚致死γ辐射, 以消除小鼠的HSC, 从而促进人HSC的移植, 该模型已成功应用于异种移植模型的开发[73,74]. 同时, BLT模型是通过将人胎儿胸腺/肝组织移植到小鼠肾包膜, 然后注射CD34+造血/祖细胞, 进行全身照射产生的[75]. 使用抗人分化簇45(抗hCD45)抗体处理的NSG小鼠和hCD45耗竭的人源化小鼠已用于移植HCC患者来源的异种移植物肿瘤组织[76]. 研究发现, 肿瘤微环境与肝癌之间存在复杂的相互作用, 肝癌细胞可能会改变肿瘤微环境以促进肿瘤生长[67,77-79].

然而, 尽管HIS人源化小鼠模型已在肿瘤生长、潜在靶点识别以及预测免疫治疗药物的效果和副作用方面取得了突出成绩, 但这些模型仍无法完全模拟肝细胞癌在人体肝脏环境中的生长[80,81]. 目前的研究正在探索新的人源化小鼠模型, 例如结合人肝嵌合小鼠与HIS人源化小鼠的模型, 以期能更好地模拟肿瘤的生长和进展[82].

3 临床前模型的评估: 优势和局限性

临床前模型是生物医学研究的基础, 它们的使用有助于解析疾病的基础机制, 药物的作用方式, 以及进行新疗法的预筛选和优化. 然而, 这些模型都有其特定的优势和局限性, 如表1所示.

总的来说, 细胞系模型是最常用的模型之一, 它们的优势在于可以在控制的实验环境下进行定量的生物化学和分子生物学实验[83,84]. 但是, 细胞系模型无法准确地反映复杂的生理环境和肿瘤的微环境, 包括免疫反应和细胞间相互作用. 小鼠异种移植模型(Xenograft Models)通过使用人类肿瘤细胞或组织, 更好地模拟了人类疾病的生物学特性[85,86]. 然而, 由于宿主小鼠的免疫系统被抑制, 这些模型不能准确地模拟人体的肿瘤免疫微环境[87]. 患者源性肿瘤异种移植模型能较好地保留原患者肿瘤的组织结构和基因表达谱, 提供了一个优秀的疗效预测平台[88,89]. 然而, 建立PDX模型需要较长时间, 成本较高, 仍然存在免疫环境模拟不足的问题[55,90]. 基因编辑小鼠模型在生理条件下研究特定基因在疾病发生和发展中的作用, 提供了一个重要的工具[91,92]. 然而, 基因

表 1 常用临床前模型的横向对比

模型类型	优点	局限性
细胞系模型	易于培养和扩展–成本低–提供大量细胞供研究使用–适合高通量筛选	缺乏体内复杂的微环境–无法完全模拟肿瘤异质性和肿瘤–免疫细胞相互作用
类器官模型	保留了原始肿瘤组织的一些特征和结构	培养难度高–缺乏血管和免疫细胞的存在
小鼠异种移植模型	能够在活体动物中研究肿瘤的生长、治疗响应和转移能力	成本高, 周期长–小鼠免疫系统的差异限制了免疫治疗的研究
基因编辑小鼠模型	能够模拟人类肿瘤中的特定基因突变–研究基因在肿瘤发展中作用	成本高, 周期长–需要较长的时间和复杂的基因编辑技术
人源化小鼠模型	通过肿瘤和人类免疫系统的相互作用–更接近人体免疫环境的模型	成本高, 周期长, 成功率低–模型的复杂性和制备过程较为复杂
化学诱导肝癌小鼠模型	可以模拟肝癌发生的化学致癌过程–具有可控的诱导肝癌的能力	成本高, 周期长–无法考虑遗传因素对肝癌发展的影响–诱导过程可能与人类肝癌的发展过程有所差异
PDOTS模型	成本低、周期短–能够保留肿瘤组织异质性和免疫微环境	对大规模研究的可行性有限–器官样本的获取和处理存在困难

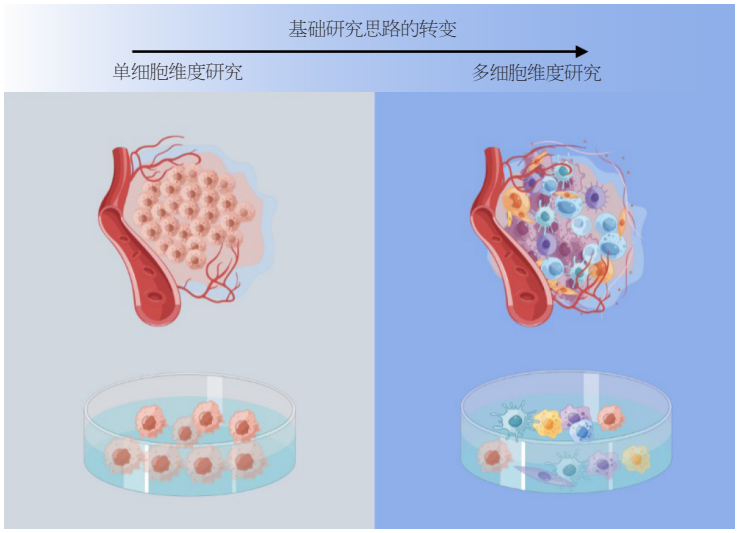
编辑小鼠模型的制备时间长, 成本高, 并且不能完全反映疾病的遗传异质性[93,94]. 人源化小鼠模型模拟了人体肿瘤的免疫微环境, 为免疫治疗策略的评估提供了一个更为逼真的平台[95,96]. 但是, 人源化模型的制备复杂, 且可能存在人小鼠种间差异带来的影响[97,98]. 类器官模型克服了单细胞系统的缺陷, 可以在体外模拟生理环境, 包括细胞-细胞相互作用和细胞-基质相互作用[99,100]. 然而, 这些模型还无法完全模拟体内环境, 例如血流和免疫系统的影响[101,102]. PDOTs直接利用患者的肿瘤切片, 在体外环境中模拟肿瘤微环境[19,103]. PDOTs模型保留了原肿瘤的细胞异质性和结构, 可以更准确地评估药物的疗效. 甚至可以借助3D打印技术或者微流控芯片技术[104], 进行药物的高通量筛选. 尽管各种临床前模型都存在一定的局限性, 但他们的结合使用可以为我们提供了一个全方位的工具来理解疾病的复杂性, 以及为未来的临床研究打下基础.

4 临床前模型在未来精准化治疗中的发展趋势和挑战

在肝癌基础研究中, 整合多模态数据是未来提高临床前模型预测准确性和可靠性的关键因素. 随着越来越多高通量测序技术的应用, 基于转录组学、蛋白质组学、代谢组学、影像组学以及这些年逐渐兴起的单细胞组学、空间组学往往产生了大量的高维度数据. 利用机器学习以及生物信息学技术筛选出与临床表型密切相关的分子靶点, 并构建临床预测模型或者具有某些特定预测功能的“Panels”. 近年来, 对于肝癌的分类和预测模型研究取得了一系列的进展. 复旦大学附属中山医院肝外科团队通过整合多组学的研究, 识别了肝癌的三种亚型: 微环境失调型、肿瘤增殖型和肿瘤代谢型, 并据此提出了一个创新的肝癌“肿瘤-微环境”预测模型[105,106]. 南通大学附属医院陈钟团队, 基于以往的研究, 构建了与泛凋亡相关的预测模型[107]. 根据此模型, 肝癌被进一步分类为三个亚型: SFN+PDK4-型、SFN-PDK4+型和SFN/PDK4 intermediate expression型. 值得注意的是, 这三个亚型在免疫治疗和靶向治疗的敏感性上表现出显著的差异性. 相比以往对单一靶点、单一组学的筛选, 随着单细胞转录组测序、空间转录组、单细胞ATAC测序、空间代谢组学等先进测序技术的普及, 通过对这些高维数据的解读结合必要的临床前模型的验证, 更能有望克服肝癌的时空异质性带来的干扰, 从而实现患者的个体化、精准化的免疫治疗.

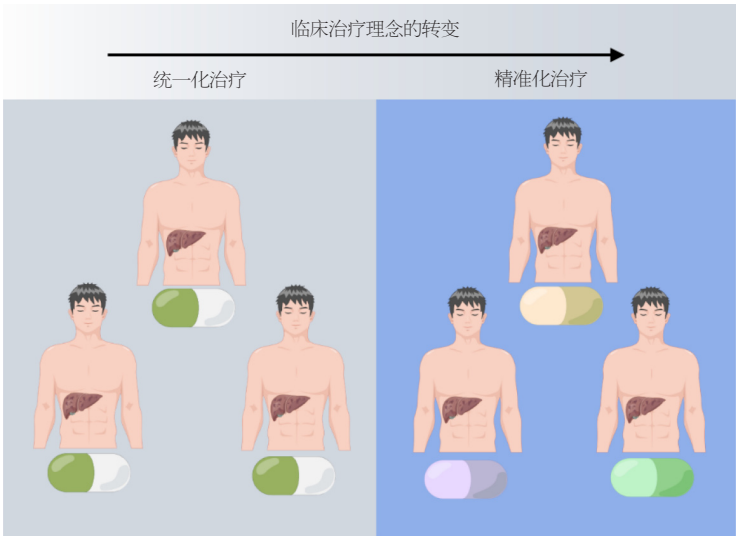
在不断深化的多模态数据分析和精准医学的驱动下, 未来的临床前模型发展将不仅仅局限于肿瘤的静态特征描述, 而是趋向于动态、多维的治疗响应预测. 随着个性化医疗的需求日益增长, 结合实时监测和实验模型的可持续性将成为研究重点. 例如, 动态模拟技术的融入, 可以实时跟踪药物在肿瘤微环境中的分布和效应, 捕捉疗效的即时变化, 为临床决策提供更加精准的数据支持. 此外, 随着仿生技术和三维打印技术的进步, 未来的临床前模型将更加生物仿真, 能够更真实地复制肿瘤微环境和器官间的相互作用, 提供更为全面的治疗效果评估. 这些技术进步预示着一个新时代的到来, 临床前模型不再是简单的药物筛选工具, 而是成为了评估治疗策略、指导个性化治疗方案、并预测治疗结果的复合系统.

展望未来, 除了基础研究思路由单个细胞维度的研究向多细胞维度的改变, 如图3, 我们所抱持的临床治疗理念也正在发生根本性的转变, 从以往的一体化模式, 逐渐转向以个性化和精准化为特色的医疗模式, 如图4. 这一转变的推动力在于肝癌的显著异质性, 这一特性使



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.989 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　基础研究思路由单细胞维度向多细胞维度的转变.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.989 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　临床治疗理念向个性化、精准化转变.

得肝癌区别于其他类型的肿瘤. 首先, 从基因层面上看, 肝癌患者本身的个体异质性极强, 各个患者的基因特征各不相同. 其次, 肿瘤内部也存在显著的空间异质性, 这主要体现在不同部位的肿瘤微环境差异. 最后, 对于同一患者而言, 其肿瘤在不同的治疗阶段也会由于肿瘤亚克隆等因素产生干性和耐药性等表型的变化. 这些因素共同导致同一种治疗方案在不同的患者以及不同的治疗阶段产生显著的效果差异. 因此, 如何运用临床前模型的特性, 创新性地构建能与个性化和精准化治疗相匹配的临床前模型, 是我们需要深入思考和探讨的问题.

5 结论

综上而言, 本文全面回顾了肝癌临床前模型的各项优势和局限, 其中包括经典的细胞系模型、患者来源性肿瘤移植小鼠模型、基因编辑小鼠模型、化学诱导肝癌小鼠模型、人源化小鼠模型、类器官模型以及PDOTs模型等. 我们充分认识到, 各种模型均在疾病机理的探索、新药筛选和精准化治疗策略的研究中起到了不可或缺的作用, 但同样面临着在肿瘤异质性、免疫微环境模拟及药物筛选高通量化等方面的挑战. 因此, 如何在新的研究中更好地优化和应用这些模型, 将最终实现肝癌患者的个性化精准化治疗, 是我们当前及未来需要深入思考和探索的问题.

6　参考文献

1　Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer*

J Clin 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
2 Candia J, Bayarsaikhan E, Tandon M, Budhu A, Forgues M, Tovuu LO, Tudev U, Lack J, Chao A, Chinburen J, Wang XW. The genomic landscape of Mongolian hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2020; 11: 4383 [PMID: 32873799 DOI: 10.1038/s41467-020-18186-1]
3 Paik DT, Chandy M, Wu JC. Patient and Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells for Discovery of Personalized Cardiovascular Drugs and Therapeutics. *Pharmacol Rev* 2020; 72: 320-342 [PMID: 31871214 DOI: 10.1124/pr.116.013003]
4 Jilaveanu LB, Puligandla M, Weiss SA, Wang XV, Zito C, Flaherty KT, Boeke M, Neumeister V, Camp RL, Adeniran A, Pins M, Manola J, DiPaola RS, Haas NB, Kluger HM. Tumor Microvessel Density as a Prognostic Marker in High-Risk Renal Cell Carcinoma Patients Treated on ECOG-ACRIN E2805. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 217-223 [PMID: 29066509 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1555]
5 Toh TB, Lim JJ, Hooi L, Rashid MBMA, Chow EK. Targeting Jak/Stat pathway as a therapeutic strategy against SP/CD44+ tumorigenic cells in Akt/β-catenin-driven hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 72: 104-118 [PMID: 31541681 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.035]
6 Hayes CN, Zhang P, Chayama K. The Role of Lipids in Hepatocellular Carcinoma. *Brisbane (AU): Codon Publications* 2019-Oct-24 [PMID: 31664805]
7 Losic B, Craig AJ, Villacorta-Martin C, Martins-Filho SN, Akers N, Chen X, Ahsen ME, von Felden J, Labgaa I, D'Avola D, Allette K, Lira SA, Furtado GC, Garcia-Lezana T, Restrepo P, Stueck A, Ward SC, Fiel MI, Hiotis SP, Gunasekaran G, Sia D, Schadt EE, Sebra R, Schwartz M, Llovet JM, Thung S, Stolovitzky G, Villanueva A. Intratumoral heterogeneity and clonal evolution in liver cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 291 [PMID: 31941899 DOI: 10.1038/s41467-019-14050-z]
8 Pamarthy S, Sabaawy HE. Patient derived organoids in prostate cancer: improving therapeutic efficacy in precision medicine. *Mol Cancer* 2021; 20: 125 [PMID: 34587953 DOI: 10.1186/s12943-021-01426-3]
9 Xie C, Gu A, Khan M, Yao X, Chen L, He J, Yuan F, Wang P, Yang Y, Wei Y, Tang F, Su H, Chen J, Li J, Cen B, Xu Z. Opportunities and challenges of hepatocellular carcinoma organoids for targeted drugs sensitivity screening. *Front Oncol* 2022; 12: 1105454 [PMID: 36686807 DOI: 10.3389/fonc.2022.1105454]
10 Meng X, Wu T, Hong Y, Fan Q, Ren Z, Guo Y, Yang X, Shi P, Yang J, Yin X, Luo Z, Xia J, Zhou Y, Xu M, Liu E, Jiang G, Li S, Zhao F, Ma C, Ma C, Hou Z, Li J, Wang J, Wang F. Camrelizumab plus apatinib as second-line treatment for advanced oesophageal squamous cell carcinoma (CAP 02): a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 245-253 [PMID: 34998471 DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00378-2]
11 Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, Sung MW, Baron AD, Kudo M, Okusaka T, Kobayashi M, Kumada H, Kaneko S, Pracht M, Mamontov K, Meyer T, Kubota T, Dutcus CE, Saito K, Siegel AB, Dubrovsky L, Mody K, Llovet JM. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2960-2970 [PMID: 32716739 DOI: 10.1200/JCO.20.00808]
12 Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, Drost J. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *EMBO J* 2019; 38: e101654 [PMID: 31282586 DOI: 10.15252/embj.2019101654]
13 Honkala A, Malhotra SV, Kummar S, Junttila MR. Harnessing the predictive power of preclinical models for oncology drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 99-114 [PMID: 34702990 DOI: 10.1038/s41573-021-00301-6]
14 Prior N, Inacio P, Huch M. Liver organoids: from basic research to therapeutic applications. *Gut* 2019; 68: 2228-2237 [PMID: 31300517 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319256]
15 Pyo DH, Hong HK, Lee WY, Cho YB. Patient-derived cancer modeling for precision medicine in colorectal cancer: beyond the cancer cell line. *Cancer Biol Ther* 2020; 21: 495-502 [PMID: 32208894 DOI: 10.1080/15384047.2020.1738907]
16 Lin YL, Li Y. Study on the hepatocellular carcinoma model with metastasis. *Genes Dis* 2020; 7: 336-350 [PMID: 32884988 DOI: 10.1016/j.gendis.2019.12.008]
17 Koga Y, Ochiai A. Systematic Review of Patient-Derived Xenograft Models for Preclinical Studies of Anti-Cancer Drugs in Solid Tumors. *Cells* 2019; 8 [PMID: 31064068 DOI: 10.3390/cells8050418]
18 Hong HK, Yun NH, Jeong YL, Park J, Doh J, Lee WY, Cho YB. Establishment of patient-derived organotypic tumor spheroid models for tumor microenvironment modeling. *Cancer Med* 2021; 10: 5589-5598 [PMID: 34240815 DOI: 10.1002/cam4.4114]
19 Jenkins RW, Aref AR, Lizotte PH, Ivanova E, Stinson S, Zhou CW, Bowden M, Deng J, Liu H, Miao D, He MX, Walker W, Zhang G, Tian T, Cheng C, Wei Z, Palakurthi S, Bittinger M, Vitzthum H, Kim JW, Merlino A, Quinn M, Venkataramani C, Kaplan JA, Portell A, Gokhale PC, Phillips B, Smart A, Rotem A, Jones RE, Keogh L, Anguiano M, Stapleton L, Jia Z, Barzily-Rokni M, Cañadas I, Thai TC, Hammond MR, Vlahos R, Wang ES, Zhang H, Li S, Hanna GJ, Huang W, Hoang MP, Piris A, Eliane JP, Stemmer-Rachamimov AO, Cameron L, Su MJ, Shah P, Izar B, Thakuria M, LeBoeuf NR, Rabinowits G, Gunda V, Parangi S, Cleary JM, Miller BC, Kitajima S, Thummalapalli R, Miao B, Barbie TU, Sivathanu V, Wong J, Richards WG, Bueno R, Yoon CH, Miret J, Herlyn M, Garraway LA, Van Allen EM, Freeman GJ, Kirschmeier PT, Lorch JH, Ott PA, Hodi FS, Flaherty KT, Kamm RD, Boland GM, Wong KK, Dornan D, Paweletz CP, Barbie DA. Ex Vivo Profiling of PD-1 Blockade Using Organotypic Tumor Spheroids. *Cancer Discov* 2018; 8: 196-215 [PMID: 29101162 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0833]
20 Meng F, Meyer CM, Joung D, Vallera DA, McAlpine MC, Panoskaltsis-Mortari A. 3D Bioprinted In Vitro Metastatic Models via Reconstruction of Tumor Microenvironments. *Adv Mater* 2019; 31: e1806899 [PMID: 30663123 DOI: 10.1002/adma.201806899]
21 Nikolic M, Sustersic T, Filipovic N. In vitro Models and On-Chip Systems: Biomaterial Interaction Studies With Tissues Generated Using Lung Epithelial and Liver Metabolic Cell Lines. *Front Bioeng Biotechnol* 2018; 6: 120 [PMID: 30234106 DOI: 10.3389/fbioe.2018.00120]
22 Monteil M, Migianu-Griffoni E, Sainte-Catherine O, Di Benedetto M, Lecouvey M. Bisphosphonate prodrugs: synthesis and biological evaluation in HuH7 hepatocarcinoma cells. *Eur J Med Chem* 2014; 77: 56-64 [PMID: 24607589 DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.02.054]
23 Cavalloni G, Peraldo-Neia C, Varamo C, Casorzo L, Dell'Aglio C, Bernabei P, Chiorino G, Aglietta M, Leone F. Establishment and characterization of a human intrahepatic cholangiocarcinoma cell line derived from an Italian patient. *Tumour Biol* 2016; 37: 4041-4052 [PMID: 26486326 DOI: 10.1007/s13277-015-4215-3]
24 López-Terrada D, Cheung SW, Finegold MJ, Knowles BB. Hep G2 is a hepatoblastoma-derived cell line. *Hum Pathol* 2009; 40: 1512-1515 [PMID: 19751877 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.003]
25 Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Fälth M, Stindt J, Königer C, Nassal M, Kubitz R, Sültmann H, Urban S. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 146: 1070-1083 [PMID: 24361467 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.024]
26 Mutz P, Metz P, Lempp FA, Bender S, Qu B, Schöneweis K, Seitz S, Tu T, Restuccia A, Frankish J, Dächert C, Schusser B, Koschny R, Polychronidis G, Schemmer P, Hoffmann K, Baumert TF, Binder M, Urban S, Bartenschlager R. HBV Bypasses the Innate Immune

Response and Does Not Protect HCV From Antiviral Activity of Interferon. *Gastroenterology* 2018; 154: 1791-1804.e22 [PMID: 29410097 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.044]
27 Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-α trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase activation-induced cytidine deaminase (AID). *J Biol Chem* 2013; 288: 31715-31727 [PMID: 24025329 DOI: 10.1074/jbc.M113.501122]
28 Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 407-418 [PMID: 29692415 DOI: 10.1038/s41568-018-0007-6]
29 Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21: 571-584 [PMID: 32636524 DOI: 10.1038/s41580-020-0259-3]
30 Broutier L, Mastrogiovanni G, Verstegen MM, Francies HE, Gavarró LM, Bradshaw CR, Allen GE, Arnes-Benito R, Sidorova O, Gaspersz MP, Georgakopoulos N, Koo BK, Dietmann S, Davies SE, Praseedom RK, Lieshout R, IJzermans JNM, Wigmore SJ, Saeb-Parsy K, Garnett MJ, van der Laan LJ, Huch M. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med* 2017; 23: 1424-1435 [PMID: 29131160 DOI: 10.1038/nm.4438]
31 Kang Y, Deng J, Ling J, Li X, Chiang YJ, Koay EJ, Wang H, Burks JK, Chiao PJ, Hurd MW, Bhutani MS, Lee JH, Weston BR, Maitra A, Ikoma N, Tzeng CD, Lee JE, DePinho RA, Wolff RA, Pant S, McAllister F, Katz MH, Fleming JB, Kim MP. 3D imaging analysis on an organoid-based platform guides personalized treatment in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2022; 132 [PMID: 36282600 DOI: 10.1172/JCI151604]
32 Wang S, Wang Y, Xun X, Zhang C, Xiang X, Cheng Q, Hu S, Li Z, Zhu J. Hedgehog signaling promotes sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma patient-derived organoids. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 22 [PMID: 31992334 DOI: 10.1186/s13046-020-1523-2]
33 Balko JM, Sosman JA. A Critical Need for Better Cancer Immunotherapy Models: Are Organotypic Tumor Spheroid Cultures the Answer? *Cancer Discov* 2018; 8: 143-145 [PMID: 29431673 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1356]
34 Deng J, Wang ES, Jenkins RW, Li S, Dries R, Yates K, Chhabra S, Huang W, Liu H, Aref AR, Ivanova E, Paweletz CP, Bowden M, Zhou CW, Herter-Sprie GS, Sorrentino JA, Bisi JE, Lizotte PH, Merlino AA, Quinn MM, Bufe LE, Yang A, Zhang Y, Zhang H, Gao P, Chen T, Cavanaugh ME, Rode AJ, Haines E, Roberts PJ, Strum JC, Richards WG, Lorch JH, Parangi S, Gunda V, Boland GM, Bueno R, Palakurthi S, Freeman GJ, Ritz J, Haining WN, Sharpless NE, Arthanari H, Shapiro GI, Barbie DA, Gray NS, Wong KK. CDK4/6 Inhibition Augments Antitumor Immunity by Enhancing T-cell Activation. *Cancer Discov* 2018; 8: 216-233 [PMID: 29101163 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0915]
35 Mao C, Yeh S, Fu J, Porosnicu M, Thomas A, Kucera GL, Votanopoulos KI, Tian S, Ming X. Delivery of an ectonucleotidase inhibitor with ROS-responsive nanoparticles overcomes adenosine-mediated cancer immunosuppression. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabh1261 [PMID: 35675434 DOI: 10.1126/scitranslmed.abh1261]
36 Cañadas I, Thummalapalli R, Kim JW, Kitajima S, Jenkins RW, Christensen CL, Campisi M, Kuang Y, Zhang Y, Gjini E, Zhang G, Tian T, Sen DR, Miao D, Imamura Y, Thai T, Piel B, Terai H, Aref AR, Hagan T, Koyama S, Watanabe M, Baba H, Adeni AE, Lydon CA, Tamayo P, Wei Z, Herlyn M, Barbie TU, Uppaluri R, Sholl LM, Sicinska E, Sands J, Rodig S, Wong KK, Paweletz CP, Watanabe H, Barbie DA. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses. *Nat Med* 2018; 24: 1143-1150 [PMID: 30038220 DOI: 10.1038/s41591-018-0116-5]
37 Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]
38 Xu LX, He MH, Dai ZH, Yu J, Wang JG, Li XC, Jiang BB, Ke ZF, Su TH, Peng ZW, Guo Y, Chen ZB, Chen SL, Peng S, Kuang M. Genomic and transcriptional heterogeneity of multifocal hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2019; 30: 990-997 [PMID: 30916311 DOI: 10.1093/annonc/mdz103]
39 Shibata T, Aburatani H. Exploration of liver cancer genomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 340-349 [PMID: 24473361 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.6]
40 Katz SF, Lechel A, Obenauf AC, Begus-Nahrmann Y, Kraus JM, Hoffmann EM, Duda J, Eshraghi P, Hartmann D, Liss B, Schirmacher P, Kestler HA, Speicher MR, Rudolph KL. Disruption of Trp53 in livers of mice induces formation of carcinomas with bilineal differentiation. *Gastroenterology* 2012; 142: 1229-1239.e3 [PMID: 22342966 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.009]
41 Liu F, Song Y, Liu D. Hydrodynamics-based transfection in animals by systemic administration of plasmid DNA. *Gene Ther* 1999; 6: 1258-1266 [PMID: 10455434 DOI: 10.1038/sj.gt.3300947]
42 Calvisi DF, Conner EA, Ladu S, Lemmer ER, Factor VM, Thorgeirsson SS. Activation of the canonical Wnt/beta-catenin pathway confers growth advantages in c-Myc/E2F1 transgenic mouse model of liver cancer. *J Hepatol* 2005; 42: 842-849 [PMID: 15885355 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.029]
43 Tward AD, Jones KD, Yant S, Cheung ST, Fan ST, Chen X, Kay MA, Wang R, Bishop JM. Distinct pathways of genomic progression to benign and malignant tumors of the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 14771-14776 [PMID: 17785413 DOI: 10.1073/pnas.0706578104]
44 Cao X, Zhang Y, Zhou Q, Sun S, He M, Wang X, Ma P, Yang X, Lv L, Zhan L. Establishment of a Novel Mouse Hepatocellular Carcinoma Model for Dynamic Monitoring of Tumor Development by Bioluminescence Imaging. *Front Oncol* 2022; 12: 794101 [PMID: 35251971 DOI: 10.3389/fonc.2022.794101]
45 Ott PA, Hodi FS, Kaufman HL, Wigginton JM, Wolchok JD. Combination immunotherapy: a road map. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 16 [PMID: 28239469 DOI: 10.1186/s40425-017-0218-5]
46 Ruiz de Galarreta M, Bresnahan E, Molina-Sánchez P, Lindblad KE, Maier B, Sia D, Puigvehi M, Miguela V, Casanova-Acebes M, Dhainaut M, Villacorta-Martin C, Singhi AD, Moghe A, von Felden J, Tal Grinspan L, Wang S, Kamphorst AO, Monga SP, Brown BD, Villanueva A, Llovet JM, Merad M, Lujambio A. β-Catenin Activation Promotes Immune Escape and Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Discov* 2019; 9: 1124-1141 [PMID: 31186238 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0074]
47 Verna L, Whysner J, Williams GM. N-nitrosodiethylamine mechanistic data and risk assessment: bioactivation, DNA-adduct formation, mutagenicity, and tumor initiation. *Pharmacol Ther* 1996; 71: 57-81 [PMID: 8910949 DOI: 10.1016/0163-7258(96)00062-9]
48 Connor F, Rayner TF, Aitken SJ, Feig C, Lukk M, Santoyo-Lopez J, Odom DT. Mutational landscape of a chemically-induced mouse model of liver cancer. *J Hepatol* 2018; 69: 840-850 [PMID: 29958939 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.009]
49 Berger ML, Bhatt H, Combes B, Estabrook RW. CCl4-induced toxicity in isolated hepatocytes: the importance of direct solvent injury. *Hepatology* 1986; 6: 36-45 [PMID: 3943788 DOI: 10.1002/hep.1840060108]

50 Vesselinovitch SD, Mihailovich N. Kinetics of diethylnitrosamine hepatocarcinogenesis in the infant mouse. *Cancer Res* 1983; 43: 4253-4259 [PMID: 6871863]

51 Fox JG, Feng Y, Theve EJ, Raczynski AR, Fiala JL, Doernte AL, Williams M, McFaline JL, Essigmann JM, Schauer DB, Tannenbaum SR, Dedon PC, Weinman SA, Lemon SM, Fry RC, Rogers AB. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. *Gut* 2010; 59: 88-97 [PMID: 19850960 DOI: 10.1136/gut.2009.183749]

52 Leenders MW, Nijkamp MW, Borel Rinkes IH. Mouse models in liver cancer research: a review of current literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6915-6923 [PMID: 19058325 DOI: 10.3748/wjg.14.6915]

53 McGlynn KA, Hunter K, LeVoyer T, Roush J, Wise P, Michielli RA, Shen FM, Evans AA, London WT, Buetow KH. Susceptibility to aflatoxin B1-related primary hepatocellular carcinoma in mice and humans. *Cancer Res* 2003; 63: 4594-4601 [PMID: 12907637]

54 Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 512-527 [PMID: 23313965 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.002]

55 Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, Budinská E, Byrne AT, Caldas C, Clarke RB, de Jong S, Jonkers J, Mælandsmo GM, Roman-Roman S, Seoane J, Trusolino L, Villanueva A. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer Discov* 2014; 4: 998-1013 [PMID: 25185190 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0001]

56 Boetto J, Peyre M, Kalamarides M. Mouse Models in Meningioma Research: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34359639 DOI: 10.3390/cancers13153712]

57 Hu B, Li H, Guo W, Sun YF, Zhang X, Tang WG, Yang LX, Xu Y, Tang XY, Ding GH, Qiu SJ, Zhou J, Li YX, Fan J, Yang XR. Establishment of a hepatocellular carcinoma patient-derived xenograft platform and its application in biomarker identification. *Int J Cancer* 2020; 146: 1606-1617 [PMID: 31310010 DOI: 10.1002/ijc.32564]

58 Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Miletic D, Štimac D. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10: CD013362 [PMID: 34611889 DOI: 10.1002/14651858.CD013362.pub2]

59 Duchosal MA, Eming SA, McConahey PJ, Dixon FJ. The hu-PBL-SCID mouse model. Long-term human serologic evolution associated with the xenogeneic transfer of human peripheral blood leukocytes into SCID mice. *Cell Immunol* 1992; 139: 468-477 [PMID: 1733515 DOI: 10.1016/0008-8749(92)90086-5]

60 Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, Suzue K, Kawahata M, Hioki K, Ueyama Y, Koyanagi Y, Sugamura K, Tsuji K, Heike T, Nakahata T. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood* 2002; 100: 3175-3182 [PMID: 12384415 DOI: 10.1182/blood-2001-12-0207]

61 Shultz LD, Lyons BL, Burzenski LM, Gott B, Chen X, Chaleff S, Kotb M, Gillies SD, King M, Mangada J, Greiner DL, Handgretinger R. Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. *J Immunol* 2005; 174: 6477-6489 [PMID: 15879151 DOI: 10.4049/jimmunol.174.10.6477]

62 Ito M, Kobayashi K, Nakahata T. NOD/Shi-scid IL2rgamma(null) (NOG) mice more appropriate for humanized mouse models. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 324: 53-76 [PMID: 18481452 DOI: 10.1007/978-3-540-75647-7_3]

63 Traggiai E, Chicha L, Mazzucchelli L, Bronz L, Piffaretti JC, Lanzavecchia A, Manz MG. Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice. *Science* 2004; 304: 104-107 [PMID: 15064419 DOI: 10.1126/science.1093933]

64 Dhanasekaran R, Bandoh S, Roberts LR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. *F1000Res* 2016; 5 [PMID: 27239288 DOI: 10.12688/f1000research.6946.1]

65 Hasegawa M, Kawai K, Mitsui T, Taniguchi K, Monnai M, Wakui M, Ito M, Suematsu M, Peltz G, Nakamura M, Suemizu H. The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405: 405-410 [PMID: 21238430 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.01.042]

66 Wang M, Yao LC, Cheng M, Cai D, Martinek J, Pan CX, Shi W, Ma AH, De Vere White RW, Airhart S, Liu ET, Banchereau J, Brehm MA, Greiner DL, Shultz LD, Palucka K, Keck JG. Humanized mice in studying efficacy and mechanisms of PD-1-targeted cancer immunotherapy. *FASEB J* 2018; 32: 1537-1549 [PMID: 29146734 DOI: 10.1096/fj.201700740R]

67 Zhao Y, Shuen TWH, Toh TB, Chan XY, Liu M, Tan SY, Fan Y, Yang H, Lyer SG, Bonney GK, Loh E, Chang KTE, Tan TC, Zhai W, Chan JKY, Chow EK, Chee CE, Lee GH, Dan YY, Chow PK, Toh HC, Lim SG, Chen Q. Development of a new patient-derived xenograft humanised mouse model to study human-specific tumour microenvironment and immunotherapy. *Gut* 2018; 67: 1845-1854 [PMID: 29602780 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315201]

68 Azuma H, Paulk N, Ranade A, Dorrell C, Al-Dhalimy M, Ellis E, Strom S, Kay MA, Finegold M, Grompe M. Robust expansion of human hepatocytes in Fah-/-/Rag2-/-/Il2rg-/- mice. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 903-910 [PMID: 17664939 DOI: 10.1038/nbt1326]

69 Zhou ZF, Peng F, Li JY, Ye YB. Intratumoral IL-12 Gene Therapy Inhibits Tumor Growth In A HCC-Hu-PBL-NOD/SCID Murine Model. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 7773-7784 [PMID: 31571927 DOI: 10.2147/OTT.S222097]

70 Bhargavan B, Woollard SM, McMillan JE, Kanmogne GD. CCR5 antagonist reduces HIV-induced amyloidogenesis, tau pathology, neurodegeneration, and blood-brain barrier alterations in HIV-infected hu-PBL-NSG mice. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 78 [PMID: 34809709 DOI: 10.1186/s13024-021-00500-0]

71 Dierksheide JE, Baiocchi RA, Ferketich AK, Roychowdhury S, Pelletier RP, Eisenbeis CF, Caligiuri MA, VanBuskirk AM. IFN-gamma gene polymorphisms associate with development of EBV+ lymphoproliferative disease in hu PBL-SCID mice. *Blood* 2005; 105: 1558-1565 [PMID: 15498860 DOI: 10.1182/blood-2003-07-2476]

72 Washburn ML, Bility MT, Zhang L, Kovalev GI, Buntzman A, Frelinger JA, Barry W, Ploss A, Rice CM, Su L. A humanized mouse model to study hepatitis C virus infection, immune response, and liver disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1334-1344 [PMID: 21237170 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.001]

73 Czechowicz A, Kraft D, Weissman IL, Bhattacharya D. Efficient transplantation via antibody-based clearance of hematopoietic stem cell niches. *Science* 2007; 318: 1296-1299 [PMID: 18033883 DOI: 10.1126/science.1149726]

74 Lan P, Tonomura N, Shimizu A, Wang S, Yang YG. Reconstitution of a functional human immune system in immunodeficient mice through combined human fetal thymus/liver and CD34+ cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 487-492 [PMID: 16410443 DOI: 10.1182/blood-2005-11-4388]

75 Melkus MW, Estes JD, Padgett-Thomas A, Gatlin J, Denton PW, Othieno FA, Wege AK, Haase AT, Garcia JV. Humanized mice mount specific adaptive and innate immune responses to EBV and TSST-1. *Nat Med* 2006; 12: 1316-1322 [PMID: 17057712 DOI: 10.1038/nm1431]

76 Zhou SL, Yin D, Hu ZQ, Luo CB, Zhou ZJ, Xin HY, Yang XR, Shi YH, Wang Z, Huang XW, Cao Y, Fan J, Zhou J. A Positive Feedback Loop Between Cancer Stem-Like Cells and Tumor-Associated Neutrophils Controls Hepatocellular Carcinoma Progression. *Hepatology* 2019; 70: 1214-1230 [PMID: 30933361 DOI: 10.1002/hep.30630]

77 Song M, He J, Pan QZ, Yang J, Zhao J, Zhang YJ, Huang Y, Tang Y, Wang Q, He J, Gu J, Li Y, Chen S, Zeng J, Zhou ZQ, Yang C, Han Y, Chen H, Xiang T, Weng DS, Xia JC. Cancer-Associated Fibroblast-Mediated Cellular Crosstalk Supports Hepatocellular Carcinoma Progression. *Hepatology* 2021; 73: 1717-1735 [PMID: 33682185 DOI: 10.1002/hep.31792]

78 Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 139-152 [PMID: 31792430 DOI: 10.1038/s41575-019-0229-4]

79 Asai A, Yasuoka H, Matsui M, Tsuchimoto Y, Fukunishi S, Higuchi K. Programmed Death 1 Ligand Expression in the Monocytes of Patients with Hepatocellular Carcinoma Depends on Tumor Progression. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32824016 DOI: 10.3390/cancers12082286]

80 Tsuchida T, Lee YA, Fujiwara N, Ybanez M, Allen B, Martins S, Fiel MI, Goossens N, Chou HI, Hoshida Y, Friedman SL. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *J Hepatol* 2018; 69: 385-395 [PMID: 29572095 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.011]

81 Kametani Y, Ohno Y, Ohshima S, Tsuda B, Yasuda A, Seki T, Ito R, Tokuda Y. Humanized Mice as an Effective Evaluation System for Peptide Vaccines and Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31888191 DOI: 10.3390/ijms20246337]

82 Domenicali M, Caraceni P, Giannone F, Baldassarre M, Lucchetti G, Quarta C, Patti C, Catani L, Nanni C, Lemoli RM, Bernardi M. A novel model of CCl4-induced cirrhosis with ascites in the mouse. *J Hepatol* 2009; 51: 991-999 [PMID: 19853952 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.09.008]

83 Li J, Zhao W, Akbani R, Liu W, Ju Z, Ling S, Vellano CP, Roebuck P, Yu Q, Eterovic AK, Byers LA, Davies MA, Deng W, Gopal YN, Chen G, von Euw EM, Slamon D, Conklin D, Heymach JV, Gazdar AF, Minna JD, Myers JN, Lu Y, Mills GB, Liang H. Characterization of Human Cancer Cell Lines by Reverse-phase Protein Arrays. *Cancer Cell* 2017; 31: 225-239 [PMID: 28196595 DOI: 10.1016/j.ccell.2017.01.005]

84 Zhao W, Li J, Chen MM, Luo Y, Ju Z, Nesser NK, Johnson-Camacho K, Boniface CT, Lawrence Y, Pande NT, Davies MA, Herlyn M, Muranen T, Zervantonakis IK, von Euw E, Schultz A, Kumar SV, Korkut A, Spellman PT, Akbani R, Slamon DJ, Gray JW, Brugge JS, Lu Y, Mills GB, Liang H. Large-Scale Characterization of Drug Responses of Clinically Relevant Proteins in Cancer Cell Lines. *Cancer Cell* 2020; 38: 829-843.e4 [PMID: 33157050 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.10.008]

85 Goyama S, Wunderlich M, Mulloy JC. Xenograft models for normal and malignant stem cells. *Blood* 2015; 125: 2630-2640 [PMID: 25762176 DOI: 10.1182/blood-2014-11-570218]

86 Nardone RM, MacLeod RA, Capes-Davis A. Cancer: Authenticate new xenograft models. *Nature* 2016; 532: 313 [PMID: 27127813 DOI: 10.1038/532313a]

87 Lai Y, Wei X, Lin S, Qin L, Cheng L, Li P. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 106 [PMID: 28499452 DOI: 10.1186/s13045-017-0470-7]

88 Byrne AT, Alférez DG, Amant F, Annibali D, Arribas J, Biankin AV, Bruna A, Budinská E, Caldas C, Chang DK, Clarke RB, Clevers H, Coukos G, Dangles-Marie V, Eckhardt SG, Gonzalez-Suarez E, Hermans E, Hidalgo M, Jarzabek MA, de Jong S, Jonkers J, Kemper K, Lanfrancone L, Mælandsmo GM, Marangoni E, Marine JC, Medico E, Norum JH, Palmer HG, Peeper DS, Pelicci PG, Piris-Gimenez A, Roman-Roman S, Rueda OM, Seoane J, Serra V, Soucek L, Vanhecke D, Villanueva A, Vinolo E, Bertotti A, Trusolino L. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 254-268 [PMID: 28104906 DOI: 10.1038/nrc.2016.140]

89 Aparicio S, Hidalgo M, Kung AL. Examining the utility of patient-derived xenograft mouse models. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 311-316 [PMID: 25907221 DOI: 10.1038/nrc3944]

90 Zanella ER, Grassi E, Trusolino L. Towards precision oncology with patient-derived xenografts. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 719-732 [PMID: 36151307 DOI: 10.1038/s41571-022-00682-6]

91 Brown ZJ, Heinrich B, Greten TF. Mouse models of hepatocellular carcinoma: an overview and highlights for immunotherapy research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 536-554 [PMID: 29904153 DOI: 10.1038/s41575-018-0033-6]

92 Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, Heymach JV, Johnson JE, Lehman JM, MacPherson D, Massion PP, Minna JD, Oliver TG, Quaranta V, Sage J, Thomas RK, Vakoc CR, Gazdar AF. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 289-297 [PMID: 30926931 DOI: 10.1038/s41568-019-0133-9]

93 Hill W, Caswell DR, Swanton C. Capturing cancer evolution using genetically engineered mouse models (GEMMs). *Trends Cell Biol* 2021; 31: 1007-1018 [PMID: 34400045 DOI: 10.1016/j.tcb.2021.07.003]

94 Kersten K, de Visser KE, van Miltenburg MH, Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 137-153 [PMID: 28028012 DOI: 10.15252/emmm.201606857]

95 Chuprin J, Buettner H, Seedhom MO, Greiner DL, Keck JG, Ishikawa F, Shultz LD, Brehm MA. Humanized mouse models for immuno-oncology research. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20: 192-206 [PMID: 36635480 DOI: 10.1038/s41571-022-00721-2]

96 De La Rochere P, Guil-Luna S, Decaudin D, Azar G, Sidhu SS, Piaggio E. Humanized Mice for the Study of Immuno-Oncology. *Trends Immunol* 2018; 39: 748-763 [PMID: 30077656 DOI: 10.1016/j.it.2018.07.001]

97 Choi Y, Lee S, Kim K, Kim SH, Chung YJ, Lee C. Studying cancer immunotherapy using patient-derived xenografts (PDXs) in humanized mice. *Exp Mol Med* 2018; 50: 1-9 [PMID: 30089794 DOI: 10.1038/s12276-018-0115-0]

98 Horowitz NB, Mohammad I, Moreno-Nieves UY, Koliesnik I, Tran Q, Sunwoo JB. Humanized Mouse Models for the Advancement of Innate Lymphoid Cell-Based Cancer Immunotherapies. *Front Immunol* 2021; 12: 648580 [PMID: 33968039 DOI: 10.3389/fimmu.2021.648580]

99 Lau HCH, Kranenburg O, Xiao H, Yu J. Organoid models of gastrointestinal cancers in basic and translational research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 203-222 [PMID: 32099092 DOI: 10.1038/s41575-019-0255-2]

100 LeSavage BL, Suhar RA, Broguiere N, Lutolf MP, Heilshorn SC. Next-generation cancer organoids. *Nat Mater* 2022; 21: 143-159 [PMID: 34385685 DOI: 10.1038/s41563-021-01057-5]

101 Dedhia PH, Bertaux-Skeirik N, Zavros Y, Spence JR. Organoid Models of Human Gastrointestinal Development and Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1098-1112 [PMID: 26774180 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.042]

102 Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends Biotechnol* 2018; 36: 358-371 [PMID: 29366522 DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.12.005]

103 Sun Y, Revach OY, Anderson S, Kessler EA, Wolfe CH, Jenney A, Mills CE, Robitschek EJ, Davis TGR, Kim S, Fu A, Ma X, Gwee J, Tiwari P, Du PP, Sindurakar P, Tian J, Mehta A, Schneider AM, Yizhak K, Sade-Feldman M, LaSalle T, Sharova T, Xie H, Liu S, Michaud WA, Saad-Beretta R, Yates KB, Iracheta-Vellve A, Spetz JKE, Qin X, Sarosiek KA, Zhang G, Kim JW, Su MY, Cicerchia AM, Rasmussen MQ, Klempner SJ, Juric D, Pai SI, Miller DM, Giobbie-Hurder A, Chen JH, Pelka K, Frederick DT, Stinson S, Ivanova E, Aref AR, Paweletz CP, Barbie DA, Sen DR, Fisher

DE, Corcoran RB, Hacohen N, Sorger PK, Flaherty KT, Boland GM, Manguso RT, Jenkins RW. Targeting TBK1 to overcome resistance to cancer immunotherapy. *Nature* 2023; 615: 158-167 [PMID: 36634707 DOI: 10.1038/s41586-023-05704-6]

104 Aref AR, Campisi M, Ivanova E, Portell A, Larios D, Piel BP, Mathur N, Zhou C, Coakley RV, Bartels A, Bowden M, Herbert Z, Hill S, Gilhooley S, Carter J, Cañadas I, Thai TC, Kitajima S, Chiono V, Paweletz CP, Barbie DA, Kamm RD, Jenkins RW. 3D microfluidic ex vivo culture of organotypic tumor spheroids to model immune checkpoint blockade. *Lab Chip* 2018; 18: 3129-3143 [PMID: 30183789 DOI: 10.1039/c8lc00322j]

105 Gao Q, Zhu H, Dong L, Shi W, Chen R, Song Z, Huang C, Li J, Dong X, Zhou Y, Liu Q, Ma L, Wang X, Zhou J, Liu Y, Boja E, Robles AI, Ma W, Wang P, Li Y, Ding L, Wen B, Zhang B, Rodriguez H, Gao D, Zhou H, Fan J. Integrated Proteogenomic Characterization of HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cell* 2019; 179: 561-577.e22 [PMID: 31585088 DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.052]

106 Dong LQ, Peng LH, Ma LJ, Liu DB, Zhang S, Luo SZ, Rao JH, Zhu HW, Yang SX, Xi SJ, Chen M, Xie FF, Li FQ, Li WH, Ye C, Lin LY, Wang YJ, Wang XY, Gao DM, Zhou H, Yang HM, Wang J, Zhu SD, Wang XD, Cao Y, Zhou J, Fan J, Wu K, Gao Q. Heterogeneous immunogenomic features and distinct escape mechanisms in multifocal hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 72: 896-908 [PMID: 31887370 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.014]

107 Song F, Wang CG, Mao JZ, Wang TL, Liang XL, Hu CW, Zhang Y, Han L, Chen Z. PANoptosis-based molecular subtyping and HPAN-index predicts therapeutic response and survival in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2023; 14: 1197152 [PMID: 37398672 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1197152]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行.

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度. 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分. 1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发病免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发病. 5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性. 可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考.

全书71万余字, 精装、图文并茂. 每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332390(发行部何老师).

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月28日; 31(24): 1001-1006

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1001

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

肠道微生态与胰腺癌的相关研究进展

秦雨萌, 沙 杰

秦雨萌, 沙杰, 靖江市人民医院 江苏省泰州市 214500

秦雨萌, 医师, 主要从事胰腺疾病的研究和诊治.

基金项目: 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室资助项目, No. 202223.

作者贡献分布: 本文写作由秦雨萌和沙杰完成; 秦雨萌与沙杰对此文贡献均等.

通讯作者: 沙杰, 博士, 主任医师, 214500, 江苏省泰州市靖江市中州路28号, 靖江市人民医院消化科. shajie0414@126.com

收稿日期: 2023-10-30
修回日期: 2023-11-30
接受日期: 2023-12-20
在线出版日期: 2023-12-28

Progress in understanding of relationship between intestinal microecology and pancreatic cancer

Yu-Meng Qin, Jie Sha

Yu-Meng Qin, Jie Sha, Jingjiang People's Hospital, Taizhou 214500, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for the Prevention and Treatment of Geriatric Diseases, No. 202223.

Corresponding author: Jie Sha, Doctor, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, Jingjiang People's Hospital, No. 28 Zhongzhou Road, Jingjiang City, Taizhou 214500, Jiangsu Province, China. shajie0414@126.com

Received: 2023-10-30
Revised: 2023-11-30
Accepted: 2023-12-20
Published online: 2023-12-28

Abstract

In recent years, the association between the gut microbiota (GM) and pancreatic cancer (PC) has attracted extensive attention. Studies have shown that the oral, intestinal, and pancreatic microbiota of PC patients is different from that of healthy people, showing different characteristics. On this basis, the application of characteristic GM and its metabolites as biomarkers for early diagnosis and prognosis evaluation of PC holds great potential. Intestinal microecological therapy targeting the GM, such as probiotics and fecal microbiota transplantation, may affect the response to chemotherapy and immunotherapy by remodeling the tumor microenvironment, to improve the prognosis. In this paper, we review the role of the GM in PC development, early diagnosis, prognosis assessment, and treatment.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Pancreatic cancer; Metabolism; Tumor microenvironment

Citation: Qin YM, Sha J. Progress in understanding of relationship between intestinal microecology and pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(24): 1001-1006
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1001.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1001

摘要

近年来, 肠道微生物(gut microbiota, GM)与胰腺癌(pancreatic cancer, PC)的相关性引发了广泛的关注. 研究表明, PC患者的口腔、肠道及胰腺内微生物群区别于健康人群, 呈现出不同特征. 在此基础上, 应用特征性的GM及代谢产物作为PC早期诊断、预后评估的生物标志物, 具有很大的研究潜力. 以GM为靶点的肠道微生态疗法, 如益生菌、粪菌移植等, 可能通过重塑肿瘤微环境影响对化疗、免疫治疗的应答效果, 从而改善预后. 本文对GM参与PC发生发展、早期诊断、预后评估、治疗等方面的最新研究进行简要综述.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 胰腺癌; 代谢产物; 肿瘤微环境

核心提要: 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)作为预后最差的恶性肿瘤之一, 因其起病隐匿、早筛早诊困难、治疗应答欠佳, 严重危害人类健康. 传统的治疗方式包括手术治疗、化疗和免疫治疗等. 近来, 多种消化系肿瘤微环境内微生物失调的发现拓宽了研究范围, 肠道微生态(gut microbiota, GM)也愈发受到重视. GM在PC起病、早期诊断、预后评估、治疗干预等多个环节能发挥作用.

文献来源: 秦雨萌, 沙杰. 肠道微生态与胰腺癌的相关研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(24): 1001-1006
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1001.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1001

0 引言

人体微生态包含了机体不同部位的生物群落, 比如皮肤、口腔、呼吸道、消化道、生殖道等. 其中, 肠道微生态(intestinal microecology, IM)数量最大、功能最复杂. 人体肠道微生物(gut microbiota, GM)已知有细菌、古菌、真菌和病毒组成, 正常成年人的肠道细菌由厚壁菌门和拟杆菌门主导, 此外还存在放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和疣微菌门等[1]. 健康情况下, GM与宿主处于相互依赖又制约的稳定状态, 当这种稳态被抗生素、疾病、创伤等因素破坏, 肠道菌落的构成种类、数量、比例、共生部位和代谢特征会发生改变, 称为肠道微生态失调(microbiota dysbiosis, MD), MD与多种疾病的发生发展密切相关. 16S rRNA基因测序是当前研究微生物群落组成和分布的重要手段[2]. 此外, 肠道微生态治疗, 如益生菌、益生元、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等, 作为新兴的治疗方法, 能协助重构患者IM, 促进GM恢复平衡, 以达到缓解病情、改善预后的目的.

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)作为预后最差的恶性实体肿瘤之一, 因其起病隐匿、致病机制不清、早期筛查及诊断困难, 常在明确诊断时就已属晚期. 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是PC最常见的病理类型, 占PC的80%-90%. PC的治疗方法目前较有限, 外科根治性手术是可能治愈PC的重要手段, 但能够接受手术者仅占少数, 且术后五年生存率仍低于30%. 放化疗、免疫治疗等手段也未取得满意的效果[3,4].

胰腺不直接与消化道的菌群接触, 且胰腺能分泌大量强碱性的胰液, 被认为不适宜微生物生存, 过去很长一段时间, 胰腺被认为是一个无菌器官. 直到2020年前后在PC肿瘤组织和囊性液中检测到了丰富的微生物菌群[5-7], 揭示了IM可能与PC的致病过程相关, “肠—胰腺轴”的概念被提出. 近几年来, 人们对IM参与PC致病机制、诊疗干预、评估预后等方面进行了大量的研究, 本文就该领域所取得的主要研究进展进行述评, 以便同行参阅学习.

1 肠道微生态参与胰腺癌发生发展

GM一般可通过激活致癌信号、增强致癌代谢途径、改变癌细胞增殖、触发抑制肿瘤免疫的慢性炎症等方式促进癌症的发生和发展[8,9]. 吸烟、肥胖、糖尿病、饮酒、慢性胰腺炎、遗传易感基因等是PC发生的危险因素[10,11], PC的发生发展涉及一个多因素参与的多步骤复杂变化的过程, 其中持续引起机体内组织结构、代谢和基因表达的异常, 现有的研究成果尚难完全阐明具体病因和病机[12].

1.1 口腔、消化道中的潜在致病菌群

Li等[13]发现, 牙周病是PC的危险因素, 诱发牙周病的口腔微生物能迁移、定植到胰腺、肾脏等其他远处组织. 一项荟萃分析提示, 暴露于牙龈卟啉单胞菌(引起牙周病的重要致病微生物之一)可能会导致PC患病风险增加, 在PC患者的唾液、舌苔中发现了高水平的牙龈假单胞菌及其相关放线菌的存在[14]. Herremans等[15]研究发现, 长链奈瑟菌、链球菌等细菌在PC与健康人群口腔中丰度明显不同. 关于感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是否增加PC致病风险, 当前相关研究尚未有定论, 未来需要更大样本量、高质量的前瞻性队列研究, 兼顾到不同种族人群、不同*H. pylori*菌株和混杂因素等来进一步探索[16,17].

尽管真菌在GM中的数量要远少于细菌, 但多项研究表明肠道真菌与PC发病相关. Ost和Round检测发现[18], 在PC患者粪便和PDAC小鼠胰腺组织中均检测到丰富的真菌, 马拉色菌属(Malassezia globosa)是其中数量最多的真菌. 该研究进一步对PDAC小鼠进行抗真菌治疗, 发现抗真菌治疗减小了肿瘤大小并增强了化疗的效果. 当用马拉色菌和另外三种真菌分别重新接种给去除真菌的PDAC小鼠时, 只有马拉色菌定植的小鼠的肿瘤体积比真菌缺失的小鼠大, 表明在PC环境下马拉色菌可能驱动MBL信号传导, 促进肿瘤生长[19]. Alam等[20]发现, 在PDAC组织中高表达的IL-33能在真菌(主要是交链孢霉属)的驱动下招募并激活辅助型T细胞Ⅱ和固有淋巴细胞Ⅱ, 进而分泌促肿瘤细胞因子来加快病情进展. 由此可见, 肠道真菌有希望成为PC干预的靶点.

1.2 胰腺癌患者的肠道菌群特征

PC患者的GM与健康人不同. Mendez等[21]评估了PDAC小鼠和患者的肠道组织及其代谢产物, 其发现, 在PDAC发生发展的早期, GM中致病和产生脂多糖的变形菌门增加, 厚壁菌门减少[22].

Del Castillo等[23]发现PC的GM中乳酸杆菌丰度下降, 也有研究显示假长双歧杆菌在PC肠道中富集[24]. 整体趋势表现为潜在致病菌的丰度增加和有益菌的减少[25]. 在PDAC进展的不同阶段, 可切除和不可切除的PDAC患者GM及代谢组份也表现出明显差异, 具体为不可切除的患者组肠道另枝菌属、厌氧棒状杆菌、粪杆菌属和微单胞菌的相对丰度降低, 而假诺卡菌、鲁巴胡管道杆菌和人结肠厌氧棍状菌的相对丰度升高[26]. 有研究显示, 肠道中富集动物双歧杆菌、肺炎克雷伯菌、嗜热链球菌、产气柯林斯菌等的PC患者死亡风险相应增加[27].

据此推测, GM是一种潜在的无创早期检测、判断预后的工具, 及时分析GM可能成为PC早期诊断、评估预后的依据, 以解决PC缺乏有效筛查工具和特异生物标志物的难题[28,29].

尽管很多研究证实了GM与PC的相关性, 但是对于GM与PC的孰因孰果尚无确凿证据, 许多PC的危险因素如饮食、肥胖[30]等都能诱发GM的改变. 这类混杂因素使得研究IM与PC关系时需要精心设计严格的对照试验.

1.3 肠道菌群代谢产物对胰腺癌的影响 除了GM的组成比例、相对丰度改变与PC息息相关, 其代谢产物(microbial metabolism, MM)也被证实与PC高度关联[26]. MM不仅介导GM与宿主之间的相互作用, 而且能介导不同肠道微生物之间的相关作用. 目前关于MM的研究主要集中为三大类, 分别是短链脂肪酸[31] (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸和色氨酸.

肠道中最多的SCFAs是乙酸、丙酸、丁酸. 戊酸和丁酸在体外试验中通过代谢和表观遗传重编程增强细胞毒性T淋巴细胞和嵌合抗原受体T细胞的抗肿瘤活性, 并显著增强了同系PDAC小鼠模型中抗原特异性ctl和靶向ror1的CAR T细胞的抗肿瘤活性[32]. Panebianco等[33]通过动物实验发现, 丁酸在PDAC细胞系中具有促分化、抗增殖、促凋亡和抗侵袭作用, 发挥组蛋白去乙酰化酶抑制剂的功能, 达到抗炎抗癌、抗胰腺纤维化的作用. 通过肠内营养增加肠道SCFAs丰富度, 能直接影响到肿瘤微环境并改善胰腺炎症反应[31]. 总体来说, SCFAs对PC的发生发展有抑制作用, SCFAs能否作为新的肿瘤检测标志物或治疗靶点有待进一步探索.

胆汁酸对PC的影响则存在争议. 人胰腺癌PANC-1细胞与不同浓度胆汁酸混合培养, 通过检测PANC-1的活力、迁移和侵袭能力, 研究者发现高胆汁酸环境可以通过ROS诱导和EMT通路显著抑制PANC-1细胞的增殖和迁移, 从而促进癌细胞的凋亡[34]. 不过有其他研究提出了一种相反的观点胆汁酸可引起胰腺细胞损伤, 促进癌细胞增殖, 并可改变PDAC对化疗的应答, 从而影响患者结局[35].

色氨酸作为一种免疫调节因子, 能通过引起吲哚胺2,3-双加氧酶1的表达上调以抑制CD11c和树突状细胞的成熟以及T细胞增殖, 甚至上调Kyn的表达来诱导和激活芳香烃受体, 导致程序性细胞死亡蛋白1表达上调, 增强抗肿瘤提呈T细胞疗法的疗效[36].

Irajizad等[37]近期开发了一个基于MM组合的PC五年风险预测模型, 检测血液中MM的增加是否与PC风险相关, 发现MM组合能与CA19-9互补, MM联合CA19-9评分位于前2.5百分位数的个体的5年绝对风险估计值为>13%, 提示MM能为识别PC高危人群提供了一个潜在的工具, 从而有利于研究相应的预防策略.

1.4 胰腺肿瘤内微生物群 在胰腺肿瘤组织中, Pushalkar等[38]发现变形菌门、拟杆菌门和厚壁菌门的含量较高. 根据临床前模型, 在胰腺肿瘤组织中检测到的微生物丰度比健康胰腺组织高1000倍[38]. 胰腺肿瘤组织中发现的细菌序列大部分属于厚壁菌门和变形菌门, 与健康GM的组成相似[39].

已有研究表明, GM在肿瘤形成过程中触发了许多先天性和适应性免疫反应, 这是当前的研究热点也是关键环节. 而先天免疫系统又能通过识别鞭毛蛋白、脂多糖(LPS)、肽聚糖、toll样受体(TLR)和Nodlike受体(NLR)来调节微生物[12]. GM与肿瘤内微生物群通过诱导先天免疫抑制和适应性免疫抑制, 局部调节肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 从而影响癌症的发生、发展和治疗[40]. 最近发表的研究描述了许多恶性肿瘤组织中拥有自己独特的微生物组, 且验证了这些微生物对癌症生长的驱动作用[41], 也是影响免疫治疗效果的关键之处.

PDAC的肿瘤细胞因其高度异质性, 具有免疫逃避的固有特性, 可通过遗传改变及下游途径与其它细胞发生交互, 在免疫抑制性微环境的塑造中发挥着巨大的作用. 肠道和胰腺微生物群作为构成TME的一员, 更揭示了其肿瘤免疫微环境塑造的复杂性[42], 微生物或可通过对TME的调控来阻碍或促进肿瘤发展. 因此有一些研究聚焦于通过激活固有淋巴细胞或在TME中产生炎症反应, 进而引入细胞毒性T细胞, 从而使肿瘤具有免疫活性[42]. 最近, Simnica和Kobold[43]将携带破伤风毒素编码基因的非致病李斯特菌注射到PDAC小鼠模型中, 当联合使用低剂量吉西他滨时, 李斯特菌可以刺激记忆T细胞产生细胞毒性T细胞, 致使肿瘤体积缩小80%. Hayashi等[44]发现, PDAC瘤内具核梭菌通过CXCL1-CXCR2轴的自分泌和旁分泌机制, 抑制肿瘤浸润的CD8+T细胞, 从而导致肿瘤进展.

肠道、胰腺微生物群在TME塑造中的驱动机制, 可能是改善PC预后的突破口, 需要更多的研究来阐明其机

制[45], 并通过临床转化来改善目前PDAC令人失望的治疗效果.

2 肠道微生态对胰腺癌不同治疗方式及预后的影响

PC的治疗方法包括手术、化疗、HIFU治疗、放疗、靶向及免疫治疗等. 多学科综合诊治是任何分期PC的治疗基础, 根据患者身体状况、肿瘤部位、侵及范围、临床症状, 有计划、合理地应用现有的诊疗手段, 以确保最大幅度根治、控制肿瘤、减少并发症、改善生活治疗[3]. 研究表明[46,47], GM与这些治疗方式相互作用, 并影响其疗效.

2.1 关于化疗 胆胰恶性肿瘤化疗后, 随着免疫功能紊乱和肠上皮屏障的破坏, GM的类型和组成常会发生变化, 通常表现为益生菌减少和机会病原菌增加. 然而, 这些细菌的增减又反向改变着常用化疗药物的敏感性. GM可通过多种方式影响胆胰恶性肿瘤的化疗耐药性, 包括调节肿瘤周围的局部免疫反应和炎症、通过信号通路调节癌症自噬、影响药物代谢、增加药物转运蛋白的表达以及抗凋亡等[48,49].

国外一项研究, 纳入了20例PDAC患者, 在新辅助化疗前后两个时间点收集粪便样本, 发现化疗后的放线菌门相对丰度显著降低, 且其中双歧杆菌属的丰度与肿瘤组织破坏程度呈正相关, 提示双歧杆菌可能对新辅助化疗治疗效果起到了增强作用[50]. 对于接受胰腺十二指肠切除术的PC患者, 通过定向补液维持GM的多样性有利于改善术后恢复[51].

2.2 关于免疫治疗 前文提及, PDAC因其复杂的TME被认为是“冷”肿瘤. 以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)为代表药物的免疫治疗手段在很多实体肿瘤中都显示出明显的疗效, 但对PDAC的治疗令人失望.

调节GM可以改善肿瘤免疫治疗反应, 减少并发症. 研究显示, GM来源的代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)可增强PDAC对ICI的免疫应答. 将TMAO注射至PDAC小鼠腹腔及肿瘤组织中, 可抑制与免疫刺激肿瘤相关巨噬细胞(TAM)表型相关的肿瘤生长, 并激活TME中的效应T细胞, 提高ICI治疗的生存率[52].

目前较为成熟的菌群调节方法是FMT, 即将供者的菌群以胶囊或粪菌悬液的形式转移到受者体内, 以恢复受者GM的丰富度. 对一些ICI应答欠佳的肿瘤进行FMT也许能有改善[53,54]. FMT的这一作用已在黑色素瘤等肿瘤疾病中得到证实[55], 而对PC则缺少证据.近期M.D.安德森癌症中心(MD Anderson Cancer Center)为FMT与PC的临床研究(NCT04975217)招募患者, 这项正在进行中的研究将在PC患者接受FMT治疗后再手术切除胰腺肿瘤, 随后分别评估FMT对患者口腔、胰腺和肠道微生物群的变化, 以及移植后对PC免疫环境或分子结构变化的影响, 这也是目前唯一一项关于FMT与PC的随机对照试验, 我们关注并期待结果[56].

3 结论

综上, 很多研究分析对比PC患者与健康人群的口腔、肠道、胰腺微生物特征, 试图找到PC的潜在致病菌群, 从而对这些致病菌早期干预来降低发病风险. PC发病隐匿、早期发现和诊断困难, 需要高灵敏度、高特异度的生物标志物, GM及其代谢组分在这方面表现出巨大的潜力. PC的治疗难点在于其免疫特性, 研究者们已关注到肠道、肿瘤内微生物与PC预后、免疫应答之间的相关性, 未来研究以GM及其代谢产物为靶点的干预疗法将有助于改善PC的生存预测以及个体化诊疗方案的制定.

4 参考文献

1 Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol* 2018; 26: 563-574 [PMID: 29173869 DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002]

2 Zhao J, Yang Y, Xu H, Zheng J, Shen C, Chen T, Wang T, Wang B, Yi J, Zhao D, Wu E, Qin Q, Xia L, Qiao L. Data-independent acquisition boosts quantitative metaproteomics for deep characterization of gut microbiota. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2023; 9: 4 [PMID: 36693863 DOI: 10.1038/s41522-023-00373-9]

3 Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *J Invest Surg* 2023; 36: 2129884 [PMID: 36191926 DOI: 10.1080/08941939.2022.2129884]

4 McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4846-4861 [PMID: 30487695 DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846]

5 McAllister F, Khan MAW, Helmink B, Wargo JA. The Tumor Microbiome in Pancreatic Cancer: Bacteria and Beyond. *Cancer Cell* 2019; 36: 577-579 [PMID: 31951558 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.11.004]

6 Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, Quesada P, Sahin I, Chandra V, San Lucas A, Scheet P, Xu H, Hanash SM, Feng L, Burks JK, Do KA, Peterson CB, Nejman D, Tzeng CD, Kim MP, Sears CL, Ajami N, Petrosino J, Wood LD, Maitra A, Straussman R, Katz M, White JR, Jenq R, Wargo J, McAllister F. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell* 2019; 178: 795-806.e12 [PMID: 31398337 DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.008]

7 Tijeras-Raballand A, Hilmi M, Astorgues-Xerri L, Nicolle R, Bièche I, Neuzillet C. Microbiome and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45: 101589 [PMID: 33607375 DOI: 10.1016/j.clinre.2020.101589]

8 Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, Li Q. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 47 [PMID: 35488243 DOI: 10.1186/s13045-022-01273-9]

9 Fan JQ, Wang MF, Chen HL, Shang D, Das JK, Song J. Current advances and outlooks in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer* 2020; 19: 32 [PMID: 32061257 DOI: 10.1186/s12943-020-01151-3]

10 Ruze R, Song J, Yin X, Chen Y, Xu R, Wang C, Zhao Y. Mechanisms of obesity- and diabetes mellitus-related pancreatic carcinogenesis: a comprehensive and systematic review. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 139 [PMID: 36964133 DOI: 10.1038/s41392-023-01376-w]

11 Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 493-502 [PMID: 34002083 DOI: 10.1038/s41575-021-00457-x]

12 Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820962117 [PMID: 33357065 DOI: 10.1177/1533033820962117]

13 Li L, Zhang YL, Liu XY, Meng X, Zhao RQ, Ou LL, Li BZ, Xing T. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Front Microbiol* 2021; 12: 656372 [PMID: 34211440 DOI: 10.3389/fmicb.2021.656372]

14 Reitano E, de'Angelis N, Gavriilidis P, Gaiani F, Memeo R, Inchingolo R, Bianchi G, de'Angelis GL, Carra MC. Oral Bacterial Microbiota in Digestive Cancer Patients: A Systematic Review. *Microorganisms* 2021; 9 [PMID: 34946186 DOI: 10.3390/microorganisms9122585]

15 Herremans KM, Riner AN, Cameron ME, McKinley KL, Triplett EW, Hughes SJ, Trevino JG. The oral microbiome, pancreatic cancer and human diversity in the age of precision medicine. *Microbiome* 2022; 10: 93 [PMID: 35701831 DOI: 10.1186/s40168-022-01262-7]

16 Lee AA, Wang QL, Kim J, Babic A, Zhang X, Perez K, Ng K, Nowak J, Rifai N, Sesso HD, Buring JE, Anderson GL, Wactawski-Wende J, Wallace R, Manson JE, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Kraft P, Fuchs CS, Yuan C, Wolpin BM. Helicobacter pylori Seropositivity, ABO Blood Type, and Pancreatic Cancer Risk From 5 Prospective Cohorts. *Clin Transl Gastroenterol* 2023; 14: e00573 [PMID: 36854058 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000573]

17 Zhou BG, Mei YZ, Wang JS, Xia JL, Jiang X, Ju SY, Ding YB. Is Helicobacter pylori infection associated with pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Chronic Dis* 2023; 14: 20406223231155119 [PMID: 36890981 DOI: 10.1177/20406223231155119]

18 Ost KS, Round JL. Commensal fungi in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20: 723-734 [PMID: 37479823 DOI: 10.1038/s41575-023-00816-w]

19 Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, Abengozar R, Kim JI, Shadaloey SA, Wu D, Preiss P, Verma N, Guo Y, Saxena A, Vardhan M, Diskin B, Wang W, Leinwand J, Kurz E, Kochen Rossi JA, Hundeyin M, Zambrinis C, Li X, Saxena D, Miller G. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019; 574: 264-267 [PMID: 31578522 DOI: 10.1038/s41586-019-1608-2]

20 Alam A, Levanduski E, Denz P, Villavicencio HS, Bhatta M, Alhorebi L, Zhang Y, Gomez EC, Morreale B, Senchanthisai S, Li J, Turowski SG, Sexton S, Sait SJ, Singh PK, Wang J, Maitra A, Kalinski P, DePinho RA, Wang H, Liao W, Abrams SI, Segal BH, Dey P. Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2022; 40: 153-167.e11 [PMID: 35120601 DOI: 10.1016/j.ccell.2022.01.003]

21 Mendez R, Kesh K, Arora N, Di Martino L, McAllister F, Merchant N, Banerjee S, Banerjee S. Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2020; 41: 561-570 [PMID: 31369062 DOI: 10.1093/carcin/bgz116]

22 Han Z, Zhang H, Lu L, Li X, Zhang C, Zhu J, Li C, Wang Q, Chen K. Research Progress in Intestinal Microecology in Pancreatic Cancer Diagnosis and Treatment. *J Oncol* 2022; 2022: 6069403 [PMID: 36510609 DOI: 10.1155/2022/6069403]

23 Del Castillo E, Meier R, Chung M, Koestler DC, Chen T, Paster BJ, Charpentier KP, Kelsey KT, Izard J, Michaud DS. The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 370-383 [PMID: 30373903 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0542]

24 Wei MY, Shi S, Liang C, Meng QC, Hua J, Zhang YY, Liu J, Zhang B, Xu J, Yu XJ. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol Cancer* 2019; 18: 97 [PMID: 31109338 DOI: 10.1186/s12943-019-1008-0]

25 Chai Y, Huang Z, Shen X, Lin T, Zhang Y, Feng X, Mao Q, Liang Y. Microbiota Regulates Pancreatic Cancer Carcinogenesis through Altered Immune Response. *Microorganisms* 2023; 11 [PMID: 37317214 DOI: 10.3390/microorganisms11051240]

26 Guo X, Hu Z, Rong S, Xie G, Nie G, Liu X, Jin G. Integrative analysis of metabolome and gut microbiota in Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cancer* 2022; 13: 1555-1564 [PMID: 35371330 DOI: 10.7150/jca.52943]

27 Matsukawa H, Iida N, Kitamura K, Terashima T, Seishima J, Makino I, Kannon T, Hosomichi K, Yamashita T, Sakai Y, Honda M, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Dysbiotic gut microbiota in pancreatic cancer patients form correlation networks with the oral microbiota and prognostic factors. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3163-3175 [PMID: 34249452]

28 Chen Z, Zhang S, Dong S, Xu H, Zhou W. Association of the Microbiota and Pancreatic Cancer: Opportunities and Limitations. *Front Immunol* 2022; 13: 844401 [PMID: 35309293 DOI: 10.3389/fimmu.2022.844401]

29 Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, Hisada Y, Imbe K, Miyoshi-Akiyama T, Suda W, Kimura M, Aoki R, Sekine K, Ohsugi M, Miki K, Osawa T, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Estudillo L, Malats N, Trebicka J, Kersting S, Langheinrich M, Bork P, Uemura N, Itoi T, Kawai T. Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study. *Gastroenterology* 2022; 163: 222-238 [PMID: 35398347 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.054]

30 Almanza-Aguilera E, Cano A, Gil-Lespinard M, Burguera N, Zamora-Ros R, Agudo A, Farràs M. Mediterranean diet and olive oil, microbiota, and obesity-related cancers. From mechanisms to prevention. *Semin Cancer Biol* 2023; 95: 103-119 [PMID: 37543179 DOI: 10.1016/j.semcancer.2023.08.001]

31 Temel HY, Kaymak Ö, Kaplan S, Bahcivanci B, Gkoutos GV, Acharjee A. Role of microbiota and microbiota-derived short-chain fatty acids in PDAC. *Cancer Med* 2023; 12: 5661-5675 [PMID: 36205023 DOI: 10.1002/cam4.5323]

32 Luu M, Riester Z, Baldrich A, Reichardt N, Yuille S, Busetti A, Klein M, Wempe A, Leister H, Raifer H, Picard F, Muhammad K, Ohl K, Romero R, Fischer F, Bauer CA, Huber M, Gress TM, Lauth M, Danhof S, Bopp T, Nerreter T, Mulder IE, Steinhoff U, Hudecek M, Visekruna A. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8(+) T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer. *Nat Commun* 2021; 12: 4077 [PMID: 34210970 DOI: 10.1038/s41467-021-24331-1]

33 Panebianco C, Villani A, Pisati F, Orsenigo F, Ulaszewska M, Latiano TP, Potenza A, Andolfo A, Terracciano F, Tripodo C, Perri F, Pazienza V. Butyrate, a postbiotic of intestinal bacteria, affects pancreatic cancer and gemcitabine response in in vitro and in vivo models. *Biomed Pharmacother* 2022; 151: 113163 [PMID: 35617803 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113163]

34 Zhu S, Yang K, Yang S, Zhang L, Xiong M, Zhang J, Chen B. A high bile acid environment promotes apoptosis and inhibits migration in pancreatic cancer. *Bioengineered* 2022; 13: 6719-6728 [PMID: 35245979 DOI: 10.1080/21655979.2022.2045823]

35 Malhotra P, Palanisamy R, Caparros-Martin JA, Falasca M. Bile

Acids and Microbiota Interplay in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15 [PMID: 37509236 DOI: 10.3390/cancers15143573]
36 Hezaveh K, Shinde RS, Klötgen A, Halaby MJ, Lamorte S, Ciudad MT, Quevedo R, Neufeld L, Liu ZQ, Jin R, Grünwald BT, Foerster EG, Chaharlangi D, Guo M, Makhijani P, Zhang X, Pugh TJ, Pinto DM, Co IL, McGuigan AP, Jang GH, Khokha R, Ohashi PS, O'Kane GM, Gallinger S, Navarre WW, Maughan H, Philpott DJ, Brooks DG, McGaha TL. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity. *Immunity* 2022; 55: 324-340.e8 [PMID: 35139353 DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.006]
37 Irajizad E, Kenney A, Tang T, Vykoukal J, Wu R, Murage E, Dennison JB, Sans M, Long JP, Loftus M, Chabot JA, Kluger MD, Kastrinos F, Brais L, Babic A, Jajoo K, Lee LS, Clancy TE, Ng K, Bullock A, Genkinger JM, Maitra A, Do KA, Yu B, Wolpin BM, Hanash S, Fahrmann JF. A blood-based metabolomic signature predictive of risk for pancreatic cancer. *Cell Rep Med* 2023; 4: 101194 [PMID: 37729870 DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101194]
38 Correction: The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov* 2020; 10: 1988 [PMID: 33262184 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1573]
39 Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, Rotter-Maskowitz A, Weiser R, Mallel G, Gigi E, Meltser A, Douglas GM, Kamer I, Gopalakrishnan V, Dadosh T, Levin-Zaidman S, Avnet S, Atlan T, Cooper ZA, Arora R, Cogdill AP, Khan MAW, Ologun G, Bussi Y, Weinberger A, Lotan-Pompan M, Golani O, Perry G, Rokah M, Bahar-Shany K, Rozeman EA, Blank CU, Ronai A, Shaoul R, Amit A, Dorfman T, Kremer R, Cohen ZR, Harnof S, Siegal T, Yehuda-Shnaidman E, Gal-Yam EN, Shapira H, Baldini N, Langille MGI, Ben-Nun A, Kaufman B, Nissan A, Golan T, Dadiani M, Levanon K, Bar J, Yust-Katz S, Barshack I, Peeper DS, Raz DJ, Segal E, Wargo JA, Sandbank J, Shental N, Straussman R. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020; 368: 973-980 [PMID: 32467386 DOI: 10.1126/science.aay9189]
40 Yang X, Guo Y, Chen C, Shao B, Zhao L, Zhou Q, Liu J, Wang G, Yuan W, Sun Z. Interaction between intestinal microbiota and tumour immunity in the tumour microenvironment. *Immunology* 2021; 164: 476-493 [PMID: 34322877 DOI: 10.1111/imm.13397]
41 Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12: 31-46 [PMID: 35022204 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059]
42 Liu X, Tang R, Xu J, Tan Z, Liang C, Meng Q, Lei Y, Hua J, Zhang Y, Liu J, Zhang B, Wang W, Yu X, Shi S. CRIP1 fosters MDSC trafficking and resets tumour microenvironment via facilitating NF-κB/p65 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2023; 72: 2329-2343 [PMID: 37541772 DOI: 10.1136/gutjnl-2022-329349]
43 Simnica D, Kobold S. Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 573 [PMID: 35947720 DOI: 10.1056/NEJMc2208623]
44 Hayashi M, Ikenaga N, Nakata K, Luo H, Zhong P, Date S, Oyama K, Higashijima N, Kubo A, Iwamoto C, Torata N, Abe T, Yamada Y, Ohuchida K, Oda Y, Nakamura M. Intratumor Fusobacterium nucleatum promotes the progression of pancreatic cancer via the CXCL1-CXCR2 axis. *Cancer Sci* 2023; 114: 3666-3678 [PMID: 37438965 DOI: 10.1111/cas.15901]
45 Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. Pancreatic cancer: Advances and challenges. *Cell* 2023; 186: 1729-1754 [PMID: 37059070 DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.014]
46 Bangolo AI, Trivedi C, Jani I, Pender S, Khalid H, Alqinai B, Intisar A, Randhawa K, Moore J, De Deugd N, Faisal S, Suresh SB, Gopani P, Nagesh VK, Proverbs-Singh T, Weissman S. Impact of gut microbiome in the development and treatment of pancreatic cancer: Newer insights. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 3984-3998 [PMID: 37476590 DOI: 10.3748/wjg.v29.i25.3984]
47 Pandya G, Kirtonia A, Singh A, Goel A, Mohan CD, Rangappa KS, Pandey AK, Kapoor S, Tandon S, Sethi G, Garg M. A comprehensive review of the multifaceted role of the microbiota in human pancreatic carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2022; 86: 682-692 [PMID: 34051351 DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.05.027]
48 Bai L, Yan X, Lv J, Qi P, Song X, Zhang L. Intestinal Flora in Chemotherapy Resistance of Biliary Pancreatic Cancer. *Biology (Basel)* 2023; 12 [PMID: 37627035 DOI: 10.3390/biology12081151]
49 Tintelnot J, Xu Y, Lesker TR, Schönlein M, Konczalla L, Giannou AD, Pelczar P, Kylies D, Puelles VG, Bielecka AA, Peschka M, Cortesi F, Riecken K, Jung M, Amend L, Bröring TS, Trajkovic-Arsic M, Siveke JT, Renné T, Zhang D, Boeck S, Strowig T, Uzunoglu FG, Güngör C, Stein A, Izbicki JR, Bokemeyer C, Sinn M, Kimmelman AC, Huber S, Gagliani N. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer. *Nature* 2023; 615: 168-174 [PMID: 36813961 DOI: 10.1038/s41586-023-05728-y]
50 Takaori A, Hashimoto D, Ikeura T, Ito T, Nakamaru K, Masuda M, Nakayama S, Yamaki S, Yamamoto T, Fujimoto K, Matsuo Y, Akagawa S, Ishida M, Yamaguchi K, Imoto S, Hirota K, Uematsu S, Satoi S, Sekimoto M, Naganuma M. Impact of neoadjuvant therapy on gut microbiome in patients with resectable/borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology* 2023; 23: 367-376 [PMID: 37088586 DOI: 10.1016/j.pan.2023.04.001]
51 Lu X, Wang Y, Luo Y, Yu B. Influence of different regimens of volumetric therapy on perioperative intestinal flora in the surgical patients with pancreas tumor, a randomized controlled trial study. *BMC Anesthesiol* 2022; 22: 162 [PMID: 35614395 DOI: 10.1186/s12871-022-01693-7]
52 Mirji G, Worth A, Bhat SA, El Sayed M, Kannan T, Goldman AR, Tang HY, Liu Q, Auslander N, Dang CV, Abdel-Mohsen M, Kossenkov A, Stanger BZ, Shinde RS. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer. *Sci Immunol* 2022; 7: eabn0704 [PMID: 36083892 DOI: 10.1126/sciimmunol.abn0704]
53 Zhang J, Wu K, Shi C, Li G. Cancer Immunotherapy: Fecal Microbiota Transplantation Brings Light. *Curr Treat Options Oncol* 2022; 23: 1777-1792 [PMID: 36279081 DOI: 10.1007/s11864-022-01027-2]
54 Xu H, Cao C, Ren Y, Weng S, Liu L, Guo C, Wang L, Han X, Ren J, Liu Z. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: Implications for microbiome modulation in cancer treatment. *Front Immunol* 2022; 13: 949490 [PMID: 36177041 DOI: 10.3389/fimmu.2022.949490]
55 Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, Adler K, Dick-Necula D, Raskin S, Bloch N, Rotin D, Anafi L, Avivi C, Melnichenko J, Steinberg-Silman Y, Mamtani R, Harati H, Asher N, Shapira-Frommer R, Brosh-Nissimov T, Eshet Y, Ben-Simon S, Ziv O, Khan MAW, Amit M, Ajami NJ, Barshack I, Schachter J, Wargo JA, Koren O, Markel G, Boursi B. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371: 602-609 [PMID: 33303685 DOI: 10.1126/science.abb5920]
56 Attebury H, Daley D. The Gut Microbiome and Pancreatic Cancer Development and Treatment. *Cancer J* 2023; 29: 49-56 [PMID: 36957973 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000647]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月28日; 31(24): 1007-1013

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1007

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

MSS型mCRC的免疫治疗策略及中医药研究探索

江雨静, 郭乃婷, 夏雪萍, 季 漪, 霍介格

江雨静, 郭乃婷, 夏雪萍, 南京中医药大学第三临床医学院 江苏省南京市 210028

季漪, 霍介格, 南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省南京市 210028

江雨静, 硕士研究生, 研究方向为中医内科学肿瘤临床.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82004288; 国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作, 国中医药人教[2022]76号; 江苏省卫健委医学科研重点项目, No. ZD2022020; 江苏省中医消化肿瘤临床医学创新中心, 苏中医科教[2021]6号.

作者贡献分布: 本综述由江雨静撰写; 霍介格指导; 文献收集由江雨静、郭乃婷、夏雪萍及季漪共同完成; 霍介格审校.

通讯作者: 霍介格, 医学博士, 主任中医师, 210028, 江苏省南京市栖霞区迈皋桥红山路十字街100号, 南京中医药大学附属中西医结合医院. huojiege@jsatcm.com

收稿日期: 2023-10-30
修回日期: 2023-11-24
接受日期: 2023-12-20
在线出版日期: 2023-12-28

Immunotherapy strategies and traditional Chinese medicine treatment for microsatellite stable metastatic colorectal cancer

Yu-Jing Jiang, Nai-Ting Guo, Xue-Ping Xia, Yi Ji, Jie-Ge Huo

Yu-Jing Jiang, Nai-Ting Guo, Xue-Ping Xia, The Third Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Yi Ji, Jie-Ge Huo, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82004288; State Administration of Traditional Chinese Medicine Seventh Batch of National Traditional Chinese Medicine Experts Academic Experience Inheritance Work, Guo Zhong Yi Yao Ren Jiao No. [2022]76; Key Project of Medical Research of Jiangsu Provincial Health Commission, No. ZD2022020; Jiangsu TCM Digestive Tumor Clinical Medicine Innovation Center, Su Zhong Yi Ke Jiao No. [2021]6.

Corresponding author: Jie-Ge Huo, MD, Chief TCM Physician, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, No. 100 Hongshan Road Cross Street, Maigaoqiao, Qixia District, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. huojiege@jsatcm.com.

Received: 2023-10-30
Revised: 2023-11-24
Accepted: 2023-12-20
Published online: 2023-12-28

Abstract

The incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) have increased year by year. In addition to traditional radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapy, immunotherapy also brings hope to more patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). However, these treatments are limited to patients with high microsatellite instability, and about 95% of mCRC patients with microsatellite stability (MSS) can not benefit from them. How to enhance the response of MSS mCRC patients to immunotherapy is the focus of current research. In recent years, it has been found that immunotherapy strategies are expected to improve the clinical efficacy for such patients, and the research reports of TCM combined with immunotherapy are increasing day by day. Therefore, this article aims to review the immunotherapy and traditional Chinese medicine treatment for MSS colorectal cancer.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Microsatellite stable; Immunotherapy; Traditional Chinese medicine

Citation: Jiang YJ, Guo NT, Xia XP, Ji Y, Huo JG. Immunotherapy strategies and traditional Chinese medicine treatment for microsatellite stable metastatic colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(24): 1007-1013

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1007.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1007

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率和死亡率逐年上升, 除传统的放疗、化疗、靶向治疗模式外, 免疫治疗也为更多转移性结直肠癌患者带来希望, 但这仅限于对高微卫星不稳定型的患者, 对约占95%的微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)型的转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者尚不能从中获益, 如何增强MSS型mCRC患者对免疫治疗的应答是当前研究的热点. 近年来研究发现免疫治疗的联合策略有望改善此类患者的临床疗效, 中医药联合免疫治疗的研究报道日趋增多. 因此, 本文旨在对MSS型结直肠癌的免疫治疗和中医药研究进行综述.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 微卫星稳定; 免疫治疗; 中医药

核心提要: 微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)型转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)对单一免疫检查点抑制剂基本无效, 通过联合免疫治疗或探索新的疗效预测标志物有可能提高MSS型mCRC的临床疗效. 本文旨在对MSS型结直肠癌的免疫治疗和中医药研究进行综述.

文献来源: 江雨静, 郭乃婷, 夏雪萍, 季漪, 霍介格. MSS型mCRC的免疫治疗策略及中医药研究探索. 世界华人消化杂志 2023; 31(24): 1007-1013
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1007.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1007

0 引言

全球结直肠癌发病呈上升趋势. 2020年约4.20%的癌症相关死亡是由结直肠癌引起的[1]. 目前, 我国CRC的防控形势也不容乐观, 发病人数和死亡人数均呈增长趋势[2], 且发病率和死亡率高于全球平均水平[3].

尽管手术、化疗、放疗和分子靶向治疗等常规治疗发展迅速, 但mCRC总体疗效并不乐观, 平均中位生存时间仅30 mo左右[4]. 近年来, 以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为主的肿瘤免疫治疗给mCRC带来新希望. 遗憾的是, 占绝大多数(约95%)的DNA错配修复正常/微卫星稳定(pMMR/MSS)型CRC患者并不能从中获益[5], 故被称为“冷肿瘤”. 因此, 如何提高MSS型mCRC中免疫应答, 从而改善其临床预后已经成为临床的难点、热点问题.

1 免疫治疗

免疫治疗是通过肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)在肿瘤微环境(tumor mircroenvirment, TME)中起免疫调节作用, 从而影响肿瘤进展, 与肿瘤细胞的免疫逃逸密切相关. 其目标是启动宿主免疫系统, 以提供针对恶性肿瘤的被动或主动免疫. 免疫疗法旨在增强自身免疫系统以清除恶性细胞, 对多种癌症类型免疫治疗显示出持续的临床反应[6-8]. 特别是近年来, 包括程序性死亡受体1(programmed death receptor1, PD-1)/细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)抑制剂的ICI联合治疗在临床研究中初步展现了较好的疗效和安全性[9-11], 开启了肿瘤治疗的新时代. 但对于pMMR/MSS型CRC鲜有疗效.

MSS型CRC对PD-1/PD-L1抑制剂低响应, 除了因肿瘤抗原呈递不足而难以被免疫系统识别外, 还与TIME中的T细胞、骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、巨噬细胞等密切相关[12], 越来越多的研究发现多种治疗方法联合能够提高PD-1抑制剂在MSS型CRC中的响应率.

2 MSS型mCRC的免疫联合治疗策略

2.1 免疫治疗联合分子靶向治疗 免疫联合靶向治疗是指将免疫治疗与分子靶向治疗结合起来, 通过协同作用来增强抗肿瘤效应. 其原理是通过靶向治疗抑制肿瘤生长和转移, 同时通过免疫治疗激活机体免疫系统, 增强对肿瘤的免疫应答. 总结如表1.

2.1.1 联合抗EGFR药物: 抗表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)药物是RAS野生型mCRC患者一线治疗的标准方案, 通过抑制EGFR介导的肿瘤细胞生长, 并诱导免疫原性细胞死亡达到抗肿瘤效果. 有临床前研究显示抗EGFR治疗能引起肿瘤特异性免疫反应和免疫原性细胞凋亡, 免疫治疗联合抗EGFR治疗可能增强抗肿瘤效应[13]. 西妥昔单抗具有最高的刺激抗体依赖性细胞介导的细胞毒性的能力. 2021年公布的一项多中心、单臂的Ⅱ期临床试验讨论了阿维单抗+西妥昔单抗治疗RAS野生型mCRC患者的治疗效果, 在纳入的71例MSS型mCRC患者中, 中位总生存期(median overall survival, mOS)为11.6 mo, 中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为3.6 mo[14]. 另外, 联合西妥昔单抗及化疗一线治疗MSS RAS/BRAF野生型 mCRC的临床试验结果显示ORR为50%, 中位无进展生存期为7.2 mo[15]. 以上研究显示了免疫治疗联合抗EGFR药物的良好临床应用前景.

2.1.2 联合抗VEGF药物: 抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物主要是以VEGF为作用靶点, 通过抑制其表达而达到抑制肿瘤细胞生长和转移的作用. 2021年进行的一项临床试验对化疗和贝伐珠单抗联合或不联合atezolizumab治疗

表 1 免疫治疗联合分子靶向治疗

研究类型	入组患者	治疗方案	总缓解率	中位无进展生存期
免疫治疗+抗EGFR药物	RAS WT MSS型mCRC	阿维+西妥昔	8.50%	3.6 m
	RAS WT型mCRC	阿维+西妥昔	50%	7.2 m
免疫治疗+抗VEGF药物	MSS型mCRC	阿替利珠+贝伐珠	59%	13.1 m
免疫治疗+TKI	MSS型mCRC	纳武利尤+瑞戈非尼	33.30%	6.3 m
	MSS型mCRC	阿维+瑞戈非尼	/	3.6 m

EGFR: 抗表皮生长因子受体; VEGF: 抗血管内皮生长因子; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂.

mCRC的疗效进行了比较和评估, 结果显示在199例MSS型mCRC患者中, 联合治疗组的无进展生存期(progression-free survival, PFS)大于未联合治疗组[16], 表明免疫治疗联合抗VEGF药物能增强免疫治疗的抗肿瘤效果.

2.1.3 联合酪氨酸激酶抑制剂: 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)通过阻断酪氨酸激酶的活性, 抑制细胞增殖, 发挥抗肿瘤效应[17]. 特别是多靶点的TKI, 如瑞戈非尼、呋喹替尼等, 靶点更加广泛. 研究发现瑞戈非尼除具有抗血管生成效应, 还能够进一步抑制CSF-1通路, 通过阻断CSF-1通路影响肿瘤微环境中的M2型巨噬细胞[18], 增强了肿瘤免疫相关的吞噬作用, 从而进一步提高抗肿瘤的免疫活性, 逆转免疫治疗的耐药, 这为联合免疫的治疗带来可能. REGONIVO研究纳入了25例均接受过治疗两种化疗方案的结直肠癌患者, 予以瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗, 研究结果显示, 瑞戈非尼80 mg加纳武利尤单抗的联合治疗方案具有可控的安全性和较好的抗肿瘤活性. 在排除1例MSI-H的CRC患者后, MSS型CRC患者的ORR为33.3%, PFS约为6.3 mo[19]. REGOMUNE试验评估了瑞戈非尼联合PD-L1抑制剂avelumab治疗48例MSS型mCRC患者的疗效和安全性. 研究结果显示, 该联合治疗方案在微卫星稳定结直肠癌患者中表现出了一定的疗效, 中位无进展生存期为3.6 mo, 中位总生存期为10.8 mo. 研究表明, 与瑞戈非尼单药治疗相比, 该联合治疗方案的疗效更好[20].

2.2 联合化疗 目前结直肠癌的化疗药物以氟尿嘧啶类的氟尿嘧啶、卡培他滨, 铂类的奥沙利铂和喜树碱类的伊立替康三类药为主. 研究表明[21], 这些药物能通过影响肿瘤细胞的核酸和蛋白质结构与功能, 直接抑制肿瘤细胞增殖或诱导细胞凋亡. KEYNOTE-651研究对帕博利珠单抗同步联合标准用法的一线mFOLFOX7或二线FOLFIRI方案治疗mCRC的疗效和预后进行了长期随访, 结果显示帕博利珠单抗联合mFOLFOX7方案的ORR为58.1%, 帕博利珠单抗联合FOLFIRI方案的ORR为15.6%, 值得进一步研究.

2.3 联合放疗 放射治疗通过多种机制增加其免疫协同的作用. 一方面, 放疗引发细胞损伤以激活细胞保护机制, 通过损伤细胞内DNA和其他细胞成分以触发一系列细胞保护反应; 另一方面, 放疗可以激活临床可行的信号通路, 并通过靶向抗癌治疗来提高临床疗效[22]. VOLTAGE研究是第一个随机接受新辅助放化疗(卡培他滨+50.4 Gy)和纳武利尤单抗免疫治疗局部晚期CRC的患者的研究. 结果显示, 37例MSS型结直肠癌患者中有11例达到病理完全缓解(pathologic complete response, PCR)[23]. AVANA研究是一项关于局部晚期直肠癌术前放化疗联合avelumab的多中心 II 期研究, 显示22例(23%)患者实现了PCR且59例(61.5%)患者达到了主要病理反应. 观察到主要的病理反应. 新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)和avelumab的联合使用进一步增加了PD-L1在肿瘤细胞中的表达, 因此, NCRT和免疫检查点抑制剂的联合使用非常有价值[24].

2.4 联合双特异性抗体 双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)是指能同时特异性结合两个抗原或抗原表位的人工抗体, 通常通过细胞融合或重组DNA技术制备而成. 双特异性抗体能增强对肿瘤细胞的杀伤力, 影响肿瘤细胞的生长增殖及存活, 或增强与肿瘤细胞的特异性结合并直接杀伤肿瘤细胞.

LY6G6D是位于6号染色体主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)III类区域的白细胞抗原簇, 由于其在MSS中的高表达及其在正常组织和其他肿瘤类型中的低表达, 被鉴定为肿瘤选择性表达的CRC抗原[25-27]. 优化的LY6G6D-TDB靶向LY6G6D的膜近端表位, 并以高亲和力与CD3结合, 在体外和体内均表现出强大的抗肿瘤活性. 在小鼠异种移植肿瘤模型中, LY6G6D-TDB作为单一药物对已建立的结直肠肿瘤表现出抗肿瘤功效, 当LY6G6D-TDB与PD-1阻断剂联合使用时, 可以实现增强的疗效[28].

3 MSS型mCRC的免疫治疗预测性标志物

由于各个临床试验的样本量较小, 目前对于MSS型结直肠癌免疫治疗相关的预测潜在生物标志物或临床病理

特征尚未形成共识, 但学者们仍认为精准人群的筛选更有利于肿瘤治疗.

3.1 POLE/POLD基因突变 结直肠癌发生POLE/POLD1的突变概率约为7.37%, 且多见于MSS型结直肠癌. 研究表明, 携带POLE/POLD1基因突变的患者, 其肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)显著高于未携带者. 徐瑞华团队研究发现, POLE/POLD1基因突变是非常有潜力的免疫治疗独立标志物, 且不限癌种, 对于癌种中检测为MSS的患者群体将会有很大的应用意义[29].

3.2 TMB状态 TMB即肿瘤突变负荷, 是指肿瘤基因组中去除胚系突变后的体细胞突变数量. 有专家认为高TMB联合免疫治疗具有更好的抗肿瘤效果, 2021年的一项回顾性随访了157名高TMB患者, 结果显示单独接受化疗和单独接受免疫治疗的患者, 其PFS分别为6.75 mo和24.2 mo, 表明TMB或可作为疗效预测标志物而使用[30]. 但也有研究结果显示对于MSS型mCRC患者来说, TMB对OS的影响不如其他标志物(如BRAF)强, 其与直接治疗的相关性仍有待确定[31,32].

3.3 肿瘤转移部位 肿瘤转移是导致患者死亡的主要原因, 肝脏则是最常发生转移的器官之一[33]. 新近研究发现, 肝脏微环境中肿瘤相关的巨噬细胞诱导癌细胞和肝细胞分泌FGL1升高, 从而通过抑制T细胞的浸润以实现CRC转移[34]. 因此肝转移或许可以作为独立因素预测免疫治疗的响应情况. 有研究表明[35,36], 相较于具有其他器官转移的癌症患者, 具有肝转移的患者对于免疫治疗的应答率更低、患者生存期更短, 其机制可能与肝脏免疫微环境中巨噬细胞亚群诱导CD8T细胞凋亡或树突状细胞(dendritic cell, DC)有关.

3.4 肿瘤浸润性淋巴细胞 肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是免疫治疗过程中最重要的效应细胞类型. 在上世纪, 就有学者提出TILs可作为判断结直肠癌预后的一个独立因素, 且优于Dukes分期. 近年来, 多个团队运用现代技术如免疫组化、HE染色等对TILs进行研究, 均显示其在中期结直肠癌中的预后预测价值甚至高于TNM分期及MSI状态, 有实验表明CD8和CD45RO的高表达与Ⅱ期CRC的更佳疾病结局和更好的长期癌症特异性生存相关[37,38].

3.5 循环肿瘤DNA 循环肿瘤DNA(ctDNA)是一种由肿瘤细胞释放到血液中从而随血液全身循环的DNA, 能携带来源于肿瘤细胞相关的遗传学特征. 2022-06-04, 《新英格兰杂志》发表了一项关于结直肠癌的随机对照试验, 研究结果表明, ctRNA指导下的辅助化疗策略可以在不影响患者总体无复发生存期的前提下, 降低接近50%(从28%降低至15%)的术后辅助化疗率, 避免了相当一部分患者的无效化疗[39]. 新近研究显示, 在49例结肠癌术后患者中, 免疫评分高的患者, 其ctDNA阳性率普遍较低, 表明他们最有资格接受无化疗治疗[40].

4 中医药协同免疫治疗的探索

4.1 中医药调节免疫代谢重编程 代谢重编程被认为是恶性肿瘤的标志性特征. 在各种压力刺激之下, 代谢产物的环境随着代谢途径一起改变的现象, 被称为代谢重编程. 肿瘤细胞为满足其快速增殖的生物能量和生物合成需求, 并适应肿瘤微环境, 能量代谢模式会相应进行重编程, 主要体现在葡萄糖、脂质、氨基酸代谢的异常. 由于乳酸脱氢酶[41]、线粒体TNF受体关联蛋白[42]、转录调控因子[43]等的参与, 结直肠癌的肿瘤细胞和免疫细胞也发生了代谢途径的重编程. 王建华[44]通过复方肠泰制剂诱导结直肠癌细胞发生自噬, 从而促进肿瘤相关的巨噬细胞向M1极化以发挥抗肿瘤效果; 结果显示, 与对照组相比, 复方肠泰治疗组的小鼠质量与小鼠体积均受到明显抑制. 刘宗瑜等[45]将养正消积胶囊用于治疗结直肠癌, 结果显示结直肠癌中的NK细胞数量得到了显著提高, 明显改善了结直肠癌患者的生活质量. 多种研究表明, 中医药可以通过调控免疫代谢重编程, 改善免疫状态, 从而进一步增强抗肿瘤效果.

4.2 中医药调节肠道菌群 肠道菌群可通过多种方式使结直肠癌发生改变, 如失调菌群激活“炎-癌”转化信号通路[46]、刺激炎症因子的产生以抑制免疫微环境[47]、通过细菌来源的基因毒素影响细胞DNA[48]等. 王楠等[49]研究发现, 葛根芩连汤(GQD)能下调结肠癌模型大鼠肠道大肠埃希菌、肠球菌数量, 上调乳酸杆菌及双歧杆菌数量, 且同时Wnt/β-catenin通路蛋白表达降低, 提示GQD调控Wnt/β-catenin通路可减轻肠道炎症反应. 王布江等[50]的研究也同样验证了这一观点, 他们通过实验发现GQD能减轻大鼠结直肠癌所致的病理损伤, 调节血清脂肪酶、白细胞介素-6、细胞介素-10及肿瘤坏死因子-炎性指标, 明显降低结肠内容物中肠球菌和大肠埃希菌含量, 提高双歧杆菌和乳酸杆菌含量. Cai等[51]研究者通过实验发现参芪益肠颗粒可纠正CRC荷瘤小鼠肠道菌群的紊乱状态, 并初步探索出其抗肿瘤作用可能与调控PI3K/Akt/mTOR信号通路相关. 多种研究结果显示, 中医药可以通过调节肠道菌群起到抗肿瘤效果, 干预结直肠癌的发生发展.

4.3 中医药联合免疫检查点抑制剂 目前, 中医药联合免疫检查点抑制剂治疗结肠癌的研究相对较少, 但我们仍可以从一些肿瘤相关的研究中探寻到未来MSS型mCRC的治疗之路. 王冰冰等[52]纳入初次使用免疫检查点抑制剂治疗的中晚期恶性肿瘤患者60名, 根据是否使用中药分成中药组和对照组, 其中中药组44人, 对照组16人. 通

过受试者曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)对联合中药变量进行分析, 结果显示联合中药的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.699, 表明中医药对于免疫检查点抑制剂使用的疗效有预测价值. 2021年进行的一项研究发现大黄附子败酱汤(DFB)能抑制CCL2并保留祖细胞末端耗竭的T细胞, 通过调节适应性免疫来防止肿瘤进展[53]. 新近研究表明[54], 通关藤提取物(MTE)抑制结CRC细胞系HCT116和LoVo中TGF-β1和PD-L1的表达, 从而抑制癌细胞的免疫逃逸. 另外, 在MC38小鼠结直肠癌中发现丹参水浸泡(SMAE)通过调节Cox1/PGE2级联反应与抗PD-L2协同治疗并减弱了TAM对肿瘤的浸润, 直接证明中医药联合免疫治疗能起到更佳的抗肿瘤效果[55].

5 结论

MSS型mCRC作为一种对免疫检查点抑制剂不敏感的“冷肿瘤”, 其免疫治疗之路近年来已有所进展, 虽进程较缓慢, 但多项临床试验正在积极探索中. 目前, 相关数据的正确和准确仍需反复验证, 进行对应的早期试验, 以夯实免疫联合治疗策略的有效性. 与此同时, 加强对生物分子标志物的探索和中医药的临床和基础研究, 进一步加强转化性研究. MSS型结直肠癌免疫联合治疗之路值得期待.

6 参考文献

1 Yu Z, Bai X, Zhou R, Ruan G, Guo M, Han W, Jiang S, Yang H. Differences in the incidence and mortality of digestive cancer between Global Cancer Observatory 2020 and Global Burden of Disease 2019. *Int J Cancer* 2023 [PMID: 37750191 DOI: 10.1002/ijc.34740]

2 刘宗超, 李哲轩, 张阳. 2020全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志 2021; 7: 1-14 [DOI: 10.12151/JMCM.2021.02-01]

3 周雄, 胡明, 李子帅. 2020年全球及中国结直肠癌流行状况分析. 海军军医大学学报 2022; 43: 1356-1364 [DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220593]

4 Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 145-164 [PMID: 32133645 DOI: 10.3322/caac.21601]

5 Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413 [PMID: 28596308 DOI: 10.1126/science.aan6733]

6 Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, De Menezes JJ, Dalle S, Arance A, Grob JJ, Srivastava S, Abaskharoun M, Hamilton M, Keidel S, Simonsen KL, Sobiesk AM, Li B, Hodi FS, Long GV; RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 24-34 [PMID: 34986285 DOI: 10.1056/NEJMoa2109970]

7 Niu J, Maurice-Dror C, Lee DH, Kim DW, Nagrial A, Voskoboynik M, Chung HC, Mileham K, Vaishampayan U, Rasco D, Golan T, Bauer TM, Jimeno A, Chung V, Chartash E, Lala M, Chen Q, Healy JA, Ahn MJ. First-in-human phase 1 study of the anti-TIGIT antibody vibostolimab as monotherapy or with pembrolizumab for advanced solid tumors, including non-small-cell lung cancer(☆). *Ann Oncol* 2022; 33: 169-180 [PMID: 34800678 DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.002]

8 Kaptein P, Jacoberger-Foissac C, Dimitriadis P, Voabil P, de Bruijn M, Brokamp S, Reijers I, Versluis J, Nallan G, Triscott H, McDonald E, Tay J, Long GV, Blank CU, Thommen DS, Teng MWL. Addition of interleukin-2 overcomes resistance to neoadjuvant CTLA4 and PD1 blockade in ex vivo patient tumors. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabj9779 [PMID: 35476594 DOI: 10.1126/scitranslmed.abj9779]

9 Li Q, Han J, Yang Y, Chen Y. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13: 1070961 [PMID: 36601120 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1070961]

10 Yi M, Zheng X, Niu M, Zhu S, Ge H, Wu K. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer* 2022; 21: 28 [PMID: 35062949 DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2]

11 Yang Z, Wu G, Zhang X, Gao J, Meng C, Liu Y, Wei Q, Sun L, Wei P, Bai Z, Yao H, Zhang Z. Current progress and future perspectives of neoadjuvant anti-PD-1/PD-L1 therapy for colorectal cancer. *Front Immunol* 2022; 13: 1001444 [PMID: 36159842 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1001444]

12 Ghiringhelli F, Fumet JD. Is There a Place for Immunotherapy for Metastatic Microsatellite Stable Colorectal Cancer? *Front Immunol* 2019; 10: 1816 [PMID: 31447840 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01816]

13 Wang L, Wei Y, Fang W, Lu C, Chen J, Cui G, Diao H. Cetuximab Enhanced the Cytotoxic Activity of Immune Cells during Treatment of Colorectal Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 1038-1050 [PMID: 29179214 DOI: 10.1159/000485404]

14 Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, Troiani T, Napolitano S, Pietrantonio F, Ciardiello D, Terminiello M, Borrelli C, Vitiello PP, De Braud F, Morano F, Avallone A, Normanno N, Nappi A, Maiello E, Latiano T, Falcone A, Cremolini C, Rossini D, Santabarbara G, Pinto C, Santini D, Cardone C, Zanaletti N, Di Liello A, Renato D, Esposito L, Marrone F, Ciardiello F. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 1529-1535 [PMID: 34382998 DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2915]

15 Napolitano S, Martini G, Ciardiello D, Di Maio M, Normanno N, Avallone A, Martinelli E, Maiello E, Troiani T, Ciardiello F. CAVE-2 (Cetuximab-AVElumab) mCRC: A Phase II Randomized Clinical Study of the Combination of Avelumab Plus Cetuximab as a Rechallenge Strategy in Pre-Treated RAS/BRAF Wild-Type mCRC Patients. *Front Oncol* 2022; 12: 940523 [PMID: 35832541 DOI: 10.3389/fonc.2022.940523]

16 Cremolini C, Rossini D, Antoniotti C, et al.FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) plus atezolizumab (atezo) versus FOLFOXIRI plus bev as first-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: Results of the phase II randomized AtezoTRIBE study by GONO. *Ann Oncol* 2021; 32: S1295-S1295 [DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2094]

17 Ciftciler R, Haznedaroglu IC. Tailored tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment of chronic myeloid leukemia (CML) based on current evidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 7787-7798 [PMID: 34982440 DOI: 10.26355/eurrev_202112_27625]

18 Ou DL, Chen CW, Hsu CL, Chung CH, Feng ZR, Lee BS, Cheng

AL, Yang MH, Hsu C. Regorafenib enhances antitumor immunity via inhibition of p38 kinase/Creb1/Klf4 axis in tumor-associated macrophages. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33753566 DOI: 10.1136/jitc-2020-001657]

19 Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, Yoshii T, Kotani D, Tamura H, Mikamoto Y, Hirano N, Wakabayashi M, Nomura S, Sato A, Kuwata T, Togashi Y, Nishikawa H, Shitara K. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2020; 38: 2053-2061 [PMID: 32343640 DOI: 10.1200/JCO.19.03296]

20 Cousin S, Cantarel C, Guegan JP, Gomez-Roca C, Metges JP, Adenis A, Pernot S, Bellera C, Kind M, Auzanneau C, Le Loarer F, Soubeyran I, Bessede A, Italiano A. Regorafenib-Avelumab Combination in Patients with Microsatellite Stable Colorectal Cancer (REGOMUNE): A Single-arm, Open-label, Phase II Trial. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 2139-2147 [PMID: 33495314 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3416]

21 Salas-Benito D, Pérez-Gracia JL, Ponz-Sarvisé M, Rodriguez-Ruiz ME, Martínez-Forero I, Castañón E, López-Picazo JM, Sanmamed MF, Melero I. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov* 2021; 11: 1353-1367 [PMID: 33712487 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1312]

22 Petroni G, Cantley LC, Santambrogio L, Formenti SC, Galluzzi L. Radiotherapy as a tool to elicit clinically actionable signalling pathways in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 114-131 [PMID: 34819622 DOI: 10.1038/s41571-021-00579-w]

23 Yoshino T, Bando H, Tsukada Y, Inamori K, Yuki S, Komatsu Y. Voltage: Investigator-initiated clinical trial of nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3606–3606 [DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3606]

24 Salvatore L, Bensi M, Corallo S, Bergamo F, Pellegrini I, Rasola C, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3511–3511

25 Mallya M, Campbell RD, Aguado B. Transcriptional analysis of a novel cluster of LY-6 family members in the human and mouse major histocompatibility complex: five genes with many splice forms. *Genomics* 2002; 80: 113-123 [PMID: 12079290 DOI: 10.1006/geno.2002.6794]

26 Mallya M, Campbell RD, Aguado B. Characterization of the five novel Ly-6 superfamily members encoded in the MHC, and detection of cells expressing their potential ligands. *Protein Sci* 2006; 15: 2244-2256 [PMID: 17008713 DOI: 10.1110/ps.062242606]

27 Loughner CL, Bruford EA, McAndrews MS, Delp EE, Swamynathan S, Swamynathan SK. Organization, evolution and functions of the human and mouse Ly6/uPAR family genes. *Hum Genomics* 2016; 10: 10 [PMID: 27098205 DOI: 10.1186/s40246-016-0074-2]

28 Wang P, Sun LL, Clark R, Hristopoulos M, Chiu CPC, Dillon M, Lin W, Lo AA, Chalsani S, Das Thakur M, Zimmerman Savill KM, Rougé L, Lupardus P, Piskol R, Husain B, Ellerman D, Shivva V, Leong SR, Ovacik M, Totpal K, Wu Y, Spiess C, Lee G, Leipold DD, Polson AG. Novel Anti-LY6G6D/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific Antibody for the Treatment of Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther* 2022; 21: 974-985 [PMID: 35364611 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0599]

29 Wang F, Zhao Q, Wang YN, Jin Y, He MM, Liu ZX, Xu RH. Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1504-1506 [PMID: 31415061 DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963]

30 Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbour SK, Ganesan S, Popli P, Riedlinger G, Stephenson R, de Meritens AB, Leiser A, Mayer T, Chan N, Spencer K, Girda E, Malhotra J, Chan T, Subbiah V, Groisberg R. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open* 2022; 7: 100336 [PMID: 34953399 DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100336]

31 Romero D. TMB is linked with prognosis. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 336 [PMID: 30932077 DOI: 10.1038/s41571-019-0206-4]

32 Innocenti F, Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, Mahajan S, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Blanke CD, Sanoff H, Atkins J, Polite B, Venook AP, Lenz HJ, Kabbarah O. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1217-1227 [PMID: 30865548 DOI: 10.1200/JCO.18.01798]

33 Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 449-458 [PMID: 16723991 DOI: 10.1038/nrc1886]

34 Li JJ, Wang JH, Tian T, Liu J, Zheng YQ, Mo HY, Sheng H, Chen YX, Wu QN, Han Y, Liao K, Pan YQ, Zeng ZL, Liu ZX, Yang W, Xu RH, Ju HQ. The liver microenvironment orchestrates FGL1-mediated immune escape and progression of metastatic colorectal cancer. *Nat Commun* 2023; 14: 6690 [PMID: 37872170 DOI: 10.1038/s41467-023-42332-0]

35 Yu J, Green MD, Li S, Sun Y, Journey SN, Choi JE, Rizvi SM, Qin A, Waninger JJ, Lang X, Chopra Z, El Naqa I, Zhou J, Bian Y, Jiang L, Tezel A, Skvarce J, Achar RK, Sitto M, Rosen BS, Su F, Narayanan SP, Cao X, Wei S, Szeliga W, Vatan L, Mayo C, Morgan MA, Schonewolf CA, Cuneo K, Kryczek I, Ma VT, Lao CD, Lawrence TS, Ramnath N, Wen F, Chinnaiyan AM, Cieslik M, Alva A, Zou W. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med* 2021; 27: 152-164 [PMID: 33398162 DOI: 10.1038/s41591-020-1131-x]

36 Ho WW, Gomes-Santos IL, Aoki S, Datta M, Kawaguchi K, Talele NP, Roberge S, Ren J, Liu H, Chen IX, Andersson P, Chatterjee S, Kumar AS, Amoozgar Z, Zhang Q, Huang P, Ng MR, Chauhan VP, Xu L, Duda DG, Clark JW, Pittet MJ, Fukumura D, Jain RK. Dendritic cell paucity in mismatch repair-proficient colorectal cancer liver metastases limits immune checkpoint blockade efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118 [PMID: 34725151 DOI: 10.1073/pnas.2105323118]

37 Chew A, Salama P, Robbshaw A, Klopcic B, Zeps N, Platell C, Lawrance IC. SPARC, FOXP3, CD8 and CD45 correlation with disease recurrence and long-term disease-free survival in colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e22047 [PMID: 21818290 DOI: 10.1371/journal.pone.0022047]

38 Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, Lugli A, Zlobec I, Rau TT, Berger MD, Nagtegaal ID, Vink-Börger E, Hartmann A, Geppert C, Kolwelter J, Merkel S, Grützmann R, Van den Eynde M, Jouret-Mourin A, Kartheuser A, Léonard D, Remue C, Wang JY, Bavi P, Roehrl MHA, Ohashi PS, Nguyen LT, Han S, MacGregor HL, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters BG, Masucci GV, Andersson EK, Zavadova E, Vocka M, Spacek J, Petruzelka L, Konopasek B, Dundr P, Skalova H, Nemejcova K, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Ciliberto G, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Fredriksen T, Buttard B, Angelova M, Vasaturo A, Maby P, Church SE, Angell HK, Lafontaine L, Bruni D, El Sissy C, Haicheur N, Kirilovsky A, Berger A, Lagorce C, Meyers JP, Paustian C, Feng Z, Ballesteros-Merino C, Dijkstra J, van de Water C, van Lent-van Vliet S, Knijn N, Mușină AM, Scripcariu DV, Popivanova B, Xu M, Fujita T, Hazama S, Suzuki N, Nagano H, Okuno K, Torigoe T, Sato N, Furuhata T, Takemasa I, Itoh K, Patel PS, Vora HH, Shah B, Patel JB, Rajvik KN, Pandya SJ,

Shukla SN, Wang Y, Zhang G, Kawakami Y, Marincola FM, Ascierto PA, Sargent DJ, Fox BA, Galon J. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018; 391: 2128-2139 [PMID: 29754777 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X]

39 Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, Wong R, Shapiro J, Lee M, Harris S, Khattak A, Burge M, Harris M, Lynam J, Nott L, Day F, Hayes T, McLachlan SA, Lee B, Ptak J, Silliman N, Dobbyn L, Popoli M, Hruban R, Lennon AM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Tomasetti C, Gibbs P; DYNAMIC Investigators. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 2261-2272 [PMID: 35657320 DOI: 10.1056/NEJMoa2200075]

40 Wang F, Lu S, Cao D, Qian J, Li C, Zhang R, Wang F, Wu M, Liu Y, Pan Z, Wu X, Lu Z, Ding P, Li L, Lin J, Catteau A, Galon J, Chen G. Prognostic and predictive value of Immunoscore and its correlation with ctDNA in stage II colorectal cancer. *Oncoimmunology* 2023; 12: 2161167 [PMID: 36632564 DOI: 10.1080/2162402X.2022.2161167]

41 Ždralević M, Brand A, Di Ianni L, Dettmer K, Reinders J, Singer K, Peter K, Schnell A, Bruss C, Decking SM, Koehl G, Felipe-Abrio B, Durivault J, Bayer P, Evangelista M, O'Brien T, Oefner PJ, Renner K, Pouysségur J, Kreutz M. Double genetic disruption of lactate dehydrogenases A and B is required to ablate the "Warburg effect" restricting tumor growth to oxidative metabolism. *J Biol Chem* 2018; 293: 15947-15961 [PMID: 30158244 DOI: 10.1074/jbc.RA118.004180]

42 Amoroso MR, Matassa DS, Sisinni L, Lettini G, Landriscina M, Esposito F. TRAP1 revisited: novel localizations and functions of a 'next-generation' biomarker (review). *Int J Oncol* 2014; 45: 969-977 [PMID: 24990602 DOI: 10.3892/ijo.2014.2530]

43 谢玉丹. YY1调控结肠癌细胞糖代谢重编程的作用及其分子机制研究. 重庆大学 2017

44 王建华. 复方肠泰诱导结肠癌细胞自噬促进肿瘤相关巨噬细胞极化的机制研究. 南京医科大学 2018

45 刘宗瑜, 李伟冬, 周荣耀. 养正消积胶囊联合化疗治疗大肠癌. 世界最新医学信息文摘 2016; 16: 109-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.40.081]

46 Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 195-206 [PMID: 23954158 DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012]

47 Nosho K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Igarashi H, Maruyama R, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of Fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 557-566 [PMID: 26811607 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.557]

48 Wang AH, Li M, Li CQ, Kou GJ, Zuo XL, Li YQ. Human colorectal mucosal microbiota correlates with its host niche physiology revealed by endomicroscopy. *Sci Rep* 2016; 6: 21952 [PMID: 26916597 DOI: 10.1038/srep21952]

49 王楠, 方兴刚, 廖莎. 葛根芩连汤基于Wnt/β-catenin信号通路对结肠癌模型大鼠肠道菌群作用机制研究. 辽宁中医药大学学报 2023; 25: 49-53 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2023.02.011]

50 王布江, 罗远. 葛根芩连汤对结肠癌大鼠病理损伤、炎症反应及肠道微生态的影响. 现代实用医学 2020; 32: 1185-1188+1303 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2020.10.010]

51 Cai M, Xiao Y, Lin Z, Lu J, Wang X, Rahman SU, Zhu S, Chen X, Gu J, Ma Y, Chen Z, Huo J. Disordered Gut Microbiota in Colorectal Tumor-Bearing Mice Altered Serum Metabolome Related to Fufangchangtai. *Front Pharmacol* 2022; 13: 889181 [PMID: 35694271 DOI: 10.3389/fphar.2022.889181]

52 王冰冰, 高宏, 李夏平. 中晚期恶性肿瘤患者中药联合免疫检查点抑制剂治疗的疗效相关性探析. 中医临床研究 2023; 15: 50-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2023.14.009]

53 Xu Y, Wang H, Wang T, Chen C, Sun R, Yao W, Ma Y, Zhang Q, Wu L, Zeng S, Sun X. Dahuang Fuzi Baijiang decoction restricts progenitor to terminally exhausted T cell differentiation in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2022; 113: 1739-1751 [PMID: 35238098 DOI: 10.1111/cas.15311]

54 Yi B, Zhang S, Yan S, Liu Y, Feng Z, Chu T, Liu J, Wang W, Xue J, Zhang C, Wang Y. Marsdenia tenacissima enhances immune response of tumor infiltrating T lymphocytes to colorectal cancer. *Front Immunol* 2023; 14: 1238694 [PMID: 37649480 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1238694]

55 Song M, Qian C, Zhang T, Tang Y, Zhou Y, Wei Z, Wang A, Zhong C, Zhao Y, Lu Y. Salvia mitiorrhiza Bunge aqueous extract attenuates infiltration of tumor-associated macrophages and potentiates anti-PD-L1 immunotherapy in colorectal cancer through modulating Cox2/PGE2 cascade. *J Ethnopharmacol* 2023; 316: 116735 [PMID: 37286115 DOI: 10.1016/j.jep.2023.116735]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月28日; 31(24): 1014-1021

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1014

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

乙肝病毒感染相关肝细胞癌组织中转化因子-β1/Smad2信号通路表达及其与临床病理特征、预后相关性

张 利, 郭 明

张利, 郭明, 安吉县人民医院消化内科 浙江省湖州市 313300

张利, 主治医生, 研究方向为消化病学.

作者贡献分布: 张利负责课题的设计、研究的过程、结果的分析以及文章的撰写; 郭明负责提供实验相关的设备、试剂等.

通讯作者: 郭明, 硕士, 主治医生, 313300, 浙江省安吉县天目中路, 安吉县人民医院消化内科. azrsml0451@163.com

收稿日期: 2023-11-03
修回日期: 2023-11-18
接受日期: 2023-12-20
在线出版日期: 2023-12-28

Correlation of TGF-β1 and Smad2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma

Li Zhang, Ming Guo

Li Zhang, Ming Guo, Department of Gastroenterology, Ji'an People's Hospital, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ming Guo, Master, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Ji'an People's Hospital, Tianmu Middle Road, Ji'an Country, Huzhou 313300, Zhejiang Province, China. azrsml0451@163.com

Received: 2023-11-03
Revised: 2023-11-18
Accepted: 2023-12-20
Published online: 2023-12-28

Abstract

BACKGROUND

The occurrence and development of liver cancer are affected by many classical signaling pathways, and as a result, the growth of cancer cells is either inhibited or promoted. The transforming growth factor-β1 (TGF-β1)/Smad2 signaling pathway is often involved in the development of cancer.

AIM

To investigate the expression of TGF-β1 and Smad2 in hepatocellular carcinoma tissues and its correlation with hepatitis B virus (HBV) infection.

METHODS

Sixty-five patients with hepatocellular carcinoma diagnosed by pathology after surgical resection at our hospital from February 2016 to March 2019 were selected for the study, and they were divided into 37 HBV-infected cases and 28 non-infected cases based on whether HBV infection occurred. Eight cases were lost after 3 years of follow-up, and the remaining patients with hepatocellular carcinoma were divided into two subgroups based on their survival status: 36 cases in survival group and 21 cases in death group. The expression of TGF-β1 and Smad2 in liver cancer tissues and paraneoplastic tissues was detected by protein immunoblotting (Western blot). The correlation of TGF-β1 and Smad2 protein expression with clinicopathological characteristics and survival rate was analyzed. Cox regression analysis of prognostic factors was performed.

RESULTS

The expression of TGF-β1 and Smad2 in hepatocellular carcinoma tissues of both HBV-infected and non-infected patients was higher than that in paracancerous tissues, and their expression in HBV-infected patients was higher than that of non-infected patients ($P < 0.05$). The expression of TGF-β1 and Smad2 was associated with the degree of differentiation, satellite lesions, cirrhosis, TNM stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). TGF-β1 and Smad2 expression was higher in dead patients than in survivors ($P < 0.05$). The survival rate within 3 years was lower in

patients with high TGF-β1 expression (48.28%) than in those with low expression (78.57%; P = 0.003). The survival rate within 3 years was also lower inpatients with high Smad2 expression (50.00%) than in those with low expression (77.78%; P = 0.012). TNM stage, lymph node metastasis, TGF-β1 expression, and Smad2 expression were identified to be independent risk factors for poor prognosis within 3 years (P < 0.05).

CONCLUSION

The expression levels of TGF-β1 and Smad2 in HBV-infected hepatocellular carcinoma tissues are elevated, and are associated with clinical pathological characteristics and poor prognosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus; Transforming growth factor-β1; Smad2; Prognosis

Citation: Zhang L, Guo M. Correlation of TGF-β1 and Smad2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(24): 1014-1021
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1014.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1014

摘要

背景

肝癌的发生和发展受多种经典信号通路的调控影响, 癌细胞的生长或是被抑制或是被促进. 其中, 转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/Smad2信号通路在癌细胞的发展研究中较为经典.

目的

探讨TGF-β1/Smad2信号通路在肝细胞癌组织中表达及其与乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关性.

方法

选取2016-02/2019-03本院经手术切除后病理诊断明确的肝细胞癌患者65例为研究对象, 依据是否发生HBV感染分为感染者37例、非感染者28例. 随访3年后失访8例, 根据3年内生存情况肝细胞癌患者分为生存者36例、死亡者21例. 采用蛋白免疫印迹法检测肝细胞癌组织、癌旁组织中TGF-β1、Smad2表达量. 分析HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2蛋白表达量与临床病理特征相关性, 及其与生存率相关性. Cox回归分析预后影响因素.

结果

HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于癌旁组织, 且HBV感染者高于非感染者(P<0.05); TGF-β1、Smad2表达量与分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关(P<0.05); 死亡者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于生存者(P<0.05); TGF-β1高表达者3年内生存率48.28%低于低表达者78.57%(P = 0.003); Smad2高表达者3年内生存率50.00%低于低表达者77.78%(P = 0.012); TNM分期、淋巴结转移、TGF-β1表达量、Smad2表达量为3年内预后不良的独立危险因素(P<0.05).

结论

HBV感染肝细胞癌组织中 TGF-β1、Smad2表达量升高, 且与临床病理特征、预后不良有关.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 乙肝病毒; 转化生长因子-β1; Smad2; 预后

核心提要: 肝癌组织中转化生长因子-β1、Smad2的表达能够影响患者的分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移, 并与患者的预后有着紧密的联系.

文献来源: 张利, 郭明. 乙肝病毒感染相关肝细胞癌组织中转化因子-β1/Smad2信号通路表达及其与临床病理特征、预后相关性. 世界华人消化杂志 2023; 31(24): 1014-1021
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1014.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1014

0 引言

我国肝癌发病率呈上升趋势, 其主要病理类型为肝细胞癌、混合型癌、胆管癌细胞癌, 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)占肝癌病因的90%左右, 随着医疗水平进步, 肝癌诊疗方法不断改善, 但术后5年复发率较高, 预后较差[1]. 大部分肝癌早期发病较为隐匿, 临床症状不明显, 确诊时已处于晚期, 目前肝癌治疗以手术为主, 合并HBV感染者治疗效果不佳, 病死率较高, 因而探究HBV感染相关肝癌发病机制及治疗靶点具有重要意义[2]. 转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)与受体结合调控下游Smad蛋白表达, 可调节细胞增殖、凋亡、转移等生物学行为, 研究表明炎症因子释放量增加可激活TGF-β1, 促进Smad蛋白表达, Smads根据其结构、功能不同分为受体调节性Smads(Smad1、Smad2等)、共介导Smads、抑制Smads, 该信号通路可参与多种肿瘤发生发展过程[3,4]. TGF-β1/Smads信号通路是否与HBV感染性肝细胞癌有关尚未明确, 本研究比较HBV感染、非感染肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量, 分析其与患者临床病理特征相关性, 为临床诊断、治疗HBV感染相关肝细胞癌提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-02/2019-03本院经手术切除后病理诊断明确的肝细胞癌患者65例为研究对象, 其中男43例、女22例, 年龄40-60(50.26±3.17)岁, 肿瘤直径4-7(5.10±0.35) cm. 依据是否发生HBV感染分为感染者37例、非感染者28例. 随访3年后失访8例, 依据生存情况肝细胞癌患者分为2个亚组: 生存者36例、死亡者21例. 收集肝细胞癌患者临床资料, 包括分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移. 本研究经本院伦理委员会批准, 批准号: GJ7678. 感染者、非感染者临床资料见表1, 具有可比性.

纳入标准: 符合肝细胞癌诊断标准[5], 经影像学、病理学诊断确诊; HBV感染符合《慢性乙肝型肝炎防治指南》中诊断标准[6]; 术前未进行放化疗者; 接受根治术、放化疗等治疗者; 签署知情同意书. 排除标准: 其他肝炎病毒所致肝细胞癌者; 继发性肝细胞癌者; 合并其他恶性肿瘤者; 自身免疫系统疾病者; 酒精性肝病者; 药物性肝损伤者. HBV感染程度.

1.2 方法

1.2.1 Western blot法检测癌组织中TGF-β1、Smad2蛋白表达量: 采集肝细胞癌患者空腹外周静脉血3 mL, 常规离心后分离血清, 采用荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测HBV-DNA水平, 上海新波生物公司提供检测试剂盒. 分别在肝癌组织12点、3点、6点、9点位置上, 于肝癌、癌旁组织交界处取材, 在肿瘤组织内部取材1 块, 并切取距肿瘤组织边缘>1 cm处肝组织作为癌旁组织, 肝细胞癌组织、癌旁组织中分别加入500 μL RIPA裂解液(上海联迈生物工程有限公司)提取总蛋白. 采用Western blot法检测组织中TGF-β1、Smad2蛋白表达量, 操作方法如下: 二喹啉甲酸(BCA)法(武汉博士德生物工程有限公司)检测蛋白浓度, 取上清液转移至新离心管, 加入上样缓冲液(北京百奥莱博科技有限公司), 100 ℃高温下变性10 min. 取40 μg蛋白样品经SDS-PAGE(碧云天生物技术有限公司)反应, 结束后蛋白质转移至PVDF膜(迈博瑞生物膜技术有限公司), 使用5%脱脂牛奶封闭2 h, 分别加入TGF-β1(1:1000)、Smad2(1:1000)、内参GAPDH(1:3000)一抗(美国CST公司, 目录号: 3711、5678、8884)稀释液, 4 ℃孵育24 h后弃一抗, 加入二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司, 目录号: 2306)稀释液(1:5000)后室温孵育2 h, Tis-HCl缓冲液(TBST)洗涤(上海科拉曼试剂有限公司), 增强型化学发光试剂(ECL)发光液(南京森贝伽生物科技有限公司)作用后显影, 使用Quantity One软件对蛋白条带进行定量.

1.2.2 原代培养肝癌细胞: 取HBV感染的肝癌组织标本3 g, 在含有少量PBS中使用眼科剪剪碎组织样本, 加入11 mL消化酶后放入37 ℃水浴锅内处理30 min, 使用孔径为70 μm筛网过滤细胞, 然后加入10%灭活胎牛血清5 mL, 促使胰蛋白酶失活, 以10000 r/min转速离心10 min后细胞悬浮, 将细胞接种于含有聚-L-赖氨酸的6孔板上, 加入含有10%胎牛血清的DMEM培养基培养, 培养48 h后收集肿瘤细胞. 采用脂质体转染法分别将小分子干扰RNA(siRNA)TGF-β1(简称si-TGF-β1)、TGF-β1过表达(pcDNA-TGF-β1)加入肝癌细胞中, 采用RT-qPCR法检测肝癌细胞中TGF-β1表达水平, si-TGF-β1、pcDNA-TGF-β1购自上海吉玛制药公司, RT-qPCR法检测所需试剂均购自北京天根生化公司.

1.3 观察指标 (1)比较HBV感染者、非感染者中TGF-β1、Smad2表达量与不同临床病理特征的相关性; (2)以门诊复查、电话、微信等方式随访3年, 平均随访时间(24.32±3.16) mo, 统计随访期间生存情况; (3)分析生存者、死亡者中TGF-β1、Smad2表达量, 及其与生存率相关性.

统计学处理 应用SPSS 22.0处理数据, 计量资料以(mean±SD)表示, 两组比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以n(%)表示, 采用χ^2检验; 采用Kaplan-Meier生存曲线、Log-Rank检验分析3年生存情况, P<0.05表明差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝细胞癌组织、癌旁组织中TGF-β1、Smad2表达量 HBV感染的肝细胞癌患者血清HBV-DNA水平为(2.39±0.41) IgU/mL. 与癌旁组织比较, 肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量升高(P<0.05), 见图1, 表2. HBV感染者中TGF-β1、Smad2表达量与HBV-DNA水平呈正相关(r = 0.524、0.553, P = 0.041、0.038). 肝癌细胞中TGF-β1过表达处理前后, TGF-β1 mRNA表达水平分别为1.00±0.02、3.26±0.57, 肝癌细胞中干扰TGF-β1表达处理前后, TGF-β1 mRNA表达水平分别为1.01±0.01、0.24±0.02, 表明TGF-β1表达水平变化来源于肝癌细胞自分泌.

2.2 感染者、非感染者肝细胞癌组织及癌旁组织中TGF-β1、Smad2表达量 感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于癌旁组织(P<0.05), 且感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于非感染者(P<0.05), 见图2、表3.

2.3 TGF-β1、Smad2表达量与不同临床病理特征相关性 感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量与分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关(P<0.05), 见表4.

表 1　两组临床资料比较

组别	*n*	性别		年龄(岁)	肿瘤直径(cm)	TNM分期			淋巴结转移		分化程度		卫星病灶		肝硬化	
		男	女			Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	有	无	低分化	中高分化	有	无	有	无
感染者	37	25(67.57)	12(32.43)	49.86±2.12	5.13±0.28	17(45.95)	12(32.43)	8(21.62)	7(18.92)	30(81.08)	15(40.54)	22(59.46)	24(64.86)	13(35.14)	10(27.03)	27(72.97)
非感染者	28	18(64.29)	10(35.71)	50.79±2.03	5.06±0.21	13(46.43)	10(35.71)	5(17.86)	5(17.86)	23(82.14)	11(39.29)	17(60.71)	17(60.71)	11(39.29)	8(28.57)	20(71.43)
t/χ^2		0.077		1.783	1.107	0.164			0.012		0.010		0.118		0.019	
P		0.782		0.079	0.272	0.921			0.913		0.919		0.731		0.890	

表 2　肝细胞癌组织、癌旁组织中TGF-β1、Smad2表达量(mean±SD)

组织	*n*	TGF-β1	Smad2
癌旁组织	65	0.18±0.03	0.14±0.01
肝细胞癌组织	65	0.86±0.10	0.61±0.08
t		52.511	47.000
P		<0.001	<0.001

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

表 3　HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织及癌旁组织中TGF-β1、Smad2表达量(mean±SD)

指标	感染者(*n* = 37)			非感染者(*n* = 28)		
	癌旁组织	肝细胞癌组织	*t*/*P*	癌旁组织	肝细胞癌组织	*t*/*P*
TGF-β1	0.17±0.02	0.93±0.15[ab]	30.549/0.000	0.19±0.04	0.77±0.10[a]	32.757/0.000
Smad2	0.13±0.01	0.78±0.12[ab]	32.834/0.000	0.15±0.03	0.39±0.06[a]	21.762/0.000

[a]*P*<0.05, 与癌旁组织比较; [b]*P*<0.05, 与非感染者肝细胞癌组织比较. HBV: 乙肝病毒; TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

2.4 不同预后肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量 随访3年, 失访8例. 死亡者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于生存者(*P*<0.05), 见表5.

2.5 TGF-β1、Smad2表达与肝细胞癌患者生存率关系 随访结束后根据TGF-β1表达量平均值(0.80)、Smad2表达量平均值(0.55)将肝细胞癌患者分为TGF-β1高表达29例、低表达28例; Smad2高表达30例、低表达27例. TGF-β1高表达者3年生存率48.28%(14/29)低于低表达者78.57%(22/28)(*P* = 0.003), 见图3; Smad2高表达者3年生存率50.00%(15/30)低于低表达者77.78%(21/27)(*P* = 0.012), 见图4.

2.6 Cox回归分析预后影响因素 以预后情况为因变量(生存 = 0、死亡 = 1), 以性别(男 = 1、女 = 2)、年龄(原值代入)、肿瘤直径(原值代入)、分化程度(低分化 = 1、中分化 = 2、高分化 = 3)、卫星病灶(无 = 0、有 = 1)、肝硬化(无 = 0、有 = 1)、TNM分期(Ⅰ期 = 1、Ⅱ期 = 2、Ⅲ期 = 3)、淋巴结转移(无 = 0、有 = 1)、TGF-β1表达量(原值代入)、Smad2表达量(原值代入)为自变量, Cox回归分析显示TNM分期、淋巴结转移、TGF-β1表达量、Smad2表达量为预后不良的独立危险因素(*P*<0.05), 见表6.

3 讨论

肝细胞癌发病机制与HBV感染、酒精/非酒精脂肪性肝病、肝硬化、化学致癌物质病变、多种基因、蛋白表达异常有关[7,8]. HBV感染后宿主肝细胞内HBV DNA整合、肿瘤抑制基因表达失调, 且与肿瘤反应、肝功能、免疫学指标间相互作用, 深入探究肝细胞癌发病机制可为抗HBV感染寻找潜在靶点[9,10].

TGF-β1/Smad2激活可促进细胞增殖、转移, 抑制细胞凋亡, 可能作为肿瘤靶向治疗的潜在靶点[11,12]. TGF-β1与细胞膜表面受体结合后Smad2磷酸化, 其与Smad4结合进入细胞核内可调控转录因子表达, 促进肿瘤细胞侵袭、转移, 抑制该信号通路可减弱肿瘤细胞转移能力[13]. 本研究显示肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量升高, 有无HBV感染与TGF-β1、Smad2表达量有关. TGF-β1在血细胞生成、细胞趋化、炎症反应等方面发挥重要调节作用, 其表达量升高可诱发血管内皮细胞

表 4　TGF-β1、Smad2表达量与不同临床病理特征相关性(mean ± SD)

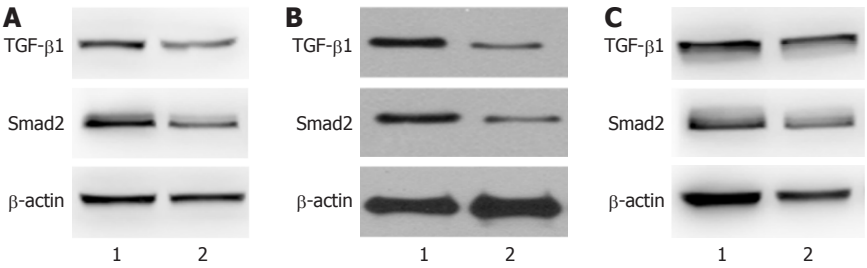
项目		n	TGF-β1				Smad2			
			感染者(n = 37)	非感染者(n = 28)	t	P	感染者(n = 37)	非感染者(n = 28)	t	P
性别	男	43	0.85 ± 0.16	0.88 ± 0.22	0.637	0.527	0.62 ± 0.11	0.60 ± 0.12	0.698	0.488
	女	22	0.88 ± 0.23	0.82 ± 0.15	1.200	0.235	0.59 ± 0.09	0.63 ± 0.10	1.691	0.096
年龄(岁)	≤50	41	0.86 ± 0.22	0.84 ± 0.20	0.377	0.707	0.63 ± 0.15	0.59 ± 0.09	1.250	0.216
	>50	24	0.85 ± 0.27	0.89 ± 0.23	0.630	0.531	0.58 ± 0.12	0.54 ± 0.10	1.428	0.158
肿瘤直径(cm)	≤5	32	0.88 ± 0.24	0.90 ± 0.19	0.363	0.718	0.60 ± 0.15	0.65 ± 0.17	1.256	0.214
	>5	33	0.84 ± 0.21	0.82 ± 0.22	0.373	0.711	0.62 ± 0.13	0.57 ± 0.15	1.437	0.156
分化程度	低分化	26	0.96 ± 0.11	0.80 ± 0.18	1.429	0.000	0.85 ± 0.13	0.51 ± 0.10	11.495	0.000
	中高分化	39	0.79 ± 0.08	0.70 ± 0.10	4.032	0.000	0.45 ± 0.09	0.38 ± 0.08	3.255	0.002
卫星病灶	有	41	1.05 ± 0.28	0.58 ± 0.11	8.393	0.000	0.71 ± 0.10	0.48 ± 0.13	8.067	0.000
	无	24	0.54 ± 0.12	0.42 ± 0.08	4.574	0.000	0.44 ± 0.08	0.33 ± 0.07	5.788	0.000
肝硬化	有	18	1.92 ± 0.39	0.53 ± 0.15	17.859	0.000	0.88 ± 0.13	0.57 ± 0.16	8.617	0.000
	无	47	0.45 ± 0.12	0.39 ± 0.11	2.068	0.043	0.51 ± 0.11	0.43 ± 0.12	2.792	0.007
TNM分期	Ⅰ期	30	0.37 ± 0.08	0.21 ± 0.04	9.693	0.000	0.44 ± 0.12	0.23 ± 0.05	8.694	0.000
	Ⅱ期	22	0.93 ± 0.20	0.74 ± 0.18	3.957	0.000	0.67 ± 0.19	0.45 ± 0.09	5.658	0.000
	Ⅲ期	13	1.87 ± 0.45	1.26 ± 0.32	6.096	0.000	0.90 ± 0.21	0.66 ± 0.18	4.846	0.000
淋巴结转移	有	12	1.88 ± 0.41	0.68 ± 0.15	14.736	0.000	1.77 ± 0.44	0.42 ± 0.13	15.698	0.000
	无	53	0.63 ± 0.17	0.50 ± 0.14	3.288	0.002	0.35 ± 0.10	0.25 ± 0.04	4.990	0.000

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.

表 5　不同预后肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量(mean ± SD)

组别	n	TGF-β1	Smad2
死亡者	21	1.29 ± 0.32	1.07 ± 0.30
生存者	36	0.51 ± 0.14	0.24 ± 0.05
t		12.741	16.317
P		<0.001	<0.001

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1014 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

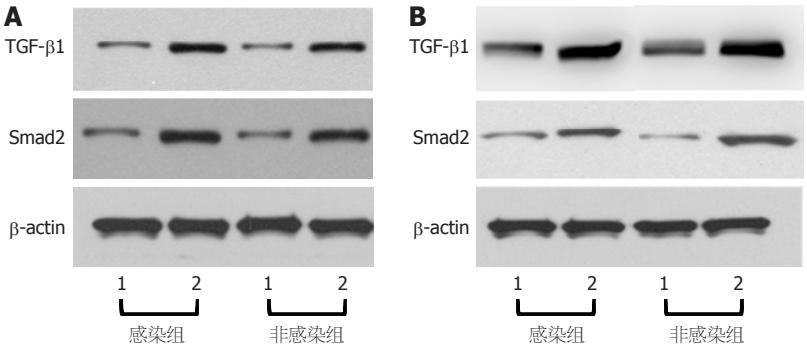
图 1　Western blot检测TGF-β1、Smad2蛋白表达. A: 男性患者; B: 女性患者; C: 男性患者. 1: 肝细胞癌组织; 2: 癌旁组织. TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2; β-Actin: β-肌动蛋白.

增生, 促进肿瘤恶化[14]. TGF-β1、Smad2表达上调可促进肝细胞癌细胞增殖、迁移、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 促使肿瘤细胞免疫逃逸、血管生成, 研究表明上游基因特异性蛋白1、丝氨酸/苏氨酸激酶39可调节TGF-β1/Smad2通路, 进而影响肝细胞癌细胞恶性生物学行为[15,16]. 由此推测TGF-β1、Smad2可能通过调节癌细胞生物学行为, 影响肝细胞癌发生发展进程. 本研究通过临床试验证实HBV感染者、非感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量与分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关,

表 6　Cox回归分析预后影响因素

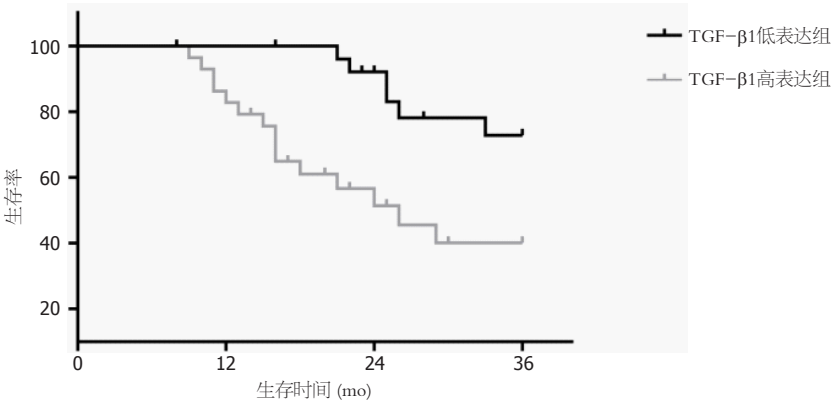
影响因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	*P*	HR	95%CI	*P*
性别	0.809	0.638-1.026	>0.05	-	-	-
年龄	0.767	0.587-1.001	>0.05	-	-	-
肿瘤直径	0.899	0.784-1.032	>0.05	-	-	-
分化程度	0.782	0.639-0.958	<0.05	-	-	-
卫星病灶	4.455	1.885-10.527	<0.05	-	-	-
肝硬化	0.947	0.886-1.013	>0.05	-	-	-
TNM分期	9.797	4.152-23.118	<0.05	6.330	2.163-18.524	<0.05
淋巴结转移	7.369	2.695-20.147	<0.05	8.253	3.021-22.547	<0.05
TGF-β1表达量	13.586	7.184-25.695	<0.05	10.153	5.132-20.085	<0.05
Smad2表达量	13.490	6.021-30.225	<0.05	10.680	5.217-21.863	<0.05

TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1014 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 2　Western blot检测TGF-β1、Smad2蛋白表达. A: 男性患者; B: 女性患者. 1: 癌旁组织; 2: 肝细胞癌组织. TGF-β1: 转化生长因子-β1; Smad2: 细胞信号转导分子2; β-Actin: β-肌动蛋白.

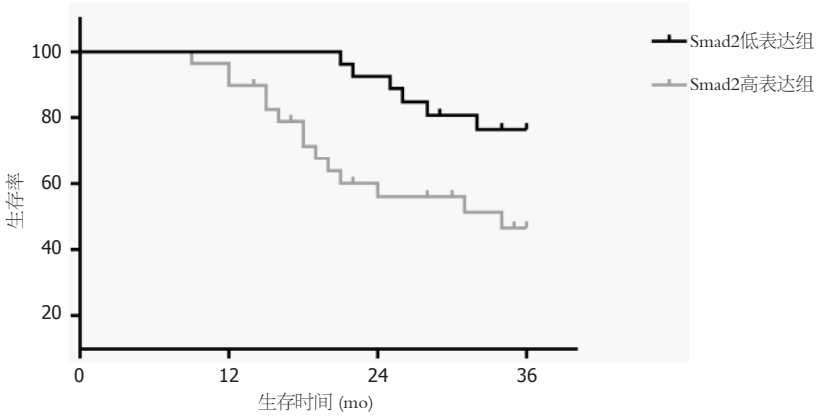


DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1014 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 3　TGF-β1不同表达者生存曲线. TGF-β1: 转化生长因子-β1.

表明TGF-β1、Smad2表达水平升高与HBV感染相关肝细胞癌发生发展密切相关.

HBV病毒不断被复制可激活TGF-β1/Smad2通路, 诱发肝细胞癌细胞发生EMT, 具有极性的上皮细胞失去极性转化成间充质细胞, 细胞迁移、侵袭能力增强, TGF-β1、Smad2可能为HBV感染相关肝细胞癌进展的关键基因. 阻断TGF-β1/Smad2通路可抑制EMT, 减弱肝细胞癌[17]、伯基特淋巴瘤[18]细胞增殖、迁移、侵袭能力. 因而探究TGF-β1/Smad2通路与肝细胞癌发生发展的关联性具有重要意义. 本研究显示HBV感染者低分



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1014 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

图 4　Smad2不同表达者生存曲线. Smad2: 细胞信号转导分子2.

化、伴有卫星病灶、伴有肝硬化、伴有淋巴结转移中TGF-β1、Smad2表达量高于非感染者, 表明TGF-β1、Smad2表达水平升高可促进HBV感染者恶性进展, 可能作为HBV感染相关肝细胞癌靶向治疗的潜在靶点. 既往研究表明趋化因子受体(chemokine receptor7, CXCR7)可增加TGF-β1分泌量, 调节肿瘤细胞增殖、迁移等生物学行为, 促使肿瘤恶性进展, 临床表现为淋巴结转移、临床分期增高等[19]. LIM和SH3结构域蛋白1(LIM and SH3 domain protein 1, LASP1)表达增加可激活TGF-β1, 沉默其表达可减弱TGF-β1诱导的肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移能力[20]. 由此推测其原因可能为HBV感染后CXCR7、LASP1表达水平升高可激活TGF-β1/Smad2通路, 增强肝细胞癌细胞增殖、转移能力, 进一步参与HBV感染相关肝细胞癌病情进展, 同时TGF-β1/Smad2通路异常还可能与HBV感染后发生的免疫耐受、病毒清除率有关. 本研究尝试性分析TGF-β1、Smad2表达量与肝细胞癌患者预后相关性, 结果发现死亡者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于生存者, 且TGF-β1、Smad2高表达者生存率低于低表达者. 既往研究表明TGF-β1激活后Smad2磷酸化, 可增强KLüppel样因子8启动子活性, 其高表达与患者预后不良有关[21]. TGF-β1、Smad2表达量升高还与较低生存率有关[22]. 结合本研究结果分析其原因可能为TGF-β1/Smad2通路活化后可促进下游分子核心2β-1, 6-乙酰氨基葡萄糖转移酶表达, 诱导细胞周期进展, 促进肿瘤恶性进展, 导致患者预后不良[23]. 同时本研究发现TNM分期、淋巴结转移、TGF-β1表达量、Smad2表达量为预后不良的独立危险因素, 提示TGF-β1、Smad2表达量可能作为评估肝细胞癌患者预后的潜在指标.

4 结论

综上所述, 肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达水平升高, 其表达量与HBV感染、分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移有关, 且HBV感染者中TGF-β1、Smad2表达量与临床病理特征相关性更为密切, 可能作为判断肝细胞癌预后的指标, 还可为肝细胞癌个体化治疗提供新方向. 但本研究仅观察TGF-β1、Smad2, 下一步需探究Smad2与其他信号分子的磷酸化水平及其磷酸化机制, 同时仍需增加HBV(+)肝癌细胞、HBV(-)肝癌细胞的体外表型验证, 并分析其内在机制.

文章亮点

实验背景

携带乙肝病毒的肝癌患者病情恶化的速度更快, 且手术后的预后效果、5年期生存率等不理想. 停留在血液学生化指标的检测手段并不能充分了解患者治疗不理想的机制.

实验动机

转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/Smad2信号通路能够肝癌细胞的增殖和分化. 但是在同时感染乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)的情况下是否会对表达有影响报道较少.

实验目标

TGF-β1/Smad2信号通路在调控癌细胞的生长发挥了重要作用, 本研究旨在探讨在乙肝病毒感染的肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2的表达情况及其与HBV的相关性.

实验方法

在临床病理学、影像学、血液学等检测手段的基础上确定研究对象, 通过分子生物学、蛋白质化学的方法对TGF-β1、Smad2的表达进行检测, 并对术后患者进行定期随访, 了解预后情况.

实验结果

与癌旁组织比较, 肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量升高. 感染者肝细胞癌组织中TGF-β1、Smad2表达量高于非感染者, 且TGF-β1、Smad2表达量与HBV-DNA水平呈正相关. 肝癌组织中TGF-β1、Smad2表达量与分化程度、卫星病灶、肝硬化、TNM分期、淋巴结转移、生存期有关.

实验结论

感染HBV的肝癌患者TGF-β1、Smad2表达量更高, 预后效果更差. TGF-β1、Smad2的表达对肝细胞癌预后情况的判断, 以及肝细胞癌个体化治疗具有一定的临床意义.

展望前景

TGF-β1、Smad2在调控肝癌病情发展中起到一定的作用, 尤其与感染HBV的肝癌患者的病情发展和预后生存有较大的相关性. 但是机制研究还需要探讨信号通路相关分子的磷酸化水平等.

5 参考文献

1 毛彦杰, 李文. 长链非编码RNA CCHE1在乙型肝炎病毒感染相关肝癌组织中的表达及其临床意义. 中国现代医学杂志 2020; 30: 43-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.009]
2 张金辉, 吴铮, 王健, 于敬昆, 李藏妥. 肝癌组织中miR-888、miR-570表达与HBV感染的相关性. 中华医院感染学杂志 2021; 31: 2571-2574 [DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203204]
3 黄亚纬, 熊莉, 窦德宇, 吕梦娟, 马玉红. 调节TGF-β1/Smad信号通路对内质网应激状态下肝细胞癌HepG2细胞凋亡的影响. 中国应用生理学杂志 2021; 37: 266-272 [DOI: 10.12047/j.cjap.6039.2021.013]
4 蔡丹磊, 黄中伟, 包玉华, 姜岱山, 王亚运. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者TGF-β1/Smads信号通路的表达. 中华医院感染学杂志 2020; 30: 3253-3257 [DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192149]
5 中国抗癌协会肝癌专业委员会; 中华医学会肝病学分会肝癌学组; 中国抗癌协会病理专业委员会; 中华医学会病理学分会消化病学组; 中华医学会外科学分会肝脏外科学组; 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会; 全国肝胆肿瘤及移植病理协作组. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版). 解放军医学杂志 2015; 40: 865-872 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.11.03]
6 中华医学会感染病学分会; 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中华肝脏病杂志 2019; 27: 938-961 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007]
7 张小芳, 刘志良, 蔡勇, 黄传生, 罗庆丰. HIF-1α、MITF、CRP、NLR在乙型肝炎病毒感染相关性肝癌中的表达及其意义. 实用癌症杂志 2021; 36: 1084-1086 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.07.010]
8 Hu Z, Zhang H, Liu W, Yin Y, Jiang J, Yan C, Wang Y, Li L. Mechanism of HBV-positive liver cancer cell exosomal miR-142-3p by inducing ferroptosis of M1 macrophages to promote liver cancer progression. *Transl Cancer Res* 2022; 11: 1173-1187 [PMID: 35706810 DOI: 10.21037/tcr-22-96]
9 Jia L, Gao Y, He Y, Hooper JD, Yang P. HBV induced hepatocellular carcinoma and related potential immunotherapy. *Pharmacol Res* 2020; 159: 104992 [PMID: 32505833 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104992]
10 Pan S, Yu Y, Wang S, Tu B, Shen Y, Qiu Q, Liu X, Su N, Zuo Y, Luan J, Zhang JY, Shi M, Meng F, Wang FS. Correlation of HBV DNA and Hepatitis B Surface Antigen Levels With Tumor Response, Liver Function and Immunological Indicators in Liver Cancer Patients With HBV Infection Undergoing PD-1 Inhibition Combinational Therapy. *Front Immunol* 2022; 13: 892618 [PMID: 35711409 DOI: 10.3389/fimmu.2022.892618]
11 牛永莉, 贾晓波, 王艳. 芒柄花素调控miR-19b-3p/TGF-β/Smad2信号通路影响卵巢癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡. 沈阳药科大学学报 2021; 38: 1068-1075 [DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.1202]
12 魏旭静, 李林, 张红真, 王景, 徐静. LncRNA CCAT1通过TGF-β/Smad信号通路对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响.吉林大学学报(医学版) 2020; 46: 1016-1022 [DOI: 10.13481/j.1671-587x.20200519]
13 李瑞锋, 崔燕, 曾湘晖, 李文元, 郭清民. 桔梗皂苷D基于TGF-β/Smad通路调控上皮-间质转化对人子宫内膜癌Ishiwaka细胞迁移及侵袭的作用. 西部医学 2022; 34: 633-638 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.002]
14 谢云鹏, 柳新, 刘兵, 于淼, 呼铁民. 脑胶质瘤人巨细胞病毒感染对TGF-β/Smads信号转导通路的影响. 中华医院感染学杂志 2021; 31: 2149-2153 [DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203120]
15 Li Z, Liu H, Zhang Y, Tan H. The effect of propofol on the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through TGF-B1/Smad2 signaling pathway. *Bioengineered* 2021; 12: 4581-4592 [PMID: 34323647 DOI: 10.1080/21655979.2021.1955177]
16 Wang J, Fan Z, Li J, Yang J, Liu X, Cheng J. Transcription factor specificity protein 1-mediated Serine/threonine kinase 39 upregulation promotes the proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by activating the transforming growth factor-β1 /Smad2/3 pathway. *Bioengineered* 2021; 12: 3566-3577 [PMID: 34281492 DOI: 10.1080/21655979.2021.1947939]
17 Yang C, Xiao Y, Du Y, Xiong J, Deng L, Liang Q, Yuan J, He C, He F, Huang X. Iodine-125 Seeds Inhibit Carcinogenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells by Suppressing Epithelial-Mesenchymal Transition via TGF-β1/Smad Signaling. *Dis Markers* 2022; 2022: 9230647 [PMID: 35578690 DOI: 10.1155/2022/9230647]
18 Mao S, Jin J, Li Z, Yang W. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of Burkitt lymphoma cells through the TGF-β1 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2021; 23 [PMID: 33325535 DOI: 10.3892/mmr.2020.11785]
19 Kim N, Ryu H, Kim S, Joo M, Jeon HJ, Lee MW, Song IC, Kim MN, Kim JM, Lee HJ. CXCR7 promotes migration and invasion in head and neck squamous cell carcinoma by upregulating TGF-β1/Smad2/3 signaling. *Sci Rep* 2019; 9: 18100 [PMID: 31792315 DOI: 10.1038/s41598-019-54705-x]
20 Xue Q, Jiang H, Wang J, Wei D. LASP1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Cancer through the TGF-β1/Smad/Snail Pathway. *Can Respir J* 2021; 2021: 5277409 [PMID: 34912481 DOI: 10.1155/2021/5277409]
21 Cherukunnath A, Davargaon RS, Ashraf R, Kamdar U, Srivastava AK, Tripathi PP, Chatterjee N, Kumar S. KLF8 is activated by TGF-β1 via Smad2 and contributes to ovarian cancer progression. *J Cell Biochem* 2022; 123: 921-934 [PMID: 35293014 DOI: 10.1002/jcb.30235]
22 Lu F, Chen S, Shi W, Su X, Wu H, Liu M. GPC1 promotes the growth and migration of colorectal cancer cells through regulating the TGF-β1/SMAD2 signaling pathway. *PLoS One* 2022; 17: e0269094 [PMID: 35671267 DOI: 10.1371/journal.pone.0269094]
23 Liu J, Zhang Y, Yu C, Li J, Liu W, Luo B. Epstein-Barr Virus-Encoded Latent Membrane Protein 2A Downregulates GCNT3 via the TGF-β1/Smad-mTORC1 Signaling Axis. *J Virol* 2021; 95 [PMID: 33658337 DOI: 10.1128/JVI.02481-20]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2023年12月28日; 31(24): 1022-1028

DOI: 10.11569/wcjd.v31.i24.1022

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用

时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李 乐

时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐, 上海中医药大学附属曙光医院 上海市 200120

时艺榕, 2022年上海中医药大学硕士在读, 研究方向为中医药防治脾胃病.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81874450和81403362; 上海市中医优势病种培育建设项目, No. ZY(2018-20200-ZYBZ-03); 上海市中医诊疗模式创新试点建设项目, No. ZY(2018-20200-FWTX-6028).

作者贡献分布: 细胞自噬与自噬基因相关文献由张尔馨查阅; 细胞自噬与自噬蛋白相关文献由王珠环和李乐查阅; 其余相关文献由时艺榕查阅; 本论文写作由时艺榕和郝微微完成.

通讯作者: 郝微微, 博士, 主任医师, 200120, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院消化内科. hwwwork@163.com

收稿日期: 2023-09-27
修回日期: 2023-11-18
接受日期: 2023-11-27
在线出版日期: 2023-12-28

Role of autophagy in pathogenesis of ulcerative colitis

Yi-Rong Shi, Wei-Wei Hao, Er-Xin Zhang, Zhu-Huan Wang, Le Li

Yi-Rong Shi, Wei-Wei Hao, Er-Xin Zhang, Zhu-Huan Wang, Le Li, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874450 and No. 81403362; Project of Cultivation and Construction of Dominant Diseases of Traditional Chinese Medicine in Shanghai, No. ZY (2018-20200-ZYBZ-03); Shanghai TCM Diagnosis and Treatment Model Innovation Pilot Construction Project, No. ZY (2018-20200-FWTX-6028).

Corresponding author: Wei-Wei Hao, Professor, Doctor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 528 Zhangheng Road, Pudong New area, Shanghai 200120, China. hwwwork@163.com

Received: 2023-09-27
Revised: 2023-11-18
Accepted: 2023-11-27

Published online: 2023-12-28

Abstract

Ulcerative colitis is a chronic idiopathic inflammatory disease involving the colorectal mucosa. It is characterized by recurrent attacks, such as abdominal pain, diarrhea, mucus, and purulent stool. At present, the pathogenesis of ulcerative colitis is not fully understood. Most scholars generally believe that the pathogenesis of ulcerative colitis is affected by genetic susceptibility, environmental factors, immune system disorders, microflora and intestinal microflora disorders, and other factors. In recent years, the concept of autophagy has gradually attracted the attention of the scientific community, and more and more scholars have begun to study the pathogenesis of ulcerative colitis on the basis of autophagy theory. This review will give an overview of cellular autophagy and discuss its role in the pathogenesis of ulcerative colitis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Cell autophagy; Pathogenesis

Citation: Shi YR, Hao WW, Zhang EX, Wang ZH, Li L. Role of autophagy in pathogenesis of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2023; 31(24): 1022-1028
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1022.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1022

摘要

溃疡性结肠炎是病变累及结直肠黏膜的一种慢性特发性炎性疾病, 病情特点是反复发作, 主要临床表现为腹痛、腹泻及黏液脓血便等. 目前对溃疡性结肠炎的发病机制尚未完全明了, 多数学者普遍认为其发病受遗传易感性、环境因素、免疫系统紊乱、微生物组和肠道微菌群失调等因素的影响. 近年来, 细胞自噬的概念逐渐受到科学界的关注, 越来越多的学者在

自噬理论的基础上开始研究溃疡性结肠炎的发病机制. 本篇综述将从细胞自噬入手浅析其在溃疡性结肠炎发病机制的作用.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 细胞自噬; 发病机制

核心提要: 细胞自噬在维持肠道稳态、调节肠道微生物群与机体免疫等方面发挥重要作用, 自噬缺乏可激活一系列信号通路, 促进机体发生免疫应答和炎症反应, 导致溃疡性结肠炎的发生发展, 这可能与参与自噬的蛋白和基因异常有关.

文献来源: 时艺榕, 郝微微, 张尔馨, 王珠环, 李乐. 浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2023; 31(24): 1022-1028
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i24/1022.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i24.1022

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因和发病机制尚不十分明确的反复发作的慢性非特异性炎症性肠病, 以粘膜炎症为特征, 病变主要限于大肠黏膜与黏膜下层, 呈连续性弥漫性分布. 多从直肠开始, 逆行向近端扩展, 可累及全结肠甚至末端回肠. 临床起病多缓慢, 少数急骤偶有暴发. 病程多迁延, 呈发作与缓解期交替, 少数可持续并逐渐加重. 以反复发作的腹泻、腹痛、粘液脓血便等为临床特征[1,2].

UC的发病机制复杂, 尚未形成统一的共识. 普遍认为疾病的发作是由于扰乱粘膜屏障、改变肠道微生物群的健康平衡和异常刺激肠道免疫反应的事件触发的, 和遗传易感、环境、免疫、微生物组和肠道菌群等密切相关[3]. 现代科学家不断深入研究, 探索UC的发病机制,发现细胞自噬功能障碍与肠道异常炎症有关[4], 还会引起肠上皮细胞损伤, 调控自噬可以改善肠粘膜的功能; 而溃疡性结肠炎便是以粘膜炎症为特征, 因此细胞自噬与溃疡性结肠炎的联系值得研究. 本篇综述旨在浅析细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用, 为进一步阐释UC的发病机制提供新的思路.

1 细胞自噬概述

1.1 细胞自噬概念 自噬是指细胞内成分被输送到溶酶体室进行降解和再循环的复合分子途径. 细胞自噬是细胞组分降解与再利用的重要机制. 自噬有三种形式: 微自噬、伴侣介导的自噬和大自噬. 微自噬是溶酶体膜延伸内陷细胞内容物的降解过程. 伴侣介导的自噬需要蛋白质中的KFERQ序列进行降解, 具有这种序列的蛋白质被一种伴侣蛋白HSC70识别, 将它们带到溶酶体膜上, 被膜受体转运到溶酶体中, 并在溶酶体腔内降解[5]. 大自噬是一种选择性的大细胞自噬, 需要特殊的结构自噬体以包埋细胞内容物和靶向蛋白质. 自噬体与溶酶体融合, 并将其内容物输送到腔内降解. 其机制通常包括自噬体的生长发育、与溶酶体的融合以及最终的降解等一系列事件[6]. 在这三种类型中, 大自噬是细胞清除受损细胞器和其他相关碎片的主要或普遍的途径, 因此细胞自噬通常指的是大自噬[7]. 细胞自噬需要自噬(小)体和多种自噬相关的蛋白等参与和介导, 和自噬相关的基因亦有关系.

1.2 细胞自噬对维持肠道正常功能发挥作用 肠道的第一道防线是由单层上皮细胞赋予的, 肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)和紧密连接复合物是构成肠上皮屏障的主要组成物, IEC还建立了粘膜屏障[8,9]. 肠上皮屏障是保护肠道微生物群稳态和最小化肠道炎症反应的重要防线[10], 细胞自噬在保护上皮屏障功能方面起着一定的作用[11], 其可以通过调节细胞因子来诱导IEC程序性死亡, 限制肠道炎症[12]; 自噬调节细胞应激和保护细胞免受应激诱导的凋亡是自噬在IEC死亡中发挥作用的另一个方面[13]. 缺陷的细胞自噬可能导致IEC过度死亡, 而防止细胞死亡对维持功能性的肠上皮屏障是至关重要的[11]. 肠道对细菌毒素和病原体的防御是由紧密连接蛋白控制的[14], 自噬介导的调节紧密连接蛋白正常功能有助于维持肠道屏障作用[13]. 紧密连接蛋白的破坏会导致肠道通透性增加 , 有研究表明细胞自噬可通过诱导紧密连接蛋白降解降低肠上皮紧密连接通透性, 从而维持肠道功能[9].

细胞自噬和肠道菌群之间存在相互作用的关系, 细胞自噬功能失调与肠道菌群失调有关. 自噬通过限制侵入性病原体从肠腔向肠外部位的传播抑制其在肠道微生物群中的持久性[15]. 有实验发现自噬缺乏的小鼠肠道菌群失调, 微生物群组成改变, 多样性降低, 控制炎症反应的菌群数量减少; 粪便微生物群组成改变, 细菌总数增加, 促炎细菌群富集[16]. 覆盖在肠道上皮、由高度糖基化蛋白(粘蛋白)组成的粘液层是限制腔内微生物与上皮接触的重要物理屏障[17], 在维持宿主与肠道微生物的共生关系中起着关键作用[18]. 粘液通过杯状细胞分泌到肠腔, 而自噬可调节杯状细胞的分泌功能从而维持肠道菌群的稳态. Yeom等[19]认为: 肠道菌群中的部分有益菌可刺激细胞自噬促进杯状细胞的粘蛋白生成. 自噬和自噬相关蛋白亦可通过调节肠细胞、免疫细胞等释放一些抗菌化合物到肠腔影响肠道微生物群的组成等[20].

细胞自噬在维持肠道免疫稳态中的作用被广泛研

究. 自噬可调节天然免疫和适应性免疫细胞功能从而影响免疫应答的结果. 其可促进免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞 、巨噬细胞和树突状细胞等, 包括非典型免疫细胞,如上皮细胞、内皮细胞和间充质细胞参与固有免疫应答[21]. 亦可通过调节CD4+T细胞、CD8+T细胞、调节性T(Treg)细胞、Th17细胞等多种T细胞诱导适应性免疫应答并使之处于平衡, 保护肠道免受侵袭[13]. 细胞自噬还可通过破坏免疫突触的稳定性负向调节适应性免疫反应[22]. Sun等[23]发现细胞自噬具有介导触发和调节先天免疫和适应性免疫应答的关键功能, 如抗原提呈、细胞因子分泌和抗菌肽产生等.

正常状态下, 细胞自噬在维持肠道稳态、调节肠道微生物群与天然免疫和适应性免疫的相互作用以及宿主防御肠道病原体等方面发挥重要作用[24]. 因此, 细胞自噬功能失调可能会引起肠道稳态的失衡和功能障碍等, 从而导致肠道疾病的发生.

2 细胞自噬在溃疡性结肠炎发病机制中的作用

大量研究表明细胞自噬的缺乏与UC的发生发展有着很大的联系, 其可通过诱发肠道功能紊乱和肠道炎症导致UC的发生发展[25]. 机体氧化应激, 细胞发生自噬, 包括通过激活一系列信号通路, 引起信号转导级联反应, 分泌促炎因子, 发生免疫应答和炎症反应. 因此, 我们发现UC会出现细胞自噬功能的障碍, 与多种蛋白、基因的表达异常, 信号通路激活导致过度的免疫和炎症反应等有关. 但细胞自噬在UC的发病机制中究竟扮演怎样的角色以及发挥怎样的作用仍值得我们不断深入探索和总结.

2.1 UC和自噬体及参与自噬的蛋白之间的关系 细胞自噬离不开很多蛋白的参与和调节,其最后的过程是自噬体与溶酶体融合后, 溶酶体酶降解并回收包裹的物质[26]. 其中自噬体的形成以分层的方式涉及一组自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, ATG). ATG参与调节自噬的起始以及延伸阶段, 为一类自噬组成蛋白. 自噬相关基因微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)前体分子被蛋白酶ATG4剪去C端的5肽, 裂解形成胞浆型LC3(LC3-Ⅰ). ATG9和ATG8的募集促进了吞噬细胞膜的扩张[27], 在泛素激活酶ATG7、泛素结合酶ATG3和泛素连接酶复合物ATG5-ATG12-ATG16L作用下, LC3-Ⅰ与膜脂磷脂酰乙醇胺结合而被活化[28], 转变为膜型LC3(LC3-Ⅱ). 在吞噬细胞中插入LC3-II完成自噬体的伸长和成熟. 因此, LC3参与自噬体形成到成熟的全部过程, 是自噬过程中最重要的蛋白质分子. 同时, ATG12与ATG5的结合对于LC3脂质化和自噬体的形成也是必不可少的. LC3是自噬标志物, 通常以LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比值来判断自噬水平的高低[29,30]. 邓慧君等发现AGT7在小鼠结肠组织中的表达下降, 与临床UC患者血清中ATG7降低的检测结果一致[31,32].

此外, 泛素结合蛋白62(sequestosome 1, p62)在自噬体与溶酶体融合后赋予自噬降解的选择性[33]. p62作为自噬底物可与泛素化蛋白及LC3-Ⅱ结合, 从而参与自噬体形成, 而p62本身与异常蛋白质结合可进入溶酶体中降解. 因此p62能够反映自噬活性[34]. 自噬相关因子肌球蛋白样BCL2结合蛋白(myosin-like BCL2 interacting protein, Beclin-1)Beclin-1复合物是自噬途径中最重要的蛋白质复合物之一. ATG14可以通过正调控Beclin-1复合物促进自噬体的产生;该复合体亦可促进自噬小体膜的形成与延伸[35,36].

研究表明UC以参与自噬的蛋白LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值、Beclin-1表达增加, p62蛋白的表达减少为特征[37], 自噬相关蛋白ATG表达以降低为主. 当然, 参与自噬的蛋白不胜枚举, 最具有代表性的就是LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、Beclin-1、p62以及ATG家族. 参与自噬的蛋白表达异常会抑制细胞自噬, 从而引起UC的发生.

2.2 UC和自噬相关基因的关系 micro RNA(mi RNA)是非编码RNA中的一员, 可以从转录后水平影响蛋白的合成. mi RNA在细胞自噬发生过程的不同阶段中起到重要的作用, 可通过对下游靶基因表达的调控, 参与机体慢性炎症反应[38]. SCHAEFER等先使用寡核苷酸微阵列筛选出具有研究意义的自噬基因, 再通过qRT-PCR等分析发现mi R-21、mi R-31和mi R-142在UC患者的结肠组织、外周血、唾液中升高[39]. 曹勇等[40]发现mi R-26a的表达在UC患者组织及血清中明显升高. Xu等[41]研究表明, miR-29a可直接靶向ATG9A抑制细胞自噬, 并间接影响Beclin-1、ATG5、ATG16L1的表达, 抑制细胞自噬参与UC的调节.

此外, 与自噬相关蛋白相对应的自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)亦可调控细胞自噬, 其在UC结肠组织的表达中有所改变. Beclin-1基因是哺乳动物中第一个被确认的自噬调控基因, 它通过与磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)结合形成复合物, 主要在自噬早期阶段的形成中发挥作用[42]. 陆嘉伟[43]从GEO数据库中挖掘490个UC相关结肠标本, 采用加权相关网络分析的方法分析基因与疾病严重性的关系, 利用CIBERSORT免疫浸润分析免疫细胞谱与自噬调节基因的相关性, 结果发现促自噬的关键基因如ATG5、Beclin-1、LC3等与UC严重程度呈负相关, 而且和组织中浸润促炎细胞的浸润呈负相关; 抑制自噬的关键基因如雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、丝氨酸/苏氨酸激酶(protein kinase B, AKT)与UC的进展呈正相关. 邓慧君等[32]在实验中也发现, 葡聚

糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的UC小鼠结肠组织中自噬相关基因LC3-b、P62以及ATG7均表达下降. 为了确定ATG16L1基因多态性在UC 中的作用, Palomino-Morales等[44]研究了425名UC患者以及相匹配对照组的ATG16L1 G等位基因进行Meta分析, 表明自噬相关基因ATG16L1变异与UC的发病存在相关性.

2.3 UC中细胞自噬和炎症反应的关系 细胞自噬受上游蛋白激酶mTOR的负调控, mTOR是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由mTOR复合物1和mTOR复合物2组成. 越来越多的证据表明, mTOR复合物1的激活与多种复杂的信号通路有关, 包括下游的炎症反应[45,46]. 核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路是免疫及炎症反应的经典通路; 研究发现UC的发生与PI3K/AKT/mTOR、NF-κB等信号通路的过度激活相关[47,48]. Cosin-Roger等[45]采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导BALB/c小鼠、人结肠腺癌细胞株Caco-2和HT-29细胞发生实验性结肠炎和氧化应激, 结果显示上游Toll样受体4(toll-like receptor4, TLR4)信号通路激活mTOR并抑制自噬, 从而使mTOR依赖的自噬下游NF-κB被激活, 导致抗炎性细胞因子的产生和氧化应激. 此外, 在活动性UC患者的大肠组织中进一步证实发生了mTOR磷酸化和自噬相关蛋白的功能异常, TLR4-MYD88-MAPK信号通路和NF-κB通路参与了UC的异常调节. 体外和体内研究进一步表明在UC的发病机制中, TLR4-MYD88-MAPK信号转导和NF-κB通路与细胞依赖性自噬的调节异常有关[4,49]. Dong等[48]通过LPS诱导的UC细胞模型和DSS诱导的UC小鼠模型发现PI3K/AkT/mTOR信号通路被激活, 肠道菌群失调. 同时阻断DSS诱导的急性UC小鼠PI3K/AKT/mTOR信号通路激活, 结果促进细胞自噬, 抑制了炎性细胞因子的分泌, 肠上皮屏障功能修复,肠道菌群得到调节, 调控了Th17/Treg免疫细胞的平衡[50]. 腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是自噬调控的重要因子, 亦有实验表明可通过调控AMPK/mTOR信号通路促进UC细胞的自噬, 降低UC结肠粘膜的氧化应激[51,52]. 因此, 我们有理由认为细胞自噬的异常使mTOR相关的信号通路过度激活, 促进炎症反应, 从而导致UC的发生.

NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体是一个多分子复合体, 激活后启动促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1β和IL-18的分裂和分泌. IL-1β通过直接诱导IL-2表达和招募中性粒细胞来增强炎症级联和释放其他促炎细胞因子和趋化因子: 如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和IL-6来加速炎症; 而IL-18则促进干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)的释放, 从而促进Th1细胞的增殖, 进一步调节炎症[53,54]. UC中NLRP3上游启动信号被刺激, 激活NLRP3炎症小体相关通路, 从而发生炎症反应. 主要的信号通路有TLR4/NF-κB/NLRP3通路、mi RNAs/NLRP3通路等[55,56]. 同时, 越来越多的证据表明NLRP3炎性小体和细胞自噬途径通过相互调节联系在一起, 自噬途径被抑制可增强NLRP3炎症小体的激活[57,58]. 正常情况下, 细胞自噬可以去除NLRP3炎性小体激活因子, NLRP3炎症小体可被自噬小体吞噬和降解[58], NLRP3的降解也是通过自噬进行的[59]. 而NLRP3可以与Beclin-1相互作用调节细胞自噬; NLRP3炎症小体的信号通路也可以调节细胞自噬的过程[60]. 在大量证据的基础上推测UC的发生与细胞自噬的抑制作用, 可能与NLRP3炎症小体的信号通路被激活, 导致一系列炎症反应有关.

Slit是在免疫系统中表达的糖蛋白[61], Slit可以与环形受体Robo结合以激活Slit/Robo信号[62]. Zhou等[63]发现Slit2和Robo1特异性地表达于肠隐窝的LGR5+干细胞中, 促进LGR5+干细胞向上皮细胞分化以维持肠道的完整性. Xie研究表明[64]Slit2/Robo1信号参与调节LGR5+干细胞的自噬过程, 使促炎性细胞因子过量产生, 导致炎症反应, 从而影响UC的发生发展等.

很多信号通路通过调控细胞自噬参与了UC的过程, 发挥着重要作用. 细胞自噬的缺乏会引起一系列信号通路异常, 引发炎症反应, 从而导致UC的发生.

3 结论

UC是胃肠道难治的慢性炎症性疾病. 其特点是复发性和弥漫性黏膜炎症, 从直肠开始, 持续延伸到结肠近端[65]. 流行病学研究表明, UC的发病率和患病率在西方国家乃至一些亚洲国家都呈上升趋势, 病情迁延难愈[66]. 临床以腹痛, 腹泻, 粘液脓血便等为主要表现. 现代研究认为遗传易感性、上皮屏障破坏、肠道菌群失调等因素导致的免疫反应紊乱和炎症信号异常等是其发生发展的主要原因, 但对UC的确切病因和发病机制尚不清楚[67]. 其中, 细胞自噬逐渐进入科学家的视野, 对其研究也越来越多, 细胞自噬或将成为治疗UC新的靶点.

本篇综述介绍了细胞自噬在维持肠道稳态、调节肠道微生物群与天然免疫和适应性免疫、宿主防御肠道病原体等方面发挥重要作用, 自噬缺乏可激活一系列信号通路, 引起信号转导级联反应, 分泌促炎因子, 发生免疫应答和炎症反应, 诱发肠道功能紊乱和肠道炎症导致UC的发生发展, 这与参与自噬的蛋白和基因异常密切相关. 在探讨UC与自噬和炎症反应的关系时, 有大量证据证明UC与炎症有关, 自噬抑制会导致炎症反应, 从而推断三者之间的联系, 但细胞自噬、炎症反应和UC

的确切关系值得更深入的研究证实. 此外, Slit2/Robo1等信号通路研究不多, 有待进一步探索和验证.

当然, 细胞自噬只是UC发病机制中的一个因素, 每个个体基因的不同、所处环境的差异、生活习惯的区别等使得UC的发生发展是多个因素共同作用的综合结果. 一些研究者在参与自噬的信号通路基础上研究治疗UC药物的作用机制, 比如基于AMPK/mTOR信号通路探讨白头翁汤、黄柏碱、薯蓣皂甙等对UC的治疗效果[51,52,68], 载卡格列净壳聚糖-透明质酸微球通过调节AMPK NF-κB/NLRP3轴治疗UC或将成为一个新模式[69]. 未来在细胞自噬的基础上研发治疗UC的新药将成为一个新思路. 细胞自噬在其他领域如肿瘤、心血管、神经退行性疾病等已成为研究热点, 其在炎症性肠病发病机制中的作用也逐渐受到重视, 在不影响其他生物过程的情况下严格选择自噬途径或靶点是基于自噬的炎症性肠病治疗策略的关键. 未来, 还需进一步验证自噬作为炎症性肠病治疗靶点的适用性, 并确定其有效性和可行性.

4 参考文献

1 Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)* 2021; 21: 135-139 [PMID: 33762374 DOI: 10.7861/clinmed.2021-0080]
2 葛均波, 徐永建, 王辰. 《内科学》第九版. 人民卫生出版社 2018; 6
3 Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res* 2020; 9 [PMID: 32399194 DOI: 10.12688/f1000research.20805.1]
4 Zhou M, Xu W, Wang J, Yan J, Shi Y, Zhang C, Ge W, Wu J, Du P, Chen Y. Boosting mTOR-dependent autophagy via upstream TLR4-MyD88-MAPK signalling and downstream NF-κB pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury. *EBioMedicine* 2018; 35: 345-360 [PMID: 30170968 DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.035]
5 Gomes LR, Menck CFM, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy prevents cellular transformation by regulating MYC proteasomal degradation. *Autophagy* 2017; 13: 928-940 [PMID: 28410006 DOI: 10.1080/15548627.2017.1293767]
6 Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res* 2014; 24: 24-41 [PMID: 24366339 DOI: 10.1038/cr.2013.168]
7 Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses. *Life Sci* 2017; 188: 53-67 [PMID: 28866100 DOI: 0.1016/j.lfs.2017.08.029]
8 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
9 Ganapathy AS, Saha K, Suchanec E, Singh V, Verma A, Yochum G, Koltun W, Nighot M, Ma T, Nighot P. AP2M1 mediates autophagy-induced CLDN2 (claudin 2) degradation through endocytosis and interaction with LC3 and reduces intestinal epithelial tight junction permeability. *Autophagy* 2022; 18: 2086-2103 [PMID: 34964704 DOI: 10.1080]
10 Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 19-33 [PMID: 24326621 DOI: 10.1038/nrm3721]
11 Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy* 2020; 16: 38-51 [PMID: 31286804 DOI: 10.1080/15548627.2019.1635384]
12 Matsuzawa-Ishimoto Y, Shono Y, Gomez LE, Hubbard-Lucey VM, Cammer M, Neil J, Dewan MZ, Lieberman SR, Lazrak A, Marinis JM, Beal A, Harris PA, Bertin J, Liu C, Ding Y, van den Brink MRM, Cadwell K. Autophagy protein ATG16L1 prevents necroptosis in the intestinal epithelium. *J Exp Med* 2017; 214: 3687-3705 [PMID: 29089374 DOI: 10.1084/jem.20170558]
13 Foerster EG, Mukherjee T, Cabral-Fernandes L, Rocha JDB, Girardin SE, Philpott DJ. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier. *Autophagy* 2022; 18: 86-103 [PMID: 33906557 DOI: 10.1080/15548627.2021.1909406]
14 Nighot PK, Hu CA, Ma TY. Autophagy enhances intestinal epithelial tight junction barrier function by targeting claudin-2 protein degradation. *J Biol Chem* 2015; 290: 7234-7246 [PMID: 25616664 DOI: 10.1074/jbc.M114.597492]
15 Bretin A, Carrière J, Dalmasso G, Bergougnoux A, B'chir W, Maurin AC, Müller S, Seibold F, Barnich N, Bruhat A, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HT. Activation of the EIF2AK4-EIF2A/eIF2α-ATF4 pathway triggers autophagy response to Crohn disease-associated adherent-invasive Escherichia coli infection. *Autophagy* 2016; 12: 770-783 [PMID: 26986695 DOI: 10.1080/15548627.2016.1156823]
16 Tsuboi K, Nishitani M, Takakura A, Imai Y, Komatsu M, Kawashima H. Autophagy Protects against Colitis by the Maintenance of Normal Gut Microflora and Secretion of Mucus. *J Biol Chem* 2015; 290: 20511-20526 [PMID: 26149685 DOI: 10.1074/jbc.M114.632257]
17 Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020; 69: 2232-2243 [PMID: 32917747 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260]
18 Wu M, Wu Y, Li J, Bao Y, Guo Y, Yang W. The Dynamic Changes of Gut Microbiota in Muc2 Deficient Mice. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30231491 DOI: 10.3390/ijms19092809]
19 Yeom J, Ma S, Lim YH. Oxyresveratrol Induces Autophagy via the ER Stress Signaling Pathway, and Oxyresveratrol-Induced Autophagy Stimulates MUC2 Synthesis in Human Goblet Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32150901 DOI: 10.3390/antiox9030214]
20 Lapaquette P, Bizeau JB, Acar N, Bringer MA. Reciprocal interactions between gut microbiota and autophagy. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 8283-8301 [PMID: 35068870 DOI: 10.3748/wjg.v27.i48.8283]
21 Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1556-1565 [PMID: 23598816 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f54e]
22 Wildenberg ME, Vos AC, Wolfkamp SC, Duijvestein M, Verhaar AP, Te Velde AA, van den Brink GR, Hommes DW. Autophagy attenuates the adaptive immune response by destabilizing the immunologic synapse. *Gastroenterology* 2012; 142: 1493-503.e6 [PMID: 22370477 DOI: 0.1053/j.gastro]
23 Sun M, He C, Cong Y, Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 969-978 [PMID: 26080708 DOI: 10.1038/mi.2015.49]
24 Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 521-527 [PMID: 29686264 DOI: 10.1038/s41556-018-0092-5]
25 Kubota M, Kakimoto K, Nakagawa T, Koubayashi E, Nakazawa K, Tawa H, Hirata Y, Okada T, Kawakami K, Asai A, Hosomi S, Takeuchi T, Fukunishi S, Inoue T, Asahi M, Higuchi K. Autophagy deficiency exacerbates colitis through excessive oxidative stress and MAPK signaling pathway activation. *PLoS One* 2019; 14: e0225066 [PMID: 31703091 DOI: 10.1371/journal.pone.0225066]

26 Engedal N, Seglen PO. Autophagy of cytoplasmic bulk cargo does not require LC3. *Autophagy* 2016; 12: 439-441 [PMID: 26237084 DOI: 10.1080/15548627.2015.107660]
27 Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 759-774 [PMID: 24201109 DOI: 10.1038/nrm3696]
28 Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 107-132 [PMID: 21801009 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005]
29 郑知强. 氧化苦参碱介导细胞自噬减轻溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜氧化性损伤的作用机制研究. 中国现代应用药学 2019; 36: 2014-2019 [DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.16.006]
30 Ohnstad AE, Delgado JM, North BJ, Nasa I, Kettenbach AN, Schultz SW, Shoemaker CJ. Receptor-mediated clustering of FIP200 bypasses the role of LC3 lipidation in autophagy. *EMBO J* 2020; 39: e104948 [PMID: 33226137 DOI: 10.15252/embj.2020104948]
31 Lankarani KB, Sepehrimanesh M, Seghatoleslam SF, Hoseini SE, Ghavami S. Autophagy-related protein 7 level in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 468 [PMID: 27881025 DOI: 10.1080/00365521.2016.1259655]
32 邓慧君, 顾取良, 陈佳园, 邹一贺, 王丽京, 李卫东. 自噬相关因子在DSS诱导的溃疡性结肠炎中的作用. 广东药科大学学报 2018; 34: 233-238 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2017120501]
33 Rogov V, Dötsch V, Johansen T, Kirkin V. Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins form the molecular basis for selective autophagy. *Mol Cell* 2014; 53: 167-178 [PMID: 24462201 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.014]
34 Moscat J, Diaz-Meco MT. p62 at the crossroads of autophagy, apoptosis, and cancer. *Cell* 2009; 137: 1001-1004 [PMID: 19524504 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.023]
35 Funderburk SF, Wang QJ, Yue Z. The Beclin 1-VPS34 complex--at the crossroads of autophagy and beyond. *Trends Cell Biol* 2010; 20: 355-362 [PMID: 20356743 DOI: 10.1016/j.tcb.2010.03.002]
36 Li X, Yang KB, Chen W, Mai J, Wu XQ, Sun T, Wu RY, Jiao L, Li DD, Ji J, Zhang HL, Yu Y, Chen YH, Feng GK, Deng R, Li JD, Zhu XF. CUL3 (cullin 3)-mediated ubiquitination and degradation of BECN1 (beclin 1) inhibit autophagy and promote tumor progression. *Autophagy* 2021; 17: 4323-4340 [PMID: 33977871 DOI: 10.1080/15548627.2021.1912270]
37 Kim KH, Lee MS. Autophagy--a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 322-337 [PMID: 24663220 DOI: 10.1038/nrendo.2014.35]
38 Liguori M, Nuzziello N, Licciulli F, Consiglio A, Simone M, Viterbo RG, Creanza TM, Ancona N, Tortorella C, Margari L, Grillo G, Giordano P, Liuni S, Trojano M. Combined microRNA and mRNA expression analysis in pediatric multiple sclerosis: an integrated approach to uncover novel pathogenic mechanisms of the disease. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 66-79 [PMID: 29087462 DOI: 10.1093/hmg/ddx385]
39 Schaefer JS, Attumi T, Opekun AR, Abraham B, Hou J, Shelby H, Graham DY, Streckfus C, Klein JR. MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC Immunol* 2015; 16: 5 [PMID: 25886994 DOI: 10.1186/s12865-015-0069-0]
40 曹勇, 王东旭, 孙妍,杨俊, 张营, 郑长清. miR-26a在溃疡性结肠炎中的表达及对自噬的影响. 中国医科大学学报 2018; 47: 807-811 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2018.09.009]
41 Xu Y, Yang J, Li F, Lian G, Ouyang M. MiR-29a inhibited intestinal epithelial cells autophagy partly by decreasing ATG9A in ulcerative colitis. *Anticancer Drugs* 2018; 29: 652-659 [PMID: 29916896 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000636]
42 Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, Kim MS, Kim SH, Kim SS, Yoo NJ, Lee SH. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. *APMIS* 2007; 115: 1344-1349 [PMID: 18184403 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.00858.x]
43 陆嘉伟. 自噬相关基因mTOR介导溃疡性结肠炎炎症作用. 浙江大学 2021; 3 [DOI: 10.27461/d.cnki.gzjdx.2021.003614]
44 Palomino-Morales RJ, Oliver J, Gómez-García M, López-Nevot MA, Rodrigo L, Nieto A, Alizadeh BZ, Martín J. Association of ATG16L1 and IRGM genes polymorphisms with inflammatory bowel disease: a meta-analysis approach. *Genes Immun* 2009; 10: 356-364 [PMID: 19491842 DOI: 10.1038/gene.2009.25]
45 Cosin-Roger J, Simmen S, Melhem H, Atrott K, Frey-Wagner I, Hausmann M, de Vallière C, Spalinger MR, Spielmann P, Wenger RH, Zeitz J, Vavricka SR, Rogler G, Ruiz PA. Hypoxia ameliorates intestinal inflammation through NLRP3/mTOR downregulation and autophagy activation. *Nat Commun* 2017; 8: 98 [PMID: 28740109 DOI: 10.1038/s41467-017-00213-3]
46 Newton PT, Vuppalapati KK, Bouderlique T, Chagin AS. Pharmacological inhibition of lysosomes activates the MTORC1 signaling pathway in chondrocytes in an autophagy-independent manner. *Autophagy* 2015; 11: 1594-1607 [PMID: 26259639 DOI: 10.1080/15548627.2015.1068489]
47 赵增强. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中TLRs/NF-κB通路相关因子表达的影响. 中国药房 2017; 28: 3095-3098 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.19]
48 Dong L, Du H, Zhang M, Xu H, Pu X, Chen Q, Luo R, Hu Y, Wang Y, Tu H, Zhang J, Gao F. Anti-inflammatory effect of Rhein on ulcerative colitis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and regulating gut microbiota. *Phytother Res* 2022; 36: 2081-2094 [PMID: 35229916 DOI: 10.1002/ptr.7429]
49 Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol* 2014; 26: 54-74 [PMID: 24552665 DOI: 10.1016/j.smim.2014.01.001]
50 He H, Chen Q, Fan H, Leng XY, Zhu F, Gao F, Zhou Q, Dong Y, Yang J. Extracellular vesicles produced by bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing programmed death-ligand 1 ameliorate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats by regulating Th17/Treg cell balance through PTEN/PI3K/AKT/mTOR axis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 2243-2254 [PMID: 36044618 DOI: 10.1111/jgh.15987]
51 Su S, Wang X, Xi X, Zhu L, Chen Q, Zhang H, Qin Y, Yang B, Che N, Cao H, Zhong W, Wang B. Phellodendrine promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway and treats ulcerative colitis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 5707-5720 [PMID: 34002930 DOI: 10.1111/jcmm.16587]
52 Li H, Pang B, Nie B, Qu S, Zhang K, Xu J, Yang M, Liu J, Li S. Dioscin promotes autophagy by regulating the AMPK-mTOR pathway in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022; 44: 238-246 [PMID: 35174751 DOI: 10.1080/08923973.2022.2037632]
53 Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 148-159 [PMID: 26549800 DOI: 10.1038/cmi.2015.95]
54 Drummond RA, Swamydas M, Oikonomou V, Zhai B, Dambuza IM, Schaefer BC, Bohrer AC, Mayer-Barber KD, Lira SA, Iwakura Y, Filler SG, Brown GD, Hube B, Naglik JR, Hohl TM, Lionakis MS. CARD9(+) microglia promote antifungal immunity via IL-1β- and CXCL1-mediated neutrophil recruitment. *Nat Immunol* 2019; 20: 559-570 [PMID: 30996332 DOI: 10.1038/s41590-019-0377-2]
55 Luo M, Yan D, Sun Q, Tao J, Xu L, Sun H, Zhao H. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF-kB/NLRP3 pathway. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2994-3004 [PMID: 31709615 DOI: 10.1002/jcb.29556]
56 Qu S, Shen Y, Wang M, Wang X, Yang Y. Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* 2019; 67: 22-34 [PMID: 30530166 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.045]
57 Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science* 2010; 327: 296-300 [PMID: 20075245 DOI: 10.1126/science.1184003]
58 Shi CS, Shenderov K, Huang NN, Kabat J, Abu-Asab M, Fitzgerald KA, Sher A, Kehrl JH. Activation of autophagy by

inflammatory signals limits IL-1β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol* 2012; 13: 255-263 [PMID: 22286270 DOI: 10.1038/ni.2215]
59 Kimura T, Jain A, Choi SW, Mandell MA, Schroder K, Johansen T, Deretic V. TRIM-mediated precision autophagy targets cytoplasmic regulators of innate immunity. *J Cell Biol* 2015; 210: 973-989 [PMID: 26347139 DOI: 10.1083/jcb.201503023]
60 Jounai N, Kobiyama K, Shiina M, Ogata K, Ishii KJ, Takeshita F. NLRP4 negatively regulates autophagic processes through an association with beclin1. *J Immunol* 2011; 186: 1646-1655 [PMID: 21209283 DOI: 10.4049/jimmunol.1001654]
61 Dunwell TL, Dickinson RE, Stankovic T, Dallol A, Weston V, Austen B, Catchpoole D, Maher ER, Latif F. Frequent epigenetic inactivation of the SLIT2 gene in chronic and acute lymphocytic leukemia. *Epigenetics* 2009; 4: 265-269 [PMID: 19550140 DOI: 10.4161/epi.9137]
62 Tong M, Jun T, Nie Y, Hao J, Fan D. The Role of the Slit/Robo Signaling Pathway. *J Cancer* 2019; 10: 2694-2705 [PMID: 31258778 DOI: 10.7150/jca.31877]
63 Zhou WJ, Geng ZH, Spence JR, Geng JG. Induction of intestinal stem cells by R-spondin 1 and Slit2 augments chemoradioprotection. *Nature* 2013; 501: 107-111 [PMID: 23903657 DOI: 10.1038/nature12416]
64 Xie J, Li L, Deng S, Chen J, Gu Q, Su H, Wen L, Wang S, Lin C, Qi C, Zhang Q, Li J, He X, Li W, Wang L, Zheng L. Slit2/Robo1 Mitigates DSS-induced Ulcerative Colitis by Activating Autophagy in Intestinal Stem Cell. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1876-1887 [PMID: 32398956 DOI: 10.7150/ijbs.42331]
65 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]
66 Wei SC, Sollano J, Hui YT, Yu W, Santos Estrella PV, Llamado LJQ, Koram N. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15: 275-289 [PMID: 33107344 DOI: 10.1080/17474124.2021.1840976]
67 Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 155-165 [PMID: 30611442 DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013]
68 Pan SM, Wang CL, Hu ZF, Zhang ML, Pan ZF, Zhou RY, Wang XJ, Huang SW, Li YY, Wang Q, Luo X, Zhou L, Hou JT, Chen B. Baitouweng decoction repairs the intestinal barrier in DSS-induced colitis mice via regulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy. *J Ethnopharmacol* 2024; 318: 116888 [PMID: 37437793 DOI: 10.1016/j.jep.2023.116888]
69 Nasr M, Cavalu S, Saber S, Youssef ME, Abdelhamid AM, Elagamy HI, Kamal I, Gaafar AGA, El-Ahwany E, Amin NA, Girgis S, El-Sandarosy R, Mahmoud F, Rizk H, Mansour M, Hasaballah A, El-Rafi AA, El-Azez RA, Essam M, Mohamed D, Essam N, Mohammed OA. Canagliflozin-loaded chitosan-hyaluronic acid microspheres modulate AMPK/NF-κB/NLRP3 axis: A new paradigm in the rectal therapy of ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother* 2022; 153: 113409 [PMID: 36076534 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113409]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2023年12月28日; 31(24): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: j.l.wang@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任.

3 手稿全文中文格式

3.1 *题名* 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 *作者* 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 *单位* 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 *第一作者简介* 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 *作者贡献分布* 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 *基金资助项目* 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 *通讯作者* 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 *关键词* 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词. 必要时可采用惯用的自由词. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

3.10 *正文标题层次* 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ···; B: ···; C: ···; D: ···; E: ···; F: ···; G:···. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用[a]P<0.05或[b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则用[c]P<0.05和[d]P<0.01; 第3套为[e]P<0.05和[f]P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 *题名* 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 *作者* 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 *单位* 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 *基金资助项目* 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 *通讯作者* 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 *摘要* 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

4.7 *关键词* 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

5 手稿写作格式实例

5.1 *病例报告写作格式实例* 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 *基础研究写作格式实例* 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 *临床实践写作格式实例* 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 *临床研究写作格式实例* 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 *述评写作格式实例* 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 *文献综述写作格式实例* 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 *研究快报写作格式实例*: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.